



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΤΟΜΕΑΣ ΑΘΛΗΤΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ**

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΠΟΝΗΣΗΣ ΣΤΗ
ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΣ**

Χονκιάμης Νικόλαος

**Μεταπτυχιακή Διατριβή
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ»**

ΔΑΦΝΗ 2016

Copyright

Χυνκιάμης Νικόλαος

Σχολή Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Εθνικής Αντίστασης 41, Δάφνη 17237

ΕΓΚΡΙΣΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΤΟΜΕΑΣ ΑΘΛΗΤΙΑΤΡΙΚΗΣ & ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

Εθνικής Αντιστάσεως 41 Δάφνη 17237 Αθήνα Ελλάδα
Τηλ. 210 727 6039 Fax: 210 727 6026
e-mail: gradbio@phed.uoa.gr

ΠΡΑΚΤΙΚΟ
ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

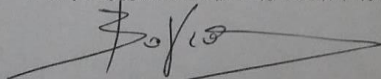
Του **Νικολάου Χυνκιάμη**

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή, που ορίστηκε από τη Γ.Σ.Ε.Σ. του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Αθηνών στη συνεδρία της 26/5/2016 για την κρίση και αξιολόγηση της μεταπτυχιακής διατριβής του κ. **Νικολάου Χυνκιάμη** με τίτλο: «*Επίδραση της διαλλειμματικής προπόνησης στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε πνευμονοπαθείς*» αποτελούμενη από τους κ. **Ι. Βογιατζή** Αναπλ. Καθηγητή του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπων), κ. **Ν. Κουλούρη** Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, κ. **Κ. Δάβο** Ερευνητή Γ' ΙΙΒΕΑΑ Ακαδημίας Αθηνών, εκλήθησαν σήμερα 24/6/2016 ημέρα Παρασκευή και ώρα 15:00 ύστερα από επίσημη έγγραφη πρόσκληση στο Αμφιθέατρο Ε. Παυλίνη του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Αθηνών, προκειμένου να κρίνουν και αξιολογήσουν την παραπάνω διατριβή.

Μετά από διεξοδική συζήτηση και ανταλλαγή απόψεων τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής κατέληξαν ότι η κρινόμενη διατριβή πληροί όλους τους όρους εκπόνησής της, είναι πρωτότυπη και προάγει την επιστημονική γνώση και ως εκ τούτου κρίνεται αποδεκτή και εγκρίνεται.

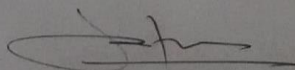
Τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής:

Ι. Βογιατζής, Αναπληρωτής Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών (επιβλέπων)



Ν. Κουλούρης, Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Κ. Δάβος, Ερευνητής Γ', Ακαδημία Αθηνών



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τη συντονιστική επιτροπή του ΠΜΣ «Βιολογία της Άσκησης» της Σχολής Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού Αθηνών, τον διευθυντή του προγράμματος, τους καθηγητές μου και την συντονιστική επιτροπή που μου παρείχαν την δυνατότητα να πραγματοποιήσω τις μεταπτυχιακές μου σπουδές. Για την διεκπεραίωση της παρούσας διατριβής με βοήθησαν και με κατεύθυναν σημαντικοί επιστήμονες της Σχολής Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, καθώς και την Ακαδημίας Αθηνών.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επιβλέποντα της παρούσης διατριβής Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ιωάννη Βογιατζή για την στήριξη του και την πολύτιμη βοήθεια του στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας, καθώς επίσης και για τη στήριξη του όλα αυτά τα χρόνια που πέρασαν από την ημέρα που αποφάσισα να συνεργαστώ μαζί του για την πραγματοποίηση της προπτυχιακής μου εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Νικόλαο Γ. Κουλούρη, διευθυντή στην Α΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική στο νοσοκομείο Σωτηρία για τις πολύτιμες συμβουλές του και την καθοδήγηση του στην πορεία των μετρήσεων μου. Επίσης, γιατί μου έδωσε την δυνατότητα να πραγματοποιήσω τις ερευνητικές και πειραματικές διεργασίες στην Α΄ Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική στο νοσοκομείο Σωτηρία.

Ευχαριστώ επιπλέον πολύ τον Ερευνητή κ. Δάβο Κωνσταντίνο, ερευνητή της Ακαδημίας Αθηνών για τις πολύτιμες συμβουλές του και την καθοδήγηση του σε όλη την πορεία των μετρήσεών μου, καθώς και για τις εύστοχες παρατηρήσεις του όσον αναφορά την εργασία μου, τις πολλές ώρες που ασχολήθηκε με την παρούσα διατριβή, αλλά και για την ηθική του υποστήριξη.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους συνεργάτες και συμφοιτητές μου Σταυρούλα Σπετσιώτη, Ζαφείρη Λούβαρη, Μαρούλα Βασιλοπούλου, Νικόλαο Αναστασόπουλο, Ιωάννη Νάση και Ελένη Κορτιάνου από το εργαστήριο, καθώς και στον Νίκο Αθανασιάδη από την Ακαδημία Αθηνών, για την πολύτιμη βοήθεια τους στην πραγματοποίηση των μετρήσεων της παρούσας εργασίας. Όπως επίσης και το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Α΄ Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του νοσοκομείου Σωτηρία.

Στις δύσκολες στιγμές είχα δίπλα μου τόσο τους γονείς μου Χαράλαμπο και Μαριάννα, την αρραβωνιαστικιά μου Ελισάβετ, καθώς και συμφοιτητές από το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών του ΣΕΦΑΑ, φίλους και γνωστούς, τους οποίους θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου.

Την παρούσα διατριβή την αφιερώνω στον αδικοχαμένο αδερφό μου Μιχάλη που έφυγε από κοντά μας πριν από 7 χρόνια.

Χυγκιάμης Νικόλαος[∞]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) παρουσιάζουν αυξημένο συμπαθητικό τόνο τόσο στην ηρεμία όσο και κατά τις καθημερινές σωματικές δραστηριότητες. Οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην αυξημένη δράση του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) στους ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν τη χρόνια φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, τη χρόνια υποξία, και τις αυξημένες ενδοθωρακικές πιέσεις ως αποτέλεσμα της δυναμικής πνευμονικής υπερδιάτασης. Μια από τις πιο σημαντικές συνέπειες της αυξημένης δράσης του ΑΝΣ είναι η εμφάνιση καρδιαγγειακών προβλημάτων όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η μείωση της ελαστικότητας των αγγείων και η δυσλειτουργία της αυτόνομης καρδιακής λειτουργίας. Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε με σκοπό να απαντήσει στο ερώτημα εάν η αναπνευστική αποκατάσταση βελτιώνει τη δράση του ΑΝΣ σε 13 ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου II-IV και πιο συγκεκριμένα εάν η διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης (100% της μέγιστης ικανότητας, για 30 λεπτά, 3 φορές την εβδομάδα, για 12 εβδομάδες) βελτιώνει τη δράση του ΑΝΣ σε συνάρτηση με τα αυξημένα επίπεδα καθημερινής σωματικής δραστηριότητας. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκε και μία ομάδα ελέγχου 8 ασθενών οι οποίοι δε συμμετείχαν σε πρόγραμμα αποκατάστασης. Η καταγραφή της δράσης του ΑΝΣ πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός Holter ρυθμού (SEER Light, Germany) για 24 ώρες σε όλους τους ασθενείς πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης. Η καθημερινή σωματική δραστηριότητα κατεγράφη πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης με

επιταχυνσιόμετρο τριών επιπέδων (Actigraph, Actilife) σε όλους τους ασθενείς. Η διαλειμματική προπόνηση βελτίωσε τις κορυφαίες τιμές έργου στο κυκλοεργόμετρο (από: 58 ± 25 watt, έως: 70 ± 28 watt) και της καρδιακής παροχής (από: 9.1 ± 2.2 λίτρα/λεπτό, έως: 10.3 ± 2.8 λίτρα/λεπτό). Η δράση του ΑΝΣ κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων δεν μεταβλήθηκε σημαντικά μετά το πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης, αφού δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή στο δείκτη διακύμανσης υψηλών και χαμηλών συχνοτήτων της καρδιακής απόκρισης (πριν: $2.1 \pm 1,6$, μετά: $2.6 \pm 1,9$). Αντίθετα το πρόγραμμα αποκατάστασης αύξησε σημαντικά την μέση ημερήσια ένταση καθημερινής σωματικής δραστηριότητας (από: 409 ± 53 VMU, έως: 506 ± 94 VMU). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα, όταν οι μεταβλητές της δράσης του ΑΝΣ εκφράστηκαν ως προς τις μεταβλητές της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας, να παρατηρηθεί σημαντική μείωση στο κλάσμα της τυπικής απόκλισης των φυσιολογικών διαστημάτων R-R / τον αριθμό των καθημερινών βημάτων (από: 0.038 ± 0.019 , έως: 0.026 ± 0.014) και στο κλάσμα των πολύ χαμηλών καρδιακών συχνοτήτων / τον αριθμό των καθημερινών βημάτων (από: 0.171 ± 0.104 , έως: 0.097 ± 0.059). Ως εκ τούτου παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση στη δράση του ΑΝΣ σε συνάρτηση με τα επίπεδα της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας, αποτελέσματα τα οποία συνάδουν με αυτά προγενέστερων μελετών σχετικά με τα οφέλη της προπόνησης στη δράση του ΑΝΣ σε ασθενείς με ΧΑΠ.

ABSTRACT

Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) have increased sympathetic tone at rest and during physical activities of daily living. The main pathophysiological mechanisms leading to increased activity of the Autonomic Nervous System (ANS) in patients with COPD include chronic inflammation, oxidative stress, chronic hypoxia, and increased intrathoracic pressure as a result of dynamic lung hyperinflation. One of the most important consequences of the increased activity of the ANS is the emergence of cardiovascular problems such as left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, arterial stiffness and dysfunction of the autonomous cardiac function. The present study was performed in order to investigate whether pulmonary rehabilitation improves the function of the ANS in 13 patients with COPD and in particular whether interval high intensity training (100% of maximum capacity, for 30 minutes, three times a week for 12 weeks) improves the function of the ANS in conjunction with increased levels of daily physical activity. The study also included a control group consisting of 8 patients who did not participate in a rehabilitation program. Recording of ANS function was performed using a Holter (SEER Light, Germany) for 24 hours in all patients before and after the rehabilitation program. Daily physical activity was recorded before and after the rehabilitation program by a triaxial accelerometer (Actigraph, Actilife) in all patients. Interval training improved peak work rate (from: 58 ± 25 watt, to: 70 ± 28 watt), peak cardiac output (from: 9.1 ± 2.2 L/min, to: 10.3 ± 2.8 L/min) and heart rate recovery at the first minute after the cardiopulmonary exercise test (from: 10 ± 5 , to: 15 ± 5 beats/min). The function of the ANS

during daily activities did not change significantly after the pulmonary rehabilitation program, since there was neither a significant change in the variation ratio of high to low frequency cardiac response (from: 2.1 ± 1.6 , to: 2.6 ± 1.9) nor in the standard deviation of normal to normal beat (from: 123 ± 16 , to: 102 ± 28), in the very low frequencies (from: 552 ± 252 , to: 425 ± 259), in the low frequencies (from: 558 ± 308 , to: 518 ± 371) and in the high frequencies (from: 540 ± 741 , to: 439 ± 601). Instead the rehabilitation program significantly increased the average intensity of daily physical activity (from: 409 ± 53 VMU, to: 506 ± 94 VMU) and the average number of steps (from: 4105 ± 2338 , to: 5811 ± 3785 steps). The program was also effective in reducing the time spent in activities of very low intensity (from: 633 ± 58 , to: 577 ± 74 minutes) and increasing the time spent in activities of low intensity (from: 201 ± 43 , to: 232 ± 38 minutes) as well as the time spent in activities of moderate intensity (from: 44 ± 11 , to: 62 ± 20 minutes). This resulted in a significant reduction of the standard deviation of normal to normal beat over the daily steps (from: 0.038 ± 0.019 , to: 0.026 ± 0.014) and the very low frequencies over the daily steps (from: 0.171 ± 0.104 , to: 0.097 ± 0.059), when the variables of autonomic nervous activity were expressed relative to the variables of daily physical activity. It is concluded that pulmonary rehabilitation induces a significant reduction in the activity of the ANS when it is expressed relative to daily levels of physical activity. These findings are consistent with those of previous studies demonstrating the benefits of exercise training on the activity of the ANS in patients with COPD patients..

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΕΞΕΤΑΣΗΣ.....	ii
ΕΚΦΡΑΣΗ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΩΝ.....	iii
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΛΛΗΝΙΚΗ.....	iv
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΑΓΓΛΙΚΗ.....	vi
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	viii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	xii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	xiv
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	xv
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	xvi
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	σελ 1
1.1. Εισαγωγή	σελ 1
1.2. Σημασία της έρευνας	σελ 2
1.3. Ορισμός και διατύπωση του ερευνητικού προβλήματος	σελ 3
1.4. Διατύπωση ερευνητικών ερωτημάτων	σελ 3
1.4.1. Ερευνητικά ερωτήματα	σελ 3
1.4.2. Μεταβλητές	σελ 3
1.4.2.1. Ανεξάρτητες μεταβλητές	σελ 3
1.4.2.2. Εξαρτημένες μεταβλητές	σελ 3
1.4.3. Ερευνητικές και στατιστικές υποθέσεις	σελ 3
1.5. Οριοθέτηση και περιορισμοί	σελ 4
1.5.1. Οριοθετήσεις	σελ 4
1.5.2. Περιορισμοί	σελ 4
1.6. Σκοπός της μελέτης	σελ 4
1.7. Διευκρίνιση όρων	σελ 4
1.8. Συντομογραφίες	σελ 5
2. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	σελ 7
2.1. Το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα και η επίδρασή του στην καρδιακή λειτουργία	σελ 7
2.2. Μέθοδοι μέτρησης της δράσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος	σελ 7
2.3. Το νευρολογικό προφίλ των ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	σελ 11

2.4. Δυναμική Πνευμονική Υπερδιάταση (ΔΠΥ)	σελ 11
2.5. Η διακύμανση του καρδιακού ρυθμού στις χρόνιες παθήσεις	σελ 12
2.5.1. Σακχαρώδης Διαβήτης και διακύμανση του καρδιακού ρυθμού	σελ 12
2.5.2. Καρδιαγγειακά νοσήματα, παράγοντες κινδύνου και διακύμανση του καρδιακού ρυθμού	σελ 13
2.6. Η επίδραση της αποκατάστασης στην δυναμική πνευμονική υπερδιάταση	σελ 14
2.7. Η επίδραση της αποκατάστασης στην διακύμανση του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με ΧΑΠ	σελ 15
2.8. ΧΑΠ και καθημερινή σωματική δραστηριότητα	σελ 17
2.9. Επίδραση της αποκατάστασης στην καθημερινή σωματική δραστηριότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ	σελ 18
2.10. Επίπεδα καθημερινής σωματικής δραστηριότητας και ΑΝΣ	σελ 19
3. ΜΕΘΟΔΟΣ	σελ 21
3.1. Η επίδραση του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης στην δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως αυτή αξιολογείται μέσω της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)	σελ 21
3.1.1. Δοκιμαζόμενοι	σελ 21
3.1.2. Όργανα μετρήσεων	σελ 21
3.1.2.1. Έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας	σελ 21
3.1.2.2. Αναπνευστικές και μεταβολικές μετρήσεις	σελ 22
3.1.2.3. Αξιολόγηση της υπερδιάτασης κατά τη διάρκεια της ηρεμίας και της άσκησης	σελ 22
3.1.3. Παρακολούθηση των καρδιολογικών παραμέτρων	σελ 23
3.1.3.1. Εικοσιτετράωρη καταγραφή της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού	σελ 23

3.1.3.2. Καταγραφή της καρδιακής παροχής με τη μέθοδο της ηλεκτρικής βιο-αγωγιμότητας	σελ 24
3.1.4. Πειραματικές διαδικασίες	σελ 26
3.1.4.1. Προετοιμασία ασθενών με ΧΑΠ	σελ 26
3.1.4.2. Μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία προοδευτικά αυξανόμενου έργου μέχρι εξάντλησης (IET)	σελ 27
3.1.4.3. Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT)	σελ 28
3.1.4.4. Καταγραφή σωματικής δραστηριότητας	σελ 29
3.2. Πρόγραμμα άσκησης	σελ 30
3.3. Στατιστική ανάλυση	σελ 31
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	σελ 33
4.1. Η επίδραση του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως αξιολογήθηκε από τη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με ΧΑΠ	σελ 33
4.1.1. Χαρακτηριστικά δοκιμαζομένων	σελ 33
4.1.2. Αποτελέσματα στη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία των ασθενών με ΧΑΠ	σελ 33
4.1.3. Επίδραση του προγράμματος αναπνευστικής αποκατάστασης στη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού	σελ 40
4.1.4. Επίδραση του προγράμματος αναπνευστικής αποκατάστασης στη καθημερινή σωματική δραστηριότητα των ασθενών με ΧΑΠ	σελ 41
4.1.5. Σχέση των παραμέτρων του ANΣ με τα επίπεδα της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας.	σελ.44

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ 51
5.1. Η επίδραση του προγράμματος αναπνευστικής αποκατάστασης στην δράση του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος όπως αξιολογήθηκε από τη Διακύμανση του Καρδιακού Ρυθμού	σελ 51
5.1.1. Χαρακτηριστικά δοκιμαζόμενων	σελ 51
5.1.1.1. Κλινικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών	σελ 51
5.1.2. Το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης	σελ 52
5.1.3. Επίδραση του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης στην εικοσιτετράωρη Διακύμανση του Καρδιακού Ρυθμού	σελ 52
5.1.4. Επίδραση του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης στη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία	σελ 54
5.1.5. Επίδραση του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης στη σωματική δραστηριότητα	σελ 55
5.1.6. Επίδραση του προγράμματος αναπνευστικής αποκατάστασης στη σχέση μεταξύ της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας και της εικοσιτετράωρης καταγραφής της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με ΧΑΠ	σελ 55
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	σελ 57
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ 59

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

- Σχήμα 3.2.1. Απεικόνιση του πρωτοκόλλου άσκησης που ακολούθησε η ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ που συμμετείχε στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης. σελ 31
- Σχήμα 4.1.2.1. Το κορυφαίο παραγόμενο έργο πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στην καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως στους ασθενείς με ΧΑΠ. σελ 36
- Σχήμα 4.1.2.2. Κορυφαία καρδιακή παροχή που επιτεύχθηκε κατά τη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ. σελ 36
- Σχήμα 4.1.2.3. Κορυφαίος όγκος παλμού που επιτεύχθηκε κατά τη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ. σελ 37
- Σχήμα 4.1.2.4. Κορυφαία καρδιακή συχνότητα που επιτεύχθηκε κατά τη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ. σελ 37
- Σχήμα 4.1.2.5. Ρυθμός ανάκαμψης της καρδιακής συχνότητας μετά το τέλος της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ. σελ 38
- Σχήμα 4.1.4.1. Σωματική δραστηριότητα εκφρασμένη σε βήματα ανά ημέρα πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ. σελ 41
- Σχήμα 4.1.4.2. Ένταση σωματικής δραστηριότητας πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ. σελ 42
- Σχήμα 4.1.4.3. Χρόνο που πέρασαν σε καθιστή θέση ή χωρίς δραστηριότητα πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης οι ασθενείς με ΧΑΠ. σελ 42
- Σχήμα 4.1.4.4. Χρόνος δραστηριότητας ελαφριάς έντασης πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ. σελ 43
- Σχήμα 4.1.4.5. Χρόνος δραστηριότητας ελαφριάς προς μέτριας έντασης πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ. σελ 43
- Σχήμα 4.1.4.6. Χρόνος δραστηριότητας μέτριας έντασης πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ. σελ 44
- Σχήμα 4.1.5.1. Έκφραση του μέσου όρου των διαστημάτων μεταξύ φυσιολογικών καρδιακών παλμών ως προς των αριθμό των βημάτων πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων. σελ 45
- Σχήμα 4.1.5.2. Έκφραση της τυπικής απόκλισης των διαστημάτων NN ως προς των αριθμό των βημάτων πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων. σελ 45
- Σχήμα 4.1.5.3. Έκφραση της τετραγωνικής ρίζας του μέσου όρου του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των γειτονικών διαστημάτων NN ως προς των αριθμό των βημάτων πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων. σελ 46
- Σχήμα 4.1.5.4. Έκφραση των πολύ χαμηλών συχνοτήτων ως προς των αριθμό των βημάτων πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων. σελ 46
- Σχήμα 4.1.5.5. Έκφραση των χαμηλών συχνοτήτων ως προς των αριθμό των βημάτων πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων. σελ 47

Σχήμα 4.1.5.6. Έκφραση των υψηλών συχνοτήτων ως προς τον αριθμό των βημάτων πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων. σελ 47

Σχήμα 4.1.5.7. Έκφραση της τυπικής απόκλισης των διαστημάτων NN ως προς τα επίπεδα της έντασης της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων. σελ 48

Σχήμα 4.1.5.8. Έκφραση της τετραγωνικής ρίζας του μέσου όρου του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των γειτονικών διαστημάτων NN ως προς τα επίπεδα της έντασης της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων. σελ 48

Σχήμα 4.1.5.9. Έκφραση των πολύ χαμηλών συχνοτήτων ως προς τα επίπεδα της έντασης της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων. σελ 49

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 4.1.1.1 Ανθρωπομετρικά, αναπνευστικά & καρδιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΑΠ. Στον Πίνακα παρουσιάζονται οι μέσοι όροι \pm τυπική απόκλιση. σελ 35

Πίνακας 4.2.2. Φυσιολογικές και καρδιολογικές αποκρίσεις στη Μέγιστη Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στις δύο ομάδες ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Στον Πίνακα παρουσιάζονται οι μέσοι όροι \pm τυπική απόκλιση σελ 39

Πίνακας 4.3.3. Μεταβλητές της Διακύμανσης του Καρδιακού Ρυθμού κατά τη διάρκεια εκτέλεσης των καθημερινών δραστηριοτήτων πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στις δύο ομάδες ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Στον Πίνακα παρουσιάζονται οι μέσοι όροι \pm τυπική απόκλιση σελ 40

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

- Εικόνα 3.1.3.1. Ενδεδειγμένη τοποθέτηση των 7 ηλεκτροδίων της συσκευής Holter (SEER Light, Germany) σελ 24
- Εικόνα 3.1.3.2. Η ενδεδειγμένη τοποθέτηση των 6 ηλεκτροδίων της συσκευής της βιο-ηλεκτρικής αγωγιμότητας Physio Flow, (enduro, PF-07). σελ 26

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AT: Αναερόβιο κατώφλι
ANOVA: Ανάλυση διακύμανσης
ANΣ: Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
BIA: Μέθοδος ηλεκτρικής βιο-αγωγιμότητας
BRS: Τασεοαισθητήρες
CHF: Καρδιακή ανεπάρκεια
CO: Καρδιακή Παροχή
COPD/ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)
ΔΙC: Μεταβολή της εισπνευστικής χωρητικότητας (λίτρα)
ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος
ΔΠΥ: Δυναμική πνευμονική υπερδιάταση
ΔVO2/ΔWR: Ο λόγος της διαφοράς της κατανάλωσης οξυγόνου προς τη διαφορά του παραγόμενου έργου
Δύσπνοια (mBorg): υποκειμενική αντίληψη της δύσπνοιας με την τροποποιημένη κλίμακα Borg (1-10)
ECG: Ηλεκτροκαρδιογράφημα
EELV: τελο-εκπνευστικός πνευμονικός όγκος (λίτρα)
f: αναπνευστική συχνότητα (αναπνοές / λεπτό)
FEV1: Βιαίως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο
FEV1%pred: Βιαίως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο (% της προβλεπόμενης τιμής)
FVC: Βίαιη ζωτική χωρητικότητα (λίτρα)
FVC%pred: Βίαιη ζωτική χωρητικότητα (% της προβλεπόμενης τιμής)
FEV1/FVC%: Ποσοστιαία αναλογία βίαιου εκπνεόμενου όγκου αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο προς τη βίαιη ζωτική χωρητικότητα
FRC: Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (λίτρα)
HDL: Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
HF: Υψηλές συχνότητες
HRR: Ανάκαμψη καρδιακού ρυθμού
HRV: Διακύμανση καρδιακού ρυθμού
IC: Εισπνευστική χωρητικότητα (λίτρα)
ΚΣ: Καρδιακή συχνότητα (παλμοί / λεπτό)
Κόπωση (Borg): υποκειμενική αντίληψη της κόπωσης των ποδιών με την τροποποιημένη κλίμακα Borg (1-10)
LF: Χαμηλές συχνότητες
LF/HF: Ο λόγος των χαμηλών συχνοτήτων προς τις υψηλές συχνότητες
ΜΑΠ: Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)
NN50: Ο αριθμός των διαστημάτων των διαδοχικών NN διαστημάτων που διαφέρουν πάνω από 50ms
NNintervals: Το διάστημα μεταξύ δύο φυσιολογικών καρδιακών παλμών
O2: Οξυγόνο
O2 pulse: Ο λόγος της κατανάλωσης οξυγόνου προς την καρδιακή συχνότητα
PaO2 (mmHg): Μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα

PaCO₂ (mmHg): Μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα
PETO₂: Πίεση οξυγόνου στο τέλος της εκπνοής
PETCO₂: Πίεση διοξειδίου στο τέλος της εκπνοής
pNN50: Το ποσοστό που προέρχεται από τη διαίρεση των NN50 με το συνολικό αριθμό των διαστημάτων NN
RR: Αναπνευστικό πηλίκιο
rMSSD: Η τετραγωνική ρίζα του μέσου όρου του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των γειτονικών διαστημάτων NN
RV: Υπολειπόμενος όγκος αέρα (λίτρα)
SaO₂: Κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (%)
ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)
SDANN: η τυπική απόκλιση του μέσου των διαστημάτων NN
SDNN: Η τυπική απόκλιση των διαστημάτων μεταξύ των φυσιολογικών καρδιακών παλμών
SDNNindex: Ο μέσος όρος της τυπικής απόκλισης των διαστημάτων NN σε διαστήματα πέντε λεπτών
SpO₂%: Κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο
SV: Όγκος Παλμού
TLC: Ολική πνευμονική χωρητικότητα
WRpeak: Μέγιστο παραγόμενο έργο (Watts)
VCO₂: Διοξείδιο του άνθρακα
VE: Πνευμονικός αερισμός
VO₂: Πρόσληψη οξυγόνου (λίτρα/ λεπτό ή ml / kg / λεπτό)
VE/VO₂: Πνευμονικός αερισμός / όγκος προσλαμβανόμενου οξυγόνου
VE/VCO₂: Πνευμονικός αερισμός / όγκος αποβαλλόμενου διοξειδίου του άνθρακα.
VLF: Πολύ χαμηλές συχνότητες
VT: Αναπνεόμενος όγκος
6MWT: Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Εισαγωγή

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) χαρακτηρίζεται από προοδευτική μείωση της εκπνευστικής λειτουργίας (δείκτης FEV1/FVC), καθόλου ή μερικώς αναστρέψιμη (<12%) μετά τη λήψη βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων και επιδεινώνεται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου. Επιπλέον, χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, πρωτίστως των πνευμόνων, η οποία οδηγεί εκτός των παθολογικών αλλαγών στον πνεύμονα, σε δυσλειτουργία και άλλων οργανικών συστημάτων, οι οποίες καλούνται συννοσηρότητες (Pauwels, Buist, Calverley, Jenkins, & Hurd, 2001; Siafakas et al., 1995).

Η συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση η οποία είναι βασικό χαρακτηριστικό της ΧΑΠ έχει αποδειχθεί ότι μεταξύ άλλων επηρεάζει αρνητικά και τη λειτουργία του καρδιαγγειακού και Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) (Lan et al., 2012; Stone, Barnes, & Petersen, 2012). Επιπροσθέτως μελέτες έχουν δείξει μείωση της δράσης του παρασυμπαθητικού και αύξηση της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε ασθενείς με ΧΑΠ (Corbo, Inchingolo, Sgueglia, Lanza, & Valente, 2013; Volterrani et al., 1994).

Οι μηχανισμοί οι οποίοι φαίνεται να εμπλέκονται στην διατάραξη της ισορροπημένης δράσης του ΑΝΣ περιλαμβάνουν τη χρόνια συστηματική φλεγμονή (Borovikova et al., 2000; Sin & Man, 2003), τη χρόνια υποξία (Bartels, Gonzalez, Kim, & De Meersman, 2000; Heindl, Lehnert, Crie, Hasenfuss, & Andreas, 2001; Scalvini et al., 1999; Stein et al., 1998; Volterrani et al., 1994), το οξειδωτικό

στρες (Kishi & Hirooka, 2012; Ye, Zhong, Yanamadala, & Campese, 2006), τη χαμηλή φυσική δραστηριότητα (Borghesi-Silva et al., 2009; Costes et al., 2004; Jennings et al., 1986; Rennie et al., 2003), την πνευμονική υπερδιάταση (Corbo et al., 2013) και το άγχος (Suh et al., 2013).

Ως αποτέλεσμα των προαναφερθέντων μηχανισμών παρατηρείται αυξημένη δράση του ΑΝΣ, γεγονός που οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΧΑΠ (Anderson, Lipworth, Rekhraj, Struthers, & George, 2013; Sakamaki et al., 1999), δυσλειτουργία του ενδοθελίου (Harris & Matthews, 2004), μείωση της ελαστικότητας των αρτηριών, σε ασθενείς με υπέρταση (Mancia, Grassi, Giannattasio, & Seravalle, 1999) και σε υγιείς (Dinunno, Jones, Seals, & Tanaka, 2000) και δυσλειτουργία της αυτόνομης καρδιακής λειτουργίας (Malpas, 2010). Συνεπώς, όπως προκύπτει από τα προαναφερθέντα, η αυξημένη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος πιθανώς να ευθύνεται για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συνοδών νοσημάτων σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Η αναπνευστική αποκατάσταση των ασθενών με ΧΑΠ φαίνεται πως δεν μεταβάλλει τα επίπεδα της συστηματικής φλεγμονής (Vogiatzis et al., 2007), αλλά μειώνει το οξειδωτικό στρες (Maltais et al., 2014), βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση και τα επίπεδα της φυσικής δραστηριότητας (Y. Lacasse, Goldstein, Lasserson, & Martin, 2006; Vogiatzis, Nanas, & Roussos, 2002) και μειώνει την δυναμική πνευμονική υπερδιάταση (Georgiadou et al., 2007).

Αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ένα πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης πιθανώς να μειώνει τη δράση του ΑΝΣ στους ασθενείς με ΧΑΠ κατά τη διάρκεια

πραγματοποίησης των καθημερινών τους δραστηριοτήτων. Πράγματι, όπως έχουν δείξει μελέτες η δράση του ANΣ μειώνεται μετά από τη συμμετοχή των ασθενών σε ένα πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης (Borghesi-Silva et al., 2009; Borghesi-Silva et al., 2014; Camillo et al., 2011; Cheng et al., 2014; Costes et al., 2004; Jennings et al., 1986), ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την επίδραση της αποκατάστασης στην δράση του ANΣ κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων των ασθενών με ΧΑΠ.

Παρά τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί όσον αφορά την επίδραση των προγραμμάτων αποκατάστασης στο ANΣ σε ασθενείς με ΧΑΠ η γνώσεις που έχουμε παραμένουν περιορισμένες. Μια πρόσφατη έρευνα ανασκόπησης βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε από τον Roque και τους συνεργάτες του το 2014 σε μελέτες δημοσιευμένες από το 2009 έως το 2014. Για την εύρεση των άρθρων χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις «κλειδιά»: Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, Καρδιαγγειακό Σύστημα και ΧΑΠ και Διακύμανση Καρδιακού Ρυθμού και ΧΑΠ. Βρέθηκαν 40 μελέτες από τις οποίες μόνο οι 11 πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, δηλαδή να εμφανίζουν περίληψη ή πλήρες κείμενο στα Αγγλικά καθώς και την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Στη συνέχεια τα άρθρα τα οποία επιλέχθηκαν αξιολογήθηκαν με την κλίμακα PEDro. Η κλίμακα PEDro βασίζεται στη λίστα Delphi που αναπτύχθηκε από τον Verhagen και τους συνεργάτες του στο Τμήμα Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου του Μάαστριχτ (Verhagen et al., 1998). Η λίστα Delphi περιλαμβάνει έναν κατάλογο 10 κριτηρίων για την αξιολόγηση της ποιότητας των

τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τη διεξαγωγή συστηματικών κριτικών (Verhagen et al., 1998). Μεταξύ των άρθρων που επιλέχθηκαν περιλαμβάνονταν 3 μελέτες στις οποίες πραγματοποιήθηκε πρόγραμμα αποκατάστασης οι οποίες βαθμολογήθηκαν στην κλίμακα PEDro με 4 στα 10 οι δύο και 5 στα 10 η μία (Roque et al., 2014). Η μεγαλύτερη βαθμολογία που έφτασε άρθρο στην συγκεκριμένη ανασκόπηση ήταν το 6 στα 10. Το συμπέρασμα που προέκυψε από τη συγκεκριμένη ανασκόπηση είναι ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες με καλύτερη μεθοδολογία προκειμένου να μπορέσει η επιστημονική κοινότητα να βγάλει ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά τη σχέση της ΧΑΠ με τη δράση του ANΣ.

1.2 Σημασία της έρευνας

Μέχρι σήμερα δεν έχει διερευνηθεί εάν η αποκατάσταση έχει ευεργετικές επιδράσεις στη δράση του ANΣ στην καθημερινότητα των ασθενών με ΧΑΠ, με τη μέθοδο της εικοσιτετράωρης καταγραφής της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού. Έτσι η σημασία της παρούσας μελέτης έγκειται στη διερεύνηση της επίδρασης του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης στην δράση του ANΣ σε ασθενείς με ΧΑΠ κατά τη διάρκεια μιας τυπικής μέρας των ασθενών. Τέλος, εάν αποδειχθεί, ότι η συστηματική άσκηση στο πλαίσιο ενός προγράμματος αναπνευστικής αποκατάστασης βελτιώνει την δράση του ANΣ σε βάθος εικοσιτετράωρου θα συμβάλει στην περαιτέρω κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν στη βελτίωση της δράσης του ANΣ και κατά συνέπεια στην πιθανή μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με ΧΑΠ.

1.3. Ορισμός και διατύπωση του ερευνητικού προβλήματος

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει την επίδραση που έχει ένα πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης, που περιλαμβάνει αερόβια διαλειμματική άσκηση υψηλής έντασης, στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων των ασθενών με ΧΑΠ, σε συνάρτηση με την βελτίωση της καθημερινής τους σωματικής δραστηριότητας.

1.4. Διατύπωση ερευνητικών ερωτημάτων

1.4.1. Ερευνητικά ερωτήματα

Το ερευνητικό ερώτημα που τίθεται στο πλαίσιο αυτής της μεταπτυχιακής διατριβής είναι εάν η βελτίωση στη λειτουργική ικανότητα μετά από πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης συνοδεύεται από μεταβολές στη δράση του ΑΝΣ κατά την εκτέλεση καθημερινών σωματικών δραστηριοτήτων σε ασθενείς με ΧΑΠ.

1.4.2. Μεταβλητές

1.4.2.1 Ανεξάρτητες μεταβλητές

Ως ανεξάρτητη μεταβλητή της παρούσας έρευνας θα οριστεί:

1) Το πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης 12 εβδομάδων

1.4.2.2 Εξαρτημένες μεταβλητές

Ως εξαρτημένες μεταβλητές της παρούσας έρευνας ορίστηκαν:

1) Τα δεδομένα που θα ληφθούν από το Holter ρυθμού για την αξιολόγηση της δράσης του ΑΝΣ, τα οποία περιλαμβάνουν: τα διαστήματα μεταξύ των N-N (N-N intervals), την τυπική απόκλιση των διαστημάτων μεταξύ των N-N (SDNN), τη τετραγωνική ρίζα του μέσου όρου του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των γειτονικών

διαστημάτων NN (rMSSD) τις πολύ χαμηλές συχνότητες (VLF), τις χαμηλές συχνότητες (LF) και τις υψηλές συχνότητες (HF) και το λόγο των χαμηλών συχνοτήτων προς τις υψηλές συχνότητες (LF/HF).

2) Ο ρυθμός αποκατάστασης της καρδιακής συχνότητας μετά το πέρας της μέγιστης δοκιμασίας άσκησης.

3) Οι παράμετροι ανταλλαγής των αναπνευστικών αερίων όπως της πρόσληψης οξυγόνου (VO₂), του πνευμονικού αερισμού (VE), του αναερόβιου ουδού (AT), της αποβολής διοξειδίου του άνθρακα (VCO₂).

4) Το παραγόμενο έργο στο κυκλοεργόμετρο κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας.

5) Οι μεταβλητές της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας (βήματα, ένταση).

6) Ο βαθμός της αντικειμενικής αντίληψης της δύσπνοιας και της κόπωσης των ασθενών με ΧΑΠ τόσο κατά την μέγιστη όσο και κατά την υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης (κλίμακα Borg).

7) Η καρδιακή παροχή (CO), η αγγειακή αγωγιμότητα (SVC) και η περιφερική αγγειακή αντίσταση (PVR).

8) Το ποσοστό του κορεσμού του αρτηριακού αίματος (SpO₂%) στη μέγιστη και υπομέγιστη άσκηση και η συστολική (ΣΑΠ), διαστολική (ΔΑΠ), και μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) στη μέγιστη άσκηση.

1.4.3. Ερευνητική και στατιστική υπόθεση

Με βάση τον ορισμό του ερευνητικού προβλήματος, ο πειραματικός σχεδιασμός της έρευνας θα απορρίψει ή θα επιβεβαιώσει την παρακάτω ερευνητική υπόθεση:

1) Τα τεκμηριωμένα οφέλη την αναπνευστικής αποκατάστασης (μείωση της χρόνιας φλεγμονής, μείωση οξειδωτικού στρες, μείωση της

δυναμικής πνευμονικής υπερδιάτασης) θα συμβάλλουν στη βελτίωση της δράσης του ΑΝΣ σε ασθενείς με ΧΑΠ σε συνάρτηση με την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας.

1.5. Οριοθετήσεις και περιορισμοί

1.5.1. Οριοθετήσεις

Για να διεξαχθεί η έρευνα και τα ευρήματα της να είναι έγκυρα και αξιόπιστα τέθηκαν οι ακόλουθες οριοθετήσεις:

1) Οι δοκιμαζόμενοι να είναι ασθενείς με ΧΑΠ, σταδίων I, II, III και IV, με παρόμοια σωματομετρικά χαρακτηριστικά και ηλικία για την ομάδα που θα ακολουθήσει το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης και για την ομάδα ελέγχου.

2) Οι δοκιμαζόμενοι έπρεπε να κατανοήσουν και να ακολουθήσουν τις οδηγίες που τους δόθηκαν, τόσο πριν τη διεξαγωγή των μετρήσεων, όσο και κατά τη διάρκεια αυτών.

3) Επίσης έπρεπε να υπογράψουν το έγγραφο συγκατάθεσης πριν τη συμμετοχή τους στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης.

4) Οι ασθενείς έπρεπε να είναι κλινικά σταθεροποιημένοι όσον αφορά τη νόσο της ΧΑΠ, να βρίσκονται σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, χωρίς παροξυσμό της νόσου για τουλάχιστον 2 μήνες πριν τη συμμετοχή τους στη παρούσα μελέτη, να μην έχουν νευρολογικά, καρδιολογικά και ορθοπεδικά προβλήματα, σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες και τέλος παθολογικά προβλήματα που πιθανόν να τους εμποδίζουν να συμμετέχουν στις ερευνητικές δοκιμασίες.

5) Η εγκυρότητα και αξιοπιστία των οργάνων μέτρησης ήταν υψηλή και το πιθανό σφάλμα μέτρησης περιορίστηκε στο επιθυμητό σημείο. Η εγκυρότητα και η αξιοπιστία των

οργάνων μέτρησης εξασφαλίστηκε μέσω των κατάλληλων βαθμονομήσεων σύμφωνα με τον εκάστοτε κατασκευαστή και ελέγχθηκε στο εργαστήριο προσδιορίζοντας παράλληλα το πιθανό σφάλμα μέτρησης.

1.5.2. Περιορισμοί της έρευνας

Ως περιορισμός της παρούσας έρευνας αναφέρεται: α) η μη τυχαιοποίηση των ασθενών με ΧΑΠ στην ομάδα άσκησης και την ομάδα ελέγχου.

1.6. Σκοπός μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν:

1) Να διερευνήσει εάν το πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης διαλειμματικής άσκησης υψηλής έντασης θα βελτιώσει τη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων των ασθενών με ΧΑΠ και σε συνάρτηση με τα αυξημένα επίπεδα καθημερινής σωματικής δραστηριότητας.

1.7. Διευκρίνηση όρων

Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT):

Η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης είναι μια χρήσιμη μέτρηση για την αξιολόγηση της ικανότητας για άσκηση, μέσα από την καλυπτόμενη απόσταση που βαδίζει ο δοκιμαζόμενος για 6 λεπτά και απευθύνεται τόσο σε ασθενείς διαφόρων χρόνιων και μη παθήσεων, όσο και σε υγιείς. Η δοκιμασία αυτή χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της φυσικής κατάστασης πριν και μετά από κάποια χειρουργική επέμβαση ή την αξιολόγηση κάποιας θεραπευτικής ή φαρμακευτικής παρέμβασης στον ασθενή. Η κλινικώς σημαντική βελτίωση που μπορεί να παρουσιαστεί στην εξάλεπτη δοκιμασίας βάδισης για

τους ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια κυμαίνεται από 47-56 μέτρα (Y. Lacasse et al., 1996; Redelmeier, Bayoumi, Goldstein, & Guyatt, 1997).

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ):

Είναι μια συστηματική νόσος που επιφέρει παθολογοανατομικές μεταβολές στους μικρούς και μεγάλους αεραγωγούς, στο πνευμονικό παρέγχυμα και στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο με αποτέλεσμα την απόφραξη τους και τον περιορισμό της εκπνευστικής ροής.

Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ):

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι αυτό που νευρώνει όλους τους ιστούς του σώματος εκτός από τους σκελετικούς μύες. Χωρίζεται σε συμπαθητική και παρασυμπαθητική μοίρα. Η συμπαθητική μοίρα έχει σαν στόχο την αύξηση της διέγερση των ιστών που νευρώνει ενώ η παρασυμπαθητική μοίρα έχει σαν στόχο την αναστολή της διέγερσής τους.

Διακύμανση Καρδιακού Ρυθμού (HRV):

Η Διακύμανση του Καρδιακού Ρυθμού (HRV) είναι το φυσιολογικό φαινόμενο της διακύμανσης του χρονικού διαστήματος μεταξύ των καρδιακών παλμών. Αυτή μετράται από τη διακύμανση του διαστήματος από παλμό σε παλμό.

1.8. Συντομογραφίες

Η ερμηνεία και τα σύμβολα των παραμέτρων που θα χρησιμοποιηθούν και θα μελετηθούν παρατίθενται στη συνέχεια:

ΑΤ: Αναερόβιο κατώφλι

ANOVA: Ανάλυση διακύμανσης

ΑΝΣ: Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

ΒΙΑ: Μέθοδος ηλεκτρικής βιοαγωγιμότητας

BRS: Τασεοαισθητήρες

CHF: Καρδιακή ανεπάρκεια

CO: Καρδιακή Παροχή

COPD/ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)

ΔΙC: Μεταβολή της εισπνευστικής χωρητικότητας (λίτρα)

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος

ΔΠΥ: Δυναμική πνευμονική υπερδιάταση

ΔVO₂/ΔWR: Ο λόγος της διαφοράς της κατανάλωσης οξυγόνου προς τη διαφορά του παραγόμενου έργου

Δύσπνοια (mBorg): υποκειμενική αντίληψη της δύσπνοιας με την τροποποιημένη κλίμακα Borg (1-10)

ECG: Ηλεκτροκαρδιογράφημα

EELV: τελο-εκπνευστικός πνευμονικός όγκος (λίτρα)

f: αναπνευστική συχνότητα (αναπνοές / λεπτό)

FEV₁: Βιαίως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο

FEV₁%pred: Βιαίως εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο (% της προβλεπόμενης τιμής)

FVC: Βίαη ζωτική χωρητικότητα (λίτρα)

FVC%pred: Βίαη ζωτική χωρητικότητα (% της προβλεπόμενης τιμής)

FEV₁/FVC%: Ποσοστιαία αναλογία βίαιου εκπνεόμενου όγκου αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο προς τη βίαη ζωτική χωρητικότητα

FRC: Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (λίτρα)

HDL: Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

HF: Υψηλές συχνότητες

HRR: Ανάκαμψη καρδιακού ρυθμού

HRV: Διακύμανση καρδιακού ρυθμού

IC: Εισπνευστική χωρητικότητα (λίτρα)

ΚΣ: Καρδιακή συχνότητα (παλμοί / λεπτό)

Κόπωση (Borg): υποκειμενική αντίληψη της κόπωσης των ποδιών με την τροποποιημένη κλίμακα Borg (1-10)

LF: Χαμηλές συχνότητες

LF/HF: Ο λόγος των χαμηλών συχνοτήτων προς τις υψηλές συχνότητες

ΜΑΠ: Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)

NN50: Ο αριθμός των διαστημάτων των διαδοχικών NN διαστημάτων που διαφέρουν πάνω από 50ms

NNintervals: Το διάστημα μεταξύ δύο φυσιολογικών καρδιακών παλμών

O₂: Οξυγόνο

O₂ pulse: Ο λόγος της κατανάλωσης οξυγόνου προς την καρδιακή συχνότητα

PaO₂ (mmHg): Μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα

PaCO₂ (mmHg): Μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα

PETO₂: Πίεση οξυγόνου στο τέλος της εκπνοής

PETCO₂: Πίεση διοξειδίου στο τέλος της εκπνοής

pNN50: Το ποσοστό που προέρχεται από τη διαίρεση των NN50 με το συνολικό αριθμό των διαστημάτων NN

PVR:

RR: Αναπνευστικό πηλίκο

rMSSD: Η τετραγωνική ρίζα του μέσου όρου του αθροίσματος των

τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των γειτονικών διαστημάτων NN

RV: Υπολειπόμενος όγκος αέρα (λίτρα)

SaO₂: Κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (%)

ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)

SDANN: η τυπική απόκλιση του μέσου των διαστημάτων NN

SDNN: Η τυπική απόκλιση των διαστημάτων μεταξύ των φυσιολογικών καρδιακών παλμών

SDNNindex: Ο μέσος όρος της τυπικής απόκλισης των διαστημάτων NN σε διαστήματα πέντε λεπτών

SrO₂%: Κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο

SV: Όγκος Παλμού

TLC: Ολική πνευμονική χωρητικότητα

WRpeak: Μέγιστο παραγόμενο έργο (Watts / λεπτό)

VCO₂: Διοξείδιο του άνθρακα

VE: Πνευμονικός αερισμός

VO₂: Πρόσληψη οξυγόνου (λίτρα/ λεπτό ή ml / kg / λεπτό)

VE/VO₂: Πνευμονικός αερισμός / όγκος προσλαμβανόμενου οξυγόνου

VE/VCO₂: Πνευμονικός αερισμός / όγκος αποβαλλόμενου διοξειδίου του άνθρακα.

VLF: Πολύ χαμηλές συχνότητες

VT: Αναπνεόμενος όγκος

6MWT: Εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

2.1. Το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα και η επίδρασή του στην καρδιακή λειτουργία.

Το ΑΝΣ ρυθμίζει πολλαπλές φυσιολογικές διεργασίες καθώς, και τις βασικές λειτουργίες των οργάνων συμπεριλαμβανομένων και πολλών καρδιαγγειακών διαδικασιών. Πιο συγκεκριμένα, το ΑΝΣ είναι υπεύθυνο για τις γαστρεντερικές εκκρίσεις, τη ρύθμιση της θερμοκρασίας, για το παρασυμπαθητικό αντανακλαστικό που προκαλεί την συστολή των λείων μυών των αεραγωγών, την έκκριση βλέννας από τους βλεννογόνους αδένες, τη διαπερατότητα των τριχοειδών και την αιματική ροή στην πνευμονική κυκλοφορία και την απελευθέρωση μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα. Όσον αφορά τις καρδιαγγειακές λειτουργίες είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού, της καρδιακής συσταλτικότητας, της μείωσης της φλεβικής χωρητικότητας, της αύξησης της αντίστασης των αγγείων μέσω της αγγειοσυστολής και τις καρδιαγγειακές αποκρίσεις κατά την άσκηση (Floras, 2009). Η δράση του ΑΝΣ που επηρεάζει την λειτουργία της καρδιάς και την περιφερική κυκλοφορία ρυθμίζεται από τους καρδιοπνευμονικούς μηχανοϋποδοχείς, και τασεοϋποδοχείς στους κόλπους της καρωτίδας και του αορτικού τόξου και τους αρτηριακούς χημειοϋποδοχείς (Kishi, 2012).

Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι μια περίπλοκη και ανησυχητική κατάσταση και κλινικά στοιχεία δείχνουν κυρίαρχο ρόλο της ενεργοποίησης συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε αρκετές χρόνιες παθήσεις όπως ο διαβήτης, η

υπέρταση, και η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, που οδηγεί στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου (Curtis & O'Keefe, 2002; Gerritsen et al., 2001; La Rovere, Bigger, Marcus, Mortara, & Schwartz, 1998; Nolan et al., 1998). Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος εντοπίζεται από τα συμπτώματα που προκύπτουν από την αποτυχία του συμπαθητικού ή του παρασυμπαθητικού συστήματος. Η διακοπή των αυτόνομων αντανακλαστικών με ταυτόχρονη αύξηση της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η μειωμένη δράση του παρασυμπαθητικού και μεταβολή της ευαισθησίας των τασεοαισθητήρων (BRS) (Bigger et al., 1988; Billman & Hoskins, 1989), καθώς και η αύξηση της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού (Malpas, 2010) έχουνδειχθεί να είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακών νοσημάτων και την αύξηση της θνησιμότητας.

2.2. Μέθοδοι μέτρησης της δράσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται προκειμένου να μετρήσουμε τη δράση του ΑΝΣ χωρίζονται σε επεμβατικές και μη επεμβατικές. Οι επεμβατικές μέθοδοι περιλαμβάνουν:

α) Την μικρονευρογραφία, η οποία εμφανίστηκε για πρώτη φορά το 1968 ως μία μέθοδο για τη μέτρηση πολλαπλών απαγωγών ινών του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αυτή η τεχνική παρέχει μια μέθοδο για τη μελέτη πυροδότησης των υποδόριων συμπαθητικών νεύρων που διανέμονται στο δέρμα και στα αγγεία των σκελετικών μυών (Hagbarth & Vallbo, 1968). Οι καταγραφές της πυροδότησης των πολλαπλών νευρικών ινών, πραγματοποιούνται στα απαγωγά αγγεία των σκελετικών μυών ταυτόχρονα με τον καρδιακό παλμό

(Parati & Esler, 2012). Πιο πρόσφατα, η καταγραφή της πυροδότησης μίας μόνο ίνας του συμπαθητικού έχει διεξαχθεί επιτυχώς σε ανθρώπους (Lambert et al., 2007; Macefield, Wallin, & Vallbo, 1994).

β) Την διάχυση της νοραδρεναλίνης, η οποία από 1946 έχει αποδειχτεί πως λειτουργεί ως νευροδιαβιβαστής των συμπαθητικών νευρικών συνάψεων (von Euler 1946), παρέχει αντικειμενική πληροφόρηση για την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών σε επιμέρους όργανα – στόχους, συμπεριλαμβανομένων και των εσωτερικών οργάνων, όπως η καρδιά και τα νεφρά (Esler et al., 1988; Friberg et al., 1990; Hasking et al., 1986)

Όμως οι παραπάνω μέθοδοι καταγραφής της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι επεμβατικές, δύσχρηστες, ιδιαίτερα κατά την εφαρμογή τους στην άσκηση και επιπλέον χρειάζονται εξειδικευμένο προσωπικό για την εφαρμογή τους. Έτσι λόγω της πολυπλοκότητας που υπάρχει στην εφαρμογή αυτών των μεθόδων μέτρησης της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος δημιουργήθηκε η ανάγκη για την ανάπτυξη άλλων μεθόδων υπολογισμού μέτρησης της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με έγκυρο, αξιόπιστο και κυρίως μη επεμβατικό τρόπο. Οι πιο διαδεδομένες μη επεμβατικές μέθοδοι είναι:

α) Η ευαισθησία των τασεοαισθητήρων, η οποία μελετάται με τη χρήση πολυμεταβλητών μοντέλων με τα οποία αξιολογούνται οι καρδιαγγειακές μεταβολές οι οποίες αντανάκλουν τον καρδιαγγειακό έλεγχο από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Οι πιο απλοί μέθοδοι προκειμένου να αξιολογήσουμε την

ευαισθησία των τασεοαισθητήρων και τη διαφοροποίηση της στην καθημερινότητα είναι να μελετήσουμε τη αλληλεπίδραση μεταξύ των μεταβολών στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό, είτε με βάση το χρόνο (Parati et al., 1988; Parati, Di Rienzo, & Mancia, 2000), είτε με βάση τη συχνότητα (Pagani et al., 1988; Parati et al., 2000).

β) Η διακύμανση της αρτηριακής πίεσης, της οποίας η αύξηση έχει σχετιστεί με αυξημένη δράση της απαγωγής νευρικής ίνας του περονιαίου νεύρου (Narkiewicz et al., 2002). Ωστόσο τα δεδομένα που λαμβάνουμε μετά την ανάλυση επιδέχονται αμφισβήτησης στο κατά πόσο αντανάκλουν μεταβολές του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς οι μεταβολές των HF επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τα μηχανικά αποτελέσματα της αναπνοής, ενώ οι μεταβολές των LF και των VLF οφείλονται κυρίως στις διακυμάνσεις του αγγειακού τόνου και στη συστηματική αγγειακή αντίσταση και επηρεάζονται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ νευρικών, ορμονικών, γενετικών και ενδοθηλιακών παραγόντων, που σχετίζονται με τον μυϊκό τόνο και τη θερμορύθμιση (Parati, Saul, Di Rienzo, & Mancia, 1995). Συνεπώς η ικανότητα αυτών των μεταβλητών να ανιχνεύσουν μεταβολές του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι περιορισμένη (Parati et al., 1995)

γ) Η διακύμανση του καρδιακού ρυθμού, αναφέρεται στη διακύμανση μεταξύ των διαστημάτων διαδοχικών καρδιακών παλμών, διάστημα το οποίο αντικατοπτρίζει τη δράση του ANS, δηλαδή τον ανταγωνισμό μεταξύ συμπαθητικού – παρασυμπαθητικού συστήματος, μέσω της καρδιακής

λειτουργίας (Xhyheri, Manfrini, Mazzolini, Pizzi, & Bugiardini, 2012).

2.2.1. Μέθοδοι μέτρησης και ανάλυσης της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού

Οι μέθοδοι καταγραφής και ανάλυσης της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: α) με βάση το χρόνο (time domain) και β) με βάση τη συχνότητα (frequency domain) και πραγματοποιούνται με την καταγραφή του καρδιακού ρυθμού (Holter) (ESC/NASPE, 1996).

α) Η μέθοδος του time domain είναι η πιο απλή στην εφαρμογή από τις δύο μεθόδους και συνήθως αναφέρεται σε εικοσιτετράωρη καταγραφή του καρδιακού ρυθμού. Με τη μέθοδο αυτή καθορίζονται είτε η καρδιακή συχνότητα κάθε στιγμή, είτε τα διαστήματα μεταξύ συνεχόμενων παλμών. Σε μια συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (ECG), κάθε σύμπλεγμα QRS ανιχνεύεται, και με τον τρόπο αυτό προσδιορίζονται τα λεγόμενα κανονικά προς την κανονικά διαστήματα μεταξύ των παλμών (NN) (δηλαδή όλα τα διαστήματα μεταξύ των παρακείμενων συμπλεγμάτων QRS που προκύπτουν από την εκπόλωση του φλεβόκομβου) (ESC/NASPE, 1996).

Εκτός από την καρδιακή συχνότητα και τα διαστήματα μεταξύ διαδοχικών παλμών (NN intervals), μπορούν να υπολογιστούν και πιο περίπλοκες στατιστικές μετρήσεις οι οποίες χωρίζονται σε δύο υποκατηγορίες: i) εκείνες που προκύπτουν απευθείας από τα διαστήματα NN ή από το στιγμιαίο καρδιακό παλμό και ii) εκείνες που προέρχονται από τις διαφορές μεταξύ των διαστημάτων NN (ESC/NASPE, 1996).

Οι βασικοί δείκτες που προκύπτουν από την περαιτέρω ανάλυση των διαστημάτων NN ή από το στιγμιαίο

καρδιακό παλμό είναι: η τυπική απόκλιση των διαστημάτων NN (SDNN), η τυπική απόκλιση του μέσου των διαστημάτων NN (SDANN) σε σύντομες χρονικές περιόδους, διάρκειας συνήθως πέντε λεπτών και ο μέσος όρος της τυπικής απόκλισης των διαστημάτων NN σε διαστήματα πέντε λεπτών, που υπολογίζεται σε εικοσιτετράωρη καταγραφή (SDNNindex), η οποία μετρά την μεταβλητότητα σε κύκλους χρονικά μικρότερους των πέντε λεπτών (ESC/NASPE, 1996).

Οι βασικοί δείκτες που προκύπτουν από την περαιτέρω ανάλυση των διαφορών μεταξύ των διαστημάτων NN περιλαμβάνουν: την τετραγωνική ρίζα των μέσων των τετραγωνικών διαφορών των διαδοχικών διαστημάτων NN (rMSSD), τον αριθμό των διαστημάτων των διαδοχικών NN διαστημάτων που διαφέρουν πάνω από 50ms (NN50) και το ποσοστό που προέρχεται από τη διαίρεση των NN50 με το συνολικό αριθμό των διαστημάτων NN (pNN50). Όλοι οι δείκτες της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού με εξαίρεση τον δείκτη pNN50 αναφέρονται σε μονάδες χρόνου (ms) (ESC/NASPE, 1996).

Μη φυσιολογικές τιμές των δεικτών SDNN, SDANN και SDNNindex αντανακλούν αύξηση της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενώ μη φυσιολογικές τιμές των δεικτών rMSSD, NN50 και pNN50 αντανακλούν μείωση της δράσης του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα οι μεταβλητές pNN50 και rMSSD με τιμές μικρότερες από 3% και 25ms αντίστοιχα, θεωρούνται αξιόπιστοι δείκτες της δράσης του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος και καταδεικνύουν μη φυσιολογική δράση του παρασυμπαθητικού νευρικού

συστήματος. Αντιθέτως οι μεταβλητές SDANN και SDNN με τιμές μικρότερες από 50ms και 100ms αντίστοιχα, θεωρούνται ένας πρόχειρος δείκτης, που καταδεικνύει μη φυσιολογική συμπαθητική δράση (ESC/NASPE, 1996).

β) Η μέθοδος του frequency domain, μέσω της ανάλυσης της φασματικής πυκνότητας ισχύος (PSD) παρέχει τις βασικές πληροφορίες για το πώς η διακύμανση κατανέμεται ως συνάρτηση της συχνότητας. Οι μέθοδοι για τον υπολογισμό της PSD χωρίζονται σε μη παραμετρικές και παραμετρικές. Τα πλεονεκτήματα των μη παραμετρικών μεθόδων περιλαμβάνουν: i) την απλότητα του αλγορίθμου που χρησιμοποιείται (Fast Fourier Transform (FFT) στις περισσότερες περιπτώσεις) και ii) την υψηλή ταχύτητα επεξεργασίας. Τα πλεονεκτήματα των παραμετρικών μεθόδων περιλαμβάνουν: i) τις ομαλότερες φασματικές συνιστώσες οι οποίες μπορούν να διακριθούν ανεξάρτητα από τις προεπιλεγμένες ζώνες συχνοτήτων, ii) εύκολη επεξεργασία του φάσματος με έναν αυτόματο υπολογισμό των στοιχείων της διακύμανσης των χαμηλών και υψηλών συχνοτήτων και εύκολη αναγνώριση της κεντρικής συχνότητας του κάθε στοιχείου και iii) μια ακριβή εκτίμηση της PSD ακόμη και όταν έχουμε έναν μικρό αριθμό δειγμάτων με καλό σήμα που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ανάλυση. Το βασικό μειονέκτημα των παραμετρικών μεθόδων είναι η ανάγκη να ελεγχθεί η καταλληλότητα του μοντέλου ανάλυσης που θα επιλεγεί, καθώς και η πολυπλοκότητά του (ESC/NASPE, 1996).

Η συλλογή των δεδομένων με τη συγκεκριμένη μέθοδο μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε σε σύντομες

καταγραφές, μέχρι πέντε λεπτά, είτε σε εικοσιτετράωρες καταγραφές. Οι μεταβλητές οι οποίες προκύπτουν από την ανάλυση σύντομων περιόδων καταγραφής περιλαμβάνουν τρία βασικά συστατικά: α) την ισχύ των πολύ χαμηλών συχνοτήτων (VLF) $\leq 0.04\text{Hz}$, την ισχύ των χαμηλών συχνοτήτων (LF) 0.04-0.15Hz και την ισχύ των υψηλών συχνοτήτων (HF) 0.15-0.4Hz. Από τις παραπάνω μεταβλητές προκύπτει και ο λόγος των χαμηλών προς τις υψηλές συχνότητες (LF/HF) (Akselrod et al., 1981; Hirsch & Bishop, 1981; Malliani, Pagani, Lombardi, & Cerutti, 1991; Pagani et al., 1986; Sayers, 1973).

Η μέτρηση των VLF, LF και HF γίνεται συνήθως σε απόλυτες τιμές ισχύος (ms^2), αλλά οι LF και HF μπορούν επίσης να μετρηθούν σε κανονικοποιημένες μονάδες (nu) (Malliani et al., 1991; Pagani et al., 1986), οι οποίες αντιπροσωπεύουν τη σχετική αξία κάθε τμήματος ισχύος προς τη συνολική ισχύ μείον το τμήμα της πολύ χαμηλής συχνότητας:

$$\text{LF} / (\text{Total Power} - \text{VLF}) \times 100$$

$$\text{HF} / (\text{Total Power} - \text{VLF}) \times 100$$

Η αναπαράσταση των LF και HF σε nu υπογραμμίζει την ελεγχόμενη και ισορροπημένη συμπεριφορά των δύο κλάδων του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Επιπλέον, η κανονικοποίηση τείνει να ελαχιστοποιήσει την επίδραση των αλλαγών της συνολικής ισχύος στις τιμές των LF και HF. Παρ'όλα αυτά, τα nu πρέπει πάντα να αναφέρεται σε απόλυτες τιμές των LF και HF ισχύος για να περιγράψει τη συνολική κατανομή ισχύος σε φασματικές συνιστώσες (ESC/NASPE, 1996).

Η ανάλυση των δεδομένων έπειτα από εικοσιτετράωρη καταγραφή με τη μέθοδο του frequency domain μας δίνει δύο επιπλέον μεταβλητές πέρα από τις

LF, HF και τον λόγο LF/HF, την συνολική ισχύς που αναφέρετε στη διακύμανση όλων των διαστημάτων NN και είναι $\leq 0,4\text{Hz}$ και τις εξαιρετικά χαμηλές συχνότητες (ULF) που είναι $\leq 0.003\text{Hz}$ (ESC/NASPE, 1996).

Οι HF είναι δείκτης παρασυμπαθητικοτονίας, οι LF συσχετίζονται με τη συμπαθητικοτονία και την ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ο λόγος LF/HF είναι δείκτης αλληλεπίδρασης μεταξύ του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενώ για τις VLF δεν γνωρίζουμε ακόμα ποιος είναι ο ρόλος τους στη δράση του ANS (Xhyheri et al., 2012).

2.3. Το νευρολογικό προφίλ των ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, στους ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζονται λειτουργικές μεταβολές στην ρύθμιση της αυτόνομης λειτουργίας της καρδιάς, όπως αντανακλάται από την αυξημένη καρδιακή συχνότητα στην ηρεμία, τη μειωμένη ευαισθησία τασσοαισθητήρων, τη μειωμένη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού (HRV) (Stewart & Lewis, 1986; Volterrani et al., 1994), τη μειωμένη κολπική αναπνευστική αρρυθμία (Patakas, Louridas, & Kakavelas, 1982), μια άμεση αύξηση στην δραστηριότητα του μυϊκού συμπαθητικού νεύρου (Heindl et al., 2001; Velez-Roa et al., 2004) και μη φυσιολογική ανάκαμψη του καρδιακού ρυθμού (HRR) μετά την άσκηση (M. Lacasse et al., 2005). Επιπλέον, η δραστηριότητα του μυϊκού συμπαθητικού νεύρου στην ηρεμία είναι σημαντικά υψηλότερη σε

ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση τους υγιείς ίδιας ηλικίας (Heindl et al., 2001). Όσον αφορά την διακύμανση του καρδιακού ρυθμού, παρατηρείται μία αύξησή της σε ασθενείς με ΧΑΠ όπως αυτή αντικατοπτρίζεται από τα μικρότερα NN intervals, την μικρότερη SDNN, τις χαμηλότερες HF και τις υψηλότερες LF τιμές σε σχέση με υγιή άτομα της ίδια ηλικίας, όπως έδειξε σε μια κλασική μελέτη ο Volterrani και οι συνεργάτες του το 1994 (Volterrani et al., 1994).

2.4. Δυναμική Πνευμονική Υπερδιάταση (ΔΠΥ)

Σε υγιή άτομα στην ηρεμία, ο τελοεκπνευστικός όγκος (λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, FRC) αντιστοιχεί με τον όγκο χάλασης (Vr) του αναπνευστικού συστήματος, δηλαδή τον πνευμονικό όγκο, όπου η ελαστική δύναμη επαναφοράς του αναπνευστικού συστήματος είναι μηδέν.

Ως Πνευμονική Υπερδιάταση ορίζεται η αύξηση της Λειτουργικής Υπολειπόμενης Χωρητικότητας (FRC) πάνω από το προβλεπόμενο φυσιολογικό όριο και μπορεί να οφείλεται είτε στην αύξηση του όγκου χάλασης (Vr) εξαιτίας της απώλειας των ελαστικών ιδιοτήτων του πνεύμονα (π.χ. εμφύσημα), είτε στη δυναμική πνευμονική υπερδιάταση, η οποία πιστεύεται ότι εμφανίζεται όταν η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) υπερβαίνει τον όγκο χάλασης (Vr) κάτι που οδηγεί σε περαιτέρω παγίδευση αέρα στους πνεύμονες. Η δυναμική πνευμονική υπερδιάταση (ΔΠΥ) εμφανίζεται όταν η διάρκεια της εκπνοής δεν επαρκεί για να επιτρέψει στους πνεύμονες να φθάσουν στον Vr πριν την έναρξη της επόμενης εισπνοής (Aliverti et al., 2002). Αυτό μπορεί να συμβεί όταν η εκπνευστική ροή παρεμποδίζεται (π.χ.

αυξημένες αντιστάσεις αεραγωγών) και όταν ο εκπνευστικός χρόνος είναι μικρός (π.χ. αυξημένη αναπνευστική συχνότητα).

Στους ασθενείς με ΧΑΠ, η δυναμική πνευμονική υπερδιάταση είναι πολύ συχνή και οφείλεται κυρίως στον περιορισμό της εκπνευστικής ροής λόγω σύγκλισης των αεραγωγών και παγίδευσης αέρα (Koulouris et al., 1997; Koulouris et al., 1995). Το φαινόμενο της δυναμικής πνευμονικής υπερδιάτασης δεν επηρεάζει μόνο το αναπνευστικό σύστημα, αλλά επιδρά αρνητικά και στο κυκλοφορικό σύστημα. Η προοδευτική παγίδευση αέρα και ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής σε συνδυασμό με την αύξηση της ενδοθωρακικής και ενδοκοιλιακής πίεσης πιθανόν περιορίζουν και την καρδιακή παροχή στην περιφέρεια με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η ικανότητα για άσκηση των ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Aliverti & Macklem, 2008).

Στην έρευνα των Diaz και συνεργατών (2000), σε 58 ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III και IV (FEV₁pred: 31/58%) έδειξαν ότι οι ασθενείς που είχαν την μεγαλύτερη απόφραξη και παρουσίαζαν στατική υπερδιάταση στην ηρεμία, είχαν μικρότερη κορυφαία κατανάλωση οξυγόνου στην άσκηση. Άρα, σύμφωνα με τους παραπάνω ερευνητές, όσο μεγαλύτερο είναι το φαινόμενο της δυναμικής πνευμονικής υπερδιάτασης, τόσο μικρότερη η ικανότητα για άσκηση των ασθενών (Diaz et al., 2000).

2.5. Η διακύμανση του καρδιακού ρυθμού στις χρόνιες παθήσεις

2.5.1. Σακχαρώδης Διαβήτης και διακύμανση του καρδιακού ρυθμού

Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι μια πολύ συνηθισμένη κατάσταση και συχνά συσχετίζεται με επιπλοκές που οδηγούν σε εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Maser et al., 1990).

Ο εμφάνιση της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος κυμαίνεται μεταξύ 1%-90% σε ασθενείς με τύπου 1 και 20%-73% σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη. Αυτή η τεράστια διακύμανση στην εμφάνιση της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος οφείλεται στην ασυνέπεια όσων αφορά τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της και στις σημαντικές διαφορές στους πληθυσμούς των μελετών, ιδιαίτερα σε ότι έχει να κάνει με τους παράγοντες κινδύνου που αφορούν το αυτόνομο νευρικό σύστημα (όπως η ηλικία, το φύλο και το χρονικό διάστημα που έχει εμφανιστεί ο διαβήτης) (Dimitropoulos, Tahrani, & Stevens, 2014).

Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος έχει διαγνωστεί ταυτόχρονα με τον διαβήτη τόσο σε ασθενείς με τύπου 1 όσο και σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη σε ποσοστό 7% (Vinik, Freeman, & Erbas, 2003) ανεξάρτητα από την ηλικία τους, γεγονός που υποδηλώνει ότι η παρουσία της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος δεν περιορίζεται από την ηλικία ή τον τύπο του διαβήτη και μπορεί να εμφανιστεί πριν από τον διαβήτη (Javorka et al., 1999; Kennedy, Navarro, & Sutherland, 1995; Pfeifer et al., 1984; Verrotti, Chiarelli, Blasetti, & Morgese, 1995), ενώ ο κίνδυνος για την ανάπτυξή της αυξάνει ετησίως περίπου 6% και 2% σε ασθενείς με

τύπου 1 και τύπου 2 διαβήτη αντίστοιχα (Pop-Busui et al., 2009; Vinik et al., 2003). Ωστόσο, η διάρκεια του διαβήτη είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας για την εμφάνιση δυσλειτουργίας στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, ανεξάρτητα με τον τύπο του διαβήτη (Pop-Busui, 2010; Spallone et al., 2011).

Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής έχει αποδειχθεί ότι έχουν ευεργετική επίδραση στην πρόληψη της εξέλιξης της δυσλειτουργίας του ANΣ τόσο στη μελέτη Steno-2 (Gaede et al., 2003), όσο και στο Πρόγραμμα Πρόληψης Διαβήτη (DPP) (Carnethon et al., 2006). Στη μελέτη Steno-2, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης, που περιελάμβανε διατροφική παρέμβαση, σωματική άσκηση και διακοπή του καπνίσματος και φαρμακολογική παρέμβαση (για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, των λιπιδίων και την υπεργλυκαιμία) και την ομάδα ελέγχου που λάμβανε τη συνηθισμένη φροντίδα, σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Μετά από σχεδόν 8 χρόνια παρακολούθησης, ο κίνδυνος για την ανάπτυξη δυσλειτουργίας του ANΣ ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα παρέμβασης 49% έναντι 65% στην ομάδα ελέγχου. Στη μελέτη του Carnethon και των συνεργατών του (2006), η τροποποίηση του τρόπου ζωής και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας εμφανίζει εξαιρετικά αποτελέσματα στη βελτίωση της δυσλειτουργίας του ANΣ, όπως αξιολογήθηκε από τη HRV.

Η απώλεια βάρους και η διατροφική παρέμβαση συνοδευόμενη (Vinik & Ziegler, 2007) ή μη (Maser & Lenhard, 2007) από άσκηση σχετίζεται με βελτίωση στους δείκτες του ANΣ, ενώ και η αερόβια προπόνηση έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη δράση του

ANΣ. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση η οποία συνοψίζει τα στοιχεία για τον αντίκτυπο των παρεμβάσεων στην ποιότητα της ζωής ασθενών με διαβήτη με ταυτόχρονη υπερδραστηριότητα του ANΣ, οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η μέτριας έντασης αερόβια άσκηση, τόσο στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 όσο και στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 βελτιώνει τη HRV και την καρδιακή αυτόνομη λειτουργία σημαντικά, αυξάνοντας τη δράση του παρασυμπαθητικού έναντι του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ανεξάρτητα από τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), τον γλυκαιμικό έλεγχο ή τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και τη διάρκεια που είχε διαγνωστεί ο διαβήτης (Voulgaris, Pagoni, Vinik, & Poirier, 2013).

2.5.2. Καρδιαγγειακά νοσήματα, παράγοντες κινδύνου και διακύμανση του καρδιακού ρυθμού

Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου για το καρδιαγγειακό σύστημα, έχει παρατηρηθεί μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων της χοληστερόλης στο πλάσμα της και των δεικτών της HRV τόσο σε ασθενείς με, όσο και χωρίς ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας (Christensen, Toft, Christensen, & Schmidt, 1999; Liao et al., 1998). Οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν μη φυσιολογικές τιμές στους δείκτες SDANN και HF, που αντικατοπτρίζουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα φυσιολογικού βάρους. Απώλεια βάρους συμβάλλει στην αποκατάσταση της λειτουργίας του αυτόνομου (Karason, Molgaard, Wikstrand, & Sjostrom, 1999). Ομοίως, σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, όλες οι παράμετροι της HRV είναι μειωμένοι (Liao et al., 1998). Αυτό οφείλεται στο

γεγονός ότι η μεταβολική δυσλειτουργία προκαλεί απομυελίνωση και εκφύλιση των νευραξόνων, η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του αυτόνομου, αυξάνοντας τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η υπέρταση σχετίζεται με μειωμένες τιμές της HRV συνολικά. Ενώ έχει βρεθεί και συσχέτιση του βαθμού της υπέρτασης με μειωμένες τιμές του λόγου LF/HF και της SDNN (Huikuri et al., 1996; Liao et al., 1998; Schroeder et al., 2003; J. P. Singh et al., 1998), των HF (Liao et al., 1996), μείωση του rMSSD (Schroeder et al., 2003).

Η στεφανιαία νόσος έχει βρεθεί πως σχετίζεται με μειωμένες τιμές της SDNN, της rMSSD και του pNN50 (Dekker et al., 2000). Τέλος η καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με χαμηλότερες τιμές της SDNN (Ponikowski et al., 1997), των LF και HF (Fei et al., 1994), και του λόγου LF/HF (Fei et al., 1994; Mortara et al., 1994).

Όπως προαναφέραμε η απώλεια βάρους είτε σε συνδυασμό με είτε χωρίς άσκηση βελτιώνει τη λειτουργία του ANΣ. (Maser & Lenhard, 2007; Vinik & Ziegler, 2007), συνεπώς προτείνεται σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους πληθυσμούς. Όσων αφορά το μεταβολικό σύνδρομο η άσκηση έχει αποδειχθεί πως μειώνει σε ικανοποιητικό βαθμό την περιμέτρο της μέσης, τις τιμές της αρτηριακής πίεσης και τα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) στο πλάσμα σε πληθυσμούς με μεταβολικό σύνδρομο (Pattyn, Cornelissen, Eshghi, & Vanhees, 2013), ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει και τη δράση του ANΣ (Stuckey, Kiviniemi, & Petrella, 2013).

Μια πρόσφατη μελέτη του Nakayama και των συνεργατών του

(2014), έδειξε πως η αύξηση των καθημερινών σωματικών δραστηριοτήτων είχε θετική επίδραση και οδήγησε στη βελτίωση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με ήπια υπέρταση. Πιο συγκεκριμένα αυξήθηκαν οι HF και μειώθηκε ο λόγος LF/HF που είναι δείκτες δράσης του παρασυμπαθητικού και του ANΣ αντίστοιχα (Nakayama, Negi, Watanabe, & Hirai, 2014)., ενώ και ο Pagani και οι συνεργάτες του το 1998 έδειξαν ότι οι μέτριας έντασης αερόβια άσκηση βελτίωσε τη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος μειώνοντας τις τιμές των LF και αυξάνοντας τις τιμές των HF σε ασθενείς με υπέρταση (Pagani et al., 1988).

2.6. Η επίδραση της αποκατάστασης στην δυναμική πνευμονική υπερδιάταση

Η δυναμική πνευμονική υπερδιάταση (ΔΠΥ) φαίνεται πως βελτιώνεται μετά από ένα πρόγραμμα αποκατάστασης. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη του Porszasz και των συνεργατών του το 2005 στη οποία 24 ασθενείς με ΧΑΠ συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης για 7 εβδομάδες, με συχνότητα 3 φορές την εβδομάδα και πραγματοποίησαν άσκηση σε κυκλοεργόμετρο για 45 λεπτά σε κάθε συνεδρία. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης έδειξαν μείωση της ΔΠΥ μέσω της αύξησης του IC κατά τη διάρκεια της άσκησης σταθερού φορτίου μετά το πέρας των 7 εβδομάδων (Porszasz et al., 2005).

Τα αποτελέσματα αυτά επαληθεύονται και από άλλους ερευνητές. Σε μια τέτοια μελέτη ο Gigliotti και οι συνεργάτες του το 2003 εφάρμοσαν ένα πρόγραμμα αποκατάστασης σε κυκλοεργόμετρο σε

20 ασθενείς με ΧΑΠ, διάρκειας 6 εβδομάδων. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της IC μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης για το ίδιο έργο που πραγματοποίησαν οι ασθενείς πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης, ενώ δε βρέθηκαν διαφορές στο κορυφαίο έργο μετά την αποκατάσταση σε σχέση με το κορυφαίο έργο πριν την αποκατάσταση (Gigliotti et al., 2003).

Η Georgiadou και οι συνεργάτες της το 2007, μελέτησαν την επίδραση ενός προγράμματος αποκατάστασης στην ΔΠΥ. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 20 ασθενείς με ΧΑΠ, οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα πραγματοποίησαν συνεχή αερόβια άσκηση για 30 λεπτά στο 60% των WRpeak. Στην δεύτερη ομάδα συμμετείχαν οι υπόλοιποι 10 ασθενείς οι οποίοι πραγματοποίησαν διαλειματική αερόβια άσκηση στο 100% των WRpeak. Το πρόγραμμα είχε διάρκεια 12 εβδομάδες και συχνότητα 3 φορές την εβδομάδα. Η ΔΠΥ μελετήθηκε με τη μέθοδο της οπτοηλεκτρονικής πληθυσμογραφίας κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν μείωση της ΔΠΥ κατά την άσκηση μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης και στις δύο ομάδες (Georgiadou et al., 2007).

2.7. Η επίδραση της αποκατάστασης στην διακύμανση του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με ΧΑΠ

Η γνώση που έχουμε όσον αφορά την επίδραση της άσκησης στην HRV σε ασθενείς με ΧΑΠ βρίσκεται ακόμα σε εμβρυϊκό στάδιο, καθώς δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να έχουν πραγματοποιήσει συγκεκριμένα πρωτόκολλα άσκησης και συγκεκριμένο πρωτόκολλο καταγραφής της HRV προκειμένου να

καταλήξουμε σε ακριβή συμπεράσματα.

Με βάση τις βιβλιογραφικές αναφορές και την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ο πρώτος που μελέτησε την επίδραση ενός προγράμματος αποκατάστασης με το ΑΝΣ σε ασθενείς με ΧΑΠ ήταν ο Costes και οι συνεργάτες του το 2004. Στη μελέτη τους έλαβαν μέρος 21 ασθενείς που συμμετείχαν στο πρόγραμμα της αποκατάστασης και 18 υγιείς που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου. Για την αξιολόγηση της δράσης του ΑΝΣ χρησιμοποίησε ένα Holter πίεσης προκειμένου να μετρήσει την ευαισθησία των τασεοαισθητήρων. Το πρόγραμμα αποκατάστασης είχε διάρκεια 8 εβδομάδων και συχνότητα τρεις φορές την εβδομάδα και περιελάμβανε συνεχή αερόβια άσκηση σε κυκλοεργόμετρο. Την πρώτη εβδομάδα η ένταση ήταν στο 60% της κορυφαίας ικανότητας παραγωγής έργου του κάθε ασθενή, την δεύτερη εβδομάδα η ένταση αυξήθηκε στο 75%, ενώ η συνολική διάρκεια της άσκησης ήταν 30 λεπτά. Από την τρίτη εβδομάδα και μέχρι το τέλος των 8 εβδομάδων η ένταση προσαρμοζόταν ανάλογα με τη βελτίωση του κάθε ασθενή και η διάρκεια της άσκησης αυξήθηκε στα 40 λεπτά. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της ευαισθησίας των τασεοαισθητήρων στους ασθενείς με ΧΑΠ μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης (Costes et al., 2004).

Ο Marquis και οι συνεργάτες του το 2008 μελέτησαν την επίδραση ενός προγράμματος αποκατάστασης διάρκειας 12 εβδομάδων στη HRV σε ασθενείς με ΧΑΠ. Συμμετείχαν 16 ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα, η οποία περιελάμβανε πρόγραμμα άσκησης με ταυτόχρονη λήψη αντι-υπερτασικών φαρμάκων, συμμετείχαν 10 ασθενείς,

ενώ στη δεύτερη ομάδα, στην οποία πραγματοποιούταν λήψη ενός εικονικού φαρμάκου (placebo) σε συνδυασμό με άσκηση, συμμετείχαν 6 ασθενείς. Το πρόγραμμα άσκησης είχε συχνότητα τρεις φορές την εβδομάδα, με διάρκεια της κάθε συνεδρίας τα 30 λεπτά και ένταση στο 80% της έντασης που επιτεύχθηκε κατά την εργοσπιρομετρική δοκιμασία. Η μέτρηση της HRV πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μιας εικοσιτετράωρης καταγραφής ενός Holter ρυθμού πριν και μετά την άσκηση. Η μελέτη αυτή δεν βρήκε καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων και μεταξύ της ίδιας ομάδας πριν και μετά την αποκατάσταση σε καμία παράμετρο της HRV, με τους ερευνητές να αποδίδουν το γεγονός αυτό στο μικρό μέγεθος του δείγματος.

Η Borghi-Silva και οι συνεργάτες της το 2009 μελέτησαν την επίδραση ενός προγράμματος αποκατάστασης στη δράση του ANΣ σε 34 ασθενείς, από τους οποίους οι 20 ήταν στην ομάδα που συμμετείχε στο πρόγραμμα άσκησης και οι 14 ήταν στην ομάδα ελέγχου. Το πρόγραμμα αποκατάστασης είχε διάρκεια 6 εβδομάδες, συχνότητα 3 φορές την εβδομάδα, διάρκεια συνεδρίας 30 λεπτά και ένταση 70% της κορυφαίας ταχύτητας που επιτεύχθηκε κατά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης. Η δράση του ANΣ καταγράφηκε μέσω ενός συστήματος polar σε ύπτια και σε καθιστή θέση για 10 λεπτά στην κάθε θέση και κατά τη διάρκεια της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της δράσης του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στην ομάδα παρέμβασης μέσω αύξησης της SDNN, του rMSSD και των HF, με ταυτόχρονη μείωση των LF και του λόγου LF/HF. Επίσης βρέθηκε αυξημένη δράση του

παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά την εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης, όπως αντικατοπτρίζεται από την αύξηση της διαφοράς του rMSSD (Δ rMSSD) τόσο κατά την ηρεμία πριν όσο και κατά τη διάρκεια των έξι λεπτών βάρδισης (Borghi-Silva et al., 2009).

Στη μελέτη του Camillo και των συνεργατών του το 2011 στην οποία συμμετείχαν 38 ασθενείς με ΧΑΠ, οι συμμετέχοντες στη μελέτη παρακολούθησαν ένα πρόγραμμα αποκατάστασης με κυκλική προπόνηση. Το πρόγραμμα της αποκατάστασης είχε διάρκεια 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην ομάδα υψηλής έντασης συμμετείχαν 20 ασθενείς και πραγματοποίησαν ποδηλάτηση στο 60% των WRpeak για 16 λεπτά, με στόχο το 85% του WRpeak στους 3 μήνες, στη συνέχεια έκαναν διάδρομο στο 70% της ταχύτητας που είχαν κατά την εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης για 16 λεπτά, με στόχο το 110% της ταχύτητας που ανέπτυξαν κατά το 6mwt και τέλος πραγματοποίησαν ασκήσεις με βάρη στο 70% της μίας μέγιστης επανάληψης (1RM), με στόχο το 121% της 1RM που είχαν πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης. Η συνολική διάρκεια κάθε συνεδρίας ήταν 1 ώρα και 30 λεπτά. Η ομάδα χαμηλής έντασης, στην οποία συμμετείχαν 18 ασθενείς, πραγματοποιούσαν αναπνευστικές ασκήσεις και ασκήσεις ενδυνάμωσης των κοιλιακών με 12 διαφορετικές ασκήσεις κατά τις οποίες πραγματοποιούσαν 5 σετ των 15 επαναλήψεων. Η μέτρηση της HRV έγινε με τη βοήθεια ενός Polar για 10 λεπτά σε ύπτια θέση και για άλλα 10 λεπτά σε όρθια θέση με σταθερό ρυθμό αναπνοής τις 12 αναπνοές το λεπτό.

Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση μόνο στην ομάδα υψηλής έντασης και πιο συγκεκριμένα βρέθηκε βελτίωση της δράσης του ANS, μέσω της αύξησης της SDNN και του rMSSD (Camillo et al., 2011).

Ο Shih Tsung και οι συνεργάτες του το 2014 επέλεξαν 64 ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου GOLD II-IV προκειμένου να μελετήσουν την επίδραση που έχει ένα πρόγραμμα αποκατάστασης διάρκειας 12 εβδομάδων στην HRV. Το πρόγραμμα αποκατάστασης περιελάμβανε αερόβια άσκηση στο 60%-100% της VO_{2peak} και συχνότητα 2 φορές την εβδομάδα. Η μέτρηση της HRV πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια ενός ηλεκτροκαρδιογράφου για 5 λεπτά στην ηρεμία και κατά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της δράσης του παρασυμπαθητικού, μέσω της αύξησης της SDNN, της rMSSD και των HF, μείωση της δράσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μέσω της μείωσης των LF και τέλος μείωση της δράσης του ANS, μέσω της μείωσης του λόγου LF/HF, τόσο κατά την ηρεμία όσο και κατά την άσκηση.

Στη πιο πρόσφατη μελέτη που υπάρχει στην βιβλιογραφία η Borghi Silva και οι συνεργάτες της το 2015 θέλοντας να συγκρίνουν τον ελάχιστο χρόνο που απαιτείται προκειμένου η άσκηση να βελτιώσει την HRV πραγματοποίησαν ένα πρόγραμμα αποκατάστασης στο οποίο συμμετείχαν 10 ασθενείς και άλλοι 10 ασθενείς ήταν στην ομάδα ελέγχου. Το πρόγραμμα άσκησης περιελάμβανε 30 λεπτά άσκησης σε δαπεδοεργόμετρο με ταχύτητα 70% της κορυφαίας ταχύτητας που επιτεύχθηκε κατά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης. Η διάρκεια του προγράμματος της αποκατάστασης

ήταν 12 εβδομάδες, ενώ οι μετρήσεις της HRV πραγματοποιήθηκε πριν την έναρξη του προγράμματος αποκατάστασης, στις 6 και στις 12 εβδομάδες, για 10 λεπτά στην ηρεμία και κατά την εξάλεπτη δοκιμασία. Τα αποτελέσματα έδειξαν βελτίωση της δράσης του ANS στις 6 εβδομάδες που διατηρήθηκε και αυξήθηκε ελαφρώς στις 12 εβδομάδες. Πιο αναλυτικά αυξήθηκε η rMSSD και η SDNN στην ηρεμία, ενώ κατά την εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης αυξήθηκε η SDNN στις 6 εβδομάδες και αυξήθηκε λίγο περισσότερο από τις 6 στις 12 εβδομάδες.

2.8. ΧΑΠ και καθημερινή σωματική δραστηριότητα

Στοιχεία δείχνουν πως τα επίπεδα καθημερινής σωματικής δραστηριότητας είναι σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με υγιή άτομα της ίδιας ηλικίας και σχετίζονται με χαμηλότερη πρόγνωση επιβίωσης (Watz et al., 2014). Ταυτόχρονα έχει δειχθεί ότι ο χρόνος που δαπανάται σε δραστηριότητες όπως το περπάτημα είναι σημαντικά χαμηλότερος σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με υγιή άτομα ίδιας ηλικίας (Coronado et al., 2003; Hernandez et al., 2009; Pitta et al., 2005; S. Singh & Morgan, 2001; Walker, Burnett, Flavahan, & Calverley, 2008). Επιπλέον η ένταση της κίνησης είναι χαμηλότερη στους ασθενείς με ΧΑΠ γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ κινούνται με χαμηλότερο ρυθμό (Louvaris et al., 2016; Pitta et al., 2005).

Η μειωμένη ικανότητα για άσκηση είναι ο κύριος παράγοντας περιορισμού εκτέλεσης καθημερινών σωματικών δραστηριοτήτων στους ασθενείς με ΧΑΠ. Το επίπεδο της μειωμένης ικανότητας για άσκησης σχετίζεται με

παράγοντες κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς (Troosters et al., 2010), με την γενική υγεία (Waschki et al., 2012), με τις συννοσηρότητες και με την βαρύτητα της νόσου (Watz, Waschki, Meyer, & Magnussen, 2009), με τις παροξύνσεις (Borges & Carvalho, 2012), με την μειωμένη ικανότητα για άσκηση (Pitta et al., 2005), με τις φυσιολογικές αποκρίσεις (Kortianou et al., 2013; Louvaris et al., 2013), με την συστηματική φλεγμονή (Watz et al., 2008), με την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και με την παχυσαρκία. Επίσης, είναι ένα αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ της βλάβης των πνευμονικών μηχανισμών, του περιορισμού της ανταλλαγής αερίων, της περιφερικής μυϊκής δυσλειτουργίας, της δυναμικής πνευμονικής υπερδιάτασης και της εμφάνισης συμπτωμάτων, όπως το αίσθημα της χρόνιας δύσπνοιας και η κόπωση των κάτω άκρων (Belza et al., 2001; Collins et al., 2014; Nici et al., 2006; Osthoff, Taeymans, Kool, Marcar, & van Gestel, 2013; Pitta et al., 2005; Walker et al., 2008; Waschki et al., 2012; Watz et al., 2008).

2.9. Επίδραση της αποκατάστασης στην καθημερινή σωματική δραστηριότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία η αναπνευστική αποκατάσταση (αερόβια άσκηση και ασκήσεις αντιστάσεων) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας και σε σημαντικά οφέλη για την υγεία των ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), καθώς και σε βελτίωση της ικανότητας για άσκηση, τη ποιότητα ζωής (Cindy Ng, Mackney, Jenkins, & Hill, 2012), στην περιφερική μυϊκή δύναμη, την λειτουργική ικανότητα

και την δυναμική πνευμονική υπερδιάταση (Porszasz et al., 2005; Spruit et al., 2013). Σε έρευνα των Frisk και συνεργατών σε ασθενείς με ΧΑΠ που είχαν συμμετάσχει σε πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης, μετά από τρία χρόνια παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα καθημερινής σωματικής δραστηριότητας σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν συμμετείχαν σε κάποιο πρόγραμμα άσκησης (Frisk et al., 2014). Κάποιες έρευνες δεν έδειξαν σημαντική αλλαγή στην καθημερινή σωματική δραστηριότητα των ασθενών με ΧΑΠ μετά από πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης 6-12 εβδομάδων, έδειξαν όμως βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση (Egan et al., 2012; Mador, Patel, & Nadler, 2011), στην χρόνια δύσπνοια και στην ποιότητα ζωής των ασθενών (Dallas, McCusker, Haggerty, Rochester, & Zuwallack, 2009; Shrikrishna et al., 2012; Steele, Belza, Hunziker, et al., 2003). Τέσσερις μελέτες όμως παρουσίασαν αύξηση της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ μετά από πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης. Πιο συγκεκριμένα σε έρευνα των Coronado και συνεργατών οι ασθενείς με ΧΑΠ ήταν λιγότερο δραστήριοι στην αρχή του προγράμματος, αλλά υπήρξε σημαντική βελτίωση στη σωματική δραστηριότητα μετά από πρόγραμμα άσκησης 3 εβδομάδων προσεγγίζοντας τα επίπεδα των υγείων δοκιμαζόμενων. Η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας συνδυάστηκε με αύξηση της έντασης της προπόνησης και βελτιωμένη απόδοση στο πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης (Coronado et al., 2003). Ενώ σε έρευνα των Sewell και συνεργατών βρήκαν ότι η αποκατάσταση, με γενικό ή με

εξατομικευμένο πρόγραμμα άσκησης, βελτιώνει την καθημερινή σωματική δραστηριότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ (Sewell, Singh, Williams, Collier, & Morgan, 2005). Στη συνέχεια έρευνα των Walker και συνεργατών έδειξε ότι μετά την αποκατάσταση η καθημερινή σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με την δραστηριότητα των κάτω άκρων στους αναπνευστικούς ασθενείς, η οποία είναι μειωμένη συγκριτικά με τους υγιείς αντίστοιχης ηλικίας (Walker et al., 2008). Σε έρευνα των Pitta και συνεργατών σε ασθενείς με ΧΑΠ μετρίου και σοβαρού βαθμού έδειξαν ότι είναι σημαντικό τα προγράμματα αναπνευστικής αποκατάστασης να είναι μεγάλα σε διάρκεια. Οι ασθενείς βελτίωσαν την ικανότητα τους για άσκηση, την ποιότητα ζωής τους, την μυϊκή τους δύναμη μετά από 3 μήνες αποκατάστασης, μεγαλύτερες όμως βελτιώσεις παρουσιάστηκαν όταν το πρόγραμμα συνεχίστηκε για άλλους 3 μήνες. Στους 6 μήνες οι ασθενείς βελτίωσαν σημαντικά τον χρόνο βάδισης τους, στοιχείο που δεν είχε παρατηρηθεί μετά τους 3 μήνες αναπνευστικής αποκατάστασης (Pitta, Troosters, et al., 2008). Τέλος στη μελέτη του Louvaris και συνεργατών μετά από ένα πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης που περιελάμβανε διαλειμματική αερόβια άσκηση υψηλής έντασης για 12 εβδομάδες, οι ασθενείς με ΧΑΠ αύξησαν σημαντικά τον αριθμό των βημάτων που εκτελούσαν κάθε μέρα, καθώς και την ένταση με την οποία εκτελούσαν τις καθημερινές τους σωματικές δραστηριότητες (Louvaris et al., 2016).

2.10. Επίπεδα καθημερινής σωματικής δραστηριότητας και ΑΝΣ

Η σχέση μεταξύ της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας και της δράση του ΑΝΣ έχει μελετηθεί εκτενώς στο γενικό πληθυσμό. Στη μελέτη του Rennie και συνεργατών το 2003, στην οποία συμμετείχαν υγιή άτομα και τα επίπεδα της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας αξιολογήθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο, βρέθηκε ότι τα άτομα που δηλώσαν υψηλότερα επίπεδα καθημερινής σωματικής δραστηριότητας εμφάνιζαν υψηλότερη δράση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος όπως αυτή εκφράστηκε από τις τιμές των μεταβλητών της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας (που ήταν χαμηλότερη), της SDNN και των HF (που ήταν υψηλότερες). Παράλληλα η δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των συμμετεχόντων με τα υψηλότερα επίπεδα καθημερινής σωματικής δραστηριότητας, όπως αυτή εκφράστηκε από την μεταβλητή LF, η οποία ήταν χαμηλότερη. Συνοπτικά η συνολική σωματική δραστηριότητα κατά τον ελεύθερο χρόνο όσο και η μέτριας και έντονης έντασης σωματική δραστηριότητα συσχετίστηκαν με υψηλότερη HRV και συνεπώς μειωμένη δράση του ΑΝΣ, ανεξάρτητα από την ηλικία. Επιπλέον, όταν οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με το βάρος τους σε νορμοβαρείς και υπέρβαρους/παχύσαρκους, βρέθηκε σημαντική σχέση μεταξύ της αυξημένης δράσης του ΑΝΣ και του βάρους στην ομάδα των υπέρβαρων/παχύσαρκων δοκιμαζομένων (Rennie et al., 2003).

Επιπλέον σε αθλητές είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας είναι χαμηλότερη στους αθλητές (Fagard, Pardaens, & Staessen, 1999; Jensen-Urstad,

Bouvier, Saltin, & Jensen-Urstad, 1998; Shin, Minamitani, Onishi, Yamazaki, & Lee, 1997) και σε άτομα που συμμετέχουν σε διάφορες αθλητικές δραστηριότητες κατά τον ελεύθερό τους χρόνο (Fagard et al., 1999) σε σχέση με υγιή άτομα που δεν συμμετέχουν σε αθλητικές δραστηριότητες, γεγονός που καταδεικνύει αυξημένη δράση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος (Fagard et al., 1999; Levy et al., 1998; Seals & Chase, 1989; Shin et al., 1997; Yataco, Fleisher, & Katzel, 1997).

Όσον αφορά τη σχέση της δράσης του ANΣ με την καθημερινή σωματική δραστηριότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ εντοπίστηκε μόνο μία μελέτη κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Στη μελέτη του Camillo και των συνεργατών η αυξημένη δράση του ANΣ σχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα καθημερινής σωματικής δραστηριότητας. Αναλυτικότερα η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι ο χρόνος που δαπανήθηκε για περπάτημα, καθώς και ο χρόνος που στεκόντουσαν όρθιοι οι ασθενείς σχετίστηκε με τα διαστήματα μεταξύ των φυσιολογικών παλμών, όπως αυτά καταγράφηκαν σε σύντομο χρονικό διάστημα, μόλις 1ο λεπτών, σε συνθήκες ηρεμίας. Δηλαδή όσο περισσότερο χρόνο αφιέρωναν οι ασθενείς για περπάτημα τόσο μεγαλύτερα ήταν τα διαστήματα μεταξύ των παλμών. Ωστόσο δε γνωρίζουμε τι συμβαίνει κατά τη διάρκεια που οι ασθενείς πραγματοποιούν τις καθημερινές τους δραστηριότητες καθώς δεν υπάρχουν μελέτες που να καταγράφουν τη δράση του ANΣ με ταυτόχρονη καταγραφή της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας, καθώς και την επίδραση που έχει ένα πρόγραμμα

αναπνευστικής αποκατάστασης στη σχέση μεταξύ της δράσης του ANΣ με τα επίπεδα της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ (Camillo et al., 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

ΜΕΘΟΔΟΣ

3.1. Η επίδραση του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης στην δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως αυτή αξιολογείται μέσω της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να διερευνήσει την επίδραση του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης 12 εβδομάδων στην δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως αυτή αξιολογείται μέσω της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού. Για το σκοπό αυτό αναλύθηκαν τα διαστήματα μεταξύ των φυσιολογικών παλμών (NNintervals) η τυπική απόκλιση όλων των διαστημάτων NN (SDNN), η τετραγωνική ρίζα του μέσου όρου του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των γειτονικών διαστημάτων NN (rMSSD), οι συχνότητες πολύ χαμηλού εύρους (VLF), οι συχνότητες χαμηλού εύρους (LF) και οι συχνότητες υψηλού εύρους (HF), καθώς και τον λόγο των τελευταίων (LF/HF), με τη χρήση του Holder ρυθμού, τόσο κατά τη διάρκεια μιας τυπικής ημέρας των ασθενών (εικοσιτετράωρη καταγραφή), τόσο πριν, όσο και μετά τη συμμετοχή τους στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης.

3.1.1. Δοκιμαζόμενοι

Στη μελέτη συμμετείχαν 21 ασθενείς με ΧΑΠ. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή βιοηθικής του Νοσοκομείου Σωτηρία και θα διεξαχθεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της συνθήκης του Ελσίνκι. Όλοι οι δοκιμαζόμενοι

ενημερώθηκαν γραπτώς και προφορικώς με κάθε λεπτομέρεια για τις πειραματικές διαδικασίες στις οποίες υποβλήθηκαν αλλά και για τους πιθανούς κινδύνους που ενείχε η συμμετοχή τους στη συγκεκριμένη μελέτη. Η διάγνωση ότι πάσχουν από ΧΑΠ έγινε από τους θεράποντες ιατρούς τους, ενώ η κλινική τους κατάσταση έπρεπε να παραμείνει σταθερή μέσω της βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής που τους έχει δοθεί από τον θεράποντα ιατρό τους. Ο βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο (FEV1) δεν έπρεπε να ξεπερνά το 80% της προβλεπόμενης τιμής και ο λόγος FEV1/FVC δε έπρεπε να ξεπερνάει το 70. Από την μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς που δε συμμορφώθηκαν με το ερευνητικό πρωτόκολλο ή είχαν ιατρικό ιστορικό με καρδιολογικά, μεταβολικά ή ορθοπεδικά προβλήματα. Τέλος, η συμμετοχή τους στη μελέτη ολοκληρώθηκε μετά την ενυπόγραφη συναίνεση τους.

3.1.2. Όργανα μετρήσεων

3.1.2.1. Έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας

Όλοι οι δοκιμαζόμενοι υποβλήθηκαν σε πλήρη αναπνευστικό έλεγχο της αναπνευστικής τους λειτουργίας πριν την έναρξη κάποιας άλλης μέτρησης. Ο πρώτος έλεγχος πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμογράφο (Medgraphics, body plethysmograph, 1085D, Germany;) και περιελάμβανε την αξιολόγηση της σοβαρότητας της ΧΑΠ των ασθενών με σπιρομέτρηση, μέσω της εκτίμησης των βίαιων εκπνεόμενων όγκων (FEV1, FVC). Πραγματοποιήθηκε και αξιολόγηση των στατικών και πνευμονικών όγκων για τον καθορισμό της εισπνευστικής χωρητικότητας (IC), της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC), της λειτουργικής υπολειπόμενης

χωρητικότητα (FRC) και του υπολειπόμενο όγκου (RV) σε πληθυσμογράφο.

Πριν από κάθε αναπνευστικό έλεγχο πραγματοποιήθηκε βαθμονόμηση όλων των συστημάτων μέτρησης με βάση της οδηγίες του κατασκευαστή.

3.1.2.2. Αναπνευστικές και μεταβολικές μετρήσεις

Για την πραγματοποίηση της παρούσας ερευνητικής προσπάθειας οι δοκιμαζόμενοι εκτέλεσαν άσκηση προοδευτικά αυξανόμενης έντασης μέχρι εξάντλησης σε ηλεκτρομαγνητικό κυκλοεργόμετρο (Ergometrics 150P, Sensormedics, Anaheim, CA) για τον καθορισμό του κορυφαίου έργου των ασθενών.

Οι μετρήσεις των αναπνευστικών και μεταβολικών παραμέτρων καταγράφηκαν από εργοσπιρόμετρο (Vmax encore Viasys, Sensormedics, Anaheim, USA) αναπνοή προς αναπνοή. Για τη βαθμονόμηση αναφορικά με τη μέτρηση των αναπνεόμενων όγκων χρησιμοποιήθηκε αντλία αέρος 3 λίτρων (Sensormedics, USA). Η βαθμονόμηση των αναλυτών των αναπνεόμενων αερίων του O₂ και του CO₂ έγινε με τρία σημεία αναφοράς της συγκέντρωσης των αερίων αυτών:

- i) 26% O₂ και 0% CO₂
- ii) 16% O₂ και 4% CO₂ και
- iii) 21% O₂ και 3% CO₂.

Σε όλη την διάρκεια της δοκιμασίας οι ασθενείς ήταν συνδεδεμένοι με επιστόμιο για την ανάλυση και την καταγραφή των εξής παραμέτρων: VO₂, VCO₂, VE, VT, PETO₂, PETCO₂, RR, VE/VO₂ και VE/VCO₂. Η καρδιακή λειτουργία καταγράφονταν συνεχώς μέσω

ηλεκτροκαρδιογράφου 12 απαγωγών (Marquette Max, Hellige GmbH, Germany), ενώ η καταγραφή του SaO₂ πραγματοποιήθηκε με παλμικό οξύμετρο (Nonin, PalmSAT 2500, USA). Η αξιολόγηση της υποκειμενικής αντίληψης της δύσπνοιας και της κόπωσης των κάτω άκρων σε όλες τις δοκιμασίες που υποβλήθηκαν οι ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια πραγματοποιήθηκε με την τροποποιημένη κλίμακα Borg (0-10) (Borg, 1982).

3.1.2.3. Αξιολόγηση της υπερδιάτασης κατά τη διάρκεια της ηρεμίας και της άσκησης

Η μέτρηση και η αξιολόγηση της δυναμικής πνευμονικής υπερδιάτασης πραγματοποιήθηκε μέσω της εκτίμησης της παραμέτρου της εισπνευστικής χωρητικότητας (IC). Η μέτρηση της IC πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών, ενώ ο χειρισμός αυτός επαναλήφθηκε τόσο στην ηρεμία, όσο και σε κάθε επίπεδο άσκησης κατά την εκτέλεση της άσκησης προοδευτικά αυξανόμενης έντασης μέχρι εξάντλησης στο ηλεκτρομαγνητικό κυκλοεργόμετρο.

Η διαδικασία καταγραφής της εισπνευστικής χωρητικότητας άσκησης κατά την διάρκεια της άσκησης προοδευτικά αυξανόμενης έντασης μέχρι εξάντλησης διενεργήθηκε ως ακολούθως: ο ασθενής βρισκόταν σε καθιστή θέση στο ποδήλατο αναπνέοντας φυσιολογικά βάση των μεταβολικών του αναγκών μέσω του επιστομίου του εργοσπιρόμετρου και έλαβε την οδηγία μετά από μια αναπνευστική εκπνευστική φάση να πραγματοποιήσει μια μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια μέχρι το

σημείο της ολικής πνευμονικής του χωρητικότητας (TLC) και αμέσως μετά να αναπνεύσει κανονικά.

Ο χειρισμός της καταγραφή της εισπνευστικής χωρητικότητας πραγματοποιήθηκε δυο φορές και επιλέχθηκε η καλύτερη προσπάθεια με την προϋπόθεση να μην υπήρχε διαφορά από προσπάθεια σε προσπάθεια πάνω από 5% ή 60 ml (O'Donnell & Webb, 1993). Οι ασθενείς που εμφάνισαν το φαινόμενο της δυναμικής πνευμονικής υπερδιάτασης στην άσκηση θα πρέπει σύμφωνα με τη μελέτη των O'Donnell, Revil & Webb (2001), να παρουσιάσουν μείωση της εισπνευστικής τους χωρητικότητας (IC) από τις τιμές ηρεμίας κατά ποσοστό > 4.5% του προβλεπόμενου (μείωση της μέγιστης τιμής της εισπνευστικής χωρητικότητας σε σχέση με τη τιμή ηρεμίας εκφραζόμενη ως ποσοστό της φυσιολογικής τιμής της IC στην ηρεμία) ή διαφορά από τις τιμές ηρεμίας > από 150 ml (O'Donnell, Revill, & Webb, 2001). Εάν δεν πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια, οι ασθενείς θεωρήθηκε ότι δεν εμφάνισαν το φαινόμενο της δυναμικής πνευμονικής υπερδιάτασης στην άσκηση.

3.1.3. Παρακολούθηση των καρδιολογικών παραμέτρων

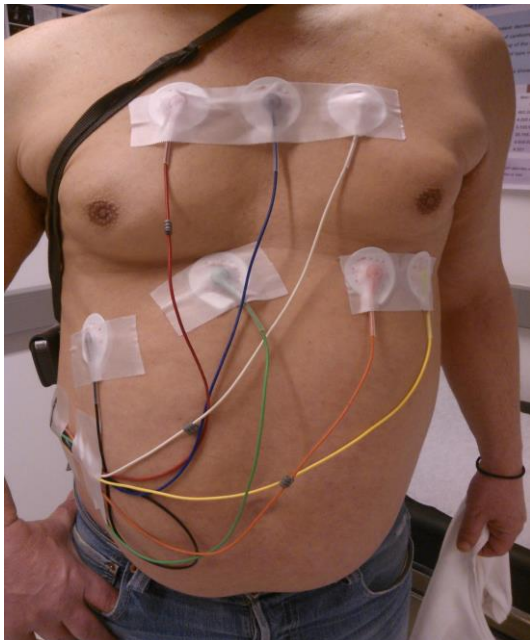
3.1.3.1. Εικοσιτετράωρη καταγραφή της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού

Η μέθοδος καταγραφής και ανάλυσης της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού ως εργαλείο για τον προσδιορισμό της δράσης του ANΣ χρησιμοποιείται από το 1980 (Votterani et al., 1994). Τα δεδομένα καταγράφονται από ένα Holter ρυθμού (SEER Light, Germany), με τρία κανάλια καταγραφής, με τα δεδομένα

να καταγράφονται σε συχνότητα 1000Hz. Η ενδεδειγμένη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων απεικονίζεται στην εικόνα 3.1.3.1. Μετά την ολοκλήρωση των μετρήσεων τα δεδομένα μεταφέρθηκαν σε ένα υπολογιστή όπου αναλύθηκαν μέσα από εξισώσεις που χρησιμοποιεί το λογισμικό που πραγματοποιεί το φιλτράρισμα των δεδομένων (MARS system, GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Germany), κατά τη διάρκεια του οποίου εντόπισε τους φυσιολογικούς παλμούς και διαχώρισε τους μη φυσιολογικούς παλμούς όπως έκτατες ή κοιλιακές σφίξεις καθώς και τον θόρυβο. Τα δεδομένα στη συνέχεια ελέγχθηκαν και από τον ερευνητή προκειμένου να εντοπιστούν και να διορθωθούν τυχόν αστοχίες του αρχικού φιλτραρίσματος που πραγματοποιήθηκε από το ειδικό λογισμικό. Στη συνέχεια το λογισμικό υπολόγισε τις διάφορες μεταβλητές της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού μέσα από απλές στατιστικές εξισώσεις οι οποίες περιλαμβάνουν τα διαστήματα μεταξύ των κανονικών παλμών (NN intervals) και τα παράγωγα τους όπως: η τυπική απόκλιση των διαστημάτων μεταξύ των κανονικών παλμών (SDNN) και τη τετραγωνική ρίζα του μέσου όρου του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των παρακείμενων διαστημάτων NN (rMSSD). Οι παράμετροι αυτοί εκφράζονται σε ms και αφορούν το χρονικό διάστημα από τον έναν χτύπο στον επόμενο (ESC/NASPE, 1996).

Ταυτόχρονα το λογισμικό, θέτοντάς του τα όρια των συχνοτήτων, πραγματοποιεί φασματική ανάλυση της ισχύος με βάση τις συχνότητες. Αναλυτικότερα οι συχνότητες που καταγράφονται από το λογισμικό είναι οι πάρα πολύ χαμηλές συχνότητες (ULF) με εύρος <0.003Hz, οι πολύ

χαμηλές συχνότητες (VLF) με εύρος 0.003-0.04Hz, οι χαμηλές συχνότητες (LF) με εύρος 0.04-0.15Hz και οι υψηλές συχνότητες (HF) με εύρος 0.15-0,4Hz. Τα δεδομένα που καταγράφηκαν από το Holter ρυθμού ελέγχθηκαν παλμό προς παλμό και πραγματοποιήθηκαν διορθώσεις όπου ήταν απαραίτητο. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση Fast Fourier Transformation (FFT), μέσω της οποίας προέκυψαν οι τελικές τιμές των συχνοτήτων που χρησιμοποιήθηκαν στις στατιστικές αναλύσεις.



Εικόνα 3.1.3.1. Η ενδεδειγμένη τοποθέτηση των 7 ηλεκτροδίων της συσκευής Holter, (SEER Light, Germany).

3.1.3.2. Καταγραφή της καρδιακής παροχής με τη μέθοδο της ηλεκτρικής βιο-αγωγιμότητας

Η μέθοδος της ηλεκτρικής βιο-αγωγιμότητας κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου έχει χρησιμοποιηθεί για την καταγραφή της μεταβολής ανά παλμό της καρδιακής παροχής εδώ και 45 χρόνια (Kubicek, Karnegis & Patterson, 1966). Οι εξισώσεις οι

οποίες χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του όγκου παλμού τροποποιήθηκαν από τη μελέτη του Berstein (1986). Την τελευταία δεκαετία η μέθοδος της ηλεκτρικής βιο-αγωγιμότητας (Psysio Flow) χρησιμοποιείται για τη συνεχή καταγραφή της καρδιακής παροχής στην ηρεμία και την άσκηση και βασίζεται για την εκτίμηση των καρδιακών τιμών στην αντίσταση που συναντά το εναλλασσόμενο ηλεκτρικό ρεύμα στη διέλευση του μέσω του θώρακα. Κατόπιν με ειδικό αλγόριθμο αναλύονται οι μεταβολές αυτές και απεικονίζονται σε υπολογιστή οι συνεχόμενες μη επεμβατικές μετρήσεις των αιμοδυναμικών παραμέτρων (Linton & Gilon, 2002).

Η συγκεκριμένη συσκευή (Physio Flow, PF-07, Enduro) εκπέμπει εναλλασσόμενο ηλεκτρικό ρεύμα υψηλής συχνότητας (75 kHz) και χαμηλής έντασης (3.8 mA από κορυφή σε κορυφή) μέσω έξι ηλεκτροδίων που τοποθετούνται στον θώρακα των δοκιμαζόμενων για την απαγωγή και λήψη των ηλεκτρικών σημάτων (Charloux et al., 2000) (Σχήμα 3.1.3.2.)

Με τη μέθοδο της ηλεκτρικής βιο-αγωγιμότητας καταγράφεται με μη επεμβατικό τρόπο η καρδιακή παροχή, η καρδιακή συχνότητα και ο όγκος παλμού. Η καρδιακή παροχή η οποία καταγράφεται με τη συσκευή (Physio Flow, PF-07, Enduro Manatec, Macheren, France) βασίζεται στην ακόλουθη εξίσωση 1:

$$\text{Εξίσωση 1. } \text{COPF} = \text{HRPF} \times \text{SVI} \times \text{BSA}$$

Σύμφωνα με την εξίσωση COPF (λίτρα/λεπτό) είναι η ζητούμενη καρδιακή παροχή, HRPF (Παλμοί/λεπτό) είναι η καρδιακή συχνότητα υπολογιζόμενη από το

χρονικό διάστημα των επαυμάτων RR που καθορίζεται από τη λήψη του ηλεκτροκαρδιογραφικού σήματος, SVI (ml/m²) είναι ο δείκτης του όγκου παλμού ανά τετραγωνική μονάδα επιφανείας σώματος και τέλος, ο δείκτης BSA (m²), είναι η επιφάνεια του σώματος εκφρασμένη σε (m²), η οποία υπολογίζεται σύμφωνα με την εξίσωση του Haycock:

$$\text{Εξίσωση 2. } BSA = 0.024265 \times BM^{0.5378} \times H^{0.3964}$$

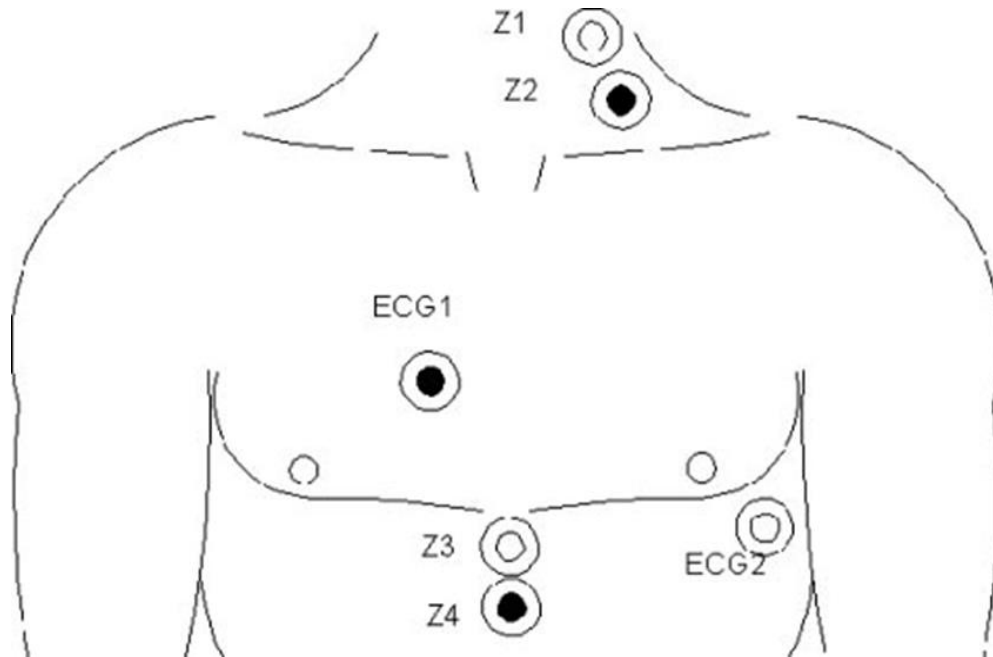
Σύμφωνα με την εξίσωση BM (κιλά) είναι η μάζα του σώματος και H (εκατοστά) είναι το ύψος.

Με βάση την εξίσωση 1 για τον υπολογισμό του SVI πρέπει να υπολογιστεί πρωτίστως ο όγκος παλμού (SV) του ασθενούς, ο οποίος μετράται με τη μέθοδο της ρεογραφίας και βασίζεται στις αλλαγές της διαθωρακικής αντίστασης του ρεύματος (Z) κατά τη διάρκεια της καρδιακής εξώθησης του αίματος από τις κοιλίες. Η διαδικασία για τη χρήση της συσκευής αυτής περιλάμβανε αρχικά την εισαγωγή των δημογραφικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων, την αξιολόγηση του δείκτη του όγκου παλμού (SVi), καθώς και την εισαγωγή των τιμών της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, οι οποίες καταγράφονταν κατά την περίοδο της ηρεμίας.

Τα πλεονεκτήματα για την εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου είναι η αποφυγή τραυματισμού των ασθενών, όπως μπορεί να συμβεί με τη μέθοδο του καρδιακού καθετηριασμού (Connors et al., 1996), το χαμηλό σχετικά οικονομικό της κόστος, η γρήγορη εκμάθηση της μεθόδου από το προσωπικό, η συνεχόμενη καταγραφή της καρδιακής παροχής στην ηρεμία και την άσκηση και τέλος η

δυνατότητα που παρέχει για νέες προοπτικές και δυνατότητες σε ερευνητικό και κλινικό επίπεδο (Kemps et al., 2008).

Ο έλεγχος της αξιοπιστίας της μεθόδου Physio Flow έχει πραγματοποιηθεί στην ηρεμία και κατά τη διάρκεια της άσκησης σε κυκλοεργόμετρο σε υγιείς (Richard et al., 2001; Tordi et al., 2004), αλλά και σε ασθενείς που έπασχαν από αναπνευστικά ή καρδιολογικά προβλήματα (Dupuis et al., 2000; Bougault et al., 2005) με αποτελέσματα που συνήθως υπερεκτιμούσαν λίγο τις τιμές της καρδιακής παροχής τόσο στην άσκηση, όσο και στην ηρεμία (Bougault et al., 2005; Kemps et al., 2008). Η ακριβής μέτρηση της καρδιακής παροχής ανά παλμό με τη μέθοδο της ηλεκτρικής βιοαγωγιμότητας μπορεί να μεταβληθεί από την αναπνευστική προσπάθεια, το υποδόριο λίπος και την κακή επαφή των ηλεκτροδίων (Jensen, Yakimets & Teo 1995). Η άσκηση επιπλέον, προκαλεί μεγάλες και γρήγορες αλλαγές στους παραπάνω παράγοντες κάνοντας δυσκολότερο τον υπολογισμό της καρδιακής παροχής σύμφωνα με τη μελέτη των Warburton και συνεργατών (1999α, β). Αντιθέτως, στη συγκεκριμένη συσκευή έχει αναπτυχθεί καινούργιο λογισμικό για τη βελτιστοποίηση της ποιότητας του σήματος παρέχοντας καλύτερη διαδικασία συλλογής δεδομένων, καθώς με την τροποποιημένη εξίσωση υπολογισμού του όγκου παλμού δεν χρειάζεται η εκτίμηση της αιματικής αντίστασης, ενώ και η απολύτως ακριβής θέση των ηλεκτροδίων δεν είναι ουσιώδης για την έγκυρη καταγραφή της καρδιακής παροχής (Bougault et al., 2005; Tan, Lai, Hwang, 2006).



Εικόνα 3.1.3.2. Η ενδεδειγμένη τοποθέτηση των 6 ηλεκτροδίων της συσκευής της βιο-ηλεκτρικής αγωγιμότητας *Physio Flow*, (*enduro*, PF-07).

Επεξήγηση συντομογραφιών: Τα Z1 & Z3 είναι διαβιβαστικά ηλεκτρόδια του ηλεκτρικού ρεύματος, Z2 & Z4 είναι τα αισθητήρια ηλεκτρόδια και ECG1 και ECG2 είναι τα ηλεκτρόδια παρακολούθησης του ηλεκτροκαρδιογραφικού σήματος.

3.1.4. Πειραματικές διαδικασίες

Οι πειραματικές διαδικασίες στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς με ΧΑΠ πραγματοποιήθηκαν σε τρεις επισκέψεις τους στο εργαστήριο. Στην πρώτη τους επίσκεψη στο εργαστήριο, οι δοκιμαζόμενοι υποβλήθηκαν σε μια μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία προοδευτικά αυξανόμενου έργου μέχρι εξάντλησης (IET) όπου προσδιορίστηκε το κορυφαίο παραγόμενο έργο (WRpeak) και η κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου (VO2peak) καθώς και τα αναπνευστικά δεδομένα των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της δεύτερης επίσκεψης, τοποθετήθηκε στους ασθενείς το Holder εικοσιτετραώρου. Τέλος κατά τη διάρκεια της τρίτης επίσκεψης οι ασθενείς επέστρεψαν το Holder και εκτέλεσαν μια υπομέγιστη δοκιμασία άσκησης, την εξάλεπτη δοκιμασία

βάδισης (6MWT). Οι δοκιμασίες αυτές πραγματοποιήθηκαν πριν και μετά τη συμμετοχή των ασθενών στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης διάρκειας 12 εβδομάδων για την ομάδα παρέμβασης, ενώ για την ομάδα ελέγχου μετά το πέρας του αντίστοιχου χρονικού διαστήματος χωρίς όμως να συμμετέχουν στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης.

3.1.4.1. Προετοιμασία ασθενών με ΧΑΠ

Η πειραματική διαδικασία που πραγματοποιήσαν οι ασθενείς περιλάμβανε τρεις δοκιμασίες σε τρεις διαφορετικές μέρες. Την 1η μέρα έπειτα από την καταγραφή των ανθρωπομετρικών τους χαρακτηριστικών, τον προσδιορισμό της σωματικής τους σύστασης και τον

πλήρη αναπνευστικό έλεγχο, οι ασθενείς εκτέλεσαν σε ηλεκτρομαγνητικό ποδήλατο τη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία για τον προσδιορισμό του κορυφαίου παραγόμενου έργου (WRpeak). Στη αρχή, αφού προσδιόρισε ο ασθενής την θέση του πάνω στο κυκλοεργόμετρο, τοποθετήθηκαν στον θώρακα του οι 12 απαγωγές του ηλεκτροκαρδιογράφου. Έπειτα, ξεκίνησε η δοκιμασία με τον ασθενή να αναπνέει διαμέσου ενός επιστομίου που ήταν συνδεδεμένο με το εργοσπιρόμετρο κατά την διάρκεια της μέτρησης, αλλά και κατά την ηρεμία για την καταγραφή των αναπνευστικών παραμέτρων.

Την 2η μέρα, πραγματοποιήθηκε η καταγραφή της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού τόσο κατά τη διάρκεια μια τυπικής ημέρας των ασθενών, ενώ την 3η ημέρα πραγματοποιήθηκε η υπομέγιστη άσκηση όπως αξιολογήθηκε μέσω της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης. Την 2η μέρα, η οποία απείχε χρονικά από την πρώτη τουλάχιστον 48 ώρες, τοποθετήθηκε στους ασθενείς ένα εικοσιτετράωρο Holder ρυθμού όπως φαίνεται στην εικόνα 3.2.4.1.1 και ζητήθηκε από τους ασθενείς να ακολουθήσουν την καθημερινή τους δραστηριότητα. Πριν από την επίσκεψή ζητήθηκε από τους ασθενείς να απέχουν από έντονη σωματική δραστηριότητα για τουλάχιστον 48 ώρες και από αλκοόλ και καφεΐνη για τουλάχιστον 24 ώρες. Την 3η μέρα μετά την επιστροφή του Holder και τη λήψη των δεδομένων από αυτό, οι ασθενείς εκτέλεσαν μια εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης σε διάδρομο 16 μέτρων. Όλες οι δοκιμασίες έλαβαν χώρα με την παρουσία γιατρού.

3.1.4.2. Μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία

προοδευτικά αυξανόμενου έργου μέχρι εξάντλησης (IET)

Ο σκοπός της δοκιμασίας ήταν να προσδιορίσει την κορυφαία ικανότητα παραγωγής έργου των ασθενών με ΧΑΠ. Η μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία (IET) πραγματοποιήθηκε σε ηλεκτρονικό κυκλοεργόμετρο (Ergo-metrics 800, Sensor medics, Anaheim, CA, USA). Οι δοκιμαζόμενοι εκτέλεσαν άσκηση προοδευτικά αυξανόμενης επιβάρυνσης (ramp protocol) στο κυκλοεργόμετρο μέχρι εξάντλησης. Το πρωτόκολλο της δοκιμασίας περιελάμβανε:

α) Περίοδο ηρεμίας διάρκειας 3 λεπτών.

β) Περίοδο προθέρμανσης, διάρκειας 3 λεπτών, στην οποία οι δοκιμαζόμενοι ποδηλατούσαν χωρίς επιβάρυνση με 60 περιστροφές / λεπτό.

γ) Περίοδο άσκησης, όπου οι δοκιμαζόμενοι εκτέλεσαν άσκηση στο ποδήλατο με μηδενική αρχική επιβάρυνση, η οποία αυξανόταν προοδευτικά κατά 5-10 Watt/λεπτό μέχρι την εξάντλησή τους. Η συχνότητα ποδηλάτησης ήταν 60 περιστροφές/λεπτό, ενώ ο συνολικός χρόνος της άσκησης είχε διάρκεια από 8 μέχρι 12 λεπτά (Wasserman et al., 1999).

Σε όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας, οι δοκιμαζόμενοι ανέπνεαν από επιστόμιο, το οποίο ήταν συνδεδεμένο με εργοσπιρόμετρο (Vmax 229, Sensor medics, Anaheim, CA, USA) για την ανάλυση και καταγραφή των αναπνευστικών φυσιολογικών παραμέτρων. Η βαθμονόμηση του συστήματος για τους αναπνευστικούς όγκους έγινε με τη χρήση αντλίας αέρος 3 λίτρων (Sensormedics, USA). Η βαθμονόμηση των αναλυτών O₂ και CO₂ του

εργομέτρου έγινε με σημείο συγκέντρωσης των αερίων στο 16% και 4% για το οξυγόνο (O₂) και το διοξείδιο του άνθρακα (CO₂), αντίστοιχα.

Η καρδιακή λειτουργία ελέγχεται με ηλεκτροκαρδιογράφο 12 απαγωγών (Marquette Max, Marquette Hellige GmbH, Germany), ενώ πραγματοποιούνται ταυτόχρονη καταγραφή του ποσοστού του κορεσμού του αρτηριακού αίματος (SaO₂) με παλμικό οξύμετρο (Nonin, PalmSAT 2500, USA) συνδεδεμένο στο μεσαίο δάκτυλο του αριστερού χεριού και παράλληλη καταγραφή της καρδιακής παροχής με τη μέθοδο της βιο-ηλεκτρικής αγωγιμότητας. Ως κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου VO₂peak ορίστηκε η μέγιστη μέση τιμή των τελευταίων 30 δευτερολέπτων κάθε δοκιμασίας, εφόσον επιτεύχθηκαν από τον ασθενή τρία τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια:

Σταθεροποίηση ή αύξηση μικρότερη από 150 ml ανά λεπτό στην πρόσληψη του οξυγόνου (VO₂) σε σχέση με την αντίστοιχη αύξηση της επιβάρυνσης.

Ανικανότητα να διατηρηθούν οι επιθυμητές περιστροφές στη δοκιμασία για 30 δευτερόλεπτα.

RER μεγαλύτερο από 1.10

Η υποκειμενική αντίληψη της δύσπνοιας ή της κόπωσης των ποδιών των ασθενών να ήταν ίση ή μεγαλύτερη του 8, όπως ορίζεται από την τροποποιημένη κλίμακα κόπωσης του Borg (Wasserman et al., 1999).

3.1.4.3. Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT)

Η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης είναι μια υπομέγιστη δοκιμασία, η οποία αποτελεί δείκτη αξιολόγησης

της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με ΧΑΠ. Στη δοκιμασία αυτή ο δοκιμαζόμενος καλείται να βαδίσει για 6 λεπτά όσο πιο γρήγορα μπορεί σε οριοθετημένο από δυο κώνους διάδρομο απόστασης >18 μέτρων (test, 2002). (ATS/ ERS., 2002). Η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης αξιολογεί καλύτερα τη λειτουργική ικανότητα σε σχέση με την αναπνευστική δοκιμασία της βίαιης εκπνευστικής ροής στο 1ο δευτερόλεπτο (FEV₁) σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Martinez et al., 2006; Pinto-Plata, Cote, Cabral, Taylor, & Celli, 2004). Η δοκιμασία χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, κυστική ίνωση, περιφερική αγγειακή νόσο, πνευμονική υπέρταση (Chetta, Pisi, Aiello, Tzani, & Olivieri, 2009; test, 2002) (ATS, 2002), ενώ χρησιμοποιείται επίσης για την αξιολόγηση θεραπευτικών παρεμβάσεων όπως (πνευμονική εκτομή / μεταμόσχευση, προγράμματα αναπνευστικής αποκατάστασης, φαρμακευτική αγωγή) (ATS, 2002; Clini & Crisafulli, 2009). Επίσης είναι η μόνη δοκιμασία που αντανάκλα τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών καλύτερα από κάθε άλλο τεστ βάδισης. (Skumlien, Hagelund, Bjørtuft, & Ryg, 2006; Solway, Brooks, Lacasse, & Thomas, 2001). Η ευρεία αποδοχή της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης έγκειται στην απλότητά της, στη χρήση μη πολύπλοκου ή ακριβού εξοπλισμού και στο γεγονός ότι μπορεί να χρησιμοποιείται χωρίς παρενέργειες ακόμα και σε σοβαρές ασθένειες (Pinto-Plata, Cote, Cabral, Taylor, & Celli, 2004).

Η διαδικασία διεξαγωγής της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης έχει ως

εξής: Ο ασθενής περπατά με τον δικό του ρυθμό υπό την επιτήρηση εξειδικευμένου προσωπικού σε χώρο με άμεση ιατρική πρόσβαση και καταγράφεται η απόσταση που θα διανύσει σε 6 λεπτά. Ο απαραίτητος εξοπλισμός που χρειάζεται για τη διεξαγωγή της δοκιμασίας είναι:

- 1) Χρονόμετρο για την καταγραφή των 6 λεπτών βάρδισης.
- 2) Δύο κώνοι για την οριοθέτηση του διαδρόμου βάρδισης.
- 3) Παροχή οξυγόνου και προέκταση καλωδίου για την παροχή οξυγόνου κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας όπου απαιτείται.
- 4) Καρέκλα για ανάπαυση.
- 5) Ψηφιακό οξύμετρο.
- 6) Έντυπο της κλίμακας Borg για την καταγραφή της υποκειμενικής αντίληψης της δύσπνοιας και της κόπωσης των κάτω άκρων των ασθενών με ΧΑΠ.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Θωρακικής Εταιρείας (ATS/ ERS., 2002) κατά τη διάρκεια της εξάλεπτης δοκιμασίας βάρδισης, ο ασθενής ενημερώνεται κάθε λεπτό για τον υπόλοιπο χρόνο που έχει να βαδίσει, ενώ δεν δίνεται οποιαδήποτε μορφής ενθάρρυνση στον ασθενή.

Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας καταγράφεται με οξύμετρο το ποσοστό του κορεσμού του αρτηριακού αίματος με οξυγόνο (SpO₂). Η δοκιμασία γίνεται δύο φορές και επιλέγεται η καλύτερη προσπάθεια. Στην παρούσα μελέτη συνεχώς καταγραφόταν και η διακύμανση της καρδιακής συχνότητας με ένα Holder.

Η καλυπτόμενη απόσταση στην εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης σχετίζεται με τη μέγιστη πρόσληψη

οξυγόνου ($r=0.73$) σε ασθενείς τελευταίου σταδίου αναπνευστικών και καρδιακών παθήσεων (Cahalin, Pappagianopoulos, Prevost, Wain, & Ginns, 1995; Guyatt et al, 1985). Η κλινική διαφορά μεταξύ δύο μετρήσεων 6MWT στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι τα 47 μέτρα σύμφωνα με τη μελέτη των Redelmeier, Bayoumi, Goldstein και Guyatt, (1997), ή τα 54 μέτρα σύμφωνα με τη μετά-ανάλυση των Lacasse και συνεργατών (1996).

3.1.4.4. Καταγραφή σωματικής δραστηριότητας

Στην αρχή και στο τέλος του προγράμματος αναπνευστικής αποκατάστασης, καταγράφηκε η καθημερινή σωματική δραστηριότητα των ασθενών για περίοδο μίας εβδομάδας (7 συνεχόμενες ημέρες) κάθε φορά. Ο δραστηριογράφος που χρησιμοποιήθηκε είναι μια μικρή και ελαφριά συσκευή πάνω σε μία ζώνη η οποία τοποθετήθηκε γύρω από τη μέση του ασθενή πάνω από το δεξί ισχίο. Οι ασθενείς φορούσαν την ζώνη μόλις ξυπνούσαν το πρωί και την έβγαζαν το βράδυ πριν την νυχτερινή κατάκλιση. Επιπρόσθετα οι ασθενείς έβγαζαν την ζώνη όταν έκαναν μπάνιο, καθώς η συσκευή δεν είναι αδιάβροχη. Για την εγκυρότητα των δεδομένων της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας ο δραστηριογράφος κατέγραφε τουλάχιστον για 8-10 συνεχόμενες ώρες, 4 ημέρες ανά εβδομάδα (Demeyer et al., 2014). Οι μετρήσεις της σωματικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκαν με επιταχυνσιόμετρο τριών αξόνων "Actigraph" του οίκου "Actilife".

Η επιλογή του συγκεκριμένου δραστηριογράφου έγινε καθώς: α) καταγράφει την καθημερινή σωματική δραστηριότητα των ασθενών με ΧΑΠ (Chawla et al., 2014; Park et al., 2013), β) τα επιταχυνσιόμετρα τριών αξόνων

είναι πιο αξιόπιστα στην καταγραφή της επιτάχυνσης σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επιταχυνσιόμετρα με έναν άξονα και γ) ο συνδυασμός δύο διαφορετικών τεχνολογιών (επιταχυνσιόμετρο και πολυαισθητήρας) μπορεί να ξεπεράσει κάποιους περιορισμούς των επιταχυνσιόμετρων, τα οποία επειδή κυρίως τοποθετούνται στη μέση δε μπορούν να καταγράψουν τις κινήσεις των άνω άκρων που συνοδεύουν τη βάδιση (Cohen and Cutaia, 2010; Hendelman et al., 2000; Rabinovich et al., 2013; Van Remoortel et al., 2012). Επίσης, ο δραστηριογράφος Actigraph έχει χρησιμοποιηθεί από προηγούμενες μελέτες σε χρόνιους ασθενείς και υγιείς ενήλικες και έχει δείξει ότι είναι έγκυρος και αξιόπιστος στην καταγραφή μεγάλου εύρους ταχυτήτων (Watz et al., 2014). Σε ασθενείς με ΧΑΠ η συσκευή αυτή παρέχει αξιόπιστες μετρήσεις αναφορικά με την καταγραφή της ενεργειακής δαπάνης και την ένταση της κίνησης σε πολλαπλές καθημερινές δραστηριότητες. Επιπλέον, οι ίδιοι οι ασθενείς αναφέρουν ότι αισθάνονται άνετα φορώντας τέτοιες συσκευές καταγραφής της σωματικής τους δραστηριότητας, καθώς είναι εύχρηστες, χωρίς να τους περιορίζουν (Bassett et al., 2000; Rabinovich et al., 2013).

Η καταγραφή της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας έγινε σε διάστημα επτά (7) συνεχόμενων ημερών (Matthews et al., 2002) (2 ημέρες του σαββατοκύριακου και 5 καθημερινές). Δόθηκαν σαφείς προφορικές και γραπτές οδηγίες στους ασθενείς για το σωστό τρόπο που θα φορούν τη συσκευή καθώς και για το χρόνο χρήσης της. Προτάθηκε να φορούν τη συσκευή από το πρωί που θα ξυπνούν μέχρι το βράδυ,

βγάζοντάς τη μόνο κατά τη διάρκεια του μεσημεριανού ύπνου και του μπάνιου (η συσκευή δεν είναι αδιάβροχη). Ο λόγος που ζητήθηκε να φορούν τη συσκευή μόνο κατά τη διάρκεια της ημέρας ήταν γιατί έχει τεκμηριωθεί από προηγούμενη μελέτη ότι μεταξύ των ωρών 24:00 έως 8:00 οι ασθενείς είναι ξαπλωμένοι στο κρεβάτι (lying position), οπότε η ένταση της δραστηριότητας είναι σχεδόν μηδενική (Pitta et al., 2005). Οι ασθενείς φορούσαν τον δραστηριογράφο πάνω από δέκα (10) ώρες την ημέρα. Η καταγραφή της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε στην αρχή και στο τέλος του προγράμματος αναπνευστικής αποκατάστασης.

3.2. Πρόγραμμα άσκησης

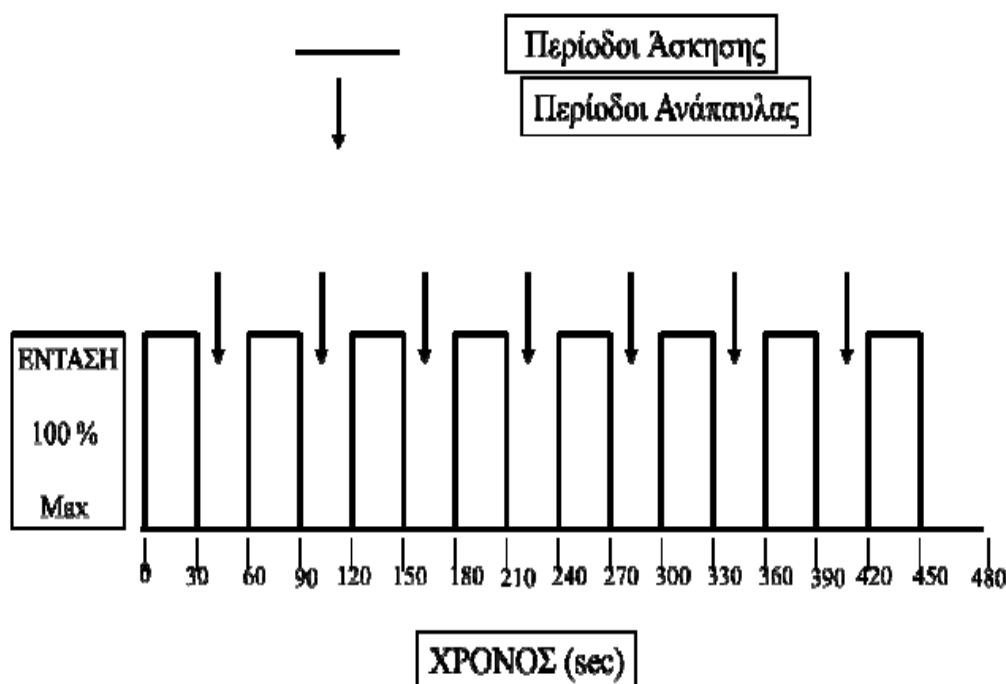
Οι ασθενείς με Χρόνια Απόφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) που συμμετείχαν στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης ήταν από την Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του νοσοκομείου Σωτηρία και την Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του νοσοκομείου Ευαγγελισμός. Οι ασθενείς εντάχθηκαν σε ένα πρόγραμμα διαλειμματικής άσκησης σε ποδήλατο διάρκειας 12 εβδομάδων, με συχνότητα συνεδριών 3 φορές την εβδομάδα. Κάθε συνεδρία είχε διάρκεια 45 λεπτά και οι ασθενείς ποδηλατούσαν για 30 δευτερόλεπτα με το 100% του αρχικού μέγιστου έργου τους στις 50-60 περιστροφές και ακολουθούσαν 30 δευτερόλεπτα ξεκούρασης. Κάθε 4-5 συνεδρίες η επιβάρυνση αυξάνονταν κατά 5% με κριτήριο την τροποποιημένη κλίμακα του Borg (1-10) για την αξιολόγηση της αντικειμενικής αντίληψης της δύσπνοιας και της κόπωσης των ασθενών με ΧΑΠ. Τιμές στην

κλίμακα 2-3 (ελαφρά ή μέτρια δύσπνοια ή κόπωση) είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση της επιβάρυνσης για τον ασθενή (Σχήμα 1).

3.3. Στατιστική ανάλυση

Όλες οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι \pm τυπική απόκλιση (mean \pm SD). Η ανάλυση των δεδομένων για την εύρεση των μεταβολών πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης πραγματοποιήθηκε με παραγοντική ανάλυση διακύμανσης ANOVA σε δύο επίπεδα (two – way ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με σκοπό να διαπιστωθεί η μεταβολή όλων των μετρούμενων μεταβλητών

από την ηρεμία. Όπου η παραγοντική ανάλυση διακύμανσης διαπίστωσε στατιστικά σημαντικές διαφορές ακολούθησε περαιτέρω ανάλυση Post – hoc (Tukey’s test). Για την εύρεση διαφορών μεταξύ των ομάδων στα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν Paired t-tests. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0.05$. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις θα πραγματοποιηθούν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS – Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).



Σχήμα 3.2.1. Απεικόνιση του πρωτοκόλλου άσκησης που ακολούθησε η ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ που συμμετείχε στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης.

Επεξήγηση συντομογραφιών: — Περίοδοι άσκησης, ↓ Περίοδοι ανάπαυλας.

Επίδραση της διαλειμματικής προπόνησης στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε πνευμονοπαθείς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα ευρήματα της μελέτης πριν και μετά το πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης, που αποτυπώνουν τη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω της μεταβολής της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού των ασθενών με ΧΑΠ κατά τη διάρκεια εκτέλεσης καθημερινών τους δραστηριοτήτων. Ταυτόχρονα θα παρουσιαστούν τα δημογραφικά δεδομένα, τα δεδομένα της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως, καθώς και τα δεδομένα της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας των ασθενών. Μελετήθηκαν δύο ομάδες ασθενών με ΧΑΠ. Η ομάδα παρέμβασης, που συμμετείχε στο πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης και η ομάδα ελέγχου, που δεν συμμετείχε στο πρόγραμμα.

4.1.: Η επίδραση του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως αξιολογήθηκε από τη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με ΧΑΠ

4.1.1. Χαρακτηριστικά δοκιμαζόμενων

Στον Πίνακα 4.1 παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά και αναπνευστικά χαρακτηριστικά των 23 ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια που συμμετείχαν στη μελέτη. Στον σχεδιασμό της μελέτης επιλέχθηκαν όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ που συμμετείχαν στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στην Α Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική των Νοσοκομείων Σωτηρία και Ευαγγελισμός.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Την ομάδα παρέμβασης, στην οποία συμμετείχαν οι ασθενείς που παρακολούθησαν το πρόγραμμα αποκατάστασης και στην ομάδα ελέγχου στην οποία συμμετείχαν οι ασθενείς που ακολούθησαν την συνήθη φροντίδα που ακολουθούν οι ασθενείς με ΧΑΠ. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν σημαντικά αναφορικά με τις εξής παραμέτρους: το FEV₁, το στάδιο της νόσου, το βάρος, τον BMI, τον FFMI, την σωματική δραστηριότητα και την μέση καρδιακή συχνότητα εικοσιτετραώρου (Πίνακας 4.1.1).

4.1.2. Αποτελέσματα στη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία των ασθενών με ΧΑΠ

Στον Πίνακα 4.1.2 παρουσιάζονται οι φυσιολογικές αποκρίσεις στη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία για την ομάδα ελέγχου και την ομάδα των ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) που συμμετείχαν στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης, πριν και μετά το πέρας των δώδεκα εβδομάδων. Οι ασθενείς με ΧΑΠ που ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης αύξησαν σημαντικά το μέγιστο έργο και τον ρυθμό ανάκαμψης της καρδιακής συχνότητας μετά το τέλος της δοκιμασία κατά 21% (πριν: 58±25 watt, μετά: 70±28 watt) και 50% (πριν: 10±5 παλμούς μετά: 15±5 παλμών) αντίστοιχα όπως φαίνεται και στα σχήμα 4.1.2.1 και 4.1.2.5. Παράλληλα αυξήθηκε και η κορυφαία καρδιακή παροχή (πριν: 9.1±2.2 λίτρα, μετά: 10.3±2.8 λίτρα) στην ομάδα παρέμβασης όπως φαίνεται στο σχήμα 4.1.2.2, αύξηση η οποία οφείλεται σε μεταβολή του όγκου παλμού (πριν: 77±15 ml, μετά: 84±17 ml) (σχήμα 4.1.2.3) και όχι σε μεταβολή της καρδιακής συχνότητας (πριν: 124±14

Επίδραση της διαλειμματικής προπόνησης στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε πνευμονοπαθείς

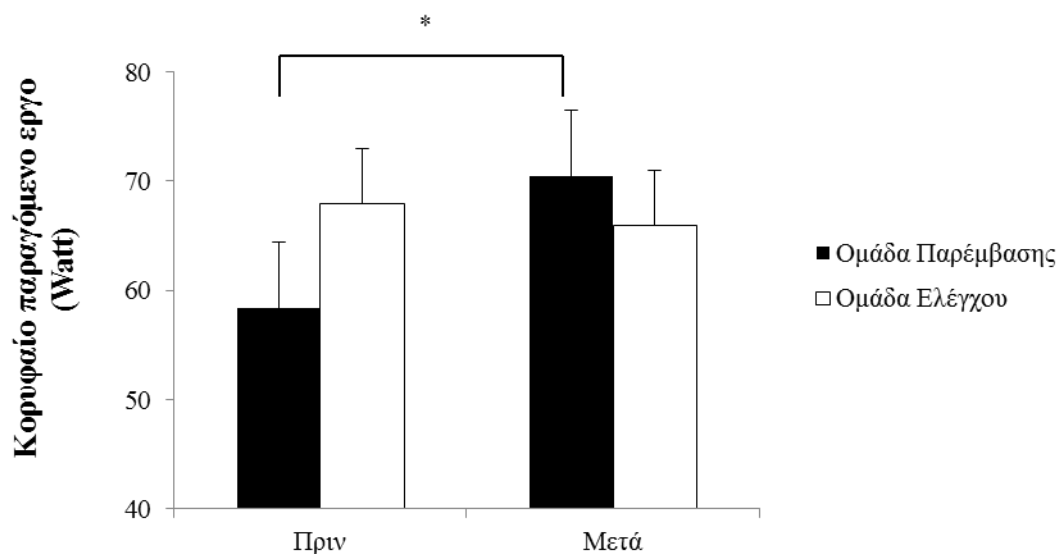
ml, μετά: 128 ± 14 ml) (σχήμα 4.1.2.4).
Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου δεν
παρουσίασαν καμία σημαντική

μεταβολή στη μέγιστη
καρδιοαναπνευστική δοκιμασία μετά
το πέρας των 12 εβδομάδων.

Πίνακας 4.1.1.1. Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΑΠ των τριών ομάδων στην έναρξη της μελέτης. Στον πίνακα παρουσιάζονται μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση.

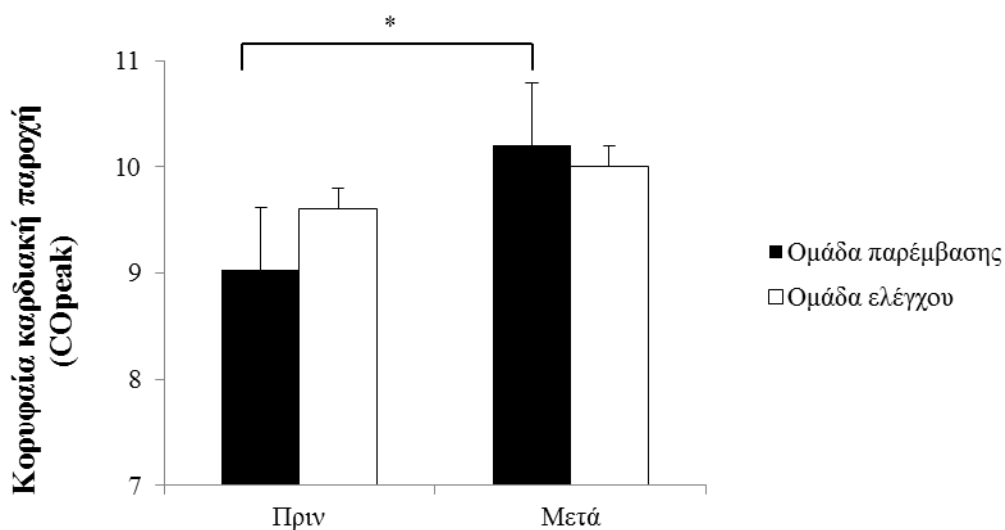
Μεταβλητές	Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου
Δοκιμαζόμενοι	13	8
Βαρύτητα (GOLD)	I-IV	II-IV
Ηλικία (έτη)	65±7	63±8
Βάρος (κιλά)	73±17	78±17
Ύψος (εκατοστά)	168±8	172±5
Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI)	24.8±4.7	25.5±6.2
Δυναμικά εκπνεόμενος όγκος το πρώτο δευτερόλεπτο (FEV ₁ , λίτρα)	1.27±0.59	1.36±0.4
Δυναμικά εκπνεόμενος όγκος το πρώτο δευτερόλεπτο, % προβλεπόμενη τιμή (FEV ₁ % predicted)	44±16	44±14
Δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC, λίτρα)	2.89±0.75	3.03±0.74
Δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα % προβλεπόμενη τιμή (FVC % predicted)	82±23	76±21
Συνολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC, λίτρα)	7.2±0.4	7.8±0.5
Εισπνευστική χωρητικότητα (IC, λίτρα)	1.94±0.85	1.74±1
Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC, λίτρα)	5.3±0.4	6.1±0.4
Μέση καρδιακή συχνότητα εικοσιτετραώρου (HR, παλμοί/λεπτό)	78±8	76±8
Κλάσμα εξώθησης EF% (ΦΤ 55-80%)	62±2	62±2
Καθημερινή σωματική δραστηριότητα (βήματα)	4105±2338	4612±2639

Επίδραση της διαλειμματικής προπόνησης στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε πνευμονοπαθείς



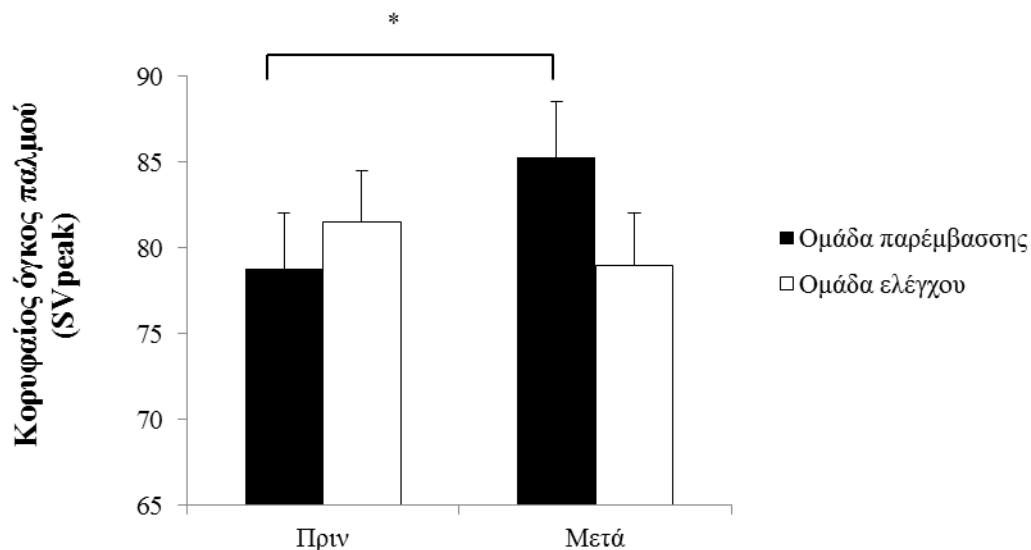
Σχήμα 4.1.2.1. Το κορυφαίο παραγόμενο έργο πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στην καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως στους ασθενείς με ΧΑΠ.

* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.

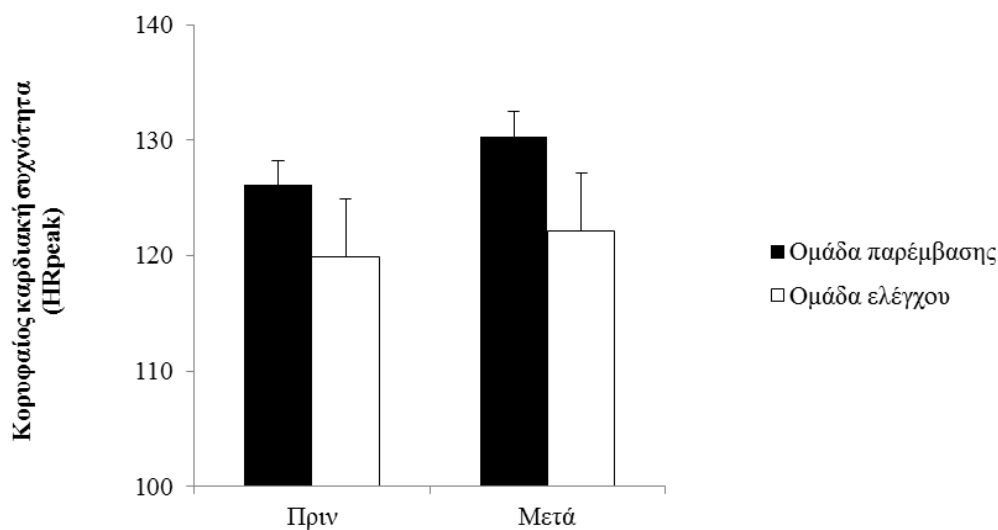


Σχήμα 4.1.2.2. Κορυφαία καρδιακή παροχή που επιτεύχθηκε κατά τη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ.

* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.

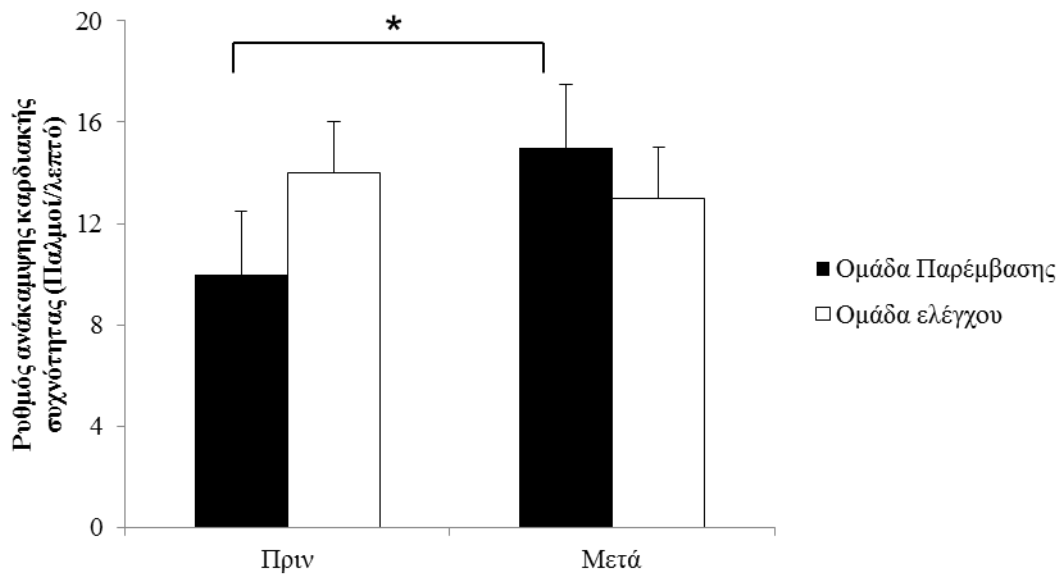


Σχήμα 4.1.2.3. Κορυφαίος όγκος παλμού που επιτεύχθηκε κατά τη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ.
 * υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.



Σχήμα 4.1.2.4. Κορυφαία καρδιακή συχνότητα που επιτεύχθηκε κατά τη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ.
 * υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.

Επίδραση της διαλειμματικής προπόνησης στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε πνευμονοπαθείς



Σχήμα 4.1.2.5. Ρυθμός ανάκαμψης της καρδιακής συχνότητας μετά το τέλος της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ.

* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.

Πίνακας 4.4.2. Φυσιολογικές και καρδιολογικές αποκρίσεις στη Μέγιστη Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στις δύο ομάδες ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Στον Πίνακα παρουσιάζονται οι μέσοι όροι \pm τυπική απόκλιση.

Μεταβλητές	Ομάδα παρέμβασης		Ομάδα ελέγχου	
	Pre	Post	Pre	Post
Κορυφαίο παραγόμενο έργο (W _{peak} , Watt)	58±25	70±28*	68±26	66±26
Κορυφαία πρόσληψη οξυγόνου (VO _{2peak} , λίτρα/λεπτό)	1.15±0.36	1.23±0.32	1.14±0.38	1.02±0.33
Κορυφαίος αποβαλόμενος όγκος διοξειδίου του άνθρακα (VCO _{2peak} , λίτρα/λεπτό)	1.19±0.43	1.27±0.41	1.19±0.31	1.22±0.42
Κορυφαίος πνευμονικός αερισμός (VE _{peak} , λίτρα/λεπτό)	44.49±13.45	47.21±13.54	44.53±7.28	46.84±11.58
Διαφορά εισπνευστικής χωρητικότητας (τέλος-αρχή άσκησης) (ΔIC, λίτρα)	0.54±0.32	0.47±0.3	0.43±0.16	0.5±0.26
Αποκατάσταση καρδιακής συχνότητας (ΔHR, παλμοί)	10±5	15±5	14±5	13±4
Κορυφαία καρδιακή παροχή (ΚΠ _{peak} , λίτρα/λεπτό)	9.1±2.2	10.3±2.8*	9.6±1.3	10±2.2
Κορυφαίος όγκος παλμού (SV, ml/παλμό)	77±4	84±5*	82±6	79±5
Κορυφαία καρδιακή συχνότητα (HR, παλμοί/ λεπτό)	124±14	128±14	120±18	122±19
Κορυφαία συστολική πίεση (SBP _{peak} , mmHg)	161±20	175±27*	154±22	158±21
Κορυφαία διαστολική πίεση (DBP _{peak} , mmHg)	86±7	87±8	87±9	91±8
Κορυφαία μέση αρτηριακή πίεση (MBP _{peak} , mmHg)	111±11	116±14	107±11	108±19
Συστημική αγγειακή αγωγιμότητα (SVC _{peak})	0.08±0.08	0.09±0.02	0.09±0.01	0.09±0.02
Περιφεριακή αγγειακή αντίσταση (PVR _{peak})	1020±323	1220±468*	1028±186	1101±382
Υποκειμενική αντίληψη δύσπνοιας (Borg 1-10)	4±2	5±2	5±2	6±2
Υποκειμενική αντίληψη κόπωσης (Borg 1-10)	4±2	4±1	6±1	6±2

4.1.3. Επίδραση του προγράμματος αναπνευστικής αποκατάστασης στη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού

Τα δεδομένα της εικοσιτετράωρης διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης

παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.1.3. για την ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου των ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Όπως φαίνεται δεν υπάρχει μεταβολή στην HRV μετά το πέρας των 12 εβδομάδων για καμία από τις δύο ομάδες.

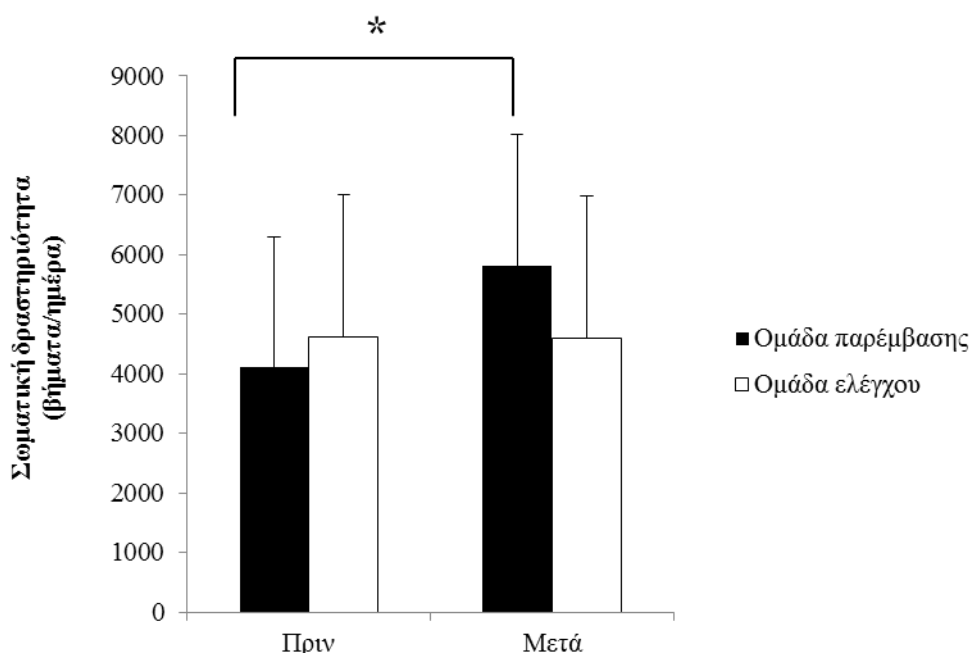
Πίνακας 4.5.3. Μεταβλητές της Διακύμανσης του Καρδιακού Ρυθμού κατά τη διάρκεια εκτέλεσης των καθημερινών δραστηριοτήτων πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στις δύο ομάδες ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Στον Πίνακα παρουσιάζονται οι μέσοι όροι \pm τυπική απόκλιση

Μεταβλητές	Ομάδα παρέμβασης		Ομάδα ελέγχου	
	Pre	Post	Pre	Post
Πολύ χαμηλές συχνότητες (VLF, $\leq 0.04\text{Hz}$)	499 \pm 254	447 \pm 314	400 \pm 468	349 \pm 304
Χαμηλές συχνότητες (LF, 0.04-0.15Hz)	484 \pm 285	454 \pm 337	368 \pm 738	307 \pm 297
Υψηλές συχνότητες (HF, 0.15-0.4Hz)	464 \pm 613	403 \pm 565	134 \pm 153	143 \pm 149
Λόγος των χαμηλών συχνοτήτων προς τις υψηλές συχνότητες (LF/HF)	2.1 \pm 1,6	2.6 \pm 1,9	2.8 \pm 1,4	2.2 \pm 0.79
Μέση απόσταση των διαστημάτων μεταξύ των παλμών (MeanNN, ms)	776 \pm 84	755 \pm 74	797 \pm 95	789 \pm 64
Η τυπική απόκλιση των διαστημάτων μεταξύ των φυσιολογικών καρδιακών παλμών (SDNN, ms)	113 \pm 24	106 \pm 33	105 \pm 27	118 \pm 19
Η τετραγωνική ρίζα του μέσου όρου του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των γειτονικών διαστημάτων NN (rMSSD, ms)	41 \pm 27	36 \pm 28	26 \pm 9	27 \pm 9
Μέση καρδιακή συχνότητα εικοσιτετράωρου (Παλμοί/λεπτό)	78 \pm 8	77 \pm 8	75 \pm 8	76 \pm 6

4.1.4. Επίδραση του προγράμματος αναπνευστικής αποκατάστασης στη καθημερινή σωματική δραστηριότητα των ασθενών με ΧΑΠ

Στο Σχήμα 4.1.4.1. παρουσιάζεται η σωματική δραστηριότητα εκφρασμένη σε βήματα ανά ημέρα για την ομάδα των ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) που συμμετείχαν στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης και για την ομάδα ελέγχου, πριν και μετά το πέρας των δώδεκα εβδομάδων. Οι ασθενείς με ΧΑΠ που ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης αύξησαν σημαντικά τη καθημερινή τους σωματική δραστηριότητα μετά πρόγραμμα αποκατάστασης (πριν: 4106 ± 827 βήματα, μετά: 5811 ± 1338 βήματα). Παράλληλα αυξήθηκε και η ένταση με την οποία πραγματοποίησαν τη σωματική τους δραστηριότητα μετά το

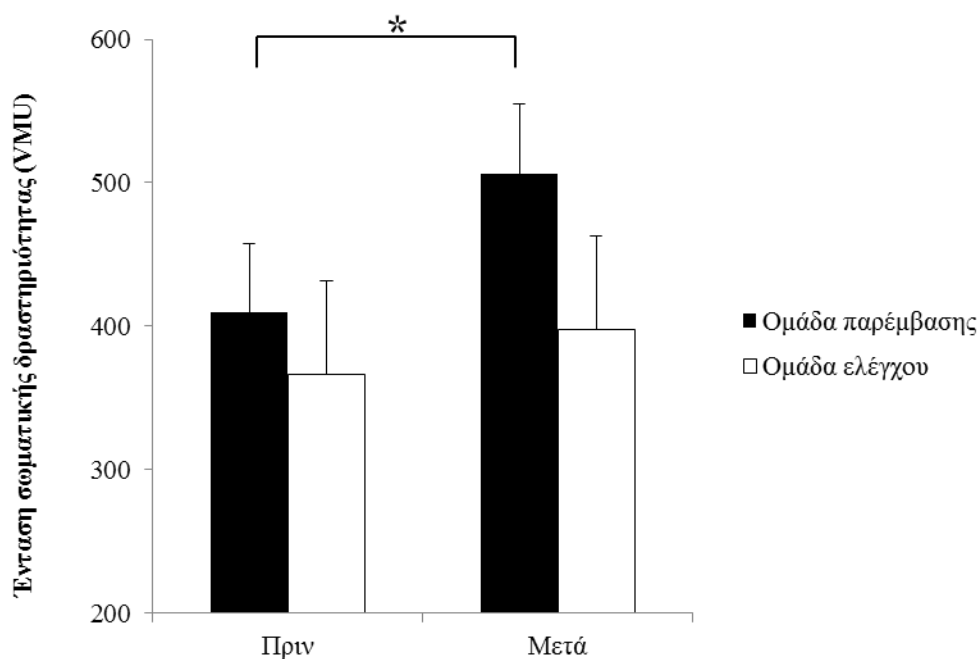
πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης (πριν: 409 ± 53 VMU, μετά: 506 ± 94 VMU) όπως φαίνεται στο σχήμα 4.1.4.2. Η αύξηση αυτή οφείλεται στον λιγότερο χρόνο που πέρασαν καθήμενοι ή ξαπλωμένοι οι ασθενείς, στον περισσότερο χρόνο που αφιέρωσαν προκειμένου να πραγματοποιήσουν ελαφριάς έντασης δραστηριότητες και ελαφριάς προς μέτριας έντασης δραστηριότητες, όπως φαίνεται και στα σχήματα 4.1.4.3., 4.1.4.4. και 4.1.4.5. αντίστοιχα. Επιπλέον όπως δείχνει το σχήμα 4.1.4.6 οι ασθενείς που συμμετείχαν στην ομάδα παρέμβασης αύξησαν και τις δραστηριότητες μέτριας έντασης, χωρίς αυτή η αύξηση να είναι στατιστικά σημαντική. Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου δεν παρουσίασαν καμία σημαντική μεταβολή στη καθημερινή τους σωματική δραστηριότητα μετά το πέρας των 12 εβδομάδων.



Σχήμα 4.1.4.1. Σωματική δραστηριότητα εκφρασμένη σε βήματα ανά ημέρα πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ.

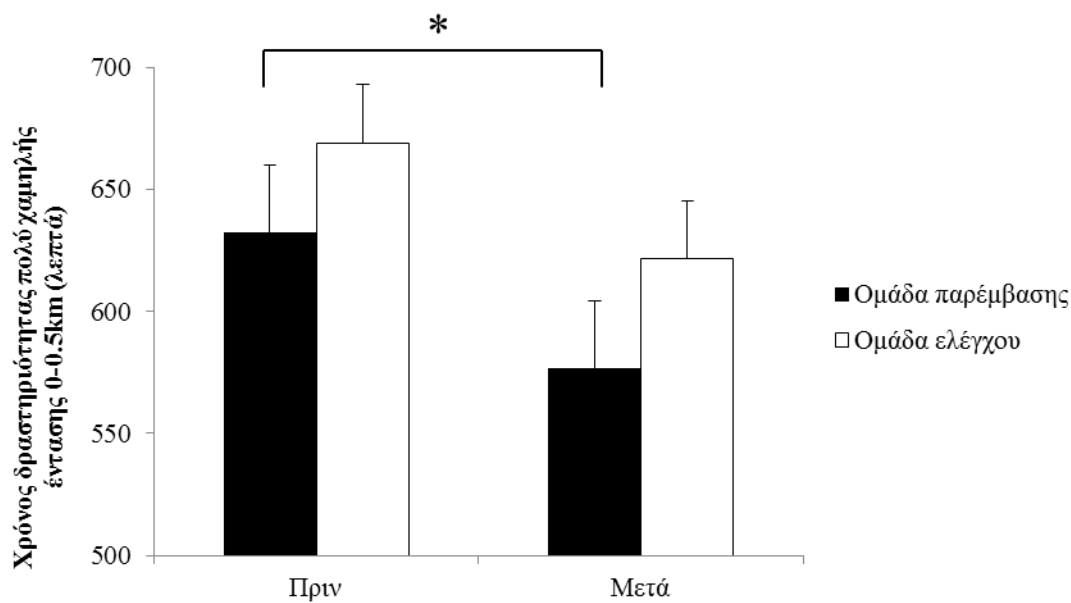
* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.

Επίδραση της διαλειμματικής προπόνησης στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε πνευμονοπαθείς



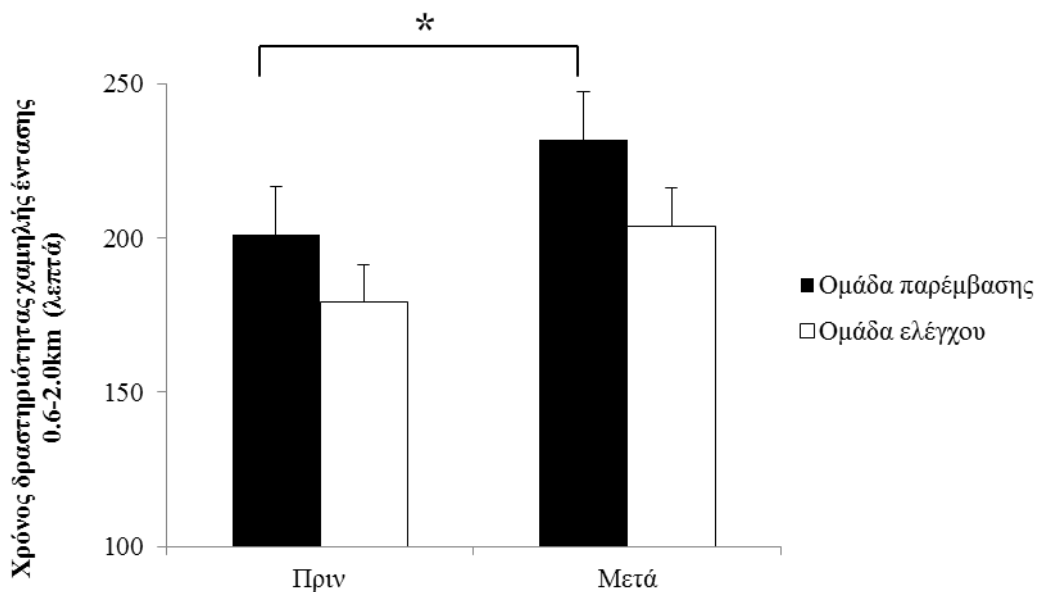
Σχήμα 4.1.4.2. Ένταση σωματικής δραστηριότητας πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης στους ασθενείς με ΧΑΠ.

* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.

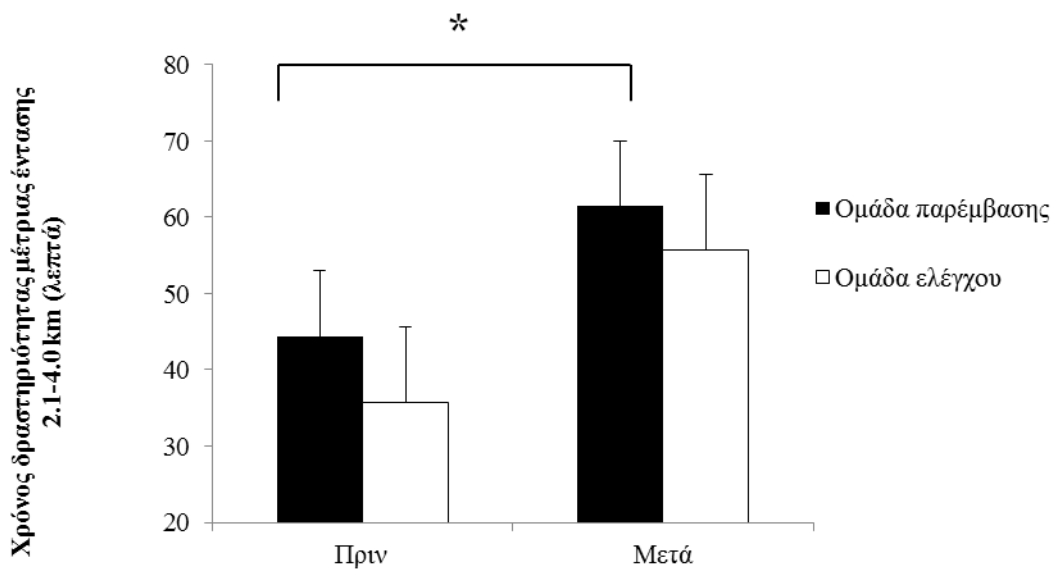


Σχήμα 4.1.4.3. Χρόνο που δαπανήθηκε σε δραστηριότητες πολύ χαμηλής έντασης πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης από τους ασθενείς με ΧΑΠ.

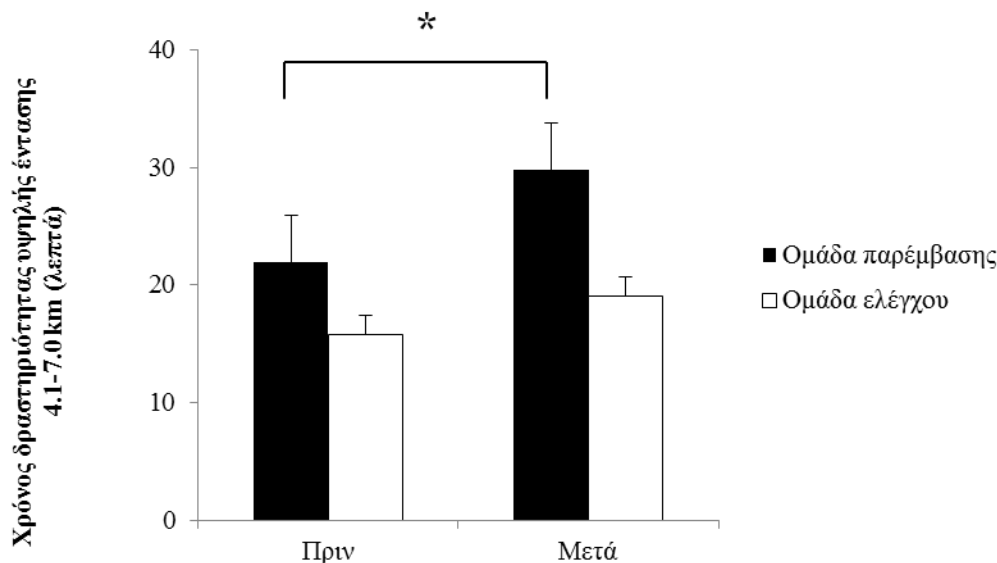
* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.



Σχήμα 4.1.4.4. Χρόνος που δαπανήθηκε σε δραστηριότητες χαμηλής έντασης πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης από τους ασθενείς με ΧΑΠ.
* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.



Σχήμα 4.1.4.5. Χρόνος που δαπανήθηκε σε δραστηριότητες μέτριας έντασης πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης από τους ασθενείς με ΧΑΠ.
* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.



Σχή

μα 4.1.4.6. Χρόνος που δαπανήθηκε σε δραστηριότητες υψηλής έντασης πριν και μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης από τους ασθενείς με ΧΑΠ.

* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.

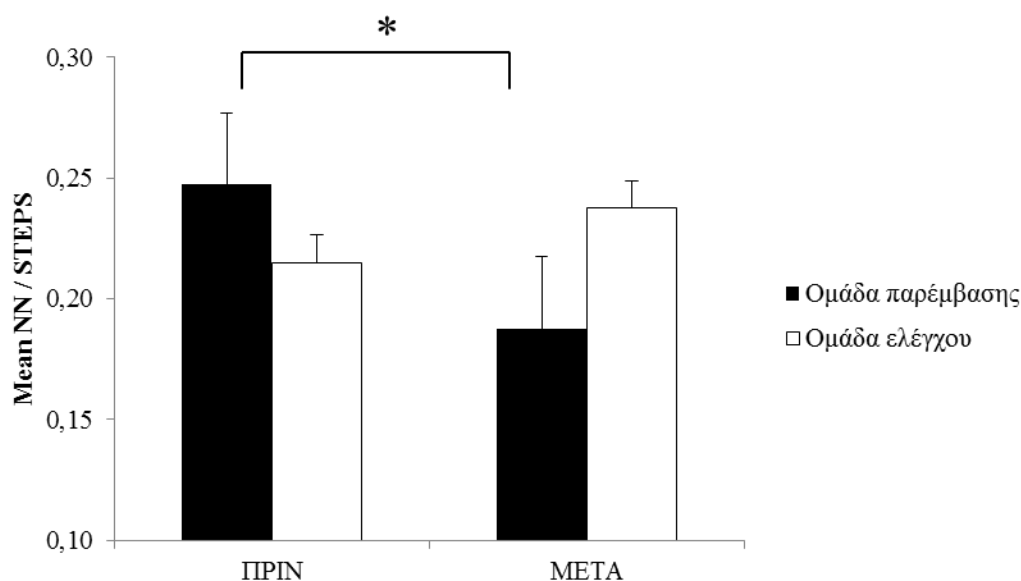
4.1.5. Σχέση των παραμέτρων του ΑΝΣ με τα επίπεδα της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας.

Στα Σχήμα 4.1.5.1. έως 4.1.5.3. παρουσιάζονται οι παράμετροι που αντανακλούν τη δράση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος ως προς τα βήματα που εκτελούσαν τόσο οι ασθενείς με ΧΑΠ που συμμετείχαν στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης όσο και οι ασθενείς που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου, πριν και μετά το πέρας των δώδεκα εβδομάδων. Οι ασθενείς με ΧΑΠ που ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης μείωσαν σημαντικά το λόγο του μέσου όρου των διαστημάτων μεταξύ φυσιολογικών ως προς τα βήματα που εκτέλεσαν (πριν: 0.247 ± 0.122 , μετά: 0.188 ± 0.114) (Σχήμα 4.1.5.1.), την τυπική απόκλιση των διαστημάτων NN ως προς τα βήματα που εκτέλεσαν (πριν: 0.037 ± 0.019 , μετά: 0.026 ± 0.140)

(Σχήμα 4.1.5.2.) και την τετραγωνική ρίζα του μέσου όρου του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των γειτονικών διαστημάτων NN ως προς τα βήματα που εκτέλεσαν (πριν: 0.013 ± 0.01 , μετά: 0.01 ± 0.01) (Σχήμα 4.1.5.3.). Παράλληλα μειώθηκε η σχέση του φάσματος των συχνοτήτων ως προς τα βήματα που εκτέλεσαν οι ασθενείς με ΧΑΠ. Πιο αναλυτικά μειώθηκε ο λόγος των πολύ χαμηλών συχνοτήτων ως προς τα βήματα (πριν: 0.171 ± 0.104 , μετά: 0.097 ± 0.059), ο λόγος των χαμηλών συχνοτήτων ως προς τα βήματα (πριν: 0.169 ± 0.102 , μετά: 0.122 ± 0.099) και ο λόγος των υψηλών συχνοτήτων ως προς τα βήματα (πριν: 0.167 ± 0.226 , μετά: 0.129 ± 0.221) (Σχήματα 4.1.5.4., 4.1.5.5. και 4.1.5.6. αντίστοιχα). Ταυτόχρονα υπήρξε μείωση στο λόγο των μεταβλητών SDNN, rMSSD και VLF στην ομάδα παρέμβασης, όταν οι παραπάνω μεταβλητές εκφράστηκαν ως προς την ένταση της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας.

Αναλυτικότερα μειώθηκαν ο λόγος της τυπικής απόκλισης των διαστημάτων NN ως προς την ένταση με την οποία πραγματοποιήσαν τη σωματική τους δραστηριότητα οι ασθενείς με ΧΑΠ μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης (πριν: 0.349 ± 0.136 , μετά: 0.267 ± 0.147), ο λόγος της τετραγωνική ρίζα του μέσου όρου του αθροίσματος των τετραγώνων των

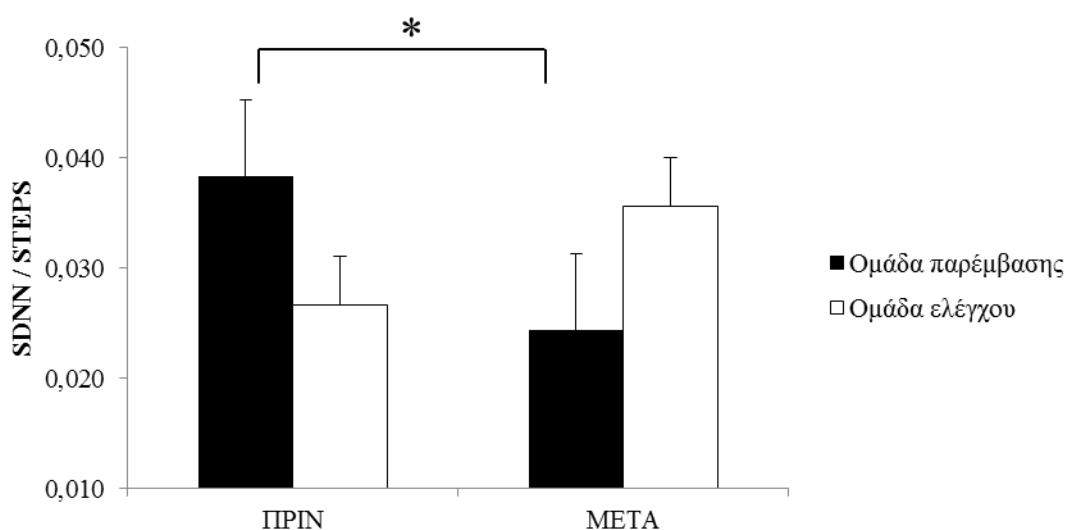
διαφορών μεταξύ των γειτονικών διαστημάτων NN ως προς την ένταση (πριν: 0.122 ± 0.103 , μετά: 0.111 ± 0.112) και ο λόγος των πολύ χαμηλών συχνοτήτων ως προς την ένταση (πριν: 1.591 ± 0.765 , μετά 1.11 ± 0.589) (Σχήματα: 4.1.5.7, 4.1.5.8. και 4.1.5.9. αντίστοιχα).



Σ

Σχήμα 4.1.5.1. Έκφραση του μέσου όρου των διαστημάτων μεταξύ φυσιολογικών καρδιακών παλμών ως προς τον αριθμό των βημάτων πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων.

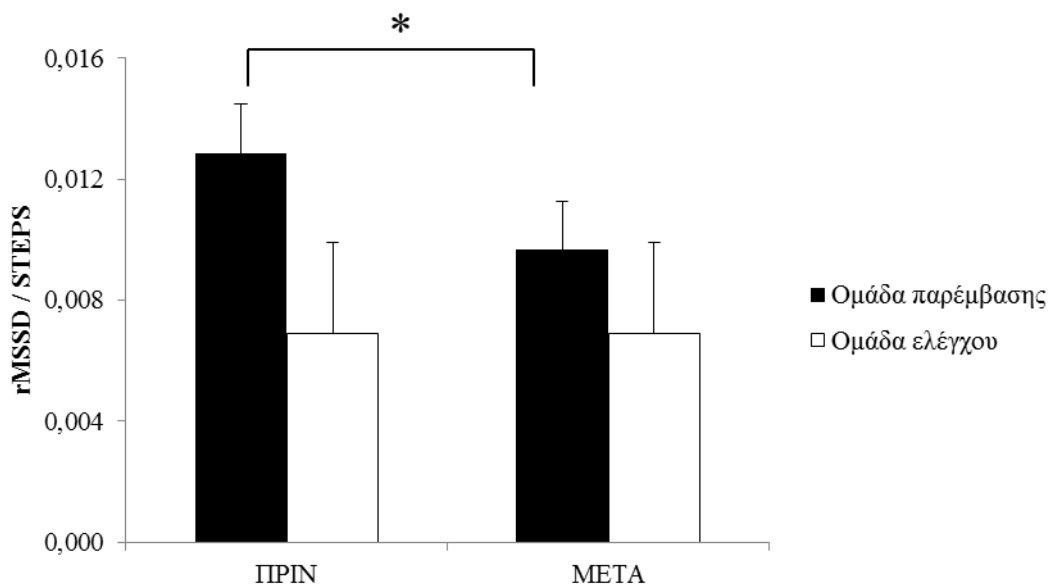
* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.



Σχήμα 4.1.5.2. Έκφραση της τυπικής απόκλισης των διαστημάτων NN ως προς τον αριθμό των βημάτων πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων.

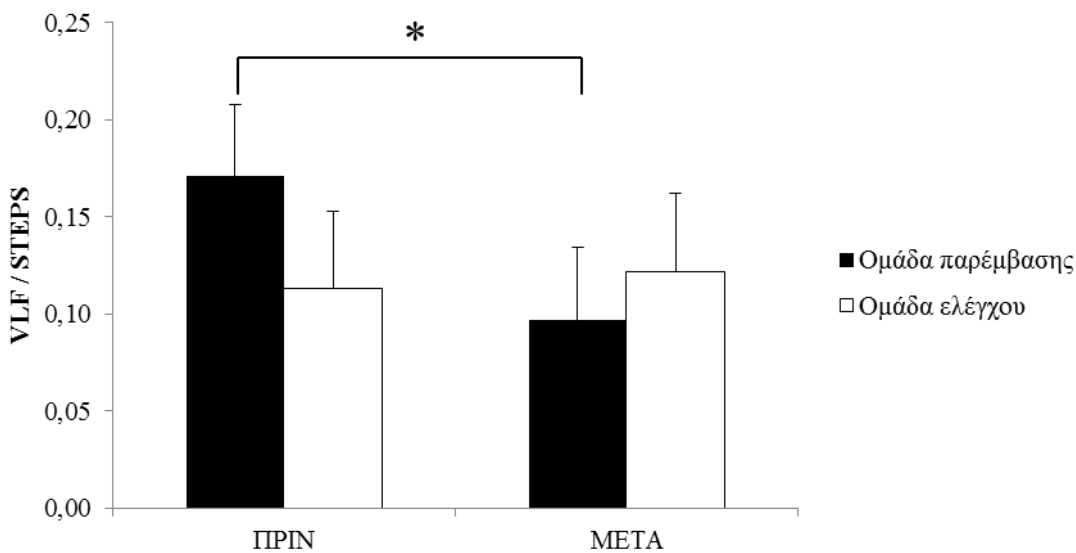
* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.

Επίδραση της διαλειμματικής προπόνησης στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε πνευμονοπαθείς



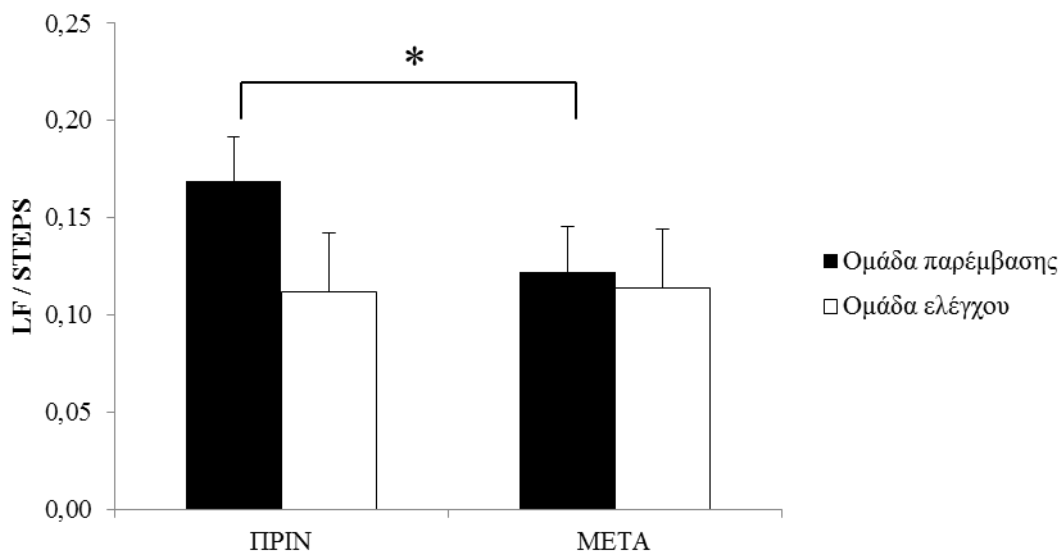
Σχήμα 4.1.5.3. Έκφραση της τετραγωνικής ρίζας του μέσου όρου του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των γειτονικών διαστημάτων NN ως προς τον αριθμό των βημάτων πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων.

* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.



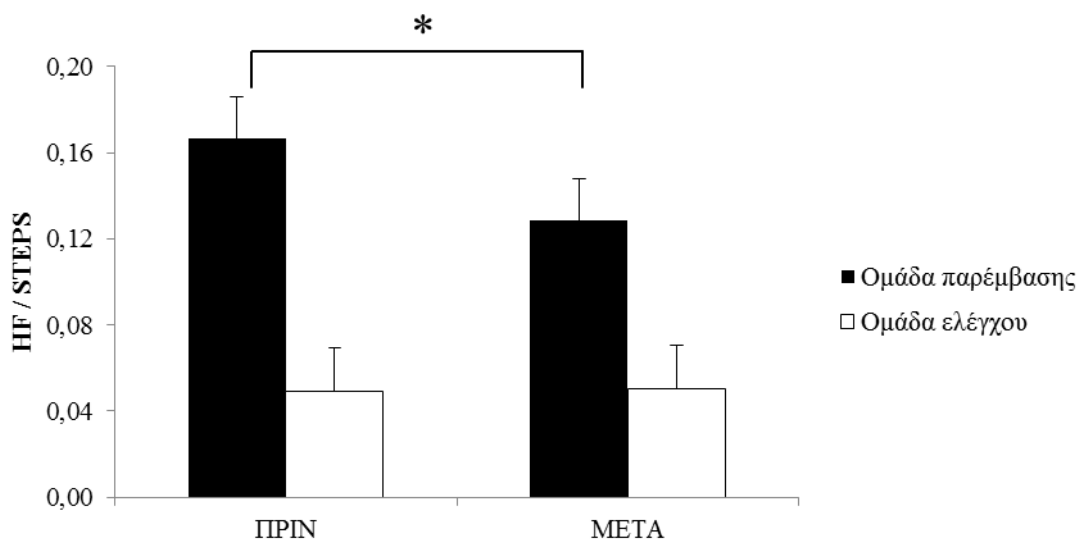
Σχήμα 4.1.5.4. Έκφραση των πολύ χαμηλών συχνοτήτων ως προς τον αριθμό των βημάτων πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων.

* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.



Σχήμα 4.1.5.5. Έκφραση των χαμηλών συχνοτήτων ως προς τον αριθμό των βημάτων πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων.

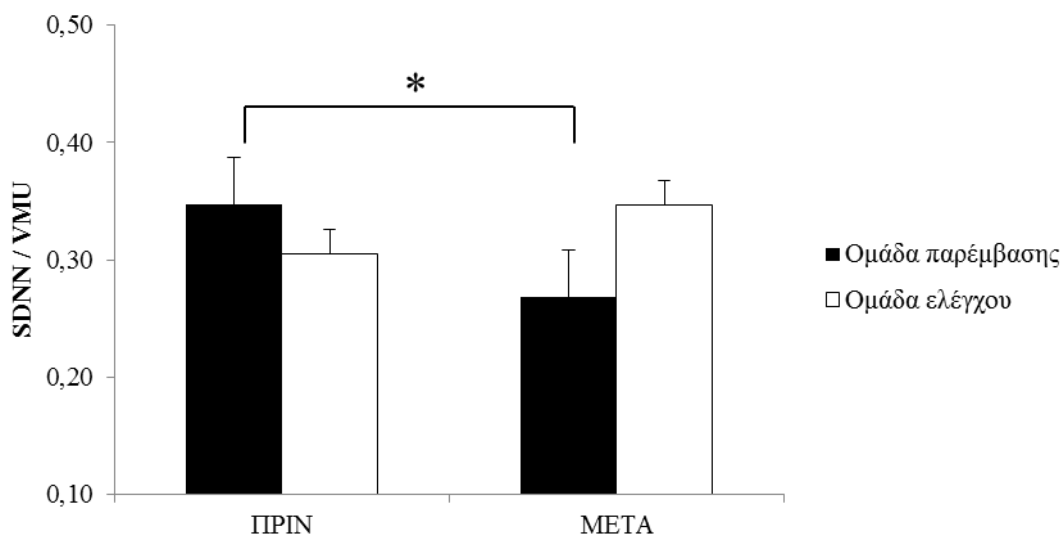
* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.



Σχήμα 4.1.5.6. Έκφραση των υψηλών συχνοτήτων ως προς τον αριθμό των βημάτων πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων.

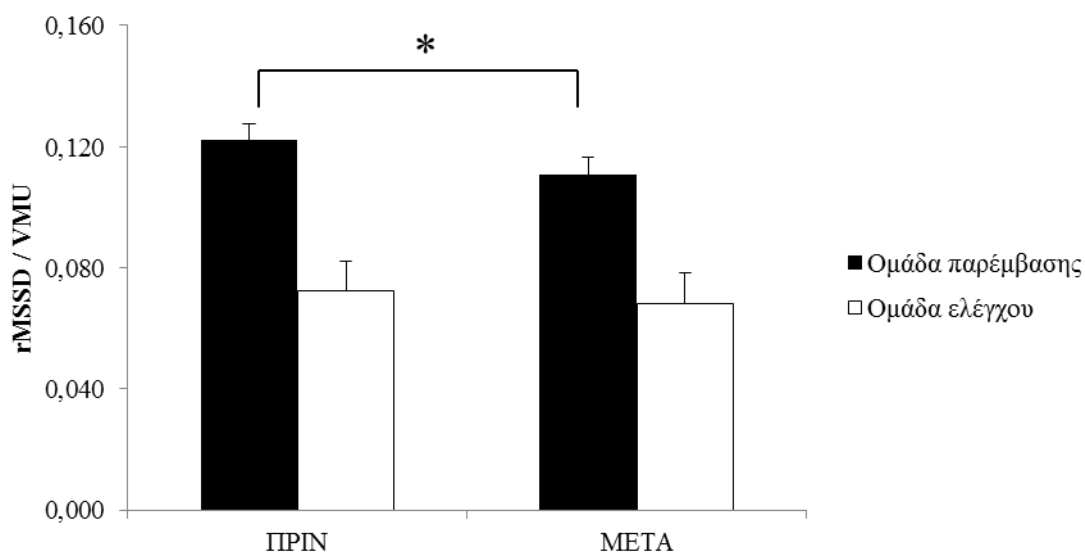
* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.

Επίδραση της διαλειμματικής προπόνησης στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε πνευμονοπαθείς



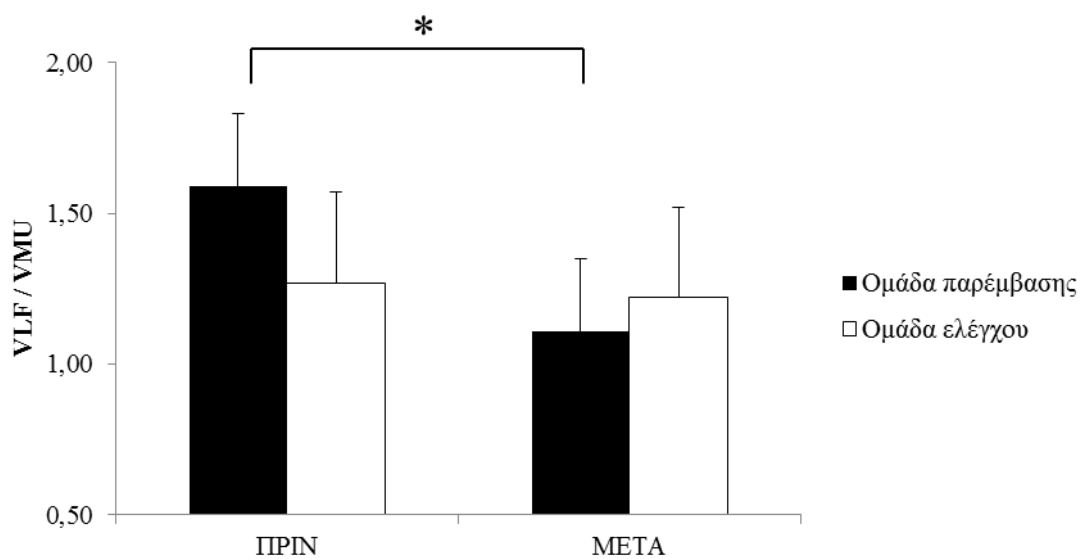
Σχήμα 4.1.5.7. Έκφραση της τυπικής απόκλισης των διαστημάτων NN ως προς τα επίπεδα της έντασης της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων.

* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0,05$.



Σχήμα 4.1.5.8. Έκφραση της τετραγωνικής ρίζας του μέσου όρου του αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ των γειτονικών διαστημάτων NN ως προς τα επίπεδα της έντασης της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων.

* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0,05$.



Σχήμα 4.1.5.9. Έκφραση των πολύ χαμηλών συχνοτήτων ως προς τα επίπεδα της έντασης της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων.
* υποδηλώνει στατιστικώς σημαντική διαφορά $p < 0.05$.

Επίδραση της διαλειμματικής προπόνησης στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε πνευμονοπαθείς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 Η επίδραση του προγράμματος αναπνευστικής αποκατάστασης στην δράση του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος όπως αξιολογήθηκε από τη Διακύμανση του Καρδιακού Ρυθμού

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε με σκοπό να απαντήσει στο ερώτημα εάν η αναπνευστική αποκατάσταση βελτιώνει τη δράση του ANΣ των ασθενών με ΧΑΠ και πιο συγκεκριμένα εάν η διαλειμματική προπόνηση υψηλής έντασης θα βελτιώσει τη δράση του ANΣ κατά τη διάρκεια των καθημερινών σωματικών δραστηριοτήτων των ασθενών με ΧΑΠ.

Στη συγκεκριμένη μελέτη η καταγραφή της δράσης του ANΣ πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός Holter ρυθμού (SEER Light, Germany) για εικοσιτέσσερις ώρες κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων των ασθενών με ΧΑΠ.

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι η συμμετοχή των ασθενών με ΧΑΠ σε ένα πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης, που περιελάμβανε υψηλής έντασης διαλειμματική επιβάρυνση, δεν μεταβάλλει τη δράση του ANΣ κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων των ασθενών. Αντίθετα το πρόγραμμα αποκατάστασης αύξησε σημαντικά τα επίπεδα καθημερινής σωματικής δραστηριότητας καθώς και την ένταση που πραγματοποιήθηκαν αυτές οι σωματικές δραστηριότητες. Ως εκ τούτου η απουσία σημαντικής μεταβολής της δράσης του ANΣ πιθανώς να οφείλεται στην αύξηση της έντασης της σωματικής

δραστηριότητας των ασθενών μετά το πέρας του προγράμματος αποκατάστασης.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αξιολογεί την επίδραση που είχε ένα τρίμηνο πρόγραμμα αποκατάστασης που περιελάμβανε διαλειμματική άσκηση υψηλής έντασης στη δράση του ANΣ σε ασθενείς με ΧΑΠ.

5.1.1. Χαρακτηριστικά δοκιμαζόμενων

5.1.1.1. Κλινικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Στον Πίνακα 4.1.1. παρουσιάστηκαν τα δημογραφικά, αναπνευστικά και καρδιολογικά χαρακτηριστικά των 21 ασθενών με ΧΑΠ, χωρισμένων σε δύο ομάδες: α) την ομάδα παρέμβασης, (n=13) δηλαδή τους ασθενείς που συμμετείχαν στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης και β) την ομάδα ελέγχου (n=8) που αποτελούνταν από ασθενείς που δεν συμμετείχαν στο πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης.

Η βαρύτητα της νόσου για τους ασθενείς με ΧΑΠ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου ουσιαστικά δεν διέφεραν και αυτό διότι μόνο ένας ασθενής της ομάδας παρέμβασης ήταν βαρύτητας σταδίου I κατά GOLD.

Με βάση τα αναπνευστικά χαρακτηριστικά, οι ασθενείς και των δύο ομάδων είχαν παρόμοιες τιμές στον βίαια εκπνεόμενο όγκο το πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1) και στην βίαια ζωτική χωρητικότητα (FVC). Αντιθέτως οι ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στην ομάδα παρέμβασης είχαν χαμηλότερες τιμές στον δείκτη της λειτουργικά υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) γεγονός που οδήγησε σε μεγαλύτερη εισπνευστική χωρητικότητα (IC) και επακόλουθα μικρότερη στατική πνευμονική

υπερδιάταση όπως αποτυπώθηκε από την καταγραφή της εισπνευστικής χωρητικότητας (IC) στην ηρεμία (O'Donnell, Ora, Webb, Laveneziana, & Jensen, 2009; O'Donnell et al., 2001).

5.1.2. Το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης

Το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης των ασθενών με ΧΑΠ βασίστηκε στο ίδιο πρόγραμμα άσκησης που χρησιμοποιήθηκε σε αντίστοιχη μελέτη σε ασθενείς με ΧΑΠ από τους Βογιατζή και συνεργάτες (2002). Το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης αποτελείται από διαλειμματική μέθοδος άσκησης (3 φορές την εβδομάδα για 30 λεπτά στο ποδήλατο, με 30 δευτερόλεπτα άσκησης και 30 δευτερόλεπτα ανάπαυλα, με επιβάρυνση στο 100% του αρχικού μέγιστου έργου (WRpeak), διάρκειας 12 εβδομάδων

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ μετά τη συμμετοχή τους στο συγκεκριμένο πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης παρουσίασαν σημαντικές φυσιολογικές προσαρμογές (αύξηση του μέγιστου έργου, αύξηση της καρδιακής παροχής) καθώς και περιφερικές μυϊκές προσαρμογές.

Επιπλέον, ο συγκεκριμένος τύπος διαλειμματικής προπόνησης επιλέχθηκε επειδή προκαλεί μικρότερη δύσπνοια και κόπωσης των ποδιών των ασθενών κατά τη διάρκεια των συνεδριών και επιπλέον επιτρέπει την παρατεταμένη άσκηση με υψηλή ένταση χωρίς αιμοδυναμικές διαταραχές λόγω του μικρού χρόνου (30 δευτερόλεπτα) άσκησης των ασθενών με ΧΑΠ (Vogiatzis et al., 2002).

5.1.3. Επίδραση του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης στην εικοσιτετράωρη Διακύμανση του Καρδιακού Ρυθμού

Η άσκηση είναι γνωστό ότι αυξάνει τη HRV σε υγιείς (Dixon, Kamath, McCartney, & Fallen, 1992; Furlan et al., 1993; Pichot et al., 2005).

Ο αριθμός των μελετών που εξετάζουν την επίδραση ενός προγράμματος αναπνευστικής αποκατάστασης στη δράση του ANΣ σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι περιορισμένος. Ταυτόχρονα κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εντοπίστηκε μόνο μία μελέτη που να εξετάζει την HRV με εικοσιτετράωρη καταγραφή μετά από ένα πρόγραμμα αποκατάστασης υπομέγιστης έντασης.

Η αερόβια άσκηση αναγνωρίζεται ως ένα αποτελεσματικό όπλο για την ενίσχυση της HRV σε υγιή άτομα. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη του ο Schuit και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η τακτική σωματική δραστηριότητα αυξάνει την HRV σε ηλικιωμένους υγιείς δοκιμαζομένους, με την επίδραση της προπόνησης στην HRV να είναι μεγαλύτερη στους δοκιμαζομένους που περνούσαν περισσότερες ώρες καθιστοί κατά την μέτρηση πριν το πρόγραμμα αποκατάστασης (Schuit et al., 1999).

Όσον αφορά μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εντοπίστηκαν μόλις δύο στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της εικοσιτετράωρης καταγραφής πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης. Ωστόσο τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα. Η μελέτη του Kiilavuori και των συνεργατών του έχει δείξει βελτίωση της δράσης του ANΣ μέσω της αύξησης των HF και της μείωσης των LF μετά από ένα πρόγραμμα αποκατάστασης διάρκειας

12 εβδομάδων και έντασης 50-60% της VO₂peak στο κυκλοεργόμετρο (Kiilavuori, Toivonen, Naveri, & Leinonen, 1995). Αντιθέτως ο Cider και οι συνεργάτες του απέτυχαν να δείξουν βελτίωση στην HRV μετά από ένα πεντάμηνο πρόγραμμα μυϊκής ενδυνάμωσης (Cider et al., 1997).

Τα δεδομένα την μελέτης μου έδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά στη HRV μετά από ένα πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης υψηλής έντασης και διάρκειας 12 εβδομάδων σε ασθενείς με ΧΑΠ. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τη μελέτη του Marquis και των συνεργατών του, στην οποία έδειξαν ότι ένα πρόγραμμα αερόβιας άσκησης 12 εβδομάδων δεν συσχετίστηκε με βελτίωση της HRV σε ασθενείς με ΧΑΠ (Marquis et al., 2008) τόσο στην ομάδα που συμμετείχε μόνο στο πρόγραμμα αποκατάστασης (ομάδα ελέγχου) όσο και στην ομάδα που συμμετείχε στο πρόγραμμα αποκατάστασης αλλά έλαβε και ένα αντί-υπερτασικό φάρμακο (ομάδα παρέμβασης). Τα αποτελέσματα αποδόθηκαν στο μικρό αριθμό των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη, καθώς στην ομάδα παρέμβαση συμμετείχαν μόλις 10 ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου 6.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η άσκηση βελτιώνει την λειτουργία του ANΣ δεν έχουν γίνει απολύτως κατανοητοί. Κάποιοι ερευνητές θεωρούν ότι μπορεί να σχετίζεται με τον αυξημένο τόνο του παρασυμπαθητικού νεύρου ως απόκριση κατά την άσκηση. (Kingwell, 2000; Townsend, al-Ani, West, Littler, & Coote, 1995). Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) θεωρείται ότι επηρεάζει την δράση τόσο του παρασυμπαθητικού όσο και του συμπαθητικού νεύρου που επιδρούν στον καρδιακό μυ. Από την άλλη

πλευρά η αγγειοτενσίνη II είναι ένας γνωστός αναστολέας της καρδιακής παρασυμπαθητικής δραστηριότητας. Η άσκηση έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την βιο-διαθεσιμότητα του NO και μειώνει τα επίπεδα της αγγειοτενσίνη II (Kingwell, 2000; Townsend et al., 1995). Επιπλέον πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η χρόνια φλεγμονή επηρεάζει τη δράση του ANΣ (Juttler, Tarabin, & Schwaninger, 2002). Η ιντερλευκίνη 6 πιθανώς επηρεάζει την ισορροπία του ANΣ μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων επιδρώντας στους ενδοκρινείς αδένες της υπόφυσης και των επινεφριδίων (Ruzek, Miller, Opal, Pearce, & Biron, 1997). Η αντιφλεγμονώδη δράση της άσκησης πιθανώς να είναι ένας μηχανισμός που να βελτιώνει την αυτόνομη λειτουργία. Ωστόσο στη μελέτη αυτή δεν υπάρχουν δεδομένα προκειμένου να μπορέσουν να αναλυθούν τα επίπεδα φλεγμονής πριν και μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης.

Παράλληλα είναι καλά τεκμηριωμένο ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα κατά την ανάπαυση, καθώς και κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης (Andreas, Anker, Scanlon, & Somers, 2005; Camillo et al., 2008; Heindl et al., 2001). Η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα πιθανώς να σχετίζεται με την φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν, ενώ παράλληλα η αυξημένη συμπαθητική δράση οφείλεται δευτερευόντως σε γενικευμένη νευροχημική ενεργοποίηση και μηχανικές μεταβολές της θωρακικής κοιλότητας, που είναι συχνά εμφανής σε ασθενείς με ΧΑΠ (Georgiopolou et al., 2012).

5.1.4. Επίδραση του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης στη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία

Στον Πίνακα 4.1.2. παρουσιάστηκαν οι κεντρικές αιμοδυναμικές αποκρίσεις και οι μεταβολικές παράμετροι των δυο ομάδων ασθενών με ΧΑΠ πριν και μετά το πέρας των 12 εβδομάδων του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης. Στους ασθενείς που συμμετείχαν στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης ενώ αντίθετα δεν παρουσιάστηκε καμία μεταβολή στην ομάδα ελέγχου.

Ειδικότερα, οι ασθενείς με ΧΑΠ που αποτελούσαν την ομάδα παρέμβασης, μετά το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης, έδειξαν μια σημαντική βελτίωση στη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία αυξάνοντας το κορυφαίο έργο και την κορυφαία καρδιακή παροχή (COpeak) (Σχήματα 4.1.2.1. και 4.1.2.3. αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνονται από αντίστοιχες μελέτες σε ασθενείς με ΧΑΠ που παρακολούθησαν αντίστοιχα προγράμματα αναπνευστικής αποκατάστασης, τόσο με συνεχή όσο και με διαλειμματική μέθοδο προπόνησης (Cambach, Wagenaar, Koelman, van Keimpema, & Kemper, 1999; Casaburi et al., 1997; Maltais et al., 1996; Vogiatzis et al., 2002; Vogiatzis et al., 2005).

Οι προαναφερόμενες φυσιολογικές ασκησιογενείς προσαρμογές στους ασθενείς με ΧΑΠ στη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία συνοδεύτηκαν με αντίστοιχη αύξηση της κορυφαίας τιμής της καρδιακής παροχής, κυρίως λόγω της

σημαντικής αύξησης της κορυφαίας τιμής του όγκου παλμού συμφωνώντας με ανάλογες μελέτες (Bronstad et al., 2013; Green, Jones, & Painter, 1990; Nasis et al., 2015) και όχι της καρδιακής συχνότητας (Σχήμα 4.1.2.3., 4.1.2.4., 4.1.2.5.).

Η ανάκαμψη του καρδιακού ρυθμού (HRR) μετά την άσκηση αντανακλά τις αλλαγές στον τόνο του ΑΝΣ που εμφανίζονται αμέσως μετά τη διακοπή της άσκησης και προτείνεται ως ένας εύκολος, ως προς τη μέτρησή του, δείκτης για την αξιολόγηση της λειτουργίας του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος (M. Lacasse et al., 2005). Μετά το πέρας της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης η ανάκαμψη της καρδιακής συχνότητας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που συμμετείχε στο πρόγραμμα αναπνευστικής αποκατάστασης (Σχήμα 4.1.2.2.), επιβεβαιώνοντας προηγούμενες μελέτες (Georgiopolou et al., 2012; Gimeno-Santos et al., 2014; M. Lacasse et al., 2005).

Το ερώτημα που προκύπτει από αυτά τα αποτελέσματα είναι εάν μία μέση μεταβολή της καρδιακής ανάκαμψης της τάξεως των 5 παλμών έχει κλινική σημαντικότητα. Μία μελέτη του Hai και των συνεργατών του το 2010 σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου έδειξε βελτίωση της HRR μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης (πριν: 17,5 παλμούς, μετά :19 παλμούς, $p = 0,011$) (Hai et al., 2010). Η ίδια έρευνα διατύπωσε ότι μία χαμηλή HRR (<12 παλμών) σχετίζεται με ψηλότερο κίνδυνο καρδιακής θνησιμότητας. Στη παρούσα μελέτη η HRR αυξήθηκε από 10 σε 15 παλμούς μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης, ξεπερνώντας το όριο των 12 παλμών, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο καρδιακής θνησιμότητας.

5.1.5. Επίδραση του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης στη σωματική δραστηριότητα

Η καθημερινή σωματική δραστηριότητα εκφρασμένη σε μονάδες δραστηριότητας (VMU) και σε μέσο όρο βημάτων ανά ημέρα βελτιώθηκε μετά το πέρας των 12 εβδομάδων στην ομάδα παρέμβασης, ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν σημειώθηκε μεταβολή της καθημερινής δραστηριότητας (Σχήματα 4.1.4.1., 4.1.4.2.). Επιπρόσθετα, στην ομάδα παρέμβασης, εν αντίθεση με την ομάδα ελέγχου, μειώθηκε σημαντικά ο χρόνος που δαπανάται σε δραστηριότητες πολύ χαμηλής έντασης και βελτιώθηκε σημαντικά ο χρόνος σε δραστηριότητες χαμηλής και μέτριας έντασης (Σχήματα 4.1.4.3. και 4.1.4.4.), ενώ παρατηρήθηκε μία αύξηση στην υψηλή προς μέτρια ένταση η οποία ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Σχήμα 4.2.4.5.) (Donaire-Gonzalez et al., 2013; Hill, Gardiner, Cavalheri, Jenkins, & Healy, 2015). Η έλλειψη δραστηριότητας αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για πολλές ασθένειες και είναι επίσης ένας δείκτης εισαγωγής στον φαύλο κύκλο της ΧΑΠ (Troosters et al., 2013).

Από τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες έρευνες (Coronado et al., 2003; Dallas et al., 2009; Egan et al., 2012; Pitta, Takaki, et al., 2008; Sewell et al., 2005; Steele, Belza, Cain, et al., 2003; Steele et al., 2008; Walker et al., 2008) σχετικά με την επίδραση των προγραμμάτων αποκατάστασης στα επίπεδα της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Τέσσερις μελέτες (Pitta, Takaki, et al., 2008; Sewell et al., 2005; Walker et al., 2008) έχουν δείξει αύξηση της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας και πέντε μελέτες

(Coronado et al., 2003; Dallas et al., 2009; Egan et al., 2012; Steele, Belza, Cain, et al., 2003; Steele et al., 2008) αναφέρουν ελάχιστη ή καθόλου βελτίωση αυτής, παρά την ταυτόχρονη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών (Watz et al., 2014).

Η επιλογή της μεθόδου καταγραφής (επιλογή δραστηριογράφου) της σωματικής δραστηριότητας καθώς και ο χρόνος καταγραφής μπορεί να είναι βαρύνουσας σημασίας. Τα επιταχυνσιόμετρα που καταγράφουν την κίνηση σε τρεις άξονες, είναι περισσότερο αξιόπιστα από άλλους δραστηριογράφους (Rabinovich et al., 2013). Παράλληλα έχει διευκρινιστεί ότι οκτώ ώρες χρήσης της συσκευής μπορούν να καταγράφουν ολοκληρωμένα τη φυσική δραστηριότητα των ασθενών (Demeyer et al., 2014), κάτι που επιτεύχθηκε από όλους τους ασθενείς της παρούσας μελέτης ανεξάρτητα από την ομάδα που ανήκαν.

5.1.6. Επίδραση του προγράμματος αναπνευστικής αποκατάστασης στη σχέση μεταξύ της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας και της εικοσιτετράωρης καταγραφής της διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού σε ασθενείς με ΧΑΠ

Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ και έχουν πραγματοποιήσει καταγραφή της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας και της δράσης του ΑΝΣ είναι περιορισμένες. Σε μία πρόσφατη μελέτη του van Gestel και των συνεργατών βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας και των βημάτων που εκτέλεσαν οι ασθενείς με ΧΑΠ. Αντιθέτως δεν εντοπίστηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών της δράσης του ΑΝΣ και της καθημερινής

σωματικής δραστηριότητας. Η καθημερινή σωματική δραστηριότητα καταγράφηκε με ένα επιταχυνσιόμετρο 2 αξόνων (Armband) για 7 συνεχόμενες ημέρα, ενώ η καταγραφή της δράσης του ANΣ πραγματοποιήθηκε με έναν ηλεκτροκαρδιογράφο 3 καναλιών χωρίς ωστόσο να αναφέρεται η διάρκεια της καταγραφής (van Gestel et al., 2012)

Αντιθέτως στη μελέτη του Camillo και των συνεργατών το 2008 βρέθηκε ότι η τυπική απόκλιση των διαστημάτων μεταξύ των φυσιολογικών παλμών (SDNN), σχετίζεται σημαντικά με τη συνολική ημερήσια ενεργειακή δαπάνη, την ημερήσια ενεργειακή δαπάνη που απαιτήθηκε για δραστηριότητες υψηλότερες των 3METS, τον μέσο όρο τον βημάτων που εκτελέστηκαν ανά ημέρα και το χρόνο που αφιερώθηκε σε σωματικές δραστηριότητες που αντιστοιχούσαν σε ενεργειακή δαπάνη υψηλότερη των 3 METS. Ο λόγος των υψηλών προς τις χαμηλές συχνότητες (LF/HF) σχετίστηκε σημαντικά με τη συνολική ημερήσια ενεργειακή δαπάνη και τέλος ο χρόνος μεταξύ των φυσιολογικών παλμών (R-R interval) εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με το χρόνο που αφιέρωσαν οι ασθενείς για περπάτημα καθώς και με το χρόνο που στέκονταν όρθιοι (Camillo et al., 2008).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης επιφέρει σημαντικές ασκησιογενείς φυσιολογικές προσαρμογές που συντελούν στην αύξηση της ικανότητας για άσκηση στη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία στους ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια.

Το πρόγραμμα της αναπνευστικής αποκατάστασης δεν επιφέρει άμεση βελτίωση της δράσης του ANΣ στους ασθενείς με ΧΑΠ. Η διάρκεια των 12 εβδομάδων του προγράμματος της αναπνευστικής αποκατάστασης όμως φαίνεται ικανή, να προκαλέσει σημαντικές μεταβολές στην καθημερινή σωματική δραστηριότητα των ασθενών με ΧΑΠ γεγονός που πιθανώς να εξηγεί τη απουσία μεταβολής της δράσης του ANΣ.

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφία έδειξε ότι αυτή είναι η πρώτη μελέτη σε ασθενείς που εξετάζει τη επίδραση ενός προγράμματος αποκατάστασης στη δράση του ANΣ, κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων των ασθενών, σε συνδυασμό με την καταγραφή της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας των ασθενών με ΧΑΠ. Με βάση τα δεδομένα υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις για τη βελτίωση της δράσης του ANΣ, καθώς οι ασθενείς πραγματοποίησαν υψηλότερης ένταση δραστηριότητα μετά το πρόγραμμα αποκατάστασης με την ίδια HRV. Ωστόσο θα πρέπει να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες με ταυτόχρονη καταγραφή της HRV και της σωματικής δραστηριότητας των ασθενών, σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, καθώς εάν τα δεδομένα αυτά επαληθευτούν από άλλες μελέτες τότε αυτό θα σημαίνει ότι η αναπνευστική

αποκατάσταση μπορεί να οδηγεί σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω της βελτίωσης της δράσης του ANΣ σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Επίδραση της διαλειμματικής προπόνησης στη δράση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε πνευμονοπαθείς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ VII ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Science*, 213(4504), 220-222.
- Aliverti, A., Iandelli, I., Duranti, R., Cala, S. J., Kayser, B., Kelly, S., et al. (2002). Respiratory muscle dynamics and control during exercise with externally imposed expiratory flow limitation. [Clinical Trial]. *J Appl Physiol* (1985), 92(5), 1953-1963.
- Aliverti, A., & Macklem, P. T. (2008). Last Word on Point:Counterpoint: The major limitation to exercise performance in COPD is 1) inadequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles, 2) lower limb muscle dysfunction, 3) dynamic hyperinflation. [Comment]. *J Appl Physiol* (1985), 105(2), 763.
- Anderson, W. J., Lipworth, B. J., Rekhraj, S., Struthers, A. D., & George, J. (2013). Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room? [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Chest*, 143(1), 91-97.
- Andreas, S., Anker, S. D., Scanlon, P. D., & Somers, V. K. (2005). Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*, 128(5), 3618-3624.
- Bartels, M. N., Gonzalez, J. M., Kim, W., & De Meersman, R. E. (2000). Oxygen supplementation and cardiac-autonomic modulation in COPD. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Chest*, 118(3), 691-696.
- Belza, B., Steele, B. G., Hunziker, J., Lakshminaryan, S., Holt, L., & Buchner, D. M. (2001). Correlates of physical activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs Res*, 50(4), 195-202.
- Bigger, J. T., Jr., Kleiger, R. E., Fleiss, J. L., Rolnitzky, L. M., Steinman, R. C., & Miller, J. P. (1988). Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Cardiol*, 61(4), 208-215.
- Billman, G. E., & Hoskins, R. S. (1989). Time-series analysis of heart rate variability during submaximal exercise. Evidence for reduced cardiac vagal tone in animals susceptible to ventricular fibrillation. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Circulation*, 80(1), 146-157.
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*, 14(5), 377-381.
- Borges, R. C., & Carvalho, C. R. (2012). Physical activity in daily life in Brazilian COPD patients during and after exacerbation. *COPD*, 9(6), 596-602.
- Borghi-Silva, A., Arena, R., Castello, V., Simoes, R. P., Martins, L. E., Catai, A. M., et al. (2009). Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Respir Med*, 103(10), 1503-1510.
- Borghi-Silva, A., Mendes, R. G., Trimer, R., Oliveira, C. R., Fregonezi, G. A., Resqueti, V. R., et al. (2014). Potential effect of 6 vs 12-weeks of physical training on cardiac autonomic function and exercise capacity in chronic

- obstructive pulmonary disease. *Eur J Phys Rehabil Med*.
- Borovikova, L. V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G. I., Watkins, L. R., et al. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405(6785), 458-462.
- Bronstad, E., Tjonna, A. E., Rognmo, O., Dalen, H., Heggli, A. M., Wisloff, U., et al. (2013). Aerobic exercise training improves right- and left ventricular systolic function in patients with COPD. *COPD*, 10(3), 300-306.
- Cambach, W., Wagenaar, R. C., Koelman, T. W., van Keimpema, A. R., & Kemper, H. C. (1999). The long-term effects of pulmonary rehabilitation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a research synthesis. *Arch Phys Med Rehabil*, 80(1), 103-111.
- Camillo, C. A., Laburu Vde, M., Goncalves, N. S., Cavalheri, V., Tomasi, F. P., Hernandez, N. A., et al. (2011). Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. [Randomized Controlled Trial
Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Respir Med*, 105(7), 1054-1062.
- Camillo, C. A., Pitta, F., Possani, H. V., Barbosa, M. V., Marques, D. S., Cavalheri, V., et al. (2008). Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. *Lung*, 186(6), 393-401.
- Carnethon, M. R., Prineas, R. J., Temprosa, M., Zhang, Z. M., Uwaifo, G., & Molitch, M. E. (2006). The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. [Randomized Controlled Trial
Research Support, N.I.H., Extramural
Research Support, Non-U.S. Gov't
Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Diabetes Care*, 29(4), 914-919.
- Casaburi, R., Porszasz, J., Burns, M. R., Carithers, E. R., Chang, R. S., & Cooper, C. B. (1997). Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 155(5), 1541-1551.
- Cheng, S. T., Wu, Y. K., Yang, M. C., Huang, C. Y., Huang, H. C., Chu, W. H., et al. (2014). Pulmonary rehabilitation improves heart rate variability at peak exercise, exercise capacity and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung*, 43(3), 249-255.
- Chetta, A., Pisi, G., Aiello, M., Tzani, P., & Olivieri, D. (2009). The walking capacity assessment in the respiratory patient. [Review]. *Respiration*, 77(4), 361-367.
- Christensen, J. H., Toft, E., Christensen, M. S., & Schmidt, E. B. (1999). Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Atherosclerosis*, 145(1), 181-186.
- Cider, A., Tygesson, H., Hedberg, M., Seligman, L., Wennerblom, B., & Sunnerhagen, K. S. (1997). Peripheral muscle training in patients with clinical signs of heart failure. *Scand J Rehabil Med*, 29(2), 121-127.
- Cindy Ng, L. W., Mackney, J., Jenkins, S., & Hill, K. (2012). Does exercise training change physical activity in people with COPD? A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*, 9(1), 17-26.
- Collins, E. G., Bauldoff, G., Carlin, B., Crouch, R., Emery, C. F., Garvey, C., et al. (2014). Clinical competency guidelines for pulmonary

- rehabilitation professionals: position statement of the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 34(5), 291-302.
- Corbo, G. M., Inchingolo, R., Sguelgia, G. A., Lanza, G., & Valente, S. (2013). C-reactive protein, lung hyperinflation and heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease --a pilot study. *COPD*, 10(2), 200-207.
- Coronado, M., Janssens, J. P., de Muralt, B., Terrier, P., Schutz, Y., & Fitting, J. W. (2003). Walking activity measured by accelerometry during respiratory rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil*, 23(5), 357-364.
- Costes, F., Roche, F., Pichot, V., Vergnon, J. M., Garet, M., & Barthelemy, J. C. (2004). Influence of exercise training on cardiac baroreflex sensitivity in patients with COPD. *Eur Respir J*, 23(3), 396-401.
- Curtis, B. M., & O'Keefe, J. H., Jr. (2002). Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. [Review]. *Mayo Clin Proc*, 77(1), 45-54.
- Dallas, M. I., McCusker, C., Haggerty, M. C., Rochester, C. L., & Zuwallack, R. (2009). Using pedometers to monitor walking activity in outcome assessment for pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis*, 6(4), 217-224.
- Dekker, J. M., Crow, R. S., Folsom, A. R., Hannan, P. J., Liao, D., Swenne, C. A., et al. (2000). Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Circulation*, 102(11), 1239-1244.
- Demeyer, H., Burtin, C., Van Remoortel, H., Hornikx, M., Langer, D., Decramer, M., et al. (2014). Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest*, 146(2), 318-327.
- Diaz, O., Villafranca, C., Ghezzi, H., Borzone, G., Leiva, A., Milic-Emil, J., et al. (2000). Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur Respir J*, 16(2), 269-275.
- Dimitropoulos, G., Tahrani, A. A., & Stevens, M. J. (2014). Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. [Review]. *World J Diabetes*, 5(1), 17-39.
- Dineno, F. A., Jones, P. P., Seals, D. R., & Tanaka, H. (2000). Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278(4), H1205-1210.
- Dixon, E. M., Kamath, M. V., McCartney, N., & Fallen, E. L. (1992). Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls. *Cardiovasc Res*, 26(7), 713-719.
- Donaire-Gonzalez, D., Gimeno-Santos, E., Balcells, E., Rodriguez, D. A., Farrero, E., de Batlle, J., et al. (2013). Physical activity in COPD patients: patterns and bouts. *Eur Respir J*, 42(4), 993-1002.
- Egan, C., Deering, B. M., Blake, C., Fullen, B. M., McCormack, N. M., Spruit, M. A., et al. (2012). Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir Med*, 106(12), 1671-1679.
- ESC/NASPE. (1996). 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. [Guideline Practice Guideline]. *Eur Heart J*, 17(3), 354-381.
- Esler, M., Jennings, G., Korner, P., Willett, I., Dudley, F., Hasking, G., et al. (1988). Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. [Review]. *Hypertension*, 11(1), 3-20.
- Fagard, R. H., Pardaens, K., & Staessen, J. A. (1999). Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate and its variability in the population. *J Hypertens*, 17(11), 1589-1599.
- Fei, L., Keeling, P. J., Gill, J. S., Bashir, Y., Statters, D. J., Poloniecki, J., et al. (1994). Heart rate variability and its relation to ventricular arrhythmias in congestive heart failure. [Comparative Study]. *Br Heart J*, 71(4), 322-328.
- Floras, J. S. (2009). Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *J Am Coll Cardiol*, 54(5), 375-385.
- Friberg, P., Meredith, I., Jennings, G., Lambert, G., Fazio, V., & Esler, M. (1990). Evidence for increased renal norepinephrine overflow during sodium restriction in humans. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Hypertension*, 16(2), 121-130.
- Frisk, B., Espehaug, B., Hardie, J. A., Strand, L. I., Moe-Nilssen, R., Eagan, T. M., et al. (2014). Physical activity and longitudinal change in 6-min walk distance in COPD patients. *Respir Med*, 108(1), 86-94.
- Furlan, R., Piazza, S., Dell'Orto, S., Gentile, E., Cerutti, S., Pagani, M., et al. (1993). Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovasc Res*, 27(3), 482-488.
- Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G. V., Parving, H. H., & Pedersen, O. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *N Engl J Med*, 348(5), 383-393.
- Georgiadou, O., Vogiatzis, I., Stratakos, G., Koutsoukou, A., Golemati, S., Aliverti, A., et al. (2007). Effects of rehabilitation on chest wall volume regulation during exercise in COPD patients. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur Respir J*, 29(2), 284-291.
- Georgiopoulou, V. V., Dimopoulos, S., Sakellariou, D., Papazachou, O., Gerovasili, V., Tasoulis, A., et al. (2012). Cardiopulmonary rehabilitation enhances heart rate recovery in patients with COPD. *Respir Care*, 57(12), 2095-2103.
- Gerritsen, J., Dekker, J. M., TenVoorde, B. J., Kostense, P. J., Heine, R. J., Bouter, L. M., et al. (2001). Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Diabetes Care*, 24(10), 1793-1798.
- Gigliotti, F., Coli, C., Bianchi, R., Romagnoli, I., Lanini, B., Binazzi, B., et al. (2003). Exercise training improves exertional dyspnea in patients with COPD: evidence of the role of mechanical factors. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Chest*, 123(6), 1794-1802.
- Gimeno-Santos, E., Rodriguez, D. A., Barberan-Garcia, A., Blanco, I.,

- Vilaro, J., Torralba, Y., et al. (2014). Endurance exercise training improves heart rate recovery in patients with COPD. *COPD*, 11(2), 190-196.
- Green, H. J., Jones, L. L., & Painter, D. C. (1990). Effects of short-term training on cardiac function during prolonged exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 22(4), 488-493.
- Hagbarth, K. E., & Vallbo, A. B. (1968). Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle-nerves. *Acta Physiol Scand*, 74(1), 96-108.
- Hai, J. J., Siu, C. W., Ho, H. H., Li, S. W., Lee, S., & Tse, H. F. (2010). Relationship between changes in heart rate recovery after cardiac rehabilitation on cardiovascular mortality in patients with myocardial infarction. *Heart Rhythm*, 7(7), 929-936.
- Harris, K. F., & Matthews, K. A. (2004). Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Psychosom Med*, 66(2), 153-164.
- Hasking, G. J., Esler, M. D., Jennings, G. L., Burton, D., Johns, J. A., & Korner, P. I. (1986). Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Circulation*, 73(4), 615-621.
- Heindl, S., Lehnert, M., Crie, C. P., Hasenfuss, G., & Andreas, S. (2001). Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Respir Crit Care Med*, 164(4), 597-601.
- Hernandes, N. A., Teixeira Dde, C., Probst, V. S., Brunetto, A. F., Ramos, E. M., & Pitta, F. (2009). Profile of the level of physical activity in the daily lives of patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*, 35(10), 949-956.
- Hill, K., Gardiner, P. A., Cavalheri, V., Jenkins, S. C., & Healy, G. N. (2015). Physical activity and sedentary behaviour: applying lessons to chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J*, 45(5), 474-482.
- Hirsch, J. A., & Bishop, B. (1981). Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Physiol*, 241(4), H620-629.
- Huikuri, H. V., Ylitalo, A., Pikkujamsa, S. M., Ikaheimo, M. J., Airaksinen, K. E., Rantala, A. O., et al. (1996). Heart rate variability in systemic hypertension. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Cardiol*, 77(12), 1073-1077.
- Javorka, K., Javorkova, J., Petraskova, M., Tonhajzerova, I., Buchanec, J., & Chroma, O. (1999). Heart rate variability and cardiovascular tests in young patients with diabetes mellitus type 1. [Clinical Trial]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 12(3), 423-431.
- Jennings, G., Nelson, L., Nestel, P., Esler, M., Korner, P., Burton, D., et al. (1986). The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Circulation*, 73(1), 30-40.
- Jensen-Urstad, K., Bouvier, F., Saltin, B., & Jensen-Urstad, M. (1998). High prevalence of arrhythmias in elderly

- male athletes with a lifelong history of regular strenuous exercise. *Heart*, 79(2), 161-164.
- Juttler, E., Tarabin, V., & Schwaninger, M. (2002). Interleukin-6 (IL-6): a possible neuromodulator induced by neuronal activity. *Neuroscientist*, 8(3), 268-275.
- Karason, K., Molgaard, H., Wikstrand, J., & Sjostrom, L. (1999). Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. [Clinical Trial Comparative Study Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Cardiol*, 83(8), 1242-1247.
- Kennedy, W. R., Navarro, X., & Sutherland, D. E. (1995). Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Neurology*, 45(4), 773-780.
- Kiilavuori, K., Toivonen, L., Naveri, H., & Leinonen, H. (1995). Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J*, 16(4), 490-495.
- Kingwell, B. A. (2000). Nitric oxide as a metabolic regulator during exercise: effects of training in health and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 27(4), 239-250.
- Kishi, T. (2012). Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. [Review]. *J Cardiol*, 59(2), 117-122.
- Kishi, T., & Hirooka, Y. (2012). Central mechanisms of abnormal sympathoexcitation in chronic heart failure. *Cardiol Res Pract*, 2012, 847172.
- Kortianou, E. A., Louvaris, Z., Vasilopoulou, M., Nasis, I., Kaltsakas, G., Koulouris, N. G., et al. (2013). Activity monitoring reflects cardiovascular and metabolic variations in COPD patients across GOLD stages II to IV. *Respir Physiol Neurobiol*, 189(3), 513-520.
- Koulouris, N. G., Dimopoulou, I., Valta, P., Finkelstein, R., Cosio, M. G., & Milic-Emili, J. (1997). Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Appl Physiol* (1985), 82(3), 723-731.
- Koulouris, N. G., Valta, P., Lavoie, A., Corbeil, C., Chasse, M., Braid, J., et al. (1995). A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur Respir J*, 8(2), 306-313.
- La Rovere, M. T., Bigger, J. T., Jr., Marcus, F. I., Mortara, A., & Schwartz, P. J. (1998). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Lancet*, 351(9101), 478-484.
- Lacasse, M., Maltais, F., Poirier, P., Lacasse, Y., Marquis, K., Jobin, J., et al. (2005). Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Respir Med*, 99(7), 877-886.
- Lacasse, Y., Goldstein, R., Lasserson, T. J., & Martin, S. (2006). Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. [Meta-Analysis Review]. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD003793.
- Lacasse, Y., Wong, E., Guyatt, G. H., King, D., Cook, D. J., & Goldstein, R. S. (1996). Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive

- pulmonary disease. [Meta-Analysis]. *Lancet*, 348(9035), 1115-1119.
- Lambert, E., Straznicky, N., Schlaich, M., Esler, M., Dawood, T., Hotchkin, E., et al. (2007). Differing pattern of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related hypertension. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Hypertension*, 50(5), 862-868.
- Lan, C. C., Su, C. P., Chou, L. L., Yang, M. C., Lim, C. S., & Wu, Y. K. (2012). Association of body mass index with exercise cardiopulmonary responses in lung function-matched patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Heart Lung*, 41(4), 374-381.
- Levy, W. C., Cerqueira, M. D., Harp, G. D., Johannessen, K. A., Abrass, I. B., Schwartz, R. S., et al. (1998). Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol*, 82(10), 1236-1241.
- Liao, D., Cai, J., Barnes, R. W., Tyroler, H. A., Rautaharju, P., Holme, I., et al. (1996). Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension: the ARIC study. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Hypertens*, 9(12 Pt 1), 1147-1156.
- Liao, D., Sloan, R. P., Cascio, W. E., Folsom, A. R., Liese, A. D., Evans, G. W., et al. (1998). Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. [Multicenter Study Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Diabetes Care*, 21(12), 2116-2122.
- Louvaris, Z., Kortianou, E. A., Spetsioti, S., Vasilopoulou, M., Nasis, I., Asimakos, A., et al. (2013). Intensity of daily physical activity is associated with central hemodynamic and leg muscle oxygen availability in COPD. *J Appl Physiol* (1985), 115(6), 794-802.
- Louvaris, Z., Spetsioti, S., Kortianou, E. A., Vasilopoulou, M., Nasis, I., Kaltsakas, G., et al. (2016). Interval training induces clinically meaningful effects in daily activity levels in COPD. *Eur Respir J*.
- Macefield, V. G., Wallin, B. G., & Vallbo, A. B. (1994). The discharge behaviour of single vasoconstrictor motoneurons in human muscle nerves. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Physiol*, 481 (Pt 3), 799-809.
- Mador, M. J., Patel, A. N., & Nadler, J. (2011). Effects of pulmonary rehabilitation on activity levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 31(1), 52-59.
- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., & Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. [Review]. *Circulation*, 84(2), 482-492.
- Malpas, S. C. (2010). Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Physiol Rev*, 90(2), 513-557.
- Maltais, F., Decramer, M., Casaburi, R., Barreiro, E., Burelle, Y., Debigare, R., et al. (2014). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Am J Respir Crit Care Med*, 189(9), e15-62.
- Maltais, F., LeBlanc, P., Simard, C., Jobin, J., Berube, C., Bruneau, J., et al. (1996). Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 154(2 Pt 1), 442-447.
- Mancia, G., Grassi, G., Giannattasio, C., & Seravalle, G. (1999). Sympathetic

- activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. [Review]. *Hypertension*, 34(4 Pt 2), 724-728.
- Marquis, K., Maltais, F., Lacasse, Y., Lacourciere, Y., Fortin, C., & Poirier, P. (2008). Effects of aerobic exercise training and irbesartan on blood pressure and heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Comparative Study
Randomized Controlled Trial
Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Can Respir J*, 15(7), 355-360.
- Martinez, F. J., Foster, G., Curtis, J. L., Criner, G., Weinmann, G., Fishman, A., et al. (2006). Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. [Randomized Controlled Trial
Research Support, N.I.H., Extramural
Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Respir Crit Care Med*, 173(12), 1326-1334.
- Maser, R. E., & Lenhard, M. J. (2007). An overview of the effect of weight loss on cardiovascular autonomic function. [Review]. *Curr Diabetes Rev*, 3(3), 204-211.
- Maser, R. E., Pfeifer, M. A., Dorman, J. S., Kuller, L. H., Becker, D. J., & Orchard, T. J. (1990). Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Arch Intern Med*, 150(6), 1218-1222.
- Mortara, A., La Rovere, M. T., Signorini, M. G., Pantaleo, P., Pinna, G., Martinelli, L., et al. (1994). Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. [Comparative Study]. *Br Heart J*, 71(5), 422-430.
- Nakayama, N., Negi, K., Watanabe, K., & Hirai, M. (2014). Life activities improve heart rate variability in patients with mild hypertension and/or the initial stage of heart failure. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Clin Nurs*, 23(3-4), 367-373.
- Narkiewicz, K., Winnicki, M., Schroeder, K., Phillips, B. G., Kato, M., Cwalina, E., et al. (2002). Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. [Research Support, Non-U.S. Gov't
Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Hypertension*, 39(1), 168-172.
- Nasis, I., Kortianou, E., Vasilopoulou, M., Spetsioti, S., Louvaris, Z., Kaltsakas, G., et al. (2015). Hemodynamic effects of high intensity interval training in COPD patients exhibiting exercise-induced dynamic hyperinflation. *Respir Physiol Neurobiol*, 217, 8-16.
- Nici, L., Donner, C., Wouters, E., Zuwallack, R., Ambrosino, N., Bourbeau, J., et al. (2006). American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, 173(12), 1390-1413.
- Nolan, J., Batin, P. D., Andrews, R., Lindsay, S. J., Brooksby, P., Mullen, M., et al. (1998). Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). [Clinical Trial
Multicenter Study
Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Circulation*, 98(15), 1510-1516.
- O'Donnell, D. E., Ora, J., Webb, K. A., Laveneziana, P., & Jensen, D. (2009). Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol*, 167(1), 116-132.

- O'Donnell, D. E., Revill, S. M., & Webb, K. A. (2001). Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Respir Crit Care Med*, 164(5), 770-777.
- O'Donnell, D. E., & Webb, K. A. (1993). Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am Rev Respir Dis*, 148(5), 1351-1357.
- Osthoff, A. K., Taeymans, J., Kool, J., Marcar, V., & van Gestel, A. J. (2013). Association between peripheral muscle strength and daily physical activity in patients with COPD: a systematic literature review and meta-analysis. [Meta-Analysis Review]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 33(6), 351-359.
- Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., et al. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*, 59(2), 178-193.
- Pagani, M., Somers, V., Furlan, R., Dell'Orto, S., Conway, J., Baselli, G., et al. (1988). Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial]. *Hypertension*, 12(6), 600-610.
- Parati, G., Di Rienzo, M., Bertinieri, G., Pomidossi, G., Casadei, R., Groppelli, A., et al. (1988). Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*, 12(2), 214-222.
- Parati, G., Di Rienzo, M., & Mancia, G. (2000). How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *J Hypertens*, 18(1), 7-19.
- Parati, G., & Esler, M. (2012). The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. [Review]. *Eur Heart J*, 33(9), 1058-1066.
- Parati, G., Saul, J. P., Di Rienzo, M., & Mancia, G. (1995). Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. [Review]. *Hypertension*, 25(6), 1276-1286.
- Patakas, D., Louridas, G., & Kakavelas, E. (1982). Reduced baroreceptor sensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Comparative Study]. *Thorax*, 37(4), 292-295.
- Pattyn, N., Cornelissen, V. A., Eshghi, S. R., & Vanhees, L. (2013). The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Sports Med*, 43(2), 121-133.
- Pauwels, R. A., Buist, A. S., Calverley, P. M., Jenkins, C. R., & Hurd, S. S. (2001). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. [Consensus Development Conference Review]. *Am J Respir Crit Care Med*, 163(5), 1256-1276.
- Pfeifer, M. A., Weinberg, C. R., Cook, D. L., Reenan, A., Halter, J. B., Ensinck, J. W., et al. (1984). Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Diabetes Care*, 7(5), 447-453.
- Pichot, V., Roche, F., Denis, C., Garet, M., Duverney, D., Costes, F., et al.

- (2005). Interval training in elderly men increases both heart rate variability and baroreflex activity. *Clin Auton Res*, 15(2), 107-115.
- Pinto-Plata, V. M., Cote, C., Cabral, H., Taylor, J., & Celli, B. R. (2004). The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*, 23(1), 28-33.
- Pitta, F., Takaki, M. Y., Oliveira, N. H., Sant'anna, T. J., Fontana, A. D., Kovelis, D., et al. (2008). Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Med*, 102(8), 1203-1207.
- Pitta, F., Troosters, T., Probst, V. S., Langer, D., Decramer, M., & Gosselink, R. (2008). Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? *Chest*, 134(2), 273-280.
- Pitta, F., Troosters, T., Spruit, M. A., Probst, V. S., Decramer, M., & Gosselink, R. (2005). Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(9), 972-977.
- Ponikowski, P., Anker, S. D., Chua, T. P., Szelemej, R., Piepoli, M., Adamopoulos, S., et al. (1997). Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 79(12), 1645-1650.
- Pop-Busui, R. (2010). Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Diabetes Care*, 33(2), 434-441.
- Pop-Busui, R., Low, P. A., Waberski, B. H., Martin, C. L., Albers, J. W., Feldman, E. L., et al. (2009). Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). [Clinical Trial Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural]. *Circulation*, 119(22), 2886-2893.
- Porszasz, J., Emtner, M., Goto, S., Somfay, A., Whipp, B. J., & Casaburi, R. (2005). Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial]. *Chest*, 128(4), 2025-2034.
- Rabinovich, R. A., Louvaris, Z., Raste, Y., Langer, D., Van Remoortel, H., Giavedoni, S., et al. (2013). Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur Respir J*, 42(5), 1205-1215.
- Redelmeier, D. A., Bayoumi, A. M., Goldstein, R. S., & Guyatt, G. H. (1997). Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Respir Crit Care Med*, 155(4), 1278-1282.
- Rennie, K. L., Hemingway, H., Kumari, M., Brunner, E., Malik, M., & Marmot, M. (2003). Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol*, 158(2), 135-143.
- Roque, A. L., Valenti, V. E., Massetti, T., da Silva, T. D., Monteiro, C. B., Oliveira, F. R., et al. (2014). Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. [Review]. *Int Arch Med*, 7, 43.
- Ruzek, M. C., Miller, A. H., Opal, S. M., Pearce, B. D., & Biron, C. A. (1997).

- Characterization of early cytokine responses and an interleukin (IL)-6-dependent pathway of endogenous glucocorticoid induction during murine cytomegalovirus infection. *J Exp Med*, 185(7), 1185-1192.
- Sakamaki, F., Satoh, T., Nagaya, N., Kyotani, S., Nakanishi, N., & Ishida, Y. (1999). Abnormality of left ventricular sympathetic nervous function assessed by (123)I-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with COPD. *Chest*, 116(6), 1575-1581.
- Sayers, B. M. (1973). Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*, 16(1), 17-32.
- Scalvini, S., Porta, R., Zanelli, E., Volterrani, M., Vitacca, M., Pagani, M., et al. (1999). Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Clinical Trial]. *Eur Respir J*, 13(1), 119-124.
- Schroeder, E. B., Liao, D., Chambless, L. E., Prineas, R. J., Evans, G. W., & Heiss, G. (2003). Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Hypertension*, 42(6), 1106-1111.
- Schuit, A. J., van Amelsvoort, L. G., Verheij, T. C., Rijnke, R. D., Maan, A. C., Swenne, C. A., et al. (1999). Exercise training and heart rate variability in older people. *Med Sci Sports Exerc*, 31(6), 816-821.
- Seals, D. R., & Chase, P. B. (1989). Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J Appl Physiol* (1985), 66(4), 1886-1895.
- Sewell, L., Singh, S. J., Williams, J. E., Collier, R., & Morgan, M. D. (2005). Can individualized rehabilitation improve functional independence in elderly patients with COPD? *Chest*, 128(3), 1194-1200.
- Shin, K., Minamitani, H., Onishi, S., Yamazaki, H., & Lee, M. (1997). Autonomic differences between athletes and nonathletes: spectral analysis approach. *Med Sci Sports Exerc*, 29(11), 1482-1490.
- Shrividya, D., Patel, M., Tanner, R. J., Seymour, J. M., Connolly, B. A., Puthuchery, Z. A., et al. (2012). Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur Respir J*, 40(5), 1115-1122.
- Siafakas, N. M., Vermeire, P., Pride, N. B., Paoletti, P., Gibson, J., Howard, P., et al. (1995). Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. [Guideline Practice Guideline]. *Eur Respir J*, 8(8), 1398-1420.
- Sin, D. D., & Man, S. F. (2003). Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Circulation*, 107(11), 1514-1519.
- Singh, J. P., Larson, M. G., Tsuji, H., Evans, J. C., O'Donnell, C. J., & Levy, D. (1998). Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Hypertension*, 32(2), 293-297.
- Singh, S., & Morgan, M. D. (2001). Activity monitors can detect brisk walking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*, 21(3), 143-148.
- Spallone, V., Ziegler, D., Freeman, R., Bernardi, L., Frontoni, S., Pop-Busui, R., et al. (2011). Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes:

- clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*, 27(7), 639-653.
- Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., ZuWallack, R., Nici, L., Rochester, C., et al. (2013). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. [Practice Guideline Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Respir Crit Care Med*, 188(8), e13-64.
- Steele, B. G., Belza, B., Cain, K., Warms, C., Coppersmith, J., & Howard, J. (2003). Bodies in motion: monitoring daily activity and exercise with motion sensors in people with chronic pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev*, 40(5 Suppl 2), 45-58.
- Steele, B. G., Belza, B., Cain, K. C., Coppersmith, J., Lakshminarayan, S., Howard, J., et al. (2008). A randomized clinical trial of an activity and exercise adherence intervention in chronic pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 89(3), 404-412.
- Steele, B. G., Belza, B., Hunziker, J., Holt, L., Legro, M., Coppersmith, J., et al. (2003). Monitoring daily activity during pulmonary rehabilitation using a triaxial accelerometer. *J Cardiopulm Rehabil*, 23(2), 139-142.
- Stein, P. K., Nelson, P., Rottman, J. N., Howard, D., Ward, S. M., Kleiger, R. E., et al. (1998). Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha1-antitrypsin deficiency. [Comparative Study]. *Chest*, 113(2), 327-333.
- Stewart, R. I., & Lewis, C. M. (1986). Cardiac output during exercise in patients with COPD. *Chest*, 89(2), 199-205.
- Stone, I. S., Barnes, N. C., & Petersen, S. E. (2012). Chronic obstructive pulmonary disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease? [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Heart*, 98(14), 1055-1062.
- Stuckey, M. I., Kiviniemi, A. M., & Petrella, R. J. (2013). Diabetes and technology for increased activity study: the effects of exercise and technology on heart rate variability and metabolic syndrome risk factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 4, 121.
- Suh, S., Ellis, R. J., Sollers, J. J., 3rd, Thayer, J. F., Yang, H. C., & Emery, C. F. (2013). The effect of anxiety on heart rate variability, depression, and sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Psychosom Res*, 74(5), 407-413.
- test, A. s. g. f. t. s.-m. w. (2002). [Guideline Practice Guideline]. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(1), 111-117.
- Townend, J. N., al-Ani, M., West, J. N., Littler, W. A., & Coote, J. H. (1995). Modulation of cardiac autonomic control in humans by angiotensin II. *Hypertension*, 25(6), 1270-1275.
- Troosters, T., Sciurba, F., Battaglia, S., Langer, D., Valluri, S. R., Martino, L., et al. (2010). Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med*, 104(7), 1005-1011.
- Troosters, T., van der Molen, T., Polkey, M., Rabinovich, R. A., Vogiatzis, I., Weisman, I., et al. (2013). Improving physical activity in COPD: towards a new paradigm. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Respir Res*, 14, 115.
- van Gestel, A. J., Kohler, M., Steier, J., Sommerwerck, U., Teschler, S., Russi, E. W., et al. (2012). Cardiac autonomic function and cardiovascular response to exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*, 9(2), 160-165.

- Velez-Roa, S., Ciarka, A., Najem, B., Vachier, J. L., Naeije, R., & van de Borne, P. (2004). Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Circulation*, 110(10), 1308-1312.
- Verhagen, A. P., de Vet, H. C., de Bie, R. A., Kessels, A. G., Boers, M., Bouter, L. M., et al. (1998). The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol*, 51(12), 1235-1241.
- Verrotti, A., Chiarelli, F., Blasetti, A., & Morgese, G. (1995). Autonomic neuropathy in diabetic children. *J Paediatr Child Health*, 31(6), 545-548.
- Vinik, A. I., Freeman, R., & Erbas, T. (2003). Diabetic autonomic neuropathy. [Review]. *Semin Neurol*, 23(4), 365-372.
- Vinik, A. I., & Ziegler, D. (2007). Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. [Review]. *Circulation*, 115(3), 387-397.
- Vogiatzis, I., Nanas, S., & Roussos, C. (2002). Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur Respir J*, 20(1), 12-19.
- Vogiatzis, I., Stratakos, G., Simoes, D. C., Terzis, G., Georgiadou, O., Roussos, C., et al. (2007). Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNF α , IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Thorax*, 62(11), 950-956.
- Vogiatzis, I., Terzis, G., Nanas, S., Stratakos, G., Simoes, D. C., Georgiadou, O., et al. (2005). Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD. *Chest*, 128(6), 3838-3845.
- Volterrani, M., Scalvini, S., Mazzuero, G., Lanfranchi, P., Colombo, R., Clark, A. L., et al. (1994). Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Comparative Study]. *Chest*, 106(5), 1432-1437.
- Voulgari, C., Pagoni, S., Vinik, A., & Poirier, P. (2013). Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. [Review]. *Metabolism*, 62(5), 609-621.
- Walker, P. P., Burnett, A., Flavahan, P. W., & Calverley, P. M. (2008). Lower limb activity and its determinants in COPD. *Thorax*, 63(8), 683-689.
- Waschki, B., Spruit, M. A., Watz, H., Albert, P. S., Shrikrishna, D., Groenen, M., et al. (2012). Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir Med*, 106(4), 522-530.
- Watz, H., Pitta, F., Rochester, C. L., Garcia-Aymerich, J., ZuWallack, R., Troosters, T., et al. (2014). An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J*, 44(6), 1521-1537.
- Watz, H., Waschki, B., Boehme, C., Claussen, M., Meyer, T., & Magnussen, H. (2008). Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(7), 743-751.
- Watz, H., Waschki, B., Meyer, T., & Magnussen, H. (2009). Physical activity in patients with COPD. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur Respir J*, 33(2), 262-272.

- Xhyheri, B., Manfrini, O., Mazzolini, M., Pizzi, C., & Bugiardini, R. (2012). Heart rate variability today. [Review]. *Prog Cardiovasc Dis*, 55(3), 321-331.
- Yataco, A. R., Fleisher, L. A., & Katzel, L. I. (1997). Heart rate variability and cardiovascular fitness in senior athletes. *Am J Cardiol*, 80(10), 1389-1391.
- Ye, S., Zhong, H., Yanamadala, S., & Campese, V. M. (2006). Oxidative stress mediates the stimulation of sympathetic nerve activity in the phenol renal injury model of hypertension. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Hypertension*, 48(2), 309-315.