



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

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΠΝΟΙΑΣ ΚΑΙ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ
ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΠΝΟΙΑ»**

Αναστάσιος Μακρής

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

ΑΘΗΝΑ 2023

© Copyright

Μακρής Αναστάσιος

Σχολή Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Εθνικής Αντίστασης 41, Δάφνη



ΠΡΑΚΤΙΚΟ
ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Του Αναστασίου Μακρή

Η τριμελής εξεταστική επιτροπή, που ορίστηκε από τη Συνέλευση του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στη συνεδρία της 24/5/2022 για την κρίση και αξιολόγηση της μεταπτυχιακής διατριβής του κ. **Αναστασίου Μακρή** με τίτλο: «Ο ρόλος της κληρονομικότητας στη διάρκεια άπνοιας και σε φυσιολογικές αποκρίσεις κατά την άπνοια» αποτελούμενη από τους κ.κ. **Μ. Κοσκολού**, Αναπλ. Καθηγήτρια της Σχολής Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπουσα), **Ν. Γελαδά**, Καθηγητή της Σχολής Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Β. Κλεισούρα**, Ομότιμο Καθηγητή της Σχολής Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, εκλήθησαν σήμερα 21/7/2023 ημέρα Πέμπτη και ώρα 16:30 ύστερα από επίσημη έγγραφη πρόσκληση στο Αμφιθέατρο Ε. Παυλίνη της Σχολής Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Αθηνών, προκειμένου να κρίνουν και αξιολογήσουν την παραπάνω διατριβή.

Μετά από διεξοδική συζήτηση και ανταλλαγή απόψεων μεταξύ των μελών 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:

Μ. Κοσκολού, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ν. Γελαδάς, Καθηγητής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Β. Κλεισούρας, Ομότιμος Καθηγητής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Φτάνοντας στο τέλος των μεταπτυχιακών μου σπουδών, να ευχαριστήσω θέλω όποιον και ό,τι ως εδώ με έφερε.

Την κ. Κοσκολού, την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, χωρίς τη συμβολή και την ιδέα της οποίας δεν θα είχε πραγματοποιηθεί αυτή η διατριβή. Λογική, δίκαιη και ταπεινή, αποτελεί για μένα πρότυπο ανθρώπου και επιστήμονα.

Τον κ. Γελαδά που με τις αστείρευτες γνώσεις Φυσιολογίας με βοήθησε σε καίρια σημεία και ερωτήματά μου καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της εργασίας.

Τον καθηγητή κ. Κλεισούρα, τον επιστήμονα και άνθρωπο που έφερε την Αθλητική Επιστήμη στην Ελλάδα και που έθεσε τις βάσεις για την μελέτη της επίδρασης της γενετικής στα όρια της αθλητικής απόδοσης, στην ελληνική και παγκόσμια ακαδημαϊκή κοινότητα.

Δάσκαλε, σας ευχαριστώ για την τιμή.

Ευχαριστώ, επίσης, τον μεταδιδακτορικό ερευνητή και κύριο βοηθό των πειραμάτων, Αλέξανδρο Σωτηρίδη, τον διδακτορικό φοιτητή Δημήτρη Στεργιόπουλο και τις μεταπτυχιακές συμφοιτήτριάς μου Εύα Σουκαρά, Αλίκη Μακρή, Ηρώ Καλτσώνη και Λία Λουκά για τη βοήθεια τους κατά την διάρκεια των μετρήσεων.

Η παρούσα μελέτη δεν θα μπορούσε να είχε πραγματοποιηθεί χωρίς την «πνοή» των δίδυμων δοκιμαζομένων. Σας ευχαριστώ για κείνη την «ανάσα».

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την στήριξη και την αγάπη σε όλη την διάρκεια των σπουδών μου.

Συνοψίζοντας...

Μία τριμελής επιτροπή

Τρεις Δάσκαλοι

Έξι φίλοι

Είκοσι ζευγάρια δίδυμων

Σαράντα δοκιμαζόμενοι

Διακόσιες εισπνοές: η μία βαθύτερη από την άλλη

Ρίζες...

Και κάπου στα ενδιάμεσα, εγώ, στο δεύτερο σκαλί να κάθομαι και να νιώθω τα γράμματα του Λειβαδίτη:

“.....Κι αγάπησα τους μακρινούς ορίζοντες, τα μικρά παλαιοπωλεία ή το γέλιο μιας γυναίκας την νύχτα που κάνει τον κόσμο ακόμα πιο ανεξήγητο.”

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τεράστια ποικιλότητα που υπάρχει μέσα στον πληθυσμό όσον αφορά τα μορφολογικά και τα λειτουργικά χαρακτηριστικά οφείλεται εν μέρει στη μεταβλητότητα που εξηγείται από τον γονότυπο και εν μέρει στη μεταβλητότητα που εξηγείται από το περιβάλλον. Το μοντέλο των διδύμων χρησιμοποιείται ευρέως στις βιολογικές επιστήμες για την εκτίμηση της ποσοστιαίας συνεισφοράς του γονότυπου και του περιβάλλοντος στην εμφάνιση ενός φαινότυπου.

Η άπνοια συναντάται σε διάφορες αθλητικές, ψυχαγωγικές και επαγγελματικές δραστηριότητες. Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που τη διέπουν έχουν μελετηθεί ευρέως και παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλότητα σε πολλές μελέτες. Η καταδυτική απόκριση αποτελεί την κύρια φυσιολογική απόκριση κατά την άπνοια και χαρακτηρίζεται από παρασυμπαθητική βραδυκαρδία και περιφερική συμπαθητική αγγειοσυστολή. Παρόλο που έχουν βρεθεί μερικά γονίδια που σχετίζονται με κάποιες από τις καρδιαγγειακές αποκρίσεις κατά την άπνοια, ο βαθμός στον οποίο η γενετική προδιάθεση καθορίζει τις ατομικές διαφορές στην καταδυτική απόκριση δεν έχει μελετηθεί.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί ο δείκτης κληρονομησιμότητας (h^2) των ατομικών διαφορών στη διάρκεια άπνοιας και σε φυσιολογικές αποκρίσεις κατά την άπνοια. Για το σκοπό αυτό, 40 δίδυμοι άνδρες (10 μονοζυγωτικά και 10 διζυγωτικά δίδυμα αδέρφια) ηλικίας 24.6 ± 4.8 ετών εκτέλεσαν πέντε επαναλαμβανόμενες άπνοιες μέγιστης διάρκειας με το πρόσωπο βυθισμένο σε κρύο νερό και ενδιάμεσο διάλειμμα 2 λεπτών. Μετρήθηκε η διάρκεια των απνοιών και οι καρδιαγγειακές παράμετροι καρδιακή συχνότητα (ΚΣ), όγκος παλμού (ΟΠ), καρδιακή παροχή (ΚΠ), συστολική πίεση (ΣΥΣΠ), διαστολική πίεση (ΔΙΑΠ), μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) και συνολική περιφερική αντίσταση (ΣΠΑ) καθ' όλη τη

διάρκεια του πειραματικού πρωτοκόλλου. Επιπλέον, καταγράφηκε ο κορεσμός οξυγόνου κατά τη διάρκεια των απνοιών και της αποκατάστασης αυτών καθώς και τα επίπεδα γαλακτικού στο αίμα πριν και μετά τις άπνοιες.

Στο σύνολο των δοκιμαζομένων η διάρκεια άπνοιας αυξήθηκε κατά 63.4% ($p < 0.001$) στην πέμπτη απνεϊκή προσπάθεια σε σχέση με την πρώτη. Η απνεϊκή καρδιακή συχνότητα μειώθηκε κατά 28.3% ($p < 0.001$) σε σχέση με τις τιμές ηρεμίας. Η συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση στα τελικά στάδια της μέγιστης άπνοιας αυξήθηκαν ($p < 0.001$) κατά 40.6%, 50.2% και 47.2%, αντίστοιχα, σε σχέση με τις τιμές ηρεμίας. Η συγκέντρωση γαλακτικού 3 λεπτά μετά το τέλος της πέμπτης απνεϊκής προσπάθειας αυξήθηκε κατά 0.3 ± 0.4 mmol/l ($p < 0.05$) σε σχέση με την ηρεμία. Βρέθηκε σημαντικός δείκτης κληρονομησιμότητας των ατομικών διαφορών στη μέγιστη διάρκεια άπνοιας ($h^2 = 0.82$) και στην απόκριση της ΜΑΠ ($h^2 = 0.73$). Ωστόσο, οι στατιστικοί έλεγχοι των υποθέσεων για την εξαγωγή της γενετικής διασποράς δεν επέτρεψαν την εκτίμηση του δείκτη κληρονομησιμότητας για τις καρδιαγγειακές παραμέτρους ΚΣ, ΣΥΣΠ, ΔΙΑΠ, ΟΠ, ΚΠ και ΣΠΑ.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι ένα σημαντικό μέρος της μεταβλητότητας στη μέγιστη διάρκεια άπνοιας, στη ζωτική χωρητικότητα και στην απόκριση της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά την άπνοια, μπορεί να εξηγηθεί από γονιδιακές διαφορές. Η μη σημαντική γενετική διασπορά που βρέθηκε για τις παραμέτρους ΚΠ, ΚΣ, ΟΠ και ΣΠΑ θα μπορούσε να αποδοθεί στην πλεονασματική φύση των μηχανισμών που ρυθμίζουν την ΜΑΠ, όπου παρόμοιες αποκρίσεις της ΜΑΠ θα μπορούσαν να επιτευχθούν, τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της άπνοιας, μέσω διαφορετικών αποκρίσεων της ΚΠ (ΚΣ και ΟΠ) και ΣΠΑ.

ABSTRACT

The immense variation that exists within the population regarding many morphological and functional (physiological) traits could be partly explained by the variance due to genotypic differences and partly explained by the variance due to different environmental exposures. The twin model has been widely used in the biological sciences as a means of estimating the percentage contribution of the genotype to the manifestation of a phenotype.

Prolonged bouts of voluntary breath-holding (apnea) take place in various sporting, recreational and occupational activities. The physiological responses that occur during apnea have been vastly examined and show great diversity in many studies. Maximal breath-hold duration depends on psychobiological factors and the magnitude of the underlying physiological responses. The basic physiological adjustments that occur during apnea, collectively called the mammalian diving response, include vagally mediated bradycardia and sympathetically mediated peripheral vasoconstriction. Although a few genes have been found to be associated with some of the cardiovascular responses during apnea, the extent to which genetic predisposition determines individual differences regarding the diving response has not been studied.

Thus, the purpose of the present study was to estimate the heritability index (h^2) of the individual differences in maximal apnea duration and its associated physiological responses. Forty male twins (10 monozygotic and 10 dizygotic twin pairs) aged 24.6 ± 4.8 years were recruited. At first, a detailed questionnaire was administered regarding their levels of daily physical activity and health history, followed by body and vital capacity measurements. They then performed five repeated apneas with the face immersed in cold water. Apnea duration and the

cardiovascular parameters: i) heart rate (HR), ii) stroke volume (SV), iii) cardiac output (CO), iv) systolic pressure (SP), v) diastolic pressure (DP), vi) mean arterial pressure (MAP) vii) total peripheral resistance (TPR) were measured throughout the experimental protocol. In addition, oxygen saturation (%SpO₂) during apneas, and the recovery thereof, as well as blood lactate levels before and after apneas were recorded.

Regardless of twin type, mean apnea duration increased by 63.4% ($p < 0.001$) in the fifth compared to the first apnea bout. Heart rate during apnea decreased by 28.3% ($p < 0.001$) compared to resting values. Systolic, diastolic and mean arterial pressure in the final stages of maximal apnea increased ($p < 0.001$) by 40.6%, 50.2% and 47.2%, respectively, compared to resting values. Lactate concentration 3 minutes after the end of the fifth apneic bout increased by 0.3 ± 0.4 mmol/l ($p < 0.05$) compared to rest. By applying the twin model, the heritability indices of individual differences in maximum apnea duration ($h^2 = 0.82$), mean arterial pressure response ($h^2 = 0.73$) and vital capacity ($h^2 = 0.75$) were estimated. However, statistical tests of the hypotheses for derivation of the genetic variance did not allow estimation of the heritability index for the cardiovascular parameters HR, SP, DP, SV, CO and TPR.

In conclusion, it appears that a significant portion of the variability that exists in maximal apnea duration, vital capacity, and mean arterial pressure response during apnea can be explained by genetic differences. The non-significant genetic variance found for CO, HR, SV and TPR could be attributed to the redundant nature of the mechanisms that control MAP, whereby the similar MAP responses could be achieved, at least during apnea, via divergent responses of CO (HR and SV) and TPR.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΕΞΕΤΑΣΗΣ	ii
ΕΚΦΡΑΣΗ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΩΝ	iv
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	vi
ABSTRACT	vii
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	viii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	x
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	xi
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	xi
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΟΣ	xii

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

Εισαγωγή

1.1. Σημασία της έρευνας	σελ 1
1.2. Ορισμός του ερευνητικού προβλήματος	σελ 5
1.3. Διατύπωση των ερευνητικών ερωτημάτων	σελ 5
1.4. Μεταβλητές της έρευνας	σελ 5
1.4.1. Ανεξάρτητες μεταβλητές	σελ 5
1.4.2. Εξαρτημένες μεταβλητές	σελ 5
1.5. Ερευνητικές υποθέσεις	σελ 5
1.6. Οριοθετήσεις της έρευνας	σελ 5
1.7. Σημαντικότητα της έρευνας	σελ 5
1.8. Συντομογραφίες	σελ 6

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

Ανασκόπηση Βιβλιογραφίας

2.1. Η ανταλλαγή αερίων κατά τη μέγιστη άπνοια	σελ 9
2.2. Η καταδυτική απόκριση	σελ 15
2.2.1. Βραδυκαρδία	σελ 19
2.2.2. Αγγειοσυστολή	σελ 29
2.3. Η καταδυτική απόκριση ως ο «Μέγας διακόπτης της ζωής»	σελ 32

2.4. Κριτική κατά της καταδυτικής απόκρισης ως μηχανισμός διατήρησης οξυγόνου	σελ 39
2.5. Παράγοντες που επηρεάζουν τον μέγιστο χρόνο άπνοιας	σελ 41
2.6. Άπνοια και φύλο	σελ 46

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

Μεθοδολογία

3.1. Δείγμα	σελ 47
3.1.1. Δίδυμοι	σελ 47
3.1.2. Εξασφάλιση ομοιογένειας	σελ 47
3.1.3. Προσδιορισμός ζυγωτίας	σελ 47
3.1.4. Εύρεση διδύμων	σελ 47
3.2. Πειραματική διαδικασία	σελ 48
3.3. Όργανα και μέθοδοι μέτρησης	σελ 48
3.3.1. Σωματομετρήσεις	σελ 48
3.3.2. Σπιρομέτρηση	σελ 48
3.3.3. Καρδιαγγειακές αποκρίσεις	σελ 49
3.3.4. Κορεσμός του αρτηριακού αίματος με οξυγόνο	σελ 51
3.3.5. Επίπεδα γαλακτικού στο αίμα	σελ 51
3.4. Επαναλαμβανόμενες άπνοιες	σελ 52
3.5. Ανάλυση δεδομένων καρδιαγγειακών παραμέτρων	σελ 53
3.5.1. Τιμές ηρεμίας	σελ 53
3.5.2. Καρδιακή συχνότητα άπνοιας (βραδυκαρδία)	σελ 53
3.5.3. Μέγιστη απνεϊκή αρτηριακή πίεση, όγκος παλμού, συνολική περιφερική αντίσταση και καρδιακή παροχή	σελ 53
3.6. Στατιστική ανάλυση	σελ 54
3.7. Εκτίμηση κληρονομησιμότητας (h^2)	σελ 56

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙV

Αποτελέσματα

4.1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος	σελ 57
4.2. Επίδραση επαναλαμβανόμενων απνοιών στη μέγιστη διάρκεια άπνοιας	σελ 58

4.3.	Κορεσμός του αρτηριακού αίματος με οξυγόνο	σελ 60
4.4.	Συγκέντρωση γαλακτικού στο αίμα	σελ 60
4.5.	Καρδιαγγειακές παράμετροι κατά την άπνοια	σελ 60
4.5.1.	Καρδιακή συχνότητα άπνοιας	σελ 60
4.5.2.	Μέγιστη απνεϊκή αρτηριακή πίεση, όγκος παλμού, καρδιακή παροχή και συνολική περιφερική αντίσταση	σελ 60
4.6.	Δείκτης κληρονομησιμότητας στη διάρκεια άπνοιας και σε φυσιολογικές παραμέτρους	σελ 63

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V

Συζήτηση

5.1.	Διάρκεια άπνοιας	σελ 65
5.1.1.	Επίδραση επαναλαμβανόμενων απνοιών	σελ 65
5.1.2.	Κληρονομησιμότητα στη διάρκεια άπνοιας	σελ 66
5.2.	Καρδιαγγειακές αποκρίσεις	σελ 68
5.2.1.	Καρδιακή συχνότητα άπνοιας	σελ 68
5.2.2.	Κληρονομησιμότητα της απνεϊκής καρδιακής συχνότητας	σελ 69
5.2.3.	Απόκριση συστολικής, διαστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης κατά την άπνοια	σελ 71
5.2.4.	Κληρονομησιμότητα στην απόκριση της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά την άπνοια	σελ 72
5.3.	Σύνοψη συμπερασμάτων	σελ 74

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ 75
---------------------	--------

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 2.2. Οι άνω και κάτω διακεκομμένες γραμμές αντικατοπτρίζουν την πορεία της $P_{A}O_2$ και $P_{A}CO_2$, αντίστοιχα με την πάροδο του χρόνου άπνοιας σε κατάσταση ηρεμίας. Οι μη διακεκομμένες γραμμές αντικατοπτρίζουν τις ίδιες τιμές κατά την άσκηση, που ήταν μία από τις συνθήκες της μελέτης. σελ. 11

Σχήμα 2.3. Οι ευθείες γραμμές αντικατοπτρίζουν τον συσσωρευτικό VO_2 των τριών έμπειρων δυτών (EM, RM και PM) και της ομάδας ελέγχου (C). Τα σύμβολα ▲, ● και ■ αντικατοπτρίζουν τον όγκο O_2 που εισέρχεται στην κυκλοφορία από τους πνεύμονες των δυτών υψηλού επιπέδου, ενώ το σύμβολο ○ αντικατοπτρίζει τον μέσο όρο των όγκων O_2 που εισέρχονται στην κυκλοφορία των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($n=9$). Οι κάθετες διακεκομμένες γραμμές αντικατοπτρίζουν την διαφορά μεταξύ συνολικής κυτταρικής κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2) και της συνολικής ποσότητας O_2 που έχει μεταφερθεί στο αίμα. σελ. 13

Σχήμα 2.4. Οι ευθείες γραμμές αντικατοπτρίζουν τον συσσωρευτικό VCO_2 των τριών έμπειρων δυτών (EM, RM και PM) και της ομάδας ελέγχου (C). Τα σύμβολα ▲, ● και ■ αντικατοπτρίζουν τον όγκο CO_2 που αποβάλλεται στους πνεύμονες από την κυκλοφορία των δυτών υψηλού επιπέδου, ενώ το σύμβολο ○ αντικατοπτρίζει τον μέσο όρο των όγκων CO_2 που αποβάλλονται στους πνεύμονες των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($n=9$). Οι κάθετες διακεκομμένες αντικατοπτρίζουν την διαφορά μεταξύ συνολικής κυτταρικής παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα (VCO_2) και της συνολικής ποσότητας CO_2 που έχει μεταφερθεί στους πνεύμονες. σελ. 14

Σχήμα 4.1. Μέσος όρος και τυπική απόκλιση ($n=40$) της διάρκειας άπνοιας (sec) για κάθε απνεϊκή προσπάθεια. ** Επίπεδο σημαντικότητας $p<0.001$, ns= μη σημαντικό. σελ. 59

Σχήμα 4.2. Καρδιαγγειακές αποκρίσεις (μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις, $n=40$) κατά την άπνοια με τη μέγιστη διάρκεια για κάθε δοκιμαζόμενο όπου η διάρκεια άπνοιας είναι εκφρασμένη σε σχετικές τιμές (ως % της συνολικής διάρκειας της συγκεκριμένης άπνοιας). (Για περισσότερες πληροφορίες βλ. Μεθοδολογία και Hoiland et al., 2016). Οι αστερίσκοι (*) υποδηλώνουν σημαντική διαφορά ($p<0.05$) σε σχέση με το 0% της απνεϊκής προσπάθειας. σελ. 62

Σχήμα 4.3. Η διασπορά στη ζωτική χωρητικότητα (VC,l), στην διάρκεια άπνοιας (sec) και στην ΜΑΠ (mmHg) κατά ζεύγη για τα μονοζυγωτικά (MZ, κύκλοι) και διζυγωτικά (DZ, τρίγωνα) δίδυμα αδέρφια και η ενδοζευγική συσχέτιση (r). σελ. 64

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 2.1. Η ειδική συσκευή δειγματοληψίας αερίων. σελ. 10

Εικόνα 2.5. Α. Το πιο κόκκινο αρτηριακό αίμα του δοκιμαζομένου πριν από την άπνοια. Β. Μετά από 8 λεπτά άπνοιας το χρώμα του αρτηριακού αίματος έχει σκουρύνει καθώς έχει μειωθεί η περιεκτικότητα O_2 (το οποίο ενωμένο με τον σίδηρο (Fe^+) της προσθετικής ομάδας αίμης της αιμοσφαιρίνης Hb δίνει το κόκκινο χρώμα στο αίμα) και ταυτόχρονα έχει αυξηθεί η περιεκτικότητα CO_2 στο αίμα (το οποίο ενωμένο με το αμινοτελικό άκρο της πρωτεΐνης αιμοσφαιρίνης δίνει το πιο σκούρο χρώμα στο αίμα). (Εικόνα από Willie et al., 2015) σελ. 16

Εικόνα 2.6. Η καταδυτική απόκριση ως μηχανισμός διατήρησης οξυγόνου σύμφωνα με τους Andersson και συνεργάτες (2002, 2004). σελ. 40

Εικόνα 3.1. Finapres Novarplus. σελ. 49

Εικόνα 3.2. Η περιδακτυλίδα : a) Ο σωλήνας που τροφοδοτεί τον c) ενσωματωμένο θάλαμο με αέρα. b) Σύνδεση καλωδίου σήματος της περιδακτυλίδας με τη συσκευή καρπού, d) ο ανιχνευτής φωτός και e) η πηγή υπέρυθρης ακτινοβολίας. σελ. 50

Εικόνα 3.3. Φωτοπληθυσμογραφία με τη χρήση περιδακτυλίδας. σελ. 50

Εικόνα 3.4. Πειραματικό πρωτόκολλο. σελ. 54

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 3.4. Μοντέλο γενικής ανάλυσης διασποράς για τις μελέτες σε δίδυμα αδέρφια. B.E.: Βαθμοί ελευθερίας, nMZ: Αριθμός μονοζυγωτικών ζευγαριών, nDZ: Αριθμός διζυγωτικών ζευγαριών, M.T.: Μέσος όρος των τετραγώνων των αποκλίσεων M_{AMZ} και

M_wΔZ: Μέση διασπορά μεταξύ των ζευγαριών που ισούται με την ολική διασπορά μεταξύ των ζευγαριών προς τους βαθμούς ελευθερίας και *M_wMZ* και *M_wΔZ*: Μέση διασπορά μέσα στα ζευγάρια που ισούται με την ολική διασπορά μέσα στα ζευγάρια προς τους βαθμούς ελευθερίας. σελ. 55

Πίνακας 4.1. Ηλικία, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ζωτική χωρητικότητα των μονοζυγωτικών διδύμων. σελ. 57

Πίνακας 4.2. Ηλικία, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ζωτική χωρητικότητα των διζυγωτικών διδύμων. σελ. 58

Πίνακας 4.3. Ατομικά δεδομένα μέγιστης διάρκειας άπνοιας (sec) και ενδοζευγικές διαφορές (Δ) στους δύο τύπους διδύμων. σελ. 59

Πίνακας 4.5. Ατομικά δεδομένα ελάχιστης καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της απνεϊκής προσπάθειας και οι ενδοζευγικές διαφορές (Δ) μέσα στους δύο τύπους διδύμων. σελ. 60

Πίνακας 4.6. Απνεϊκές καρδιαγγειακές αποκρίσεις και ενδοζευγικές διαφορές (μέσοι όροι \pm τυπικές αποκλίσεις) των μονοζυγωτικών (MZ) και διζυγωτικών (ΔZ) διδύμων αδελφών. σελ. 61

Πίνακας 4.6. Έλεγχος υποθέσεων και δείκτης κληρονομησιμότητας για τη ζωτική χωρητικότητα, τη μέγιστη διάρκεια άπνοιας και καρδιαγγειακές παραμέτρους. σελ. 63

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	σελ 89
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: Έγκριση επιτροπής ερευνητικής δεοντολογίας-βιοηθικής	σελ 91
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: Έντυπο δήλωσης συγκατάθεσης δοκιμαζομένων	σελ 92
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ: Ερωτηματολόγιο συνήθους φυσικής δραστηριότητας	σελ 94
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ: Ερωτηματολόγιο προσδιορισμού ζυγωτισμού	σελ 96

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

Εισαγωγή

1.1. Σημασία της έρευνας

Ό,τι κάνουμε, ό,τι είμαστε και ό,τι θα απογίνουμε εξαρτάται από τον αριθμό και τη λειτουργία χιλιάδων διαφορετικών πρωτεϊνών. Τα μεγάλα αυτά μόρια, τα οποία αποτελούνται από δομικά στοιχεία γνωστά ως αμινοξέα, ρυθμίζουν τα πάντα στα σώματα όλων των οργανισμών του ζωικού μας βασιλείου. Οι πρωτεΐνες *καταλύουν* μεταβολικές αντιδράσεις (ένζυμα), *μεταφέρουν* υποστρώματα όπως το οξυγόνο (αιμοσφαιρίνη), *αποθηκεύουν* κυτταρικά περιεχόμενα όπως ο σίδηρος Fe (φεριτίνη), παράγουν *μηχανική τάση και κίνηση* (μυοσίνη), *δομούν* κύτταρα και ιστούς (ακτίνη και ελαστίνη, αντίστοιχα), προσφέρουν *άμυνα* όπως τα αντισώματα, λειτουργούν ως μηνυματοφόρα μόρια μεταξύ κυττάρων του ίδιου ιστού και μεταξύ κυττάρων διαφορετικών ιστών και οργάνων (ορμόνες), *μεταφράζουν* το μήνυμα ενός μηνυματοφόρου μορίου (πρωτεϊνικής φύσεως και μη) στη γλώσσα του κυττάρου-δέκτη μέσω βιολογικών ενδοκυτταρικών διαδικασιών (υποδοχείς, κινάσες κ.ά.) και ρυθμίζουν τον αριθμό και το είδος της πρωτεΐνης που θα συντεθεί (μεταγραφικοί παράγοντες, ριβοσωματικές πρωτεΐνες). Η δομή (ή αλλιώς στερεοδιαμόρφωση) μιας πρωτεΐνης, η οποία καθορίζεται από την αλληλουχία των αμινοξέων της πεπτιδικής της αλυσίδας, καθορίζει τη βιολογική λειτουργία της. Με τη σειρά της, η αλληλουχία των αμινοξέων μιας πρωτεΐνης καθορίζεται από την αλληλουχία των βάσεων ενός συγκεκριμένου *τμήματος* του ευρέως

γνωστού μορίου *DNA*, του λεγόμενου *γονιδίου* της πρωτεΐνης αυτής.

Οι άνθρωποι έχουν διαφορετικό χρώμα ματιών, δέρματος και μαλλιών, διαφέρουν στο ύψος, στην παραγωγή δύναμης, στη δρομική ταχύτητα, στην ικανότητα προσαρμογής σε ένα πρόγραμμα άσκησης και στην πιθανότητα εμφάνισης κάποιας ασθένειας. Ένας επιστήμονας της Βικτοριανής εποχής, ο Francis Galton (1822 -1911), υποστήριξε ότι τόσο η «Φύση» (Nature) όσο και η «Ανατροφή» (Nurture) συμβάλλουν στην εκτενή αυτή ποικιλότητα. Ο Galton χρησιμοποίησε τον όρο φύση για να περιγράψει τη βιολογική κληρονομία (γενετική) και τον όρο Ανατροφή για να περιγράψει τον τρόπο ζωής και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως την άσκηση και τη διατροφή. Με απλά λόγια, η ποικιλότητα στο DNA των ανθρώπων σε συνδυασμό με την ποικιλότητα των περιβαλλοντικών συνθηκών στις οποίες έχουν εκτεθεί (και ακόμα εκτίθενται) οδηγούν στην εμφάνιση των διαφορετικών χαρακτηριστικών των ανθρώπων. Από τη σκοπιά της βιολογίας, υπάρχουν δυο ειδών χαρακτηριστικά. Κάποια χαρακτηριστικά είναι *μονογονιδιακά*. Τα χαρακτηριστικά αυτά συνήθως εξαρτώνται από ένα μοναδικό γονίδιο το οποίο μπορεί να είναι κανονικό ή προβληματικό (λόγω κάποιας μετάλλαξης, ένα γονίδιο μπορεί να χαρακτηριστεί ως προβληματικό καθώς εκφράζει μια δυσλειτουργική πρωτεΐνη που προκαλεί προβλήματα στην υγεία). Όταν ένα χαρακτηριστικό εξαρτάται από δυο αλληλόμορφα γονίδια (γονίδια που έχουν πάνω από μια μορφή, όπως στην περίπτωση του κανονικού και του προβληματικού γονιδίου της δυστροφίνης) ονομάζεται και Μεντελικό χαρακτηριστικό και η

κληρονομία ενός τέτοιου χαρακτηριστικού ονομάζεται Μεντελική κληρονομικότητα (από τον Gregor Mendel, 1822- 1884). Άλλα χαρακτηριστικά ωριμάζουν υπό την επήρεια ενός αριθμού γονιδίων όπως τα οχτώ (μέχρι σήμερα γνωστά) γονίδια που συμβάλλουν στο χρώμα των ματιών. Από την άλλη, τα λεγόμενα ποσοτικά χαρακτηριστικά όπως το σωματικό ύψος, η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (VO_2max) και η προπονησιμότητα αυτής τείνουν να παρουσιάζουν μια κανονική κατανομή στον πληθυσμό, όπως θα φαινόταν σε ένα διάγραμμα κατανομής συχνοτήτων, δείχνοντας έτσι ότι η ποικιλότητα των χαρακτηριστικών αυτών στον πληθυσμό εξαρτάται από πολλές παραλλαγές του μορίου DNA, από περιβαλλοντικούς παράγοντες και πιθανώς από την αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος.

Καθώς είναι δύσκολη η ανακάλυψη των συγκεκριμένων γονιδίων που οδηγούν στην εμφάνιση ενός πολυγονιδιακού χαρακτηριστικού τόσο λόγω του αυξημένου κόστους και της μειωμένης διαθεσιμότητας οργάνων μέτρησης όσο και λόγω χρόνου (το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει 20,465 γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες και η εξέταση ενός ποσοτικού χαρακτηριστικού απαιτεί χιλιάδες δοκιμαζόμενους), πολλοί ερευνητές ενδιαφέρονται για την ποσοστιαία συνεισφορά των γονιδίων και του περιβάλλοντος στην μεταβλητότητα του χαρακτηριστικού αυτού. Το ερευνητικό πεδίο που εξετάζει τη γονιδιακή και την περιβαλλοντική συνεισφορά σε ένα χαρακτηριστικό ονομάζεται γενετική επιδημιολογία και μια από τις κλασικές ερευνητικές μεθόδους που χρησιμοποιείται ευρέως στο πεδίο αυτό είναι το μοντέλο των

διδύμων (Bouchard, Rankinen, & Timmons, 2011). Το μοντέλο των διδύμων συγκρίνει την ομοιότητα μεταξύ μονοζυγωτικών (MZ) και διζυγωτικών (DZ) διδύμων. Τα MZ δίδυμα θεωρούνται ολόιδια καθώς προέρχονται από τη διαίρεση ενός γονιμοποιημένου ωαρίου (ενός ζυγώτη), ενώ τα DZ δίδυμα αναπτύσσονται σε δύο ανεξάρτητα γονιμοποιημένα κύτταρα και μοιράζονται περίπου το 50% των γονιδίων τους. Υπό την προϋπόθεση ότι και οι δύο τύποι διδύμων έχουν εκτεθεί σε παρόμοιες περιβαλλοντικές συνθήκες, κάθε διαφορά σε ένα χαρακτηριστικό μεταξύ των MZ ζευγαριών και DZ ζευγαριών θα οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες. Έτσι, με το μοντέλο των διδύμων μπορεί να εκτιμηθεί ο δείκτης κληρονομησιμότητας (h^2) ενός χαρακτηριστικού, ο οποίος ορίζεται ως το ποσοστό της συνολικής φαινοτυπικής μεταβλητότητας που εξηγείται από γενετικούς παράγοντες. Η μέθοδος και οι εξισώσεις για την εκτίμηση της κληρονομησιμότητας (h^2) με βάση την εξίσωση του Clark, περιγράφονται λεπτομερώς στο κεφάλαιο της Μεθοδολογίας.

Με πολλές αναφορές στη βιβλιογραφία από άλλους ερευνητές (>400), η μελέτη του Κλεισούρα το 1971 είναι η πρώτη που χρησιμοποίησε το μοντέλο των διδύμων στον τομέα της αθλητικής επιστήμης. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε υψηλή συμβολή του γενετικού παράγοντα στο χαρακτηριστικό της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO_2max) ($h^2 = 93.4\%$). Το γεγονός ότι η VO_2max καθορίζεται από τη λειτουργική προσαρμοστικότητα πολλών φυσιολογικών συστημάτων συμπεριλαμβανομένων του νευρικού, του αναπνευστικού, του

κυκλοφορικού και του μυϊκού (Lundby, Montero, & Joyner, 2017), υποδηλώνει ότι και τα μεμονωμένα αυτά συστήματα χαρακτηρίζονται από σημαντικό δείκτη κληρονομησιμότητας. Πράγματι, μεταγενέστερες μελέτες με τη μέθοδο των διδύμων έχουν δείξει ότι πολλά (μεμονωμένα) βιολογικά χαρακτηριστικά όπως η πλαστικότητα του κινητικού φλοιού (Missitzi et al., 2011), η ιδιοδεκτικότητα (Missitzi et al., 2018), οι διαστάσεις της καρδιάς σε κατάσταση ηρεμίας (Verhaaren et al., 1991), οι μεταβολές στις διαστάσεις της καρδιάς κατά την υπομέγιστη άσκηση (Bielen, Fagard, & Amery, 1991) και η κατανομή των μυϊκών ινών τύπου I (Simoneau & Bouchard, 1995) παρουσιάζουν σημαντική γενετική επιρροή. Επιπλέον, μέσω μιας διαφορετικής μεθόδου εκτίμησης του δείκτη κληρονομησιμότητας (στην οποία συγκρίνονται οι διαφορές μεταξύ οικογενειών), η μελέτη οικογενειών HERITAGE έχει δείξει ότι υπάρχει σημαντική γενετική επίδραση στις μεταβολές της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ), της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ), του όγκου παλμού (ΟΠ) και της καρδιακής παροχής (ΚΠ) κατά την υπομέγιστη άσκηση ως αποτέλεσμα της προπόνησης (Bouchard et al., 2011). Τόσο με τη μέθοδο των διδύμων, όσο και με τη μέθοδο των οικογενειών, έχει βρεθεί υψηλή κληρονομησιμότητα στην αναπνευστική απόκριση στην υποξία χωρίς να υπάρχει σημαντική γενετική επίδραση στην αναπνευστική απόκριση στην υπερκαπνία, υποδηλώνοντας ότι η ευαισθησία των περιφερικών χημειοαισθητήρων (οι οποίοι είναι περισσότερο ευαίσθητοι στην υποξαιμία) διέπεται από υψηλή κληρονομησιμότητα (Weil, 2003).

Μια φυσιολογική απόκριση στην οποία συμμετέχουν μερικά από τα προαναφερόμενα βιολογικά χαρακτηριστικά (κυρίως η αναπνευστική απόκριση στην υποξία και τα χαρακτηριστικά του καρδιαγγειακού συστήματος) είναι η λεγόμενη καταδυτική απόκριση ως αποτέλεσμα της άπνοιας. Η καταδυτική απόκριση χαρακτηρίζεται από βραδυκαρδία παρασυμπαθητικής φύσεως και περιφερική αγγειοσυστολή συμπαθητικής φύσεως και εντείνεται όταν η άπνοια συνδυαστεί με τη διέγερση του τριδύμου νεύρου μέσω εμβύθισης του προσώπου σε κρύο νερό (Fitz-Clarke, 2018). Επιπλέον, κατά την άπνοια, παρατηρείται μια αύξηση της αρτηριακής πίεσης λόγω δυσανάλογης μείωσης της καρδιακής συχνότητας σε σχέση με την αύξηση της περιφερικής αγγειοσυστολής (Andersson, Schagatay, Gislen, & Holm, 2000) και σε πολλές μελέτες (Ferrigno, Hickey, Liner, & Lundgren, 1986; Ferrigno et al., 1997; Perini, Gheza, Moia, Sponsiello, & Ferretti, 2010) αλλά όχι όλες (Hong, Lin, Lally, Yim, Kominami, Hong & Moore, 1971) παρατηρείται μια μείωση στην καρδιακή παροχή. Τα τελευταία χρόνια, η κατεχολαμινική συστολή του σπλήνα έχει προταθεί ως μέρος της καταδυτικής απόκρισης (Foster & Sheel, 2005). Μια από τις σημαντικότερες παρατηρήσεις του φαινομένου αυτού έγινε στη μελέτη των Schagatay, Andersson, Hallen και Palsson (2001), όπου βρέθηκε αύξηση του αιματοκρίτη και της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης με επαναλαμβανόμενες άπνοιες που οδήγησαν σε αύξηση στο μέγιστο χρόνο άπνοιας, σε άτομα με άθικτους σπλήνες σε σχέση με άτομα που είχαν υποστεί αφαίρεση σπλήνα και τα

οποία δεν εμφάνισαν αιματολογικές αλλαγές και αύξηση στον μέγιστο χρόνο άπνοιας. Φαίνεται πως η άπνοια οδηγεί σε συστολή του σπλήνα, ο οποίος λειτουργεί ως δυναμική αποθήκη ερυθροκυττάρων, με σκοπό την αύξηση των αποθηκών οξυγόνου και την αύξηση της ικανότητας εξουδετέρωσης ελεύθερου CO₂ και πρωτονίων στο αίμα μέσω των ερυθροκυττάρων. Η καταδυτική απόκριση έχει χαρακτηριστεί ως μηχανισμός διατήρησης οξυγόνου όταν ο οργανισμός απειλείται από ασφυξία (Foster & Sheel, 2005). Τα πιο σημαντικά ευρήματα που δικαιώνουν τον χαρακτηρισμό αυτό είναι: i) η παρατήρηση ότι μια πιο έντονη καταδυτική απόκριση οδηγεί σε καθυστερημένη πτώση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο σε σχέση με μια καταδυτική απόκριση μικρότερης έντασης (Andersson, Liner, Frested, & Schagatay, 2004; Andersson, Liner, Runow, & Schagatay, 2002; Lindholm, Sundblad, & Linnarson, 1999) και ii) η παρατήρηση ότι η υπερκαπνία σε προπονημένους αθλητές άπνοιας (με διάρκεια άπνοιας > 5 λεπτά) οδηγεί σε μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση στα εγκεφαλικά κύτταρα (Bain, Drvis, Dujic, Macleod, & Ainslie, 2018). (Lindholm, Sundblad, & Linnarson, 1999). Παρόλο που η καταδυτική απόκριση έχει αναγνωριστεί ευρέως ως ένα φαινόμενο που παρατηρείται τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους κατά την άπνοια, τα επιμέρους χαρακτηριστικά της (βραδυκαρδία, περιφερική αγγειοσυστολή) εμφανίζουν μεγάλη μεταβλητότητα στους δοκιμαζόμενους σε πολλές μελέτες (Baranova et al., 2017). Έχουν βρεθεί μερικά γονίδια τα οποία σχετίζονται με τον βαθμό της

υπερτασικής απόκρισης στην άπνοια (Baranova et al., 2017) και με το μέγεθος του σπλήνα (Pardo et al., 2018). Ωστόσο, ο δείκτης κληρονομησιμότητας της καταδυτικής απόκρισης δεν έχει μελετηθεί.

Υπάρχουν άτομα που συμμετέχουν σε απνεϊκές δραστηριότητες (ψαροντούφεκο, ελεύθερη κατάδυση), άτομα που εκτελούν άπνοιας ως μέρος της καθημερινής τους εργασίας (οι σφουγγαράδες στην Κάλυμνο, οι Ama και οι Bajau, οι οποίοι καταδύονται με σκοπό την συλλογή φυσικών κερδοφόρων προϊόντων από τον βυθό της θάλασσας) και άτομα που προπονούνται καθημερινά και συμμετέχουν (επαγγελματικά και μη) σε απνεϊκά αγωνίσματα (συγχρονισμένη κολύμβηση). Πλέον, υπάρχουν επαγγελματίες αθλητές άπνοιας που παίρνουν μέρος σε αγωνίσματα άπνοιας όπως η στατική άπνοια, η δυναμική άπνοια (χωρίς/με βατραχοπέδιλα) και η κατάδυση (χωρίς/με βάρος) όπου η απόδοση εξαρτάται από τη διάρκεια της άπνοιας (International Association for the Development of Apnea [AIDA], <https://www.aidainternational.org/Competitive>). Το αξιοθαύμαστο ρεκόρ για το μέγιστο χρόνο στατικής άπνοιας χωρίς προηγηθείσα υπεροξυγόνωση (κατανάλωση 100% O₂) είναι 11 λεπτά και 35 δευτερόλεπτα. Παρόλο που δεν μπορεί να αμφισβητηθεί η επίδραση της προπόνησης στην επίτευξη αυτής της απόδοσης, το αν υπάρχει γενετική συνιστώσα στον μέγιστο χρόνο άπνοιας παραμένει ένα αναπάντητο ερώτημα (Bain et al., 2018; Elia, Gennser, Harlow, & Lees, 2021; Ferretti, 2001).

1.2. Ορισμός του ερευνητικού προβλήματος

Με βάση όλα τα παραπάνω, το ερώτημα που προέκυψε είναι το κατά πόσο η διάρκεια άπνοιας και οι φυσιολογικές αποκρίσεις της άπνοιας καθορίζονται από γενετικούς παράγοντες. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχετικής συμμετοχής του γονότυπου στις παρατηρούμενες ατομικές διαφορές στη διάρκεια της άπνοιας, στις καρδιαγγειακές αποκρίσεις της άπνοιας και στη μεταβολή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με O_2 . Επίσης, θα εξεταστεί αν υπάρχει γενετική επίδραση στον βαθμό αύξησης της διάρκειας άπνοιας ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων άπνοιών.

1.3. Διατύπωση των ερευνητικών ερωτημάτων

Προς επίτευξη του ερευνητικού σκοπού της παρούσας μελέτης διατυπώθηκαν τα δύο ακόλουθα ερευνητικά ερωτήματα:

A. Υπάρχει γενετική επίδραση στη μέγιστη διάρκεια άπνοιας;

B. Υπάρχει γενετική επίδραση στις φυσιολογικές αποκρίσεις κατά την άπνοια;

1.4. Μεταβλητές της έρευνας

1.4.1. Ανεξάρτητες μεταβλητές

Ανεξάρτητη μεταβλητή της παρούσας μελέτης αποτέλεσε ο τύπος των διδύμων (μονοζυγωτικοί ή διζυγωτικοί).

1.4.2. Εξαρτημένες μεταβλητές

Εξαρτημένες μεταβλητές αποτέλεσαν η διάρκεια της άπνοιας, η ΚΣ, ο ΟΠ, η ΣΥΣΠ, η ΔΙΑΠ, η ΜΑΠ, η ΚΠ η ΣΠΑ, ο $\%S_aO_2$ και τα επίπεδα γαλακτικού στο αίμα.

1.5. Ερευνητικές υποθέσεις

Υποθέσαμε ότι υπάρχει γενετική συνιστώσα στη διάρκεια της άπνοιας, καθώς και στον βαθμό αύξησης του χρόνου της άπνοιας με επαναλαμβανόμενες άπνοιας.

Υποθέσαμε ότι κατά την άπνοια, η χρονοτροπική απόκριση της καρδιάς, η απόκριση της μέσης αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής παροχής και της συνολικής περιφερικής αντίστασης διέπονται από υψηλή κληρονομησιμότητα.

Υποθέσαμε ότι η πτώση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες.

1.6. Οριοθετήσεις της έρευνας

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αφορούσε μόνο δίδυμους άνδρες ηλικίας από 18 έως 33 ετών. Εκτός από δύο ζευγάρια, οι δοκιμαζόμενοι δεν ήταν εξοικειωμένοι σε δραστηριότητες που απαιτούν άπνοια.

1.7. Σημαντικότητα της έρευνας

Αν σε μια μελέτη γενετικής επιδημιολογίας βρεθεί σημαντική γενετική συνιστώσα σε ένα χαρακτηριστικό μέσα στον πληθυσμό, το επόμενο στάδιο αφορά τον προσδιορισμό των παραλλαγών στην αλληλουχία των βάσεων του μορίου DNA που εξηγούν την κληρονομησιμότητα αυτού του χαρακτηριστικού. Πρώτον, ο προσδιορισμός των παραλλαγών αυτών είναι σημαντικός καθώς η επιστήμη ενδιαφέρεται όχι μόνο να περιγράψει τα φυσικά φαινόμενα αλλά και να εξηγήσει τους μηχανισμούς που οδηγούν στα φυσικά αυτά φαινόμενα. Δεύτερον, η ανακάλυψη αιτιολογικών παραλλαγών DNA μπορεί να ρίξει φως στη βιολογία που θεμελιώνει ένα

χαρακτηριστικό (όπως η διάρκεια άπνοιας και οι φυσιολογικές αποκρίσεις κατά την άπνοια).

Ο άνθρωπος αποτελεί το μόνο θηλαστικό που έχει καταφέρει να εποικήσει στις πιο αντίξοες περιβαλλοντικές συνθήκες του πλανήτη μας, από τις Περουβιανές Άνδεις (La Rinconada) έως τους καύσωνες της Dallol στην Αιθιοπία. Η ικανότητα των ανθρώπων να προσαρμόζονται σε άμεση και σε χρόνια έκθεση σε αντίξοες περιβαλλοντικές συνθήκες έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών ερευνών. Σε όλες τις μελέτες υπάρχει μεταβλητότητα στις φυσιολογικές αποκρίσεις που σπανίως λαμβάνεται υπόψη. Η μεταβλητότητα αυτή, ειδικότερα όταν είναι μεγάλη, έχει πλάσει τη θεωρία της ύπαρξης ατόμων με μειωμένη ανταπόκριση και ατόμων με αυξημένη ανταπόκριση σε ένα περιβαλλοντικό ερέθισμα (low vs high responders) και παρόλο που πολλές μελέτες αναφέρουν ότι οι διαφορές αυτές οφείλονται πιθανώς στους διαφορετικούς γονότυπους, μόνο λίγες έχουν εξετάσει τον δείκτη της κληρονομησιμότητας σε αντίξοες περιβαλλοντικές συνθήκες (υψόμετρο, άπνοια, ζέστη, κρύο, συνδυασμός άπνοιας και ζέστης, άπνοιας και κρύο, άσκηση στη ζέστη, άσκηση στο κρύο, άσκηση στο υψόμετρο, κ.ά.) και της προπονησιμότητας μετά από χρόνια έκθεση στα προαναφερόμενα ερεθίσματα για να επιβεβαιωθεί και να διευκρινιστεί περαιτέρω η γενετική συνιστώσα στη μεταβλητότητα αυτή των αποκρίσεων.

1.8. Συντομογραφίες

A: Άπνοια-διακοπή της αναπνοής

A- a: Η διαφορά στις πιέσεις ενός αερίου μεταξύ κυψελίδας και αίματος

ADP: Διφωσφορική αδενοσίνη

ATP: Τριφωσφορική αδενοσίνη

$\bar{C}\bar{V}O_2$: Περιεκτικότητα (ή συγκέντρωση) οξυγόνου στο μικτό φλεβικό αίμα (ml οξυγόνου/ 100 ml αίματος)

CaO_2 : Περιεκτικότητα (ή συγκέντρωση) οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (ml οξυγόνου/ 100 ml αίματος)

CMRO₂: Εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός του οξυγόνου

CO₂: Διοξείδιο του άνθρακα

DNA: Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ

ΔΙΑΠ: Διαστολική πίεση (mmHg)

Fe: Σίδηρος

h²: Δείκτης κληρονομησιμότητας

ΚΠ: Καρδιακή παροχή (l/min)

ΚΣ: Καρδιακή συχνότητα (beats x min⁻¹)

ΜΑΠ: Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)

N₂: Άζωτο

O₂: Οξυγόνο

ΟΠ: Όγκος παλμού (ml)

P_ACO₂: Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στις κυψελίδες (mmHg)

P_aCO₂: Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (mmHg)

P_AN₂: Μερική πίεση αζώτου στις κυψελίδες (mmHg)

P_AO₂: Μερική πίεση οξυγόνου στις κυψελίδες (mmHg)

P_aO₂: Μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (mmHg)

P_vCO_2 : Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο φλεβικό αίμα (mmHg)

P_vO_2 : Μερική πίεση οξυγόνου στο φλεβικό αίμα (mmHg)

RNA: Ριβονουκλεϊκό οξύ

S_0 : Καρδιακή εμπέδηση

ΣΠΑ: Συνολική περιφερική αντίσταση

ΣΥΣΠ: Συστολική πίεση

TLC: Ολική πνευμονική χωρητικότητα (ml)

VC: Ζωτική χωρητικότητα (l)

VL: Πνευμονικός όγκος (l)

$\dot{V}O_2$: Κατανάλωση οξυγόνου το λεπτό (ml / l)

$\dot{V}CO_2$: Εκπνεόμενος όγκος διοξειδίου του άνθρακα το λεπτό (ml / l)

V_LCO_2 : Όγκος διοξειδίου του άνθρακα μέσα στους πνεύμονες (ml)

V_LO_2 : Όγκος οξυγόνου μέσα στους πνεύμονες (ml)

Ο ρόλος της κληρονομικότητας στην άπνοια

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Η άπνοια, ένα από τα πιο απλά και παράλληλα στρεσογόνα πειράματα σχετικά την φυσιολογία, έχει αποτελέσει μια πρόκληση για τους φυσιολόγους για αρκετά χρόνια. Η άπνοια χαρακτηρίζεται από μια αυτοεπιβαλλόμενη κατάσταση κατά την οποία η παροχή οξυγόνου (O_2) και η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) διακόπτεται. Μια συχνή παρατήρηση στις μελέτες με άπνοια είναι η μεγάλη μεταβλητότητα στον μέγιστο χρόνο άπνοιας (BHT) μεταξύ των δοκιμαζομένων. Παρόλο που τις τελευταίες δεκαετίες έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια στο να εξακριβωθούν οι φυσιολογικοί και ψυχολογικοί παράγοντες που καθορίζουν τον μέγιστο χρόνο άπνοιας, τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τους λόγους για τους οποίους υπάρχει μεγάλη ποικιλότητα στον μέγιστο χρόνο άπνοιας μεταξύ ατόμων παραμένουν ελλιπή. Μάλιστα, όπως αναφέρουν οι Elia και συνεργάτες (2021b) σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, το αν τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά (φαινότυπος) που οδηγούν στη μεγάλη αυτή διακύμανση στον χρόνο άπνοιας οφείλονται στην προπόνηση ή σε γενετικούς παράγοντες (γονότυπος) παραμένει άγνωστο.

Ακολουθεί μια ανασκόπηση στην οποία περιγράφονται i) η ανταλλαγή των αερίων κατά την άπνοια, ii) η καταδυτική απόκριση iii) οι παράγοντες που επηρεάζουν τον μέγιστο χρόνο άπνοιας και iv) τα λίγα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του ύψους στο μέγιστο χρόνο άπνοιας.

2.1. Η ανταλλαγή αερίων κατά τη μέγιστη άπνοια

Σε φυσιολογικές συνθήκες, όταν δηλαδή υπάρχει ανταλλαγή αερίων μεταξύ περιβάλλοντος και κυψελίδων, οι μερικές πιέσεις οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα στις κυψελίδες παραμένουν σταθερές με τιμές $P_{AO_2} \sim 105$ mmHg και $P_{ACO_2} \sim 40$ mmHg, αντίστοιχα. Οι μερικές πιέσεις των αερίων μέσα στις κυψελίδες καθορίζουν τις μερικές πιέσεις των αερίων μέσα στο αρτηριακό αίμα. Έτσι, οι μερικές πιέσεις οξυγόνου (P_aO_2) και διοξειδίου του άνθρακα (P_aCO_2) στο αρτηριακό αίμα, προερχόμενο από σύνολο των τριχοειδών των πνευμονικών κυψελίδων, παραμένουν σταθερές με τιμές $P_aO_2 \sim 100$ (η τιμή αυτή, που είναι 5 mmHg χαμηλότερη από την τιμή της P_{AO_2} , οφείλεται σε φυσιολογικές κυκλοφορικές παρακάμψεις που συμβαίνουν στους πνεύμονες και στην καρδιά) και $P_aCO_2 \sim 40$ mmHg, αντίστοιχα. Το οξυγονωμένο και «νορμοκαπνικό» αρτηριακό αίμα στη συνέχεια ταξιδεύει μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας σε όλους τους ιστούς του σώματος στους οποίους παρέχεται ένα μεγάλο μέρος του ζωογόνου οξυγόνου και αποβάλλεται από αυτούς το διοξείδιο του άνθρακα έτσι ώστε η τιμή της P_vO_2 και της P_vCO_2 στο μικτό φλεβικό αίμα να είναι ~ 40 mmHg και ~ 46 mmHg, αντίστοιχα. Οι μερικές πιέσεις των αερίων του μικτού φλεβικού αίματος που επιστρέφει στα τριχοειδή των κυψελίδων, σε συνδυασμό με τον κυψελιδικό αερισμό ($VA=VE$ - dead space) (ο ρυθμός με τον οποίο εισέρχεται ατμοσφαιρικός αέρας από το περιβάλλον στις κυψελίδες των πνευμόνων σε λίτρα αέρα το λεπτό (L/min)) καθορίζουν την P_{AO_2} και την P_{ACO_2} , που με την σειρά τους καθορίζουν την P_aO_2 και την P_aCO_2

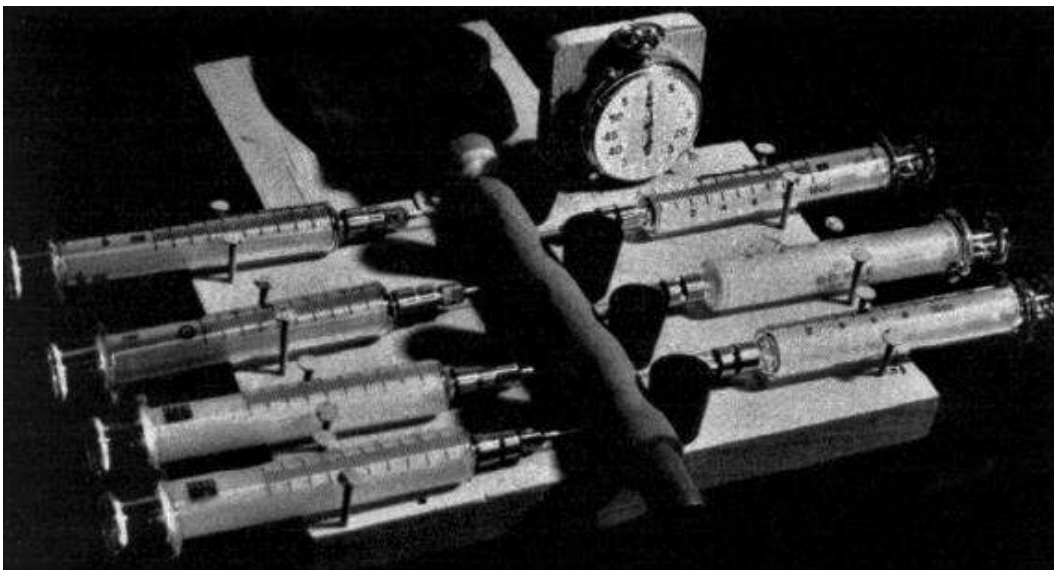
(Wang, Corbridge, McCrimmon, & Walter, 2020).

Όταν διακόπτεται ο πνευμονικός αερισμός (VE), όπως κατά την άπνοια, το σώμα μετατρέπεται σε ένα κλειστό σύστημα που απαρτίζεται από τους πνεύμονες, το αίμα και τους μεταβολικά αερόβιους ιστούς. Για την κατανόηση της κινητικής των αερίων μέσα σε αυτό το κλειστό σύστημα, θα χρησιμοποιηθούν δεδομένα από την πρωτοπόρα μελέτη των Lanphier και Rahn (1963). Στην μελέτη τους, τέσσερις νέοι άνδρες, πραγματοποίησαν από μια έως τρεις άπνοιες των 60 δευτερολέπτων σε κατάσταση ηρεμίας. Τους ζητήθηκε να εκπνέουν κάθε 10 δευτερόλεπτα μέσα στο επιστόμιο μιας ειδικής συσκευής δειγματοληψίας αερίων, το οποίο περιείχε έναν μικρό σάκο στο άλλο άκρο με χωρητικότητα 600 ml (Εικόνα 2.1.). Σε κάθε εκπνοή, με το γέμισμα του μικρού σάκου με αέρα, τραβιόταν μια σύριγγα για να ληφθεί δείγμα του εκπνεόμενου αέρα και στη συνέχεια, μετά το σφράγισμα του ανοίγματος λόγω της σύριγγας, γινόταν

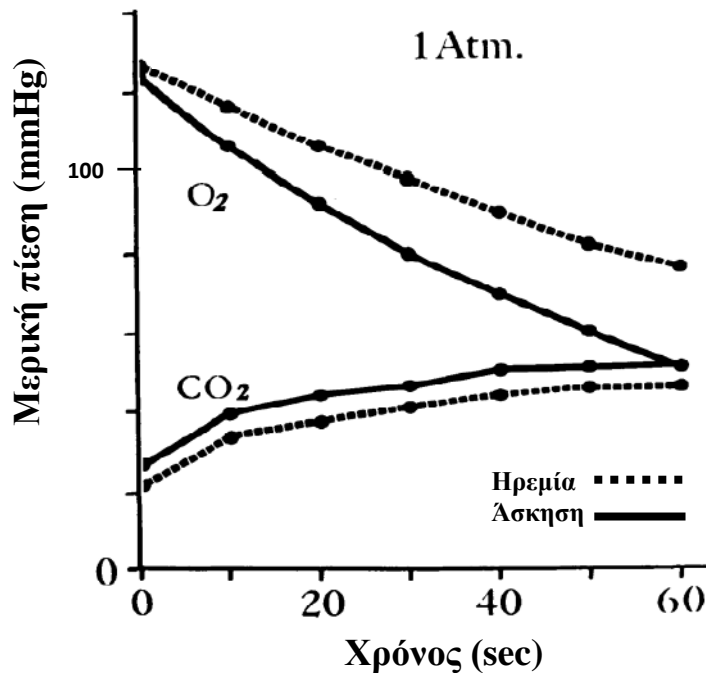
επανεισπνοή όλου του εκπνεόμενου αέρα.

Παρόλο που σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η παρακολούθηση της ανταλλαγής αερίων μεταξύ κυψελίδων και αίματος κατά την άπνοια, αξίζει να σημειωθεί ότι η μηχανική κίνηση των πνευμόνων κατά την εκπνοή και επανεισπνοή για τη δειγματοληψία οδηγεί σε επέκταση στον μέγιστο χρόνο άπνοιας ανεξάρτητα από τις τιμές των μερικών πιέσεων των αερίων στο αρτηριακό αίμα, όπως θα δούμε στη συνέχεια. Τα αέρια μέσα από τις σύριγγες αναλύθηκαν στη συνέχεια για τον υπολογισμό της περιεκτικότητας O_2 και CO_2 .

Πολλαπλασιάζοντας τις περιεκτικότητες των αερίων με την βαρομετρική πίεση (που εκτιμήθηκε στα 747 mmHg στο εργαστήριο των ερευνητών) υπολογίστηκαν οι P_{AO_2} και P_{ACO_2} για κάθε δείγμα. Καθώς η δειγματοληψία γινόταν κάθε 10 δευτερόλεπτα, οι ερευνητές απεικόνισαν γραφικά την πορεία των μέσων τιμών της P_{AO_2} και P_{ACO_2} σε σχέση με τον χρόνο άπνοιας.



Εικόνα 2.1. Η ειδική συσκευή δειγματοληψίας αερίων.



Σχήμα 2.2. Οι άνω και κάτω διακεκομμένες γραμμές αντικατοπτρίζουν την πορεία της P_{AO_2} και P_{ACO_2} αντίστοιχα με την πάροδο του χρόνου άπνοιας σε κατάσταση ηρεμίας. Οι μη διακεκομμένες γραμμές αντικατοπτρίζουν τις ίδιες τιμές κατά την άσκηση, που ήταν μία από τις συνθήκες της μελέτης. Τροποποιημένο από τους Lanphier και Rahn (1963).

Όπως φαίνεται στο [Σχήμα 2.2.](#) από τα αποτελέσματα της μελέτης, η P_{AO_2} μειώθηκε αρχικά με γρηγορότερο ρυθμό και με την πάροδο του χρόνου άπνοιας, ο ρυθμός μείωσης γινόταν όλο και μικρότερος. Όσον αφορά την P_{ACO_2} , φάνηκε μια απότομη αρχική αύξηση στα πρώτα 10 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια ο ρυθμός αύξησης μειωνόταν μέχρι τα 40 περίπου δευτερόλεπτα όπου παρατηρήθηκε τέλος στην ανταλλαγή CO_2 . Η αρχική P_{AO_2} (> 120 mmHg) ήταν αρκετά πάνω και η αρχική P_{ACO_2} (< 30 mmHg) αρκετά κάτω από τις φυσιολογικές τιμές σε κατάσταση ηρεμίας (~105 mmHg και ~46 mmHg, αντίστοιχα) και αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι η τελευταία εισπνοή των δοκιμαζομένων αμέσως πριν από την άπνοια ήταν σχεδόν μέχρι την ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC).

Αν και τα σημαντικά ευρήματα των Lanphier και Rahn (1963) περιορίζονται μόνο στην συμπεριφορά των αερίων μέσα στις κυψελίδες κατά τη διάρκεια της άπνοιας ενός λεπτού, μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν την ίδια συμπεριφορά των αερίων τόσο σε προπονημένους όσο και σε απροπόνητους δύτες για μεγαλύτερους χρόνους άπνοιας (Craig & Harley, 1968; Hong, Moore, Seto, Park, Hiatt & Bernauer, 1970; Hong, Lin, Lally, Yim, Kominami, Hong & Moore, 1971; Paulev, 1969, Ferretti, Costa, Ferrigno, Grassi, Marconi, Lundgren & Cerretelli, 1991).

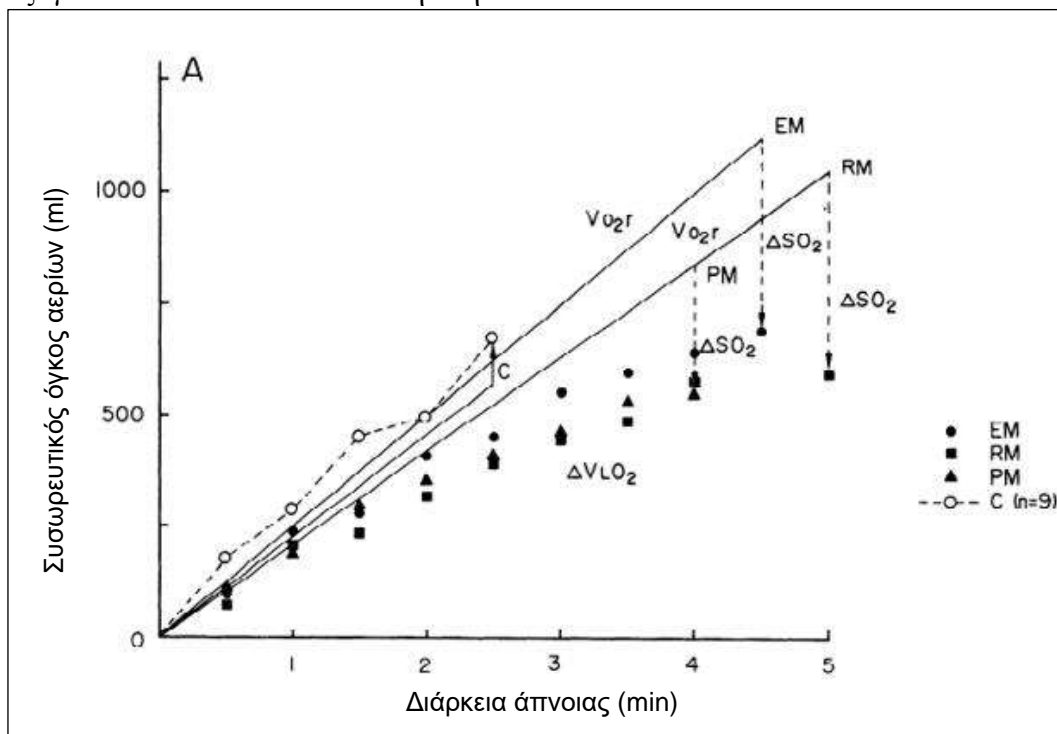
Καθώς η ανταλλαγή αερίων δεν μεταβάλλεται με σταθερό ρυθμό, η λήψη πολλών δειγμάτων αερίων κατά την άπνοια (συνήθως κάθε 20 ή 30 δευτερόλεπτα) είναι απαραίτητη για να κατανοηθεί ο τρόπος με τον οποίο

μεταβάλλονται οι όγκοι των αερίων στους πνεύμονες σε σχέση με τον χρόνο. Για να ποσοτικοποιηθεί η ανταλλαγή O_2 και CO_2 μεταξύ πνευμόνων και κυκλοφορίας, εκτιμάται η ποσότητα των αερίων αυτών μέσα στους πνεύμονες ($V_{L}O_2$ και $V_{L}CO_2$) σε διαφορετικά στάδια της άπνοιας πολλαπλασιάζοντας την ποσοστιαία συγκέντρωση του αερίου στην κυψελίδα με τον πνευμονικό όγκο (VL). Ο πνευμονικός όγκος εκτιμάται από την σχετική αύξηση της συγκέντρωσης του αζώτου (N_2) στις κυψελίδες (Craig, 1968a; Lanphier 1963; Ferretti et al., 1991; Hong et al., 1971), καθώς ο όγκος N_2 μέσα στους πνεύμονες παραμένει αμετάβλητος καθ' όλη τη διάρκεια της άπνοιας. Για την ακρίβεια, κατά την άπνοια, μια προοδευτικά αυξανόμενη μερική πίεση αζώτου P_{AN_2} θα οδηγήσει στη διάχυση N_2 από τους πνεύμονες στο αίμα. Ωστόσο, η ποσότητα που χάνεται από τον πνεύμονα είναι αμελητέα λόγω του χαμηλού βαθμού διαλυτότητας του αερίου (Hong et al., 1971). Η διαφορά στον $V_{L}O_2$ (ή $V_{L}CO_2$) μεταξύ δυο διαδοχικών δειγμάτων κατά την άπνοια, η οποία συμβολίζεται ως $\Delta V_{L}O_2$ (ή $\Delta V_{L}CO_2$), αντιπροσωπεύει τον όγκο O_2 (ή CO_2) που ανταλλάσσεται μέσα στο χρονικό διάστημα μεταξύ των διαδοχικών δειγμάτων. Συνεπώς, ο όγκος O_2 (ή CO_2) που ανταλλάσσεται καθ' όλη τη διάρκεια της άπνοιας, υπολογίζεται από το αλγεβρικό άθροισμα όλων των τιμών $\Delta V_{L}O_2$ (ή $\Delta V_{L}CO_2$). Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία που υποστηρίζουν ότι ο μεταβολικός ρυθμός κατά την άπνοια μεταβάλλεται σε σχέση με τον μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας (Hong et al., 1971). Πολλαπλασιάζοντας τον ρυθμό (κυτταρικής) κατανάλωσης O_2 και παραγωγής CO_2 κατά την ηρεμία

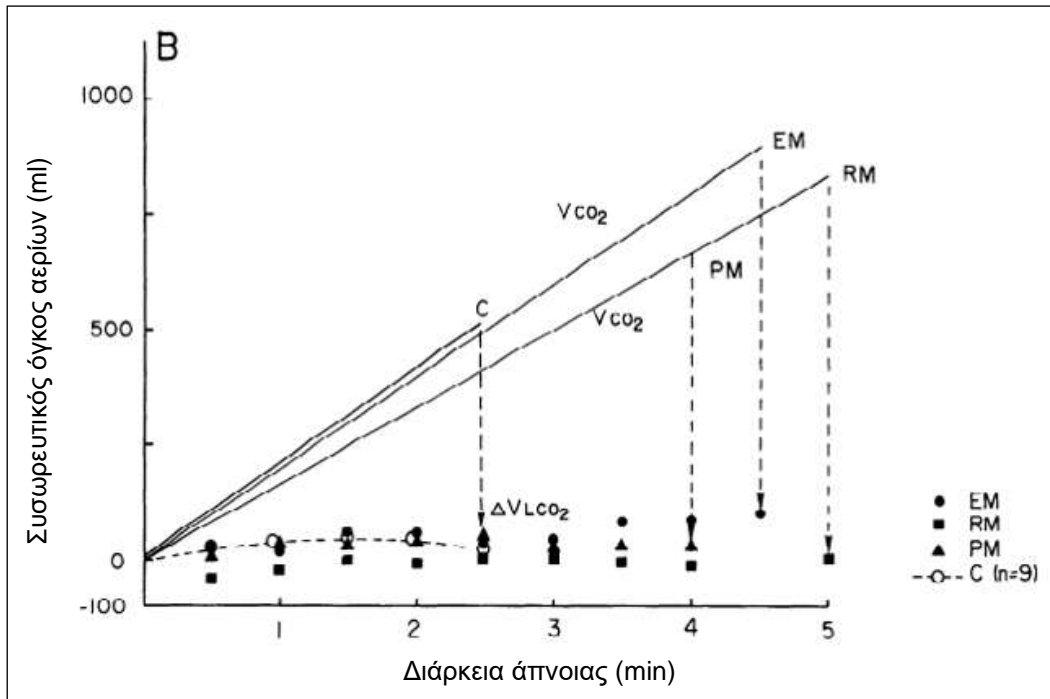
($\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$) με τον χρόνο άπνοιας, υπολογίζεται η συνολική κατανάλωση O_2 και η συνολική παραγωγή CO_2 στα κύτταρα κατά την άπνοια. Γνωρίζοντας τις ποσότητες των αερίων που ανταλλάσσονται στους πνεύμονες σε συνδυασμό με την συνολική $\dot{V}O_2$ (και $\dot{V}CO_2$) κατά την άπνοια, μπορεί υπολογιστεί η ποσοστιαία συνεισφορά του πνευμονικού οξυγόνου στην συνολική κυτταρική κατανάλωση οξυγόνου. Χρησιμοποιώντας αυτή την μέθοδο, πολλές μελέτες έχουν εκτιμήσει το ποσοστό του πνευμονικού οξυγόνου που τροφοδοτεί τους αερόβιους ιστούς κατά την άπνοια (Hong et al., 1971; Ferretti et al., 1991). Αξιοσημείωτα είναι τα ευρήματα της μελέτης των Ferretti και συνεργατών (1991) καθώς συγκρίθηκε η ανταλλαγή αερίων μεταξύ δυτών υψηλού επιπέδου και ατόμων χωρίς εμπειρία στην άπνοια. Η μεγάλη διαφορά στο BHT μεταξύ των δυτών και των μη δυτών ήταν αναμενόμενη, ωστόσο παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές και στην ανταλλαγή αερίων. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι οι δύτες υψηλού επιπέδου όχι μόνο χρησιμοποίησαν με πιο αργό ρυθμό το αποθηκευμένο στους πνεύμονες O_2 , αλλά και στο τέλος της άπνοιας είχαν πολύ χαμηλότερη P_{AO_2} (28 mmHg) σε σχέση με τους δοκιμαζόμενους της ομάδας ελέγχου (45 mmHg). Μάλιστα, συγκρίνοντας τη διαφορά συσσωρευτικού $\dot{V}O_2$ (του συνολικού όγκου O_2 που κατανάλωσαν τα κύτταρα κατά την άπνοια, υποθέτοντας ότι ο μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας δεν μεταβάλλεται κατά την άπνοια) με τον $\Delta V_{L}O_2$, βρέθηκε ότι στους δύτες υψηλού επιπέδου, παρόλο που στο πρώτο λεπτό άπνοιας ο $\Delta V_{L}O_2$ ήταν ίσος με τον συσσωρευτικό $\dot{V}O_2$, από εκείνη τη

στιγμή και έπειτα ο $\Delta V_{L}O_2$ αυξανόταν με πολύ αργότερο ρυθμό σε σχέση με το συσσωρευτικό VO_2 . Αντιθέτως, στην ομάδα ελέγχου ο $\Delta V_{L}O_2$ παρουσίασε γραμμική αύξηση και ήταν ίσος με τον συσσωρευτικό VO_2 καθ' όλη τη διάρκεια της άπνοιας (Σχήμα 2.3.). Από τις παρατηρήσεις αυτές είναι φανερό ότι οι προπονημένοι δύτες έχουν αναπτύξει φυσιολογικές προσαρμογές που έχουν ως σκοπό την μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου και κατ' επέκταση την

αύξηση στο BHT. Ωστόσο, οι τρεις δύτες υψηλού επιπέδου στη μελέτη αυτή είναι μέλη της ίδιας οικογένειας (ο Enzo Majorca, ο οποίος είχε σπάσει το ρεκόρ βάθους το 1988 με κατάδυση στα 101 m βάθος, μαζί με τις δυο κόρες του) οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι μπορεί να ευθύνεται και ο γονότυπος για τις διαφορές στις παρατηρούμενες φυσιολογικές παραμέτρους σε σχέση με τα άτομα χωρίς εμπειρία στην άπνοια.



Σχήμα 2.3. Οι ευθείες γραμμές αντικατοπτρίζουν τον συσσωρευτικό VO_2 των τριών έμπειρων δυτών (EM, RM και PM) και της ομάδας ελέγχου (C). Τα σύμβολα ▲, ● και ■ αντικατοπτρίζουν τον όγκο O_2 που εισέρχεται στην κυκλοφορία από τους πνεύμονες των δυτών υψηλού επιπέδου, ενώ το σύμβολο ○ αντικατοπτρίζει τον μέσο όρο των όγκων O_2 που εισέρχονται στην κυκλοφορία των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($n=9$). Οι κάθετες διακεκομμένες αντικατοπτρίζουν την διαφορά μεταξύ συνολικής κυτταρικής κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2) και της συνολικής ποσότητας O_2 που έχει μεταφερθεί στο αίμα. Τροποποιημένο από τους Ferretti et al., 1991.



Σχήμα 2.4. Οι ευθείες γραμμές αντικατοπτρίζουν τον συσσωρευτικό V_{CO_2} των τριών έμπειρων δυτών (EM, RM και PM) και της ομάδας ελέγχου (C). Τα σύμβολα \blacktriangle , \bullet και \blacksquare αντικατοπτρίζουν τον όγκο CO_2 που αποβάλλεται στους πνεύμονες από την κυκλοφορία των δυτών υψηλού επιπέδου, ενώ το σύμβολο \circ αντικατοπτρίζει τον μέσο όρο των όγκων CO_2 που αποβάλλονται στους πνεύμονες των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($n=9$). Οι κάθετες διακεκομμένες αντικατοπτρίζουν την διαφορά μεταξύ συνολικής κυτταρικής παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα (V_{CO_2}) και της συνολικής ποσότητας CO_2 που έχει μεταφερθεί στους πνεύμονες. Τροποποιημένο από τους Ferretti et al., 1991

Όσον αφορά το CO_2 , δε φαίνεται να υπάρχει σημαντική μεταφορά του στους πνεύμονες από την κυκλοφορία (ο ΔV_{LCO_2} παραμένει αμετάβλητος καθ' όλη τη διάρκεια της άπνοιας τόσο στους έμπειρους όσο και στους μη έμπειρους δύτες) (Σχήμα 2.4). Μάλιστα, σε πολλές περιπτώσεις παρατηρείται αντίστροφη μεταφορά CO_2 , δηλαδή από τους πνεύμονες προς την κυκλοφορία, γεγονός το οποίο υποδεικνύει την διατήρηση μεγάλων ποσών διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα και στους ιστούς (Mithoefer 1959; Lanphier 1963; Hong et al., 1971; Ferretti et al., 1991). Σε μεγαλύτερο βαθμό το αίμα και σε μικρότερο βαθμό οι ιστοί έχουν την ικανότητα να αποθηκεύουν μεγάλα ποσά CO_2 (Cherniack & Longobardo,

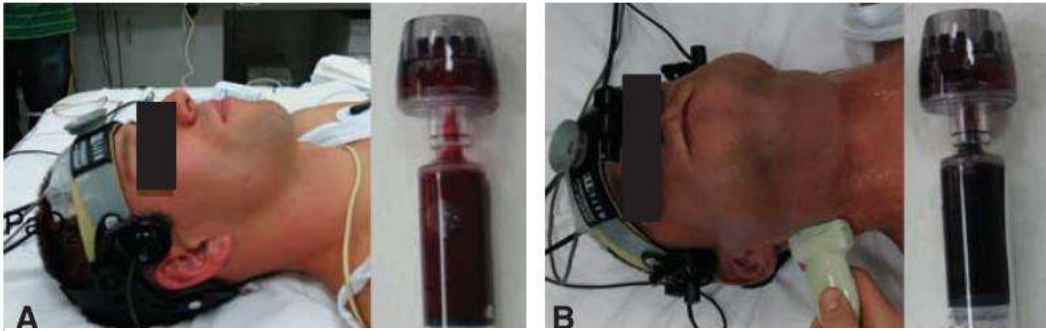
1970). Το γεγονός ότι ο όγκος οξυγόνου που μεταφέρεται στην κυκλοφορία από τους πνεύμονες (ΔV_{LO_2}) κατά την άπνοια είναι αρκετά μεγαλύτερος από τον όγκο του διοξειδίου του άνθρακα που εισέρχεται στους πνεύμονες από την κυκλοφορία (ΔV_{LCO_2}) δείχνει ότι ο όγκος των πνευμόνων μειώνεται κατά τη διάρκεια της άπνοιας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα του φαινομένου αυτού αποτελεί η αξιοθαύμαστη προσπάθεια του κατόχου του παγκόσμιου ρεκόρ Guinness (24 min και 3 s) στον χρόνο άπνοιας με υπεροξία. Η υπεροξία πριν από την άπνοια οδηγεί στην καταστολή ενός από τα ερεθίσματα για εισπνοή (ίσως το κύριο ερέθισμα, όπως θα δούμε παρακάτω) με αποτέλεσμα να επεκτείνεται ο χρόνος

άπνοιας κυρίως σε προπονημένους δύτες. Στο τέλος της υπεροξικής άπνοιας, ο κάτοχος του ρεκόρ εισέπνευσε αντί να εκπνεύσει, γεγονός το οποίο σηματοδοτεί τον αρκετά μειωμένο όγκο των πνευμόνων στο τέλος της άπνοιας (Bain, Drvis, Dujic, Macleod & Ainslie 2018).

Η συζήτηση μέχρι τώρα επικεντρώθηκε στις μεταβολές των όγκων των αερίων μεταξύ πνευμόνων και κυκλοφορίας. Καθώς στα χημικά ερεθίσματα που οδηγούν στον τερματισμό της άπνοιας εμπλέκονται τα διαλυμένα στο αίμα αέρια O_2 και CO_2 , αξίζει να αναφερθούν στοιχεία σχετικά με μεταβολές των μερικών πιέσεων των αερίων αυτών στο αίμα.

Η μόνη μελέτη που εξέτασε την ανταλλαγή αερίων κατά την άπνοια με ταυτόχρονη μέτρηση των μερικών πιέσεων των αερίων στις κυψελίδες και στο αρτηριακό αίμα (με καθετηριασμό στη βραχιόνια αρτηρία) είναι αυτή των Hong και συνεργατών (1971). Θα πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι καθώς μεσολαβεί ένα χρονικό διάστημα από τη στιγμή που φεύγει το αίμα από τα τριχοειδή των κυψελίδων μέχρι να φτάσει στη βραχιόνια αρτηρία, οι διαφορές στις μερικές πιέσεις των αερίων μεταξύ κυψελίδας και αρτηρίας (A-a gas gradient) που παρατηρούνται όταν γίνεται ταυτόχρονη λήψη πνευμονικών αερίων και αερίων του αρτηριακού αίματος ίσως υποεκτιμούν τις πραγματικές διαφορές. Παρόλα αυτά, με την πάροδο της άπνοιας ο ρυθμός διάχυσης οξυγόνου από τους πνεύμονες στο αίμα μειώνεται και ο ρυθμός διάχυσης διοξειδίου του άνθρακα μηδενίζεται (~1 λεπτό μετά την έναρξη της άπνοιας) με αποτέλεσμα οι A-a διαφορές των μερικών πιέσεων των αερίων προς το τέλος την άπνοιας να

αντιπρο-σωπεύουν τις πραγματικές διαφορές. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν παρόμοιες κυψελιδο-αρτηριακές διαφορές στις μερικές πιέσεις των αερίων τόσο σε προπονημένους όσο και σε απροπόνητους δύτες. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι κατά μέσο όρο η P_aO_2 ήταν 10 mmHg χαμηλότερη από την P_AO_2 καθ' όλη τη διάρκεια της άπνοιας. Όσον αφορά την P_aCO_2 , αν και στην αρχή της άπνοιας ήταν υψηλότερη από την P_ACO_2 , μετά από 60 sec έγινε σταδιακά χαμηλότερη από την P_ACO_2 με μέγιστη διαφορά στα 5 mmHg. Το γεγονός ότι η P_ACO_2 έγινε υψηλότερη από την P_aCO_2 ίσως οδηγεί στην υπόθεση της αντίθετης μεταφοράς CO_2 όπως είχε παρατηρήσει ο Mithoefer (1959). Ωστόσο. Από τα δεδομένα των ΔV_LCO_2 δε φάνηκε να υπάρχει αντίστροφη μεταφορά CO_2 στη συγκεκριμένη μελέτη. Για καλύτερη απεικόνιση των όσων συμβαίνουν στις μερικές πιέσεις των αερίων σε όλη την μικροκυκλοφορία των πνευμόνων, εκτιμήθηκαν και οι μερικές πιέσεις των αερίων του μικτού φλεβικού αίματος με τη χρήση της εξίσωσης του Fick : $\dot{V}_{LO_2} = \dot{Q} (C_{aO_2} - \bar{C}_{V}O_2)$ (και αντίστοιχα για το διοξείδιο του άνθρακα). Οι τιμές των μερικών πιέσεων των αερίων στο μικτό φλεβικό αίμα από τους υπολογισμούς αυτούς υποστηρίζουν τις θεωρητικές ερμηνείες που είχαν δοθεί αρχικά από τους Lanphier και Rahn (1963), τις οποίες θα ανακεφαλαιώσω εν συντομία. Κατά την άπνοια, το οξυγόνο αντιπροσωπεύει αρχικά λιγότερο από το 20% του πνευμονικού όγκου. Καθώς μειώνεται η συγκέντρωση και κατ' επέκταση η μερική πίεση οξυγόνου στους πνεύμονες, μειώνεται και η μερική



Εικόνα 2.5. Α. Το πιο κόκκινο αρτηριακό αίμα του δοκιμαζομένου πριν από την άπνοια. Β. Μετά από 8 λεπτά άπνοιας το χρώμα του αρτηριακού αίματος έχει σκουρύνει καθώς έχει μειωθεί η περιεκτικότητα O_2 (το οποίο ενωμένο με τον σίδηρο (Fe^+) της προσθετικής ομάδας αίμας της αιμοσφαιρίνης Hb δίνει το κόκκινο χρώμα στο αίμα) και ταυτόχρονα έχει αυξηθεί η περιεκτικότητα CO_2 στο αίμα (το οποίο ενωμένο με το αμινοτελικό άκρο της πρωτεΐνης αιμοσφαιρίνης δίνει το πιο σκούρο χρώμα στο αίμα). (Εικόνα από Willie et al., 2015)

πίεση οξυγόνου στις αρτηρίες με αποτέλεσμα να μειώνεται και ανάλογα ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος με οξυγόνο. Ωστόσο, η μεταφορά O_2 από τους πνεύμονες στο αίμα στην αρχική φάση της άπνοιας δεν μεταβάλλεται σε μεγάλο βαθμό λόγω της σχετικά υψηλής $P_{A}O_2$. Όσο μειώνεται η $P_{A}O_2$, αρχίζει και μειώνεται η μεταφορά O_2 από τους πνεύμονες στο αίμα (όπως φαίνεται από την μείωση της κλίσης του $\Delta V_{L}O_2$ με την πάροδο της άπνοιας στο [Σχήμα 2.2.](#)), με αποτέλεσμα η αρτηριο-φλεβική διαφορά O_2 να μειώνεται σταδιακά μέχρι που τελικά το O_2 στο αρτηριακό αίμα γίνεται ίσο με αυτό στο φλεβικό αίμα μετά από 4 λεπτά άπνοιας. Επιπλέον, κατά την τελευταία φάση της άπνοιας, οι απαιτήσεις των ιστών για O_2 καλύπτονται κυρίως από το αποθηκευμένο στο αίμα O_2 . Η αρχική βαθιά εισπνοή πριν από την άπνοια προκαλεί σημαντική μείωση στην $P_{A}CO_2$ με αποτέλεσμα να μεταφέρεται ραγδαία CO_2 στους πνεύμονες από το αίμα μόνο κατά τα πρώτα 20 με 30 δευτερόλεπτα της άπνοιας. Αυτό οδηγεί σε απότομη αρχική αύξηση της $P_{A}CO_2$ με αποτέλεσμα να μειωθεί και η μεταφορά CO_2 από το αίμα στους

πνεύμονες. Η μειωμένη μεταφορά CO_2 οδηγεί στον μηδενισμό της διαφοράς PCO_2 μεταξύ μικτού φλεβικού αίματος και αρτηριακού αίματος στα πρώτα 30 sec. της άπνοιας. Ωστόσο, την ίδια στιγμή (στα 30 sec) η μεταφορά O_2 συνεχίζει με πολύ μεγαλύτερο ρυθμό σε σχέση με την μεταφορά του CO_2 κατά την υπόλοιπη διάρκεια της άπνοιας με αποτέλεσμα να μειωθεί ο όγκος των πνευμόνων. Η μείωση του πνευμονικού όγκου οδηγεί στην αύξηση της συγκέντρωσης του υπάρχοντος CO_2 μέσα στον πνεύμονα και ως εκ τούτου αυξάνεται η $P_{A}CO_2$ (και η $P_{a}CO_2$) παρά το γεγονός ότι η συνολική ποσότητα CO_2 στον πνεύμονα αυξάνεται ελάχιστα. Επιπροσθέτως, η δέσμευση O_2 με την αιμοσφαιρίνη (στο αρτηριακό αίμα) μειώνει την ικανότητα δέσμευσης του CO_2 με την αιμοσφαιρίνη (που υπήρχε στο φλεβικό αίμα) (Haldane effect) και αυτό τείνει να αυξήσει την $P_{a}CO_2$, παρά το γεγονός ότι η περιεκτικότητα του φλεβικού αίματος σε CO_2 είναι μεγαλύτερη από αυτή στο αρτηριακό αίμα. Με άλλα λόγια, τόσο το φαινόμενο Haldane όσο και η προκαλούμενη από πνευμονική συρρίκνωση αύξηση της $P_{A}CO_2$ είναι

παράγοντες που εξηγούν την αύξηση της κυψελιδικής και αρτηριακής PCO_2 πάνω από την PCO_2 του μικτού φλεβικού αίματος μετά από 30 sec άπνοιας.

Με την κατανόηση των φυσιολογικών παραγόντων που καθορίζουν τον μέγιστο χρόνο άπνοιας, τα τελευταία 30 χρόνια υπάρχει μια πιο απότομη εξέλιξη στα ρεκόρ τόσο του χρόνου άπνοιας όσο και του βάθους κατάδυσης σε σχέση με τα πρώτα ρεκόρ (Ferretti, 2001). Πλέον, προπονημένα άτομα στην άπνοια (με μέγιστο χρόνο άπνοιας πάνω από 4 λεπτά) αποτελούν κατάλληλα μοντέλα ταυτόχρονης υποξίας και υπερκαπνίας για μελέτες που αποσκοπούν στην κατανόηση της (παθο)φυσιολογικής επίδρασης πολλών ασθενειών που σχετίζονται με το αναπνευστικό σύστημα (Willie et al., 2015). Αξιοθαύμαστη η παρατήρηση της αλλαγής χρώματος του αρτηριακού αίματος στην [Εικόνα 2.5.](#), που απεικονίζει έναν δύτε υψηλού επιπέδου μετά από 8 λεπτά άπνοιας από τη μελέτη των Willie και συνεργατών (2015).

2.2. Η καταδυτική απόκριση

Ως ασφυξία μπορεί να οριστεί η τριάδα της κυτταρικής υποξίας, της υπερκαπνίας και της οξέωσης, προκαλούμενη από ανεπαρκή ανταλλαγή αερίων με το περιβάλλον (Gooden, 1993). Παρότι ο πιο κοινός λόγος για την εμφάνιση ασφυξίας στη φύση αποτελεί η μετάβαση από τον αέρα στο νερό, ασφυξία στον άνθρωπο μπορεί να επέλθει ως αποτέλεσμα πνιγμού, περιβαλλοντικής έλλειψης O_2 , (ανοξία, όπως στο διάστημα), εθελούσιας ή αθέλητης άπνοιας ή καταδυτικής άπνοιας (Fitz-Clarke, 2018). Αν και οι άνθρωποι δεν είναι δύτες από τη φύση τους, πολλοί

άνθρωποι σε όλο τον κόσμο συμμετέχουν σε δραστηριότητες που απαιτούν καταδυτική άπνοια (π.χ. ψαροντούφεκο, συγχρονισμένη κολύμβηση κ.ά.). Μάλιστα, ένας σχετικά μικρός πληθυσμός ανθρώπων (κυρίως γυναικών) στην Κορέα και στην Ιαπωνία, οι λεγόμενοι/ες Ama, καταδύονται με σκοπό την συλλογή φυσικών κερδοφόρων προϊόντων από τον βυθό της θάλασσας (Gooden, 1994; Pardo et al., 2018). Το ρεκόρ στον μέγιστο χρόνο άπνοιας για τον άνθρωπο μέχρι στιγμής είναι 11 λεπτά και 35 δευτερόλεπτα, ενώ καταδυτικά ζώα όπως η φάλαινα με ράμφος και ο αυτοκρατορικός πιγκουίνος μπορούν να μείνουν κάτω από το νερό μέχρι 137 λεπτά και 20 λεπτά, αντίστοιχα. Η μεγάλη αυτή διαφορά στον μέγιστο χρόνο άπνοιας μεταξύ καταδυτικών ζώων και ανθρώπων είχε αρχικά αποδοθεί στο γεγονός ότι υπάρχουν δομικές διαφορές μεταξύ ανθρώπων και καταδυτικών ζώων που ευνοούν την ικανότητα αποθήκευσης O_2 στα καταδυτικά ζώα, όπως η αυξημένη συγκέντρωση πρωτεϊνών που δεσμεύουν O_2 (αιμοσφαιρίνη και μυοσφαιρίνη) και ο αυξημένος όγκος αίματος. Ωστόσο, όπως αναφέρει ο Scholander (1963), οι αποθήκες οξυγόνου στα καταδυτικά ζώα είναι σπάνια διπλάσιες από αυτές των μη καταδυτικών ζώων με αποτέλεσμα οι δομικές διαφορές να μην εξηγούν από μόνες τους τη μεγάλη διαφορά στον μέγιστο χρόνο άπνοιας μεταξύ ανθρώπων και καταδυτικών ζώων. Αυτό οδήγησε πολλούς ερευνητές στη διεξαγωγή μιας σειράς πειραμάτων σε ζώα που είχε ως αποτέλεσμα την παρατήρηση ενός συνόλου καρδιαγγειακών μεταβολών γνωστών ως η «κλασική» καταδυτική απόκριση.

Η καταδυτική απόκριση μπορεί να οριστεί ως ένα χαρακτηριστικό μοτίβο αναπνευστικών, καρδιακών και αγγειακών αποκρίσεων προκαλούμενων από την διακοπή της αναπνοής (άπνοια)(Gooden, 1994). Η απόκριση έχει παρατηρηθεί επανειλημμένως τόσο σε ζώα όσο και στον άνθρωπο, αν και στον άνθρωπο η ένταση της απόκρισης είναι μικρότερη (Fitz-Clarke, 2018). Συγκεκριμένα, η απόκριση περιλαμβάνει τη μείωση της καρδιακής συχνότητας (η οποία χαρακτηρίζεται ως καταδυτική βραδυκαρδία) και την αγγειοσυστολή των περιφερικών αρτηριδίων (Foster & Sheel, 2005). Επιπλέον, ως μέρος της καταδυτικής απόκρισης στους ανθρώπους μερικοί ερευνητές περιλαμβάνουν την συστολή του σπλήνα και την βρογχοσυστολή, παρόλο που η λειτουργική τους σημαντικότητα και το όφελός τους στην επιβίωση του ανθρώπου αμφισβητείται (Fitz-Clarke, 2018). Πολλές μελέτες και ανασκοπήσεις περιλαμβάνουν την μείωση της καρδιακής παροχής και την αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης ως μέρος της καταδυτικής απόκρισης. Ωστόσο, καθώς οι παράμετροι αυτές καθορίζονται από την καρδιακή συχνότητα και την συνολική περιφερική αντίσταση ($MAP = HR \times SV \times TPR$, όπου MAP είναι η μέση αρτηριακή πίεση, HR η καρδιακή συχνότητα, SV ο όγκος παλμού και TPR η συνολική περιφερική αντίσταση), θεωρώ πως δεν είναι απαραίτητη η χρήση τους ως «άμεσα» μέρη της καταδυτικής απόκρισης στην παρούσα ανασκόπηση.

Πριν συζητηθεί ο φυσιολογικός μηχανισμός (και ο φυσιολογικός ρόλος) της καταδυτικής απόκρισης, αξίζει να αναφερθούν οι εναλλακτικές ονομασίες που έχουν χρησιμοποιηθεί

για την πολυσύνθετη καρδιαγγειακή αυτή απόκριση. Η πιο κοινή εναλλακτική ονομασία που χρησιμοποιείται από πολλούς φυσιολόγους είναι το «καταδυτικό αντανακλαστικό» (Fico, Alhalimi & Tanaka, 2022; Hoiland et al., 2017; Marlinge et al., 2021). Ωστόσο, ο όρος «καταδυτική απόκριση» είναι προτιμότερος καθώς η απόκριση είναι το αποτέλεσμα πολλών αντανακλαστικών που συμβαίνουν ταυτόχρονα με αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών και όχι το αποτέλεσμα ενός μόνο αντανακλαστικού (Gooden, 1994). Η καταδυτική απόκριση αποτελεί μια πολύπλοκη διαμόρφωση πολυάριθμων ανεξάρτητων αντανακλαστικών που ρυθμίζουν την αναπνοή, την καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση και έχουν ως έναυσμα την διακοπή της αναπνοής (Panneton, Gan & Dahms 2010). Επιπλέον, η παρατήρηση ότι η άπνοια με ταυτόχρονη εμβύθιση του προσώπου σε νερό ενισχύει τις καρδιαγγειακές αποκρίσεις της άπνοιας, οδήγησε στην εμφάνιση όρων όπως το «αντανακλαστικό της εμβύθισης του προσώπου» (Asmussen & Kristiansson, 1968) και το «τρίδυμο καρδιακό αντανακλαστικό» (trigeminal cardiac reflex) (Lapi, Scuri & Colantuoni, 2016). Όσον αφορά την βραδυκαρδία, όντας μέρος της καταδυτικής απόκρισης, κάποιοι ερευνητές χρησιμοποιούν τον όρο καταδυτική βραδυκαρδία (Stromme, Kerem & Elsner, 1970; Schagatay & Holm, 1996), ενώ οι Asmussen και Kristiansson (1968), με το επιχείρημα ότι η άπνοια από μόνη της προκαλεί βραδυκαρδία, πρόσθεσαν τον όρο «βραδυκαρδία της άπνοιας» (apnea bradycardia) για να τη διαχωρίσουν από την πιο έντονη «καταδυτική βραδυκαρδία» που παρατηρείται με

την εμβύθιση του προσώπου σε νερό. Για λόγους απλότητας, στην παρούσα ανασκόπηση θα χρησιμοποιηθεί ο όρος «καταδυτική απόκριση», ο οποίος θα αναφέρεται στη βραδυκαρδία και στην περιφερική αγγειοσυστολή λόγω άπνοιας και όπου απαιτείται θα γίνεται αναφορά στη σχετική συνθήκη (στον αέρα ή με το πρόσωπο βυθισμένο σε νερό).

2.2.1. Βραδυκαρδία

Ως βραδυκαρδία ορίζεται η μείωση της καρδιακής συχνότητας κάτω από τις τιμές ηρεμίας (Butler & Woakes, 1987). Ωστόσο, καθώς πολλές σχετιζόμενες με την άπνοια μελέτες εμπεριέχουν την ταυτόχρονη συμμετοχή σε άσκηση, ως άπνοια μπορεί να οριστεί η μείωση της καρδιακής συχνότητας κάτω από την αρχική σταθερή καρδιακή συχνότητα (ηρεμία ή σταθερής έντασης άσκηση). Η πρώτη αναφορά βραδυκαρδίας κατά την άπνοια έγινε από τον Bert (1870), ο οποίος παρατήρησε σε πάπιες μια πτώση από 100 bpm σε 14 bpm στο 7^ο λεπτό της κατάδυσης. Οι Scholander και συνεργάτες (1962) ήταν οι πρώτοι που παρατήρησαν την εμφάνιση βραδυκαρδίας λόγω άπνοιας στον άνθρωπο. Έκτοτε, δεκάδες μελέτες στον άνθρωπο έχουν επιβεβαιώσει (Andersson, Liner, Fredsted & Schagatay, 2004; Andersson, Liner, Runow & Schagatay, 2002; Lindholm, Sundblad, & Linnarsoon, 1999; Schagatay & Holm, 1996; Stromme et al., 1970) και πολλές ανασκοπήσεις έχουν υποστηρίξει (Alboni P., Alboni M. & Gianfranchi, 2011; Bain et al., 2018; Fitz-Clarke, 2018; Foster & Sheel, 2005; Lin, 1982; Pongasis, 2011) την εμφάνιση βραδυκαρδίας λόγω άπνοιας. Πλέον, η πιο κοινώς χρησιμοποιημένη μέτρηση της ανθρώπινης καταδυτικής απόκρισης

στις περισσότερες μελέτες είναι η βραδυκαρδία (Manley, 1990). Το μέγεθος της βραδυκαρδίας κατά την άπνοια εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως το μέγεθος των πνευμόνων (Folinsbee, 1974; Song, Lee, Chung & Hong, 1969), την εμπειρία στην άπνοια (Manley, 1990), την εμβύθιση προσώπου σε νερό (Foster & Sheel, 2005) και τη θερμοκρασία του νερού και του περιβάλλοντος (Schagatay et al., 1996). Ο πιο ισχυρός παράγοντας φαίνεται να είναι η εμβύθιση του προσώπου σε κρύο νερό (10 °C) όταν η θερμοκρασία περιβάλλοντος είναι μεγαλύτερη κατά 10 βαθμούς κελσίου. Ο λόγος είναι ότι η καρδιακή συχνότητα αμέσως πριν την άπνοια, η οποία εξαρτάται από την θερμοκρασία περιβάλλοντος, είναι αυτή που θα καθορίσει το μέγεθος της πτώσης της καρδιακής συχνότητας κατά την άπνοια. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την εμβύθιση του προσώπου σε κρύο νερό (10 °C) θα δράσουν συνεργιστικά στην αύξηση της βραδυκαρδίας (*vide infra*). Ωστόσο, αν η διαφορά στη θερμοκρασία μεταξύ περιβάλλοντος και νερού είναι πιο χαμηλή (π.χ. 15 °C στο περιβάλλον και 10 °C στο νερό), η αγγειοσυστολή που θα προκληθεί στα αγγεία του δέρματος με σκοπό την μείωση της απώλειας της θερμότητας, είναι αρκετή για να προκαλέσει αύξηση στη μέση αρτηριακή πίεση και κατ' επέκταση μείωση της καρδιακής συχνότητας ως αποτέλεσμα του μηχανισμού διατήρησης της αρτηριακής πίεσης από τους τασεοϋποδοχείς. Η έναρξη της άπνοιας με ήδη μειωμένη καρδιακή συχνότητα θα οδηγήσει σε μειωμένη βραδυκαρδία. Επιπλέον, οι Bain και συνεργάτες (2018) αναφέρουν στην ανασκόπησή τους ότι η βραδυκαρδία

της καταδυτικής απόκρισης με άπνοια στον αέρα θα πρέπει να προσδιορίζεται με μεγάλη προσοχή καθώς μεταβάλλεται ανάλογα με τον αρχικό όγκο των πνευμόνων, τη διάρκεια της άπνοιας και την επιλεγμένη αρχική καρδιακή συχνότητα (καρδιακή συχνότητα ηρεμίας), όταν η βραδυκαρδία εκφράζεται ως ποσοστό μείωσης της αρχικής καρδιακής συχνότητας. Όταν προηγείται υπεραερισμός και όταν η έναρξη της άπνοιας γίνεται με τους πνεύμονες σχεδόν στη ζωτική τους χωρητικότητα, παρατηρείται μία προσωρινή ταχυκαρδία. Μάλιστα, σε μία μελέτη των Perini, Tironi, Gheza, Butti, Moia και Ferretti (2008), η καρδιακή συχνότητα έφτασε την τιμή 124 bpm σε έναν αθλητή άπνοιας αμέσως πριν την άπνοια στον αέρα. Η βραδυκαρδία που ακολούθησε (μείωση της καρδιακής συχνότητας κατά 58 bpm) οδηγεί στο λανθασμένο συμπέρασμα ότι το μέγεθος της βραδυκαρδίας ήταν 47.7%. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη εκτίμηση της αρχικής καρδιακής συχνότητας για να αποφευχθεί μια ενδεχόμενη υπερεκτίμηση του βαθμού βραδυκαρδίας.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν είναι απαραίτητη η εμβύθιση του προσώπου σε νερό για να παρατηρηθεί βραδυκαρδία με την άπνοια (Foster et al., 2005, Perini et al., 2008). Η μικρότερη καρδιακή συχνότητα που αναφέρεται συνήθως στη βιβλιογραφία κατά τα τελευταία στάδια της άπνοιας με το πρόσωπο βυθισμένο σε νερό είναι 20-30 bpm. (Ferrigno et al., 1997). Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί η μείωση της καρδιακής συχνότητας στους 10 bpm που παρατηρήθηκε σε έναν δοκιμαζόμενο στη μελέτη των Asmussen και

Kristiansson (1968). Αξιοσημείωτο το γεγονός ότι κατά την άπνοια με το πρόσωπο βυθισμένο σε νερό, ο δοκιμαζόμενος ποδηλατούσε σε κυκλοεργόμετρο με σταθερή την ένταση στα 130 W (800 kpm/min). Παρότι η άσκηση οδηγεί στην αύξηση της καρδιακής συχνότητας, που έρχεται σε αντίθεση με την βραδυκαρδία της άπνοιας, όταν τα δύο αυτά στρεσογόνα ερεθίσματα συμβαίνουν ταυτόχρονα, τη μερίδα του λέοντος στην τελική απόκριση της καρδιακής συχνότητας κατέχει η άπνοια με το πρόσωπο βυθισμένο σε νερό (Alboni et al., 2011; Andersson et al., 2004; Andersson et al., 2002; Bergman, Campbell & Wildenthal, 1972; Butler & Woakes, 1987; Stromme et al., 1970;). Συνήθως στα αρχικά στάδια της άπνοιας (10-15 sec) με ταυτόχρονη άσκηση, η απόκριση της καρδιακής συχνότητας είναι παρόμοια με αυτή χωρίς άπνοια. Όσο παρατείνεται η άπνοια ωστόσο, το ερέθισμα της άπνοιας με το πρόσωπο βυθισμένο σε νερό υπερισχύει του χρονοτροπικού ερεθίσματος της άσκησης (Butler et al., 1987). Σύμφωνα με τον Panneton, η καταδυτική απόκριση αποτελεί την πιο ισχυρή απόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Panneton & Gan, 2020; Panneton et al., 2010; Panneton, 2013).

Η χορήγηση ενδοφλέβιας ατροπίνης, η οποία λειτουργεί ως ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων στον χρονοτροπικό βηματοδότη της καρδιάς, οδηγεί στην μειωμένη απόκριση βραδυκαρδίας κατά την άπνοια σε σχέση με τη χορήγηση ανταγωνιστών α/β αδρενεργικών υποδοχέων (Finley, Bonet & Waxman, 1979; Heistad, Abboud & Eckstein, 1968)). Ως εκ τούτου, η προκαλούμενη από την

άπνοια (με το πρόσωπο βυθισμένο στο νερό και στον αέρα) βραδυκαρδία είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης παρασυμπαθητικής δραστηριότητας και όχι της μειωμένης συμπαθητικής δραστηριότητας. Παρόλο που το τελικό κοινό μονοπάτι (final common pathway) της απόκρισης φαίνεται να είναι το πνευμονογαστρικό νεύρο, τα ερεθίσματα που οδηγούν στην απόκριση βραδυκαρδίας κατά την άπνοια είναι πολλά και η αλληλεπίδραση μεταξύ τους πολύπλοκη. Επιπλέον, το ανατομικό σημείο του εγκεφαλικού στελέχους το οποίο ευθύνεται για την ολοκλήρωση των κεντρομόλων σημάτων, την επεξεργασία αυτών και την επακόλουθη αύξηση των φυγόκεντρων παρασυμπαθητικών σημάτων, παραμένει άγνωστο (Bain et al., 2018).

Για να συζητηθεί η πολυπλοκότητα της ρύθμισης της βραδυκαρδίας κατά την άπνοια, αξίζει να αναφερθούν οι διάφορες φάσεις της άπνοιας καθώς οι καρδιαγγειακές αποκρίσεις μεταβάλλονται ανάλογα με τη φάση της άπνοιας. Κεντρομόλα σήματα προερχόμενα από τους περιφερικούς και κεντρικούς χημειοαισθητήρες (υποξία, υπερκαπνία και οξέωση), από τον κεντρικό αναπνευστικό ρυθμιστή του εγκεφαλικού στελέχους, από τη συγκέντρωση μεταβολιτών στο διάφραγμα, την τονικότητα της σχεδόν ισομετρικής συστολής του διαφράγματος (η συστολή είναι «σχεδόν» ισομετρική καθώς με την πάροδο της άπνοιας μειώνεται ο όγκος των πνευμόνων με αποτέλεσμα να διατείνεται το διάφραγμα) και η διακοπή των ρυθμικών σημάτων από την ρυθμική διάταξη των πνευμόνων αποτελούν παράγοντες που οδηγούν στο αυξημένο αναπνευστικό στρες της άπνοιας (Bain et al., 2018; Parkes,

2006). Κατά την άπνοια μεγάλης διάρκειας τα στρεσογόνα αυτά αναπνευστικά σήματα εντείνονται και προκαλούν την εμφάνιση ακούσιων συστολών του διαφράγματος και των υπόλοιπων εισπνευστικών μυών. Παραδοσιακά, το σημείο έναρξης των ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων έχει χαρακτηριστεί ως το «φυσιολογικό σημείο τερματισμού της άπνοιας» καθώς καθορίζεται από φυσιολογικούς παράγοντες (Lin, Lally, Moore & Hong, 1974). Η περίοδος μεταξύ της έναρξης της άπνοιας και του «φυσιολογικού τερματισμού άπνοιας» έχει ονομαστεί ως «ευχερής φάση» και η περίοδος από την έναρξη των ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων μέχρι την διακοπή της άπνοιας (ή αλλιώς «ατομικό σημείο τερματισμού άπνοιας») έχει ονομαστεί ως «δυσχερής φάση» καθώς τα αναπτυσσόμενα κεντρομόλα αναπνευστικά σήματα για τερματισμό της άπνοιας σε συνδυασμό με τις ακούσιες αναπνευστικές κινήσεις αυξάνουν σημαντικά το κίνητρο για έναρξη της αναπνοής (Lin et al., 1974). Παρόλο που το μοντέλο αυτό θα φανεί χρήσιμο όταν η συζήτηση επικεντρωθεί στους παράγοντες που επηρεάζουν τον μέγιστο χρόνο άπνοιας, στην παρούσα συζήτηση περί (καρδιο)χρονοτροπικής επίδρασης της άπνοιας θα αναφερθώ στο μοντέλο των Perini και συνεργατών (2008), το οποίο βασίζεται στην χρονική εξέλιξη των καρδιαγγειακών μεταβολών κατά την άπνοια στον αέρα: i) Η πρώτη φάση (τα πρώτα 30 δευτερόλεπτα άπνοιας) αναφέρεται στη μείωση της καρδιακής συχνότητας και στην αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης [με βάση τα δεδομένα των Perini και συνεργατών (2008), στο τέλος της φάσης αυτής έχει σημειωθεί μια

μείωση της καρδιακής συχνότητας κατά 20% από την τιμή ηρεμίας και μια αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά 8- 10% από την τιμή ηρεμίας]. ii) Η δεύτερη φάση αναφέρεται στη σταθεροποίηση της καρδιακής συχνότητας από το τέλος της προηγούμενης φάσης και διαρκεί περίπου 2 λεπτά. Όσον αφορά τη μέση αρτηριακή πίεση κατά τη φάση αυτή, στους προπονημένους διατηρείται σταθερή ενώ στους απροπόνητους αυξάνεται. iii) Σύμφωνα με τους Perini και συνεργάτες (2008), μόνο οι προπονημένοι αθλητές στην άπνοια εμφανίζουν την τρίτη φάση, η οποία χαρακτηρίζεται από μια περαιτέρω μείωση της καρδιακής συχνότητας και μια ταυτόχρονη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το τέλος της τρίτης φάσης συνήθως σηματοδοτεί τον τερματισμό της άπνοιας στους απροπόνητους. Στην ανασκόπηση των Bain και συνεργατών (2018) περιγράφεται μια επιπλέον φάση που αφορά την απότομη και σύντομη διάρκειας ταχυκαρδία και την ταυτόχρονη πτώση της μέσης αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται με την έναρξη της άπνοιας.

Η ραγδαία και σύντομη διάρκεια ταχυκαρδία στην αρχή της άπνοιας πιθανότατα οφείλεται στην βαθιά εισπνοή αμέσως πριν την άπνοια. Η βαθιά εισπνοή αμέσως πριν την άπνοια προκαλεί μια μείωση στον τελοδιαστολικό όγκο της καρδιάς λόγω του αυξημένου μεγέθους των πνευμόνων και μια μείωση στην φλεβική επαναφορά λόγω της αυξημένης ενδοθωρακικής πίεσης, με αποτέλεσμα να μειωθεί η καρδιακή παροχή (Ferrigno, Hickey, Liner, & Lundgren, 1986). Η απότομη μείωση της καρδιακής παροχής οδηγεί στην απότομη μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, γεγονός το οποίο

προκαλεί μια μείωση της διάτασης των καρωτιδικών τοιχωμάτων και κατ' επέκταση μια μείωση στη διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων. Αυτό οδηγεί σε αντανακλαστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας μέσω παρασυμπαθητικής απόσυρσης με σκοπό τη διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης αμέσως μετά την έναρξη της άπνοιας με βαθιά εισπνοή ($\geq 80\%$ της ζωτικής χωρητικότητας) (Bain et al., 2018; Heusser et al., 2010; Taboni et al., 2021). Παρακολουθώντας λεπτομερώς την χρονική εξέλιξη των αποκρίσεων της καρδιακής συχνότητας και της μέσης αρτηριακής πίεσης στη δεύτερη φάση κατά την άπνοια στον αέρα και με όλο το σώμα βυθισμένο σε νερό (26-27 C), οι Perini και συνεργάτες (2008; Perini, Gheza, Moia, Sponsiello & Ferretti, 2010), παρατήρησαν ότι η έναρξη της μείωσης της καρδιακής συχνότητας (βραδυκαρδία) συνέβη πριν αυξηθεί η μέση αρτηριακή πίεση. Ως εκ τούτου, οι Perini και συνεργάτες (2008; 2010) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων δεν παίζει κανένα ρόλο στην αρχική, τουλάχιστον, βραδυκαρδία. Πολλές (Alboni et al., 2011; Gooden, 1994; Finley et al., 1979; Heistad et al., 1968; Perini et al., 2008; Perini et al., 2008) αλλά όχι όλες (Bain, et al. 2018; Heusser et al. 2009; Heusser et al., 2010; Taboni et al. 2021) οι μελέτες αναφέρουν ότι η βραδυκαρδία κατά την άπνοια δε σχετίζεται με το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων. Σημαντική βραδυκαρδία έχει παρατηρηθεί χωρίς καμία μεταβολή στη μέση αρτηριακή πίεση (Heistad et al., 1968). Ωστόσο, όταν προκαλείται μία διάταση των τοιχωμάτων των καρωτίδων κατά την

άπνοια μέσω της μεθόδου αναρρόφησης του λαιμού (αναρρόφηση ~ 60 mm Hg), αυτό οδηγεί σε βραδυκαρδία παρόμοια με αυτή που παρατηρείται χωρίς άπνοια, γεγονός το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η άπνοια δεν μεταβάλλει την βραδυκαρδία που προκαλείται από την ενεργοποίηση των τασεοϋποδοχέων (Muentzer et al., 2003). Μάλιστα, κατά την άπνοια φαίνεται να υπάρχει μια μετατόπιση του σημείου ρύθμισης του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων (Baroreflex resets) σε μία μεγαλύτερη μέση αρτηριακή πίεση (Muentzer et al., 2003; Taboni et al., 2021). Το ερέθισμα για την αρχική πτώση της καρδιακής συχνότητας οφείλεται, πιθανώς, στην διακοπή της ρυθμικής ταχυκαρδίας που προκαλείται κατά την φυσιολογική εισπνοή και στην διακοπή των κεντρομόλων σημάτων από αισθητήρες διάταξης των πνευμόνων (Bain et al., 2018). Σε κατάσταση ηρεμίας, παρατηρείται μια φυσιολογική αρρυθμία της καρδιάς που φαίνεται να ακολουθεί τον ρυθμό της αναπνοής. Το φαινόμενο της λεγόμενης φυσιολογικής φλεβοκομβικής αρρυθμίας χαρακτηρίζεται από μια σχετιζόμενη με την εισπνοή ταχυκαρδία και μια σχετιζόμενη με την εκπνοή βραδυκαρδία. Τα σήματα για τις φυσιολογικές χρονοτροπικές μεταβολές της καρδιάς ανάλογα με τη φάση της αναπνοής, προέρχονται από τον κεντρικό ρυθμιστή της αναπνοής που βρίσκεται μέσα στον προμήκη μυελό. Στη συνέχεια, η μείωση της καρδιακής συχνότητας που ακολουθεί, φαίνεται να συνάδει χρονικά με την αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (Perini et al., 2008), γεγονός το οποίο αποκαλύπτει

ένα λειτουργικό αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων. Στην επόμενη φάση, η οποία διαρκεί περίπου 2 λεπτά, η καρδιακή συχνότητα παραμένει σταθερή σε χαμηλά επίπεδα και η μέση αρτηριακή πίεση παραμένει σταθερή σε επίπεδο λίγο υψηλότερο από την τιμή της αρτηριακής πίεσης πριν την άπνοια. Το γεγονός ότι η τελευταία φάση χαρακτηρίζεται από μια περεταίρω μείωση της καρδιακής συχνότητας και ταυτόχρονη αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης δείχνει ότι το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων συνεισφέρει σημαντικά στην απόκριση της βραδυκαρδίας στο τελευταίο στάδιο της άπνοιας. Οι Perini και συνεργάτες (2008) ανέφεραν ότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης στην τελευταία φάση οφείλεται σε αύξηση της καρδιακής παροχής λόγω της έναρξης των ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων. Οι έντονες αναπνευστικές κινήσεις προκαλούν ρυθμικές μειώσεις της ενδοθωρακικής πίεσης βοηθώντας έτσι στην φλεβική επαναφορά (φαινόμενο που προσομοιάζει την αναπνευστική αντλία). Το αυξημένο αυτό προφορτίο οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής παροχής και κατ'επέκταση σε αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Η αντιστοίχιση των ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων με τις μεταβολές στην μέση αρτηριακή πίεση και στην καρδιακή συχνότητα επισημαίνει τη λειτουργικότητα του αντανακλαστικού των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων κατά την άπνοια (Bain et al., 2018).

Ένα επιπλέον αντανακλαστικό που φαίνεται να συνεισφέρει στην βραδυκαρδία κατά την άπνοια είναι αυτό των καρωτιδικών χημειοαισθητήρων (Bain et al., 2018;

Foster & Sheel, 2005). Τα καρωτιδικά σωματίδια αποτελούνται από δυο τύπους κυττάρων: κύτταρα τύπου I και τύπου II. Τα κύτταρα τύπου I παίζουν τον ρόλο των αισθητήρων οξυγόνου και παράγουν νευροδιαβιβαστές τους οποίους εκκρίνουν για να επικοινωνήσουν με τους γειτονικούς κεντρομόλους (αισθητήριους) νευρώνες. Τα κύτταρα τύπου II υποστηρίζουν τη λειτουργία και τον μεταβολισμό των κυττάρων τύπου I. Εικάζεται ότι η υποξαιμία (η αλλιώς υποξική υποξία-χαμηλό PO₂) οδηγεί στην αυξημένη εκπόλωση της μεμβράνης του κυττάρου τύπου I λόγω της καταστολής των ευαίσθητων σε οξυγόνο καναλιών καλίου (Prabhakar, 2005). Παρόλο που ο κύριος εκτελεστής του αντανακλαστικού των χημειοαισθητήρων είναι το διάφραγμα, το αντανακλαστικό επηρεάζει και το καρδιαγγειακό σύστημα. Η κύρια απόκριση των περιφερικών χημειοαισθητήρων στην υποξία, η οποία περιλαμβάνει υπέρπνοια, βραδυκαρδία και αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να τροποποιηθεί με την ενεργοποίηση άλλων αυτόνομων αντανακλαστικών όπως το αντανακλαστικό των αισθητήρων διάτασης των πνευμόνων (Hering-Breuer reflex), το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων και την άμεση επίδραση της υποξίας στο αγγειακό σύστημα (αγγειοδιαστολές) (Daly & Scott, 1963; Heistad & Abboud, 1980; Marshall, 1994). Όταν οι χημειοαισθητήρες διεγερθούν λόγω υποξαιμίας κατά τη φυσιολογική αναπνοή, παρατηρείται ταχυκαρδία, ενώ κατά την άπνοια παρατηρείται βραδυκαρδία (Bain et al. 2018; Foster & Sheel, 2005). Η ερμηνεία που δίνουν οι περισσότεροι ερευνητές για

το φαινόμενο της διαφορετικής απόκρισης είναι ότι κατά την αναπνοή, η διέγερση των χημειοαισθητήρων θα οδηγήσει στην αύξηση του πνευμονικού αερισμού (πρώτη απόκριση) με αποτέλεσμα να προκληθεί ταχυκαρδία (δεύτερη απόκριση) λόγω αύξησης της συχνότητας και του βάθους εισπνοής. Η αυξημένη ρυθμική κίνηση των πνευμόνων (ως άμεση απόκριση της υποξαιμίας) προκαλεί αύξηση στην ρυθμική ενεργοποίηση των κεντρομόλων αισθητήρων διάτασης των πνευμόνων, οι οποίοι προκαλούν μείωση των παρασυμπαθητικών σημάτων προς την καρδιά (Bain et al., 2018). Ωστόσο, η εξάρτηση της καρδιακής απόκρισης στην υποξαιμία από τους αισθητήρες διάτασης των πνευμόνων έχει προσφάτως αμφισβητηθεί (Paleczny, Seredyński, Tubek, Adamiec, Ponikowski & Ponikowska, 2019). Οι Paleczny και συνεργάτες (2019), εξέτασαν την επίδραση των ρυθμικών κινήσεων στην προκαλούμενη από υποξία ταχυκαρδία σε 3 συνθήκες: i) σε κατάσταση υποξίας και φυσιολογικής αναπνευστικής απόκρισης ii) σε κατάσταση υποξίας και μειωμένου πνευμονικού αερισμού (ζητήθηκε από τους δοκιμαζομένους να αναπνέουν με χαμηλότερο ρυθμό που καθοριζόταν από έναν μετρονόμο. Η συνθήκη αυτή αντιπροσωπεύει την καταστολή της αναπνευστικής απόκρισης στην υποξία έτσι ώστε να διαχωριστεί η απόκριση ταχυκαρδίας μεταξύ υπέρπνοιας και ενός διαφορετικού μηχανισμού σχετιζόμενου με την υποξαιμία) και iii) σε κατάσταση νορμοξίας με εθελούσιο υπεραερισμό. Το κύριο εύρημα της μελέτης αυτής είναι ότι η υποξαιμική ταχυκαρδία εξακολουθεί να εμφανίζεται όταν υπάρχει καταστολή της υπέρπνοιας.

Οι 2 εξηγήσεις που δόθηκαν αφορούν το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων: I) Τα μειωμένα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα οδηγούν σε περιφερικές αγγειοδιαστολές με αποτέλεσμα να μειωθεί η αρτηριακή πίεση και να αυξηθεί με αντισταθμιστικό σκοπό η καρδιακή συχνότητα και II) Ίσως να υπάρχει μια μετακίνηση του σημείου ρύθμισης του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων προς τα πάνω κατά την υποξία με αποτέλεσμα να μειώνεται η παρασυμπαθητική δραστηριότητα στην καρδιά για να αυξηθεί η αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, η μετακίνηση του σημείου ρύθμισης του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων στην υποξία έχει αμφισβητηθεί (Siebenmann, & Lundby, 2015). Η διέγερση των καρωτιδικών σωματίων, χωρίς τη συμμετοχή άλλων παραγόντων που επηρεάζουν την χρονοτροπική απόκριση της καρδιάς, προκαλεί βραδυκαρδία (Bain et al., 2018; Foster & Sheel, 2005; Siebenmann & Lundby, 2015; Tubek et al., 2016). Αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η διέγερση των καρωτιδικών σωματίων οδηγεί σε αύξηση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας (βραδυκαρδία), ενώ η διέγερση των αορτικών σωματίων οδηγεί σε απόσυρση της παρασυμπαθητικής και αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας (Gross, Whipp, Davidson, Koyal, & Wasserman, 1976; Siebenmann & Lundby, 2015). Οι αντίθετες αυτές αποκρίσεις στο ίδιο ερέθισμα (υποξία) μεταξύ καρωτιδικών και αορτικών χημειοαισθητήρων μπορεί να τεκμηριωθεί από μια εξελικτική σκοπιά. Σε πολλά σπονδυλωτά ζώα, οι χημειοαισθητήρες που βρίσκονται στο πρώτο βραγχιακό τόξο (οι οποίοι

εξελίσσονται σε καρωτιδικά σωματία) είναι υπεύθυνοι για την αίσθηση της μερικής πίεσης του περιβαλλοντικού οξυγόνου και όχι της μερικής πίεσης οξυγόνου στο αίμα. Οι αποκρίσεις των αισθητήρων αυτών αποσκοπούν στη μείωση των επιδράσεων της περιβαλλοντικής υποξίας και περιλαμβάνουν τον υπεραερισμό (μηχανισμός αύξησης της πρόσληψης οξυγόνου) και τη βραδυκαρδία (μηχανισμός διατήρησης οξυγόνου, *vide infra*). Από την άλλη, οι αρτηριακοί χημειοαισθητήρες (οι οποίοι εξελίσσονται σε αορτικά σωματία) είναι υπεύθυνοι για την περιεκτικότητα του οξυγόνου στο αίμα και οι αποκρίσεις τους, οι οποίες αποσκοπούν στη μεταφορά επαρκών ποσοτήτων οξυγόνου στους ιστούς, περιλαμβάνουν την ταχυκαρδία (μηχανισμός αύξησης της μεταφοράς οξυγόνου) (Tubek et al., 2016). Φαίνεται να υπάρχει μια ανταγωνιστική αλληλεπίδραση μεταξύ των καρωτιδικών (βραδυκαρδία), των αορτικών (ταχυκαρδία) και των κεντρικών (ταχυκαρδία) χημειοαισθητήρων στην τελική χρονοτροπική απόκριση κατά την άπνοια. Ωστόσο, η απόκριση των καρωτιδικών σωματίων υπερισχύει στα υγιή άτομα (Gros et al., 1976; Paleczny et al., 2019). Οι Bain και συνεργάτες (2015) έδειξαν ότι σε αθλητές άπνοιας υψηλού επιπέδου, η χορήγηση μικρής δόσης ντοπαμίνης προκαλεί μείωση της βραδυκαρδίας κατά την άπνοια καθώς η κατεχολαμίνη αυτή έχει την ικανότητα να αναστέλει τους καρωτιδικούς και τους αορτικούς χημειοαισθητήρες. Ωστόσο, η ντοπαμίνη προκαλεί περιφερικές αγγειοδιαστολές, οι οποίες οδηγούν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και ενεργοποίηση του αντανακλαστικού των

τασεοϋποδοχέων για αντισταθμιστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας (μέσω απόσυρσης του παρασυμπαθητικού παρακλαδιού). Φαίνεται λοιπόν ότι η διέγερση των χημειοαισθητήρων λόγω υποξαιμίας κατά την άπνοια συνεισφέρει είτε από μόνη της, είτε σε συνδυασμό/αλληλεπίδραση με το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων στην χρονοτροπική απόκριση της άπνοιας. Μάλιστα, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η συνεισφορά των χημειοαισθητήρων στην χρονοτροπική απόκριση της άπνοιας θα είναι σημαντική μόνο στα τελευταία στάδια της άπνοιας, όπου η μερική πίεση αρτηριακού οξυγόνου είναι σημαντικά μειωμένη (κυρίως στους προπονημένους αθλητές άπνοιας).

Οι Stembridge και συνεργάτες (2017) αναφέρουν ένα επιπρόσθετο αντανακλαστικό το οποίο υποθέτουν ότι μπορεί να επηρεάσει την χρονοτροπική απόκριση της καρδιάς τουλάχιστον στα τελευταία στάδια της άπνοιας. Στη μελέτη τους εξέτασαν την επίδραση των όγκων των πνευμόνων στην σχέση μεταξύ καρδιακής παροχής και εγκεφαλικής αιμάτωσης σε προπονημένους αθλητές άπνοιας. Τα ευρήματά τους δείχνουν μια σημαντική μείωση στη φλεβική επαναφορά από την άνω κοίλη φλέβα λόγω των αυξημένων όγκων των πνευμόνων (οι οποίοι ήταν στην ζωτική τους χωρητικότητα). Η μείωση αυτή της φλεβικής επαναφοράς από την άνω κήλη φλέβα στα αρχικά στάδια της άπνοιας οδήγησε σε μια αύξηση της πίεσης κατά ~10 mmHg στην έσω σφαγίτιδα φλέβα. Η αυξημένη πίεση στην έσω σφαγίτιδα φλέβα οδηγεί στη μειωμένη εκροή αίματος από την εγκεφαλική περιοχή με αποτέλεσμα να αυξηθεί η

υδροστατική πίεση στα τριχοειδή αγγεία του εγκεφάλου να προκληθούν διαταραχές στις δυνάμεις Starling (οι οποίες καθορίζουν το φιλτράρισμα και την επαναφορά υγρού στα αγγεία). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να μετακινηθεί υγρό από τα αγγεία προς το διακυτταρικό χώρο και λόγω του ότι το κρανίο δεν επιτρέπει την περαιτέρω διεύρυνση του εγκεφάλου, προκαλείται αύξηση στην ενδοκρανιακή πίεση και κατ' επέκταση μείωση της αιματικής ροής στον εγκέφαλο (η αιματική ροή στον εγκέφαλο καθορίζεται από τη διαφορά της μέσης αρτηριακής πίεσης με την ενδοκρανιακή πίεση). Μετά την ολοκλήρωση του ~80% του χρόνου άπνοιας, οι ερευνητές παρατήρησαν μια απότομη αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και μια ταυτόχρονη μείωση της καρδιακής συχνότητας (φαινόμενο που συμφωνεί με τα ευρήματα των Perinni et al., 2008). Η εξήγηση που έδωσαν είναι ότι οι μεταβολές αυτές οφείλονται στο αντανακλαστικό του Cushing. Η μειωμένη αιματική ροή στα εγκεφαλικά κύτταρα οδηγεί σε μειωμένη παροχή οξυγόνου (σε σχέση με τις απαιτήσεις οξυγόνου) και σε μειωμένη απομάκρυνση διοξειδίου του άνθρακα και άλλων παραπροϊόντων του μεταβολισμού. Η αυξημένη συγκέντρωση αυτών στον εγκέφαλο αποτελεί ισχυρό διεγέρτη των κέντρων του εγκεφάλου που ρυθμίζουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η απόκριση του αντανακλαστικού του Cushing είναι η αύξηση της συμπαθητικής διέγερσης στην περιφέρεια με σκοπό την αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης για να αυξηθεί η αιματική ροή του εγκεφάλου (καθώς όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η αιματική ροή στον εγκέφαλο καθορίζεται από την

διαφορά της μέσης αρτηριακής πίεσης με την ενδοκρανιακή πίεση) και η μείωση της καρδιακής συχνότητας, φαινόμενα τα οποία φάνηκαν στην μελέτη των Stemberidge και συνεργατών (2017).

Όταν η άπνοια συνδυάζεται με την εμβύθιση του προσώπου σε κρύο νερό, η βραδυκαρδία εντείνεται (Foster & Sheel, 2005; Gooden, 1992). Επιπλέον, η ένταση της βραδυκαρδίας είναι αντιστρόφως ανάλογη της θερμοκρασίας του νερού (Gooden, 1992; 1994). Η δύναμη της χρονοτροπικής επίδρασης του κρύου νερού φαίνεται και από το γεγονός ότι η εμβύθιση του προσώπου σε κρύο νερό (10-12 °C) χωρίς διακοπή της αναπνοής (με αναπνευστήρα) αμέσως μετά από την αναερόβια δοκιμασία Wingate, προκαλεί γρηγορότερη πτώση της καρδιακής συχνότητας σε σχέση με την αποκατάσταση χωρίς εμβύθιση του προσώπου σε κρύο νερό (Al Haddad, Laursen, Ahmaidī & Buchheit, 2009) Ευρήματα από τη μελέτη του Paulev (1968) έδειξαν ότι κατά τη φυσιολογική αναπνοή, η μείωση της θερμοκρασίας του προσώπου χωρίς την εμβύθιση του προσώπου σε νερό (π.χ. με ανεμιστήρα, 21 °C) προκάλεσε μικρού βαθμού βραδυκαρδία (~4% πτώση της καρδιακής συχνότητας) και η εμβύθιση του προσώπου σε κρύο νερό (στους 15 °C) κατά τη φυσιολογική αναπνοή (με αναπνευστήρα) προκάλεσε ελαφρώς μεγαλύτερη βραδυκαρδία (~7% πτώση). Αντιθέτως, η μείωση της θερμοκρασίας του προσώπου (21 °C) με ανεμιστήρα κατά την άπνοια οδήγησε σε 11% πτώση της καρδιακής συχνότητας ενώ η εμβύθιση του προσώπου κατά την άπνοια οδήγησε σε 13,5% πτώση της καρδιακής συχνότητας. Σύμφωνα με τον (Paulev,

1968) το γεγονός ότι η άπνοια από μόνη της προκάλεσε 9,7% πτώση της καρδιακής συχνότητας σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η μείωση της θερμοκρασίας του προσώπου κατά την φυσιολογική αναπνοή προκάλεσε βραδυκαρδία (η οποία ήταν μεγαλύτερη όταν το πρόσωπο ήταν βυθισμένο σε κρύο νερό), καταδεικνύει ότι η καταδυτική βραδυκαρδία είναι μια συνεργιστική βραδυκαρδία που απαρτίζεται από 2 ανεξάρτητα φαινόμενα βραδυκαρδίας - τη βραδυκαρδία λόγω άπνοιας (apnea bradycardia) και τη βραδυκαρδία λόγω κρύου (cold bradycardia). Κάποιοι ερευνητές θεωρούσαν ότι υπάρχουν ειδικοί υποδοχείς που διεγείρονται με την επαφή του δέρματος του προσώπου με το νερό (Gooden, 1994). Η εικασία αυτή προέκυψε από μελέτες που έδειξαν ότι κατά την άπνοια με το πρόσωπο βυθισμένο σε κρύο νερό, όταν χρησιμοποιήθηκε ένα λεπτό πλαστικό φύλλο για το διαχωρισμό του δέρματος με το νερό, η βραδυκαρδία ήταν μειωμένη σε σχέση με την άπνοια με το πρόσωπο βυθισμένο στο νερό χωρίς το λεπτό πλαστικό φύλλο. Ωστόσο, καθώς το νερό είναι πιο αποτελεσματικό στην απώλεια θερμότητας (σε σχέση με το πλαστικό ή τον αέρα), δεν μπορεί να αμφισβητηθεί ότι η θερμοκρασία αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην ενίσχυση της βραδυκαρδίας κατά την άπνοια. Ο αισθητήρας του αντανακλαστικού αυτού φαίνεται πως είναι οι νευρικές απολήξεις του τρίδυμου νεύρου στο πρόσωπο, το οποίο φέρει υποδοχείς κρύου και πόνου (Bain et al., 2018). Η διέγερση του τρίδυμου νεύρου οδηγεί στο «τριδυμοκαρδιακό αντανακλαστικό», το οποίο χαρακτηρίζεται από βραδυκαρδία, υπόταση, γαστρική

κινητοποίηση και αγγειοδιαστολές στα αγγεία του εγκεφάλου (Schaller et al., 2009). Για περισσότερα σχετικά με τις ομοιότητες και τις διαφορές μεταξύ της καταδυτικής απόκρισης και του «τριδυμοκαρδιακού αντανακλαστικού», ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στη ανασκόπηση των Lamaitre, Chowdhury και Schaller (2015).

Αξιοθαύμαστη είναι η παρατήρηση σε μερικές μελέτες ότι η βραδυκαρδία κατά την άπνοια επηρεάζεται από την καρδιακή πλήρωση (Andersson & Schagatay, 1998; Arnold & Nadel, 1993; Asmussen & Kristiansson, 1968; Journeay, Reardon & Kenny, 2003; Stembridge et al., 2017). Οι Andersson και Schagatay (1998) παρατήρησαν ότι ο αυξημένος όγκος των πνευμόνων κατά τη άπνοια οδήγησε στη μείωση της βραδυκαρδίας και το απέδωσαν στη μείωση της φλεβικής επαναφοράς (μειωμένη πλήρωση της καρδιάς). Οι Arnold και Nadel (1993) έδειξαν ότι η βραδυκαρδία κατά την άπνοια μπορεί να μειωθεί με τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος στους 68 C. Και αυτοί επίσης, το απέδωσαν στη μειωμένη καρδιακή πλήρωση λόγω της ανακατανομής του αίματος στην περιφέρεια. Οι Asmussen και Kristiansson (1968) παρατήρησαν ότι η βραδυκαρδία κατά την άσκηση σταθερής έντασης ήταν εντονότερη όταν η άπνοια πραγματοποιήθηκε μετά από εκπνοή (στον υπολειπόμενο όγκο) σε σχέση με την άπνοια μετά από εισπνοή. Οι Journeay και συνεργάτες (2003) εξέτασαν την επίδραση της καρδιακής πλήρωσης στη βραδυκαρδία της άπνοιας (με την εμπύθιση του προσώπου σε κρύο νερό) με τη μέθοδο της μειωμένης πίεσης στα κάτω άκρα (Lower body negative pressure) και με τη

μετασκησιακή υπόταση. Η μείωση της πίεσης στα κάτω άκρα οδηγεί στη αύξηση του όγκου αίματος στις φλέβες (λόγω της αυξημένης ενδοτικότητας) μειώνοντας έτσι την φλεβική επαναφορά. Η μετασκησιακή υπόταση προκαλεί μείωση στη φλεβική επαναφορά καθώς η διακοπή της μυϊκής αντλίας («δεύτερη καρδιά») σε συνδυασμό με τα διεσταλμένα αγγεία των μυών, λόγω της προηγηθείσας άσκησης, προκαλούν μεγάλη ανακατανομή του αίματος στους μύες. Βρέθηκε ότι πολλοί παράγοντες που μειώνουν την καρδιακή πλήρωση μπορούν να μειώσουν την απόκριση της βραδυκαρδίας κατά την άπνοια. Η διακοπή της αναπνοής σε συνδυασμό με το ερέθισμα του κρύου νερού προάγουν τη χρονοτροπική παρασυμπαθητική δραστηριότητα μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου. Τόσο η μείωση της πίεσης στα κάτω άκρα όσο και η μετασκησιακή υπόταση οδηγούν σε αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα μέσω του αντανακλαστικού τόξου των τασεοϋποδοχέων με σκοπό τη διατήρηση της περιφερικής αγγειακής αντίστασης (Journeay et al., 2003). Όταν η άπνοια με την εμπύθιση του προσώπου πραγματοποιηθεί με ταυτόχρονη μείωση της πίεσης στα κάτω άκρα ή κατά την μετασκησιακή υπόταση, τα κέντρα της αυτόνομης ρύθμισης της καρδιάς στο εγκεφαλικό στέλεχος δέχονται σήματα από δύο αντικρουόμενα ερεθίσματα. Από τα αποτελέσματα της μελέτης των Journeay και συνεργατών (2003), φαίνεται ότι η μειωμένη πλήρωση της καρδιάς οδηγεί σε αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα μέσω του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων, η οποία οδηγεί σε αναστολή ή σε μείωση της

παρασυμπαθητικής καταδυτικής απόκρισης.

2.2.2. Αγγειοσυστολή

Ο Schoalander στο ορόσημο πείραμά του το 1940 παρατήρησε ότι ένας τραυματισμένος μυς μιας φώκιας δεν αιμορραγούσε όταν το πρόσωπο της φώκιας ήταν μέσα στο νερό, ενώ αιμορραγούσε κανονικά όταν αυτή ανέπνεε (Bain et al., 2018). Τα πρώτα πειράματα σχετικά με τη φυσιολογία της ασφυξίας πραγματοποιήθηκαν σε θηλαστικά που ξοδεύουν μεγάλα χρονικά διαστήματα κάτω από το νερό καθώς έχουν αναπτύξει εξειδικευμένες προσαρμογές με σκοπό την επέκταση του χρόνου άπνοιας. Δεδομένου ότι ο άνθρωπος επίσης παρουσίασε βραδυκαρδία, οι φυσιολόγοι της εποχής εκείνης (1930-1940) προχώρησαν σε πειράματα για την εξέταση της υπόθεσης ότι η αγγειοσυστολή, ως αντανακλαστικό της καταδυτικής απόκρισης στα καταδυτικά ζώα, συμβαίνει και στον ανθρώπινο οργανισμό. Σε μία ανασκόπηση των Elsner, Franklin, Van Citters και Kenney (1966) αναφέρεται η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά για την παρατήρηση της αγγειοσυστολής στα κάτω άκρα ανθρώπων κατά την άπνοια στον αέρα ή με το πρόσωπο βυθισμένο σε νερό. Εν συντομία, οι δοκιμαζόμενοι ήταν ξαπλωμένοι μπρούμυτα σε ένα στρώμα με μια λεκάνη γεμάτη με νερό μπροστά από το πρόσωπό τους για την συνθήκη της εμβύθισης του προσώπου στο νερό (για τη συνθήκη της άπνοιας στον αέρα οι δοκιμαζόμενοι κρατούσαν το κεφάλι στο ίδιο ύψος χωρίς την λεκάνη μπροστά τους). Μια περιχειρίδα με ενσωματωμένο αεροθάλαμο ήταν τοποθετημένη πάνω από τον αστράγαλο ενός ποδιού, η

οποία ήταν διογκωμένη με αέρα σε τιμές πίεσης πάνω από τη συστολική πίεση με σκοπό τον αποκλεισμό της κυκλοφορίας του ποδιού κατά το πείραμα. Μια επιπλέον περιχειρίδα μηρού με ενσωματωμένο αεροθάλαμο ήταν τοποθετημένη πάνω από το γόνατο του ίδιου ποδιού, η οποία ήταν διογκωμένη με αέρα σε τιμές πίεσης πάνω από την φλεβική πίεση (50 mm Hg) αφήνοντας έτσι ανοιχτές της αρτηρίες για την παροχή αίματος στην κνήμη και κλειστές τις φλέβες για να μην επιστρέψει το αίμα στην καρδιά. Ένας πληθυσμογράφος ήταν τυλιγμένος στην κνήμη με σκοπό την εκτίμηση του όγκου της (και της μεταβολής αυτού) κατά τη διάρκεια της άπνοιας. Επιπροσθέτως, το υπό εξέταση πόδι με τις περιχειρίδες ήταν ελαφρώς υπερυψωμένο πάνω από το ύψος της καρδιάς έτσι ώστε η απόφραξη των φλεβών να αρχίσει με «στραγγισμένη» την κνήμη. Με την εμβύθιση του προσώπου στο νερό (και άπνοια) παρατηρήθηκε ραγδαία μείωση στο ρυθμό διόγκωσης (δείκτης αιματικής ροής) της κνήμης. Το ίδιο, αν και σε μικρότερο βαθμό, παρατηρήθηκε και με την άπνοια στον αέρα. Στο πείραμα μετρήθηκε παράλληλα και η καρδιακή συχνότητα, η οποία εμφάνισε το φαινόμενο της βραδυκαρδίας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αφού μειώνεται ο ρυθμός διόγκωσης της κνήμης κατά την άπνοια με και χωρίς το πρόσωπο βυθισμένο σε νερό, αυτό αποτελεί ένδειξη αγγειοσυστολής των αρτηριδίων που τροφοδοτούν την κνήμη, επιβεβαιώνοντας έτσι το φαινόμενο της καταδυτικής απόκρισης στον άνθρωπο.

Αν και οι παρατηρήσεις αυτές είναι πειστικές για την εμφάνιση της περιφερικής αγγειοσυστολής στον

άνθρωπο, η μειωμένη αιματική ροή στην κνήμη μπορεί να μην οφείλεται απαραίτητα στην αγγειοσυστολή, αλλά στην μειωμένη καρδιακή παροχή. Γι' αυτό τον λόγο οι Heistad και συνεργάτες (1968), χρησιμοποιώντας την ίδια μέθοδο, εξέτασαν το φαινόμενο της περιφερικής αγγειοσυστολής στο αντιβράχιο του ενός χεριού και στο μεσαίο δάκτυλο του άλλου κατά την άπνοια, προσθέτοντας την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Οι ερευνητές παρατήρησαν μια μείωση στη ροή αίματος στο αντιβράχιο με μια σχετιζόμενη αύξηση της αρτηριακής πίεσης και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτό υποδηλώνει την εμφάνιση περιφερικής αγγειοσυστολής. Η αγγειοσυστολή, η αρτηριακή πίεση και η βραδυκαρδία ήταν πιο έντονες με το πρόσωπο βυθισμένο στο νερό, δείχνοντας για άλλη μια φορά την ισχυρή επίδραση της επαφής του προσώπου με το νερό στην καταδυτική απόκριση.

Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την περιφερική αγγειοσυστολή μετρώντας την δραστηριότητα μυϊκών συμπαθητικών νευρώνων (MSNA) (Bardov et al., 2017; Fagius & Sundlof, 1986; Steinback, Salmanpour, Breskovic, Dujic & Shoemaker, 2010). Επιπλέον, το μέγεθος της αύξησης δραστηριότητας των μυϊκών συμπαθητικών νευρώνων είναι μεγαλύτερο όταν η άπνοια συνδυάζεται με τη διέγερση αισθητήρων κρύου στο πρόσωπο (μέσω εμβύθισης του προσώπου σε κρύο νερό) (Fagius & Sundlof, 1986; Shamsuzzaman, Ackerman, Kuniyoshi, Accurso, Davison, Amin & Somers, 2014). Οι Foster και Steel (2005) αναφέρουν στην ανασκόπησή τους ότι με βάση τα μέχρι τότε

δεδομένα, η συμπαθητική δραστηριότητα και η απόκριση αγγειοσυστολής στους μύες επηρεάζεται από κεντρομόλα σήματα προερχόμενα από τους αισθητήρες κρύου του προσώπου, τα καρωτιδικά σωματίδια και από τους τασεοαισθητήρες χωρίς να επηρεάζονται από τους υποδοχείς διάτασης των πνευμόνων. Το γεγονός ότι η συχνότητα και το εύρος των ώσεων των συμπαθητικών νευρώνων αυξάνεται με την πάροδο της άπνοιας στον αέρα κατά περίπου 20 φορές από τις τιμές ηρεμίας, έδωσε την εντύπωση ότι κατά την άπνοια (στον αέρα), η συμπαθητική δραστηριότητα καθορίζεται κυρίως από τους χημειοαισθητήρες (καρωτιδικά σωματίδια), καθώς με την πάροδο της άπνοιας αυξάνεται τόσο η υποξία όσο και η υπερκαπνία (διεγέρτες των καρωτιδικών σωματίων) (Heuser et al., 2009). Μάλιστα, οι Heuser και συνεργάτες (2009) αναφέρουν ότι η αύξηση της περιφερικής αγγειοσυστολής κατά την αρχική φάση της άπνοιας οφείλεται στην μειωμένη δραστηριότητα των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων λόγω της μειωμένης καρδιακής παροχής. Επίσης αναφέρουν ότι στο τέλος της άπνοιας, η απότομη καταστολή της συμπαθητικής δραστηριότητας στους μύες οφείλεται στην έναρξη της κίνησης των πνευμόνων και στην αυξημένη δραστηριότητα των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων καθώς το αίμα σε αυτή τη φάση είναι ακόμα υποξικό και υπερκαπνικό. Οι Bardov και συνεργάτες (2017) σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη επιβεβαίωσαν ότι ο κύριος διεγέρτης της αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας στους μύες είναι η δραστηριότητα των βραδέως προσαρμοζόμενων αισθητήρων διάτασης των πνευμόνων.

Συγκεκριμένα, συγκρίθηκε η συμπαθητική δραστηριότητα των μυών σε αθλητές άπνοιας με αυξημένη διέγερση των χημειοαισθητήρων μεταξύ άπνοιας και επανεισπνοής. Οι αθλητές άπνοιας έχουν την ικανότητα να αντέχουν αυξημένη υποξία και υπερκαπνία, γεγονός το οποίο τους καθιστά κατάλληλα μοντέλα για την εξέταση της επίδρασης της αυξημένης διέγερσης χημειοαισθητήρων. Το κύριο εύρημα της μελέτης είναι ότι η φυσιολογική αναπνοή από μόνη της, καταστέλλει την προκαλούμενη από τους χημειοαισθητήρες συμπαθητική δραστηριότητα στους μύες ακόμα και στα τελικά στάδια της άπνοιας, όπου η διέγερση των χημειοαισθητήρων είναι μέγιστη. Αυτό δείχνει ότι η διακοπή της κίνησης των πνευμόνων αποτελεί τον κύριο διεγέρτη της απόκρισης της αυξημένης περιφερικής αγγειοσυστολής. Αν και ο μηχανισμός για το φαινόμενο αυτό και το υπεύθυνο ανατομικό σημείο στον εγκέφαλο παραμένουν άγνωστα, εικάζεται ότι η αυξημένη εισροή σημάτων από τους αισθητήρες διάτασης των πνευμόνων και η αυξημένη εθελούσια προσπάθεια για συνέχιση της άπνοιας σε συνδυασμό με την αυξανόμενη ανάγκη για διακοπή της άπνοιας οδηγούν σε αύξηση του αντιλαμβανόμενου στρες σε σχέση με αυτό που αντιλαμβάνεται κατά την επανεισπνοή. Το αυξημένο αντιλαμβανόμενο στρες οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας στους περιφερικούς μύες (Bardov et al., 2017). Παρόλα αυτά, στη μελέτη των Heusser και συνεργατών (2009), η παρατήρηση ότι στους αθλητές άπνοιας η αρτηριακή πίεση και η δραστηριότητα των μυϊκών συμπαθητικών νευρώνων αυξανόταν συνεχώς μέχρι το τέλος της άπνοιας,

ενώ στους απροπόνητους χτύπησαν πλατό αρκετά πριν από τον τερματισμό της άπνοιας, δείχνει ότι η συνεισφορά των χημειοαισθητήρων στην συμπαθητική δραστηριότητα αυξάνεται με την πάροδο της άπνοιας. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα των Bardov και συνεργατών (2017), οι οποίοι παρατήρησαν ότι κατά την μέθοδο της επανεισπνοής, η δραστηριότητα των μυϊκών συμπαθητικών νευρώνων αυξανόταν (λόγω της διέγερσης των χημειοαισθητήρων) παρά την ρυθμική κίνηση των πνευμόνων. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι τα αντανακλαστικά που ρυθμίζουν τη συμπαθητική δραστηριότητα στα αρχικά και στα τελικά στάδια της άπνοιας είναι διαφορετικά. Αξίζει να αναφερθεί ότι η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα των μυών δεν οδηγεί απαραίτητα σε αύξηση της περιφερικής αντίστασης. Οι προπονημένοι αθλητές άπνοιας έχουν την ικανότητα να αποθηκεύουν ποσότητα αέρα πάνω από τη ζωτική χωρητικότητα με τη μέθοδο της πνευμονικής υπερπλήρωσης (lung packing). Παρότι η μανούβρα αυτή οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση της δραστηριότητας των μυϊκών συμπαθητικών νευρώνων από την αρχή της άπνοιας στον αέρα σε σχέση με την άπνοια με μέγιστη εισπνοή, η συνολική περιφερική αντίσταση φαίνεται να είναι μειωμένη σε σχέση με την άπνοια με μέγιστη εισπνοή (Heusser et al., 2010). Η εξήγηση που έχει δοθεί είναι ότι η μέθοδος της γλωσσοφαρυγγικής εμφύσησης πριν την άπνοια οδηγεί σε υπέρμετρη διάταση των πνευμόνων και κατ' επέκταση στην απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών μορίων από τα ενδοθηλιακά, τα επιθηλιακά και τα νευρικά κύτταρα των πνευμόνων

(NO-μιμητικά μόρια και προσταγλανδίνες). Καθώς η καρδιακή παροχή δεν μειώνεται περισσότερο σε σχέση με τη συνθήκη άπνοιας χωρίς τη μανούβρα αυτή, η αυξημένη δραστηριότητα των μυϊκών συμπαθητικών νευρώνων δεν μπορεί να αποδοθεί στην μειωμένη καρδιακή παροχή. Φαίνεται ότι η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα των μυϊκών συμπαθητικών νευρώνων οφείλεται σε κάποιον άγνωστο μηχανισμό αγγειοδιαστολής, ο οποίος προκαλεί την αντισταθμιστική τασεο-αντανακλαστική αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας.

Από την παραπάνω συζήτηση γίνεται φανερό το μέγεθος της πολυπλοκότητας του μηχανισμού με τον οποίο το αυτόνομο νευρικό σύστημα ρυθμίζει την καταδυτική απόκριση. Επιπλέον, γίνεται αντιληπτό ότι η καταδυτική απόκριση αποτελεί μια πολύπλοκη διαμόρφωση πολυάριθμων ανεξάρτητων αντανακλαστικών και δεν αφορά ένα «καταδυτικό αντανακλαστικό». Εικάζεται ότι το τελεολογικό πλεονέκτημα της βραδυκαρδίας σε συνδυασμό με την αυξημένη περιφερική αγγειοσυστολή είναι η διατήρηση οξυγόνου ως μηχανισμός άμυνας κατά της ασφυξίας (vide infra). Γι' αυτό το λόγο, η καταδυτική απόκριση έχει χαρακτηριστεί από τον Scholander (1963) ως ο «Μέγας διακόπτης της ζωής».

2.3. Η καταδυτική απόκριση ως ο «Μέγας διακόπτης της ζωής»

Στα καταδυτικά ζώα, η τεράστια μείωση της καρδιακής παροχής σε συνδυασμό με την αυξημένη περιφερική αγγειοσυστολή κατά την άπνοια, οδηγεί στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε τιμές ηρεμίας καθ' όλη τη διάρκεια της άπνοιας.

Ωστόσο, στον άνθρωπο η μείωση της καρδιακής παροχής δεν είναι αρκετή για να αντισταθμίσει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης λόγω αυξημένης περιφερικής αγγειοσυστολής (κυρίως λόγω μικρότερης βραδυκαρδίας σε σχέση με τα καταδυτικά ζώα). Η μείωση της καρδιακής παροχής οφείλεται τόσο στην βραδυκαρδία όσο και στην μειωμένη φλεβική επαναφορά (προφορτίο) που συμβαίνει όταν η τελευταία εισπνοή πριν από την άπνοια οδηγεί σε όγκους πνευμόνων μεγαλύτερους από τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (Ferrigno et al., 1986).

Ως διατήρηση οξυγόνου ορίζεται μια προσωρινή αναβολή της πρόσληψης οξυγόνου από τους πνεύμονες στο αίμα και μια σχετιζόμενη καθυστέρηση του αρτηριακού αποκορεσμού οξυγόνου, οδηγώντας σε μια αύξηση της χρονικής περιόδου μέχρι να απειληθούν από υποξία τα ζωτικά όργανα (εγκέφαλος και καρδιά) (Lindholm et al., 1999). Επίσης, σε πολλές μελέτες αναφέρεται και η μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου (VO₂) στα κύτταρα ως μηχανισμός διατήρησης οξυγόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον διαχωρισμό του μηχανισμού διατήρησης οξυγόνου σε δυο παρακλάδια: ο ένας μηχανισμός αναφέρεται στην μειωμένη μεταφορά οξυγόνου στο επίπεδο των πνευμόνων (από τις κυψελίδες στο αίμα) και ο δεύτερος μηχανισμός αναφέρεται στην μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου στο επίπεδο των κυττάρων. Ωστόσο, όπως θα δούμε παρακάτω, τα περισσότερα δεδομένα πάνω στον άνθρωπο υποστηρίζουν τον πρώτο μηχανισμό, ενώ είναι ελάχιστα και έμμεσα τα δεδομένα που υποστηρίζουν τον δεύτερο.

Οι Foster και Sheel (2005) στην ανασκόπησή τους έχουν αφιερώσει μια ολόκληρη ενότητα πάνω στα δεδομένα που τελεολογικά δείχνουν ότι ο ρόλος της καταδυτικής απόκρισης είναι η διατήρηση οξυγόνου. Εν συντομία οι ενδείξεις που υποστηρίζουν τον μηχανισμό διατήρησης οξυγόνου είναι οι εξής: i) Η βραδυκαρδία μπορεί θεωρητικά να οδηγήσει στη μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Καθώς είναι δύσκολη η μέτρηση της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο, κάποιες μελέτες έχουν κάνει εκτίμηση ενός δείκτη της οξυγονικής απαίτησης του μυοκαρδίου έμμεσα πολλαπλασιάζοντας την καρδιακή συχνότητα με τη μέση αρτηριακή πίεση [rate- pressure product (RPP), γινόμενο ρυθμού-πίεσης ή διπλό γινόμενο] (Andersson et al., 2004; Fitz- Clarke, 2018). Μάλιστα, για την εκτίμηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου ανά 100 g (καρδιακού) ιστού το λεπτό χρησιμοποιείται η εξίσωση: $MVO_2(ml \cdot 100g^{-1} \cdot min^{-1}) = 0.08(RPP \times 10^{-2}) - 0.15$ (Hoiland et al., 2017), όπου το RPP είχε τη συστολική αντί για τη μέση αρτηριακή πίεση. Όταν η άπνοια συνδυάζεται με την εμβύθιση του προσώπου σε κρύο νερό ενώ ταυτόχρονα εκτελείται μέτριας έντασης άσκηση, παρατηρείται μια μεγαλύτερη μείωση του γινομένου καρδιακής συχνότητας-μέσης αρτηριακής πίεσης σε σχέση με την άπνοια στον αέρα. Μια μείωση του γινομένου καρδιακής συχνότητας-μέσης αρτηριακής πίεσης σημαίνει ότι η βραδυκαρδία αυξάνεται περισσότερο απ' ότι αυξάνεται η μέση αρτηριακή πίεση, η οποία θεωρείται το φορτίο με το οποίο έρχεται αντιμέτωπο το μυοκάρδιο

(μεταφορτίο), με αποτέλεσμα να μειώνεται θεωρητικά το έργο (μειωμένη απαίτηση οξυγόνου) που παράγει η καρδιά. Επιπλέον, η χορήγηση β1 αναστολέων σε προπονημένους αθλητές άπνοιας προκαλεί μείωση του όγκου παλμού λόγω μειωμένης συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και μια μικρή αύξηση της βραδυκαρδίας με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο μέγιστος χρόνος άπνοιας στον αέρα κατά ~10% σε σχέση με την χορήγηση placebo (Hoiland et al., 2017). Στη μελέτη των Hoiland και συνεργατών (2017) ο κορεσμός οξυγόνου στο τέλος της άπνοιας ήταν ίδιος και στις δυο συνθήκες, γεγονός το οποίο δείχνει ότι υπήρχε καθυστέρηση στην μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου όταν υπήρχε μειωμένη συσταλτικότητα και αυξημένη βραδυκαρδία. ii) Όσον αφορά τον κορεσμό οξυγόνου κατά την άπνοια, μελέτες έχουν δείξει ότι ο αποκορεσμός του οξυγόνου είναι μειωμένος κατά 50% σε μια δεδομένη στιγμή, όταν η άπνοια συνδυάζεται με εμβύθιση του προσώπου σε κρύο νερό σε σχέση με την άπνοια στον αέρα (Andersson & Schagatay, 1998). Επιπλέον, όταν η άπνοια συνδυάζεται με άσκηση, παρατηρείται μειωμένος αποκορεσμός οξυγόνου με την εμβύθιση του προσώπου σε κρύο νερό σε σχέση με την άπνοια στον αέρα (Anderson & Evaggelidis, 2009). Το γεγονός ότι μια πιο έντονη καταδυτική απόκριση σχετίζεται με μείωση του ρυθμού αποκορεσμού του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα, έχει οδηγήσει πολλούς ερευνητές στο συμπέρασμα ότι η καταδυτική απόκριση λειτουργεί ως μηχανισμός διατήρησης οξυγόνου (Anderson & Schagatay, 1998; Anderson & Evaggelidis, 2009; Ferretti et al., 1991; Fitz- Clarke, 2018). iii) Η συγκέντρωση γαλακτικού

στο αίμα δε μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της άπνοιας ενώ αυξάνεται απότομα αμέσως μετά το τέλος της άπνοιας (Foster et al., 2005). Το φαινόμενο αυτό συνήθως εξηγείται από το γεγονός ότι λόγω αυξημένης περιφερικής αγγειοσυστολής, τα κύτταρα των λιγότερο ζωτικών οργάνων μπορούν να φωσφορυλιώσουν μόρια ADP χωρίς την παρουσία οξυγόνου (αναερόβια) οδηγώντας στην αυξημένη παραγωγή πυροσταφυλικού και κατ' επέκταση στην αυξημένη παραγωγή γαλακτικού. Η αυξημένη αυτή ενδοκυττάρια συγκέντρωση γαλακτικού παγιδεύεται στα όργανα αυτά καθώς είναι μειωμένη η αιματική ροή λόγω των αγγειοσυστολών. Ωστόσο, με την παύση της άπνοιας μειώνεται η περιφερική αγγειοσυστολή με αποτέλεσμα να αυξηθεί η αιματική ροή στα όργανα και κατ' επέκταση η απομάκρυνση των παγιδευμένων μορίων γαλακτικού, αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωση γαλακτικού στο αρτηριοποιημένο αίμα από το οποίο συνήθως εκτιμάται (δάχτυλο ή αφτί). Παρόλα αυτά, θα πρέπει να τονιστεί ότι η συγκέντρωση γαλακτικού στο αίμα δε μας πληροφορεί αρκετά για το τί συμβαίνει μέσα στο κύτταρο από το οποίο παράγεται. Η συγκέντρωση γαλακτικού στο αίμα μας πληροφορεί μόνο για τη σχέση μεταξύ ρυθμού εμφάνισης γαλακτικού στο αίμα και ρυθμού απομάκρυνσης γαλακτικού από το αίμα (Brooks, 1985, 2020, 2021; Poole, Rossiter, Brooks & Gladden, 2021). Έτσι, στην περίπτωση της άπνοιας, η αυξημένη συγκέντρωση γαλακτικού στο αίμα αμέσως μετά την άπνοια μπορεί να οφείλεται στο μειωμένο ρυθμό απομάκρυνσής του και όχι απαραίτητα στον αυξημένο ρυθμό παραγωγής του.

Επίσης, όταν η άπνοια πραγματοποιείται στον αέρα χωρίς άσκηση, μελέτες έχουν δείξει ότι η συγκέντρωση γαλακτικού στο αίμα αμέσως μετά την άπνοια 5 λεπτών αυξάνεται ελάχιστα (~0.3 mmol/L) (Bain et al., 2018). Μεγάλες αυξήσεις στη συγκέντρωση γαλακτικού στο αίμα αμέσως μετά από άπνοια παρατηρείται κυρίως όταν η άπνοια συνδυάζεται με άσκηση (Foster & Sheel, 2005). iv) Μερικοί ερευνητές θεωρούν τη συστολή του σπλήνα ως μέρος της καταδυτικής απόκρισης (Espersen, Frandsen, Lorentzen, Kanstrup, & Christensen, 2002; Hurford, Hong, Park, Ahn, Shiraki, Mohri, & Zpol, 1990; Schagatay, Andersson, Hallen, & Palsson, 2001). Ο σπλήνας, ο οποίος βρίσκεται κάτω και αριστερά από το διάφραγμα, λειτουργεί ως μια δυναμική αποθήκη ερυθροκυττάρων καθώς περιέχει περίπου το 8-10% των συνολικών ερυθροκυττάρων του σώματος (Fitz-Clarke, 2018). Το 98% των νευρώνων του σπλήνα ανήκουν στο συμπαθητικό σύστημα (Stewart & McKenzie, 2002), του οποίου η διέγερση οδηγεί σε συστολή του σπλήνα και αύξηση του αιματοκρίτη. Επιπλέον, έχουν βρεθεί συσταλτές πρωτεΐνες στα τοιχώματα των αγγείων του σπλήνα, ωστόσο ο ρόλος τους παραμένει άγνωστος (Fitz-Clarke, 2018). Οι Hurford και συνεργάτες (1990) ήταν οι πρώτοι που παρατήρησαν την συστολή του σπλήνα και την αύξηση του αιματοκρίτη σε ανθρώπους μετά από επαναλαμβανόμενες άπνοιας. Συγκεκριμένα, συγκρίθηκε η απόκριση του σπλήνα και του αιματοκρίτη μεταξύ ατόμων της φυλής AMA (επαγγελματίες δύτες) και απροπόνητων ατόμων στην άπνοια, μετά από επαναλαμβανόμενες άπνοιας. Κατά μέσο όρο, ο όγκος του

σπλήνα μειώθηκε στους AMA από 206 ml στα 165 ml και ο αιματοκρίτης αυξήθηκε κατά 10%, ενώ δεν παρατηρήθηκαν αυτές οι μεταβολές στους απροπνήτους. Οι Schagatay, Kampen και Andersson (1999) παρατήρησαν ότι οι επαναλαμβανόμενες άπνοιες (με διαλείμματα < 10 λεπτά) οδήγησαν στην αύξηση του μέγιστου χρόνου άπνοιας χωρίς, ωστόσο, να μεταβληθεί η καταδυτική απόκριση (δεν προκλήθηκε αύξηση των περιφερικών αγγειοσυστολών και της βραδυκαρδίας). Το γεγονός αυτό οδήγησε την ίδια ερευνητική ομάδα (Schagatay et al., 2001) στην εξέταση της υπόθεσης ότι η αύξηση του μέγιστου χρόνου άπνοιας με επαναλαμβανόμενες άπνοιες οφείλεται εν μέρει στη συστολή του σπλήνα. Μετρήθηκε και συγκρίθηκε ο αιματοκρίτης και η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μετά από 5 επαναλαμβανόμενες μέγιστες άπνοιες μεταξύ ατόμων με φυσιολογική λειτουργία του σπλήνα και ατόμων που είχαν υποστεί σπληνεκτομή. Βρέθηκε ότι στα άτομα με φυσιολογικό σπλήνα, ο αιματοκρίτης και η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν, ενώ στα άτομα χωρίς σπλήνα δεν παρατηρήθηκαν παρόμοιες μεταβολές, υποδηλώνοντας έτσι μια πιθανή συστολή του σπλήνα. Παρόλο που όλοι οι δοκιμαζόμενοι αύξησαν τη διάρκεια άπνοιας ως αποτέλεσμα των επαναλαμβανόμενων άπνοιών, οι δοκιμαζόμενοι με άθικτους σπλήνες παρουσίασαν μεγαλύτερη αύξηση σε σχέση με τους δοκιμαζόμενους που είχαν υποστεί σπληνεκτομή. Η ευεργετική επίδραση της συστολής του σπλήνα στον μέγιστο χρόνο άπνοιας έγκειται στο γεγονός ότι με τη συστολή του σπλήνα απελευθερώνονται επιπλέον ερυθρά

αιμοσφαίρια στην κυκλοφορία, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ικανότητα αποθήκευσης τόσο του οξυγόνου, όσο και του διοξειδίου του άνθρακα.

Σύμφωνα με τον Fitz- Clarke (2018), μία μείωση του όγκου του σπλήνα κατά 200 ml, ο οποίος αποτελείται αμιγώς από ερυθρά αιμοσφαίρια (100% αιματοκρίτης του σπλήνα), θα οδηγήσει στην ανάμιξη αυτών με το αίμα της κυκλοφορίας. Υποθέτοντας ότι έχουμε 5 L αίμα με 45% αιματοκρίτη, η συστολή αυτή του σπλήνα θα οδηγήσει σε αύξηση του αιματοκρίτη σε: $\Delta Hct = [VB(Hct1) + \Delta VB(1.0)] / (VB + \Delta VB) = [5.0(0.45) + 0.2(1.0)] / (5.0 + 0.2) = 0.47 \%$. Η αύξηση του αιματοκρίτη με αυτόν τρόπο (μέσω συστολής του σπλήνα δηλαδή) από 45 σε 47% θα οδηγήσει σε αύξηση των αποθηκών οξυγόνου του αίματος κατά 80 ml, παρατείνοντας τον χρόνο άπνοιας κατά 20 δευτερόλεπτα (Fitz- Clarke, 2018). Επιπροσθέτως, η συστολή του σπλήνα καθορίζεται και από το επίπεδο των κατεχολαμινών, της υποξαιμίας και τις υπερκαπνίας στο αίμα. Η εμπύθιση όλου του σώματος στο νερό (όχι μόνο του προσώπου) προκαλεί αύξηση στη συμπαθητική δραστηριότητα και κατ' επέκταση αύξηση στην απελευθέρωση κατεχολαμινών (Knight & Horvath, 1987; Sramek, Simeckova, L&sky, Savlikova & Vybiral, 2000). Η αύξηση του επιπέδου των κατεχολαμινών στο αίμα σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα υποξίας και υπερκαπνίας, όταν η άπνοια συνδυάζεται με άσκηση, οδηγεί σε εντονότερη συστολή του σπλήνα (Elia, Barlow, Wilson & O' Hara, 2021a).

Ο μειωμένος ρυθμός αποκορεσμού του αρτηριακού οξυγόνου και η

μειωμένη πρόσληψη πνευμονικού οξυγόνου από το αίμα κατά την άπνοια σε συνδυασμό με την αυξημένη συγκέντρωση γαλακτικού στο αίμα μετά από δυναμική άπνοια (δηλαδή κατά την άσκηση), έχουν χρησιμοποιηθεί ως επιχειρήματα για μειωμένο μεταβολικό ρυθμό/ ενεργειακή δαπάνη στους ιστούς (Ferretti, 2001). Παρότι τα επιχειρήματα αυτά είναι τελεολογικά ελκυστικά, καμία μελέτη δεν έχει εκτιμήσει με άμεσο τρόπο την ενεργειακή δαπάνη στους ιστούς κατά την άπνοια (Ferretti, 2001; Fitz-Clarke, 2018; Hong et al., 1971). «*Το αίμα πηγαίνει εκεί που χρειάζεται*» (“*Blood goes to where it is needed*”), δήλωσε ο Hunter το 1974, υπονοώντας ότι η παροχή οξυγόνου είναι συζευγμένη με την αναγωγή οξυγόνου στους ιστούς (Rowell, 2004). Δεδομένου ότι κατά την κατάδυση κυριαρχεί ο αερόβιος μηχανισμός παραγωγής ενέργειας, η αρχή αυτή μπορεί να εφαρμόζεται και σε αυτή την περίπτωση. Ωστόσο, οι περιφερικές αγγειοσυστολές λόγω της καταδυτικής απόκρισης έρχονται σε αντίθεση με τις αυξημένες απαιτήσεις οξυγόνου στους μύες κατά την δυναμική άπνοια, φαινόμενο το οποίο έχει ονομαστεί ως το «καταδυτικό παράδοξο» (Davis, Polasek, Watson, Fuson, Williams, & Kanatous, 2004). Οι Davis και συνεργάτες (2004) υποθέτουν ότι, κατά την κατάδυση, η αιματική ροή στους μύες των καταδυτικών ζώων μειώνεται σε τέτοιο βαθμό ώστε να μεγιστοποιηθεί η εξαγωγή οξυγόνου από το αίμα. Το P_{50} της αιμοσφαιρίνης (δηλαδή η μερική πίεση οξυγόνου που ισοδυναμεί με 50% κορεσμό της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο) είναι περίπου 27 mm Hg και της μυοσφαιρίνης είναι 3 mm Hg. Αυτό

σημαίνει ότι για να αποδεσμευθεί το οξυγόνο από τη μυοσφαιρίνη και να αναχθεί σε νερό (H_2O) μέσα στα μιτοχόνδρια, το μυϊκό κύτταρο θα χρειαστεί να γίνει αρκετά υποξικό (θα πρέπει η μερική πίεση οξυγόνου μέσα στο μυϊκό κύτταρο να πέσει κάτω από 10 mm Hg). Μια μείωση της αιματικής ροής στο μυϊκό ιστό, λόγω της προκαλούμενης από την καταδυτική απόκριση περιφερικής αγγειοσυστολής, θα οδηγήσει στη μεγιστοποίηση της εξαγωγής/ αποκορεσμού οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης και του αποκορεσμού της μυοσφαιρίνης για να μην πέσει ο ρυθμός αναγωγής οξυγόνου ($\dot{V}O_2$). Από τη σκοπιά της εξίσωσης του Fick: $\dot{V}O_2 = Q \times (C_aO_2 - C_vO_2)$ όπου Q η καρδιακή παροχή (ή η παροχή αίματος σε έναν συγκεκριμένο ιστό), C_aO_2 η περιεκτικότητα του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (ml O_2 / L) και C_vO_2 η περιεκτικότητα του φλεβικού αίματος (του σώματος ή ενός συγκεκριμένου ιστού) σε οξυγόνο (ml O_2 / L), γίνεται φανερό ότι για να διατηρηθεί σταθερή η $\dot{V}O_2$ κατά την άπνοια θα πρέπει η αρτηριο-φλεβική διαφορά οξυγόνου να αυξηθεί (μέσω μείωσης της C_vO_2) για να αντισταθμίσει την πτώση της καρδιακής παροχής Q (ή της αιματικής ροής σε έναν συγκεκριμένο ιστό). Κάθε ιστός θα ρυθμίσει έτσι την αιματική του ροή ώστε να επιτευχθεί η ιδανική τιμή της C_vO_2 , η οποία σχετίζεται με τη μερική πίεση οξυγόνου από την καμπύλη κορεσμού του οξυγόνου. Η βέλτιστη μερική πίεση οξυγόνου στο μυϊκό κύτταρο είναι αυτή που επιτρέπει την μέγιστη αποδέσμευση οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη και τη μυοσφαιρίνη κατά την άπνοια (Fitz-Clarke, 2018). Μάλιστα, το φαινόμενο αυτό εξηγεί τον λόγο που η περιεκτικότητα της

μυοσφαιρίνης στους μύες των καταδυτικών ζώων είναι 4.5% ενώ στους ανθρώπινους μύες είναι 0.6%.

Όσον αφορά τον μεταβολισμό κατά την άπνοια, το όργανο με την πιο ενδιαφέρουσα απόκριση είναι ο εγκέφαλος. Παρόλο που ο εγκέφαλος απαρτίζει μόνο το 2% της συνολικής μάζας του σώματος, ο ανθρώπινος εγκέφαλος χρησιμοποιεί το 20% της συνολικής κατανάλωσης οξυγόνου του σώματος για την παραγωγή ATP και τη νευρική δραστηριότητα. Σε γενικές γραμμές, η υποξία προκαλεί αύξηση στον εγκεφαλικό μεταβολικό ρυθμό του οξυγόνου (cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO₂) και η υπεροξία προκαλεί μείωση στον εγκεφαλικό μεταβολικό ρυθμό του οξυγόνου. Εικάζεται ότι ο αυξημένος μεταβολικός ρυθμός του οξυγόνου στον εγκέφαλο με την υποξία οφείλεται στη μειωμένη αποτελεσματικότητα των μιτοχονδρίων για παραγωγή ATP (Bain et al., 2017a). Από την άλλη, η υπερκαπνία φαίνεται να προκαλεί μείωση στον εγκεφαλικό μεταβολικό ρυθμό του οξυγόνου (Bain et al., 2015, 2017a). Υψηλού επιπέδου αθλητές άπνοιας, με μέγιστο χρόνο άπνοιας πάνω από 10 λεπτά, μπορούν να προκαλέσουν έντονη υποξία (PaO₂ ~ 30 mmHg) και υπερκαπνία (P_aCO₂ ~ 55 mm Hg)/οξέωση στο τελικό στάδιο της άπνοιας. Αν και τα δύο αυτά ερεθίσματα οδηγούν σε αντίθετη απόκριση, κατά την άπνοια μεγάλης διάρκειας φαίνεται να υπερισχύει η απόκριση της υπερκαπνίας/οξέωσης, ανεξάρτητα από το βαθμό υποξίας (Bain et al., 2017a). Σύμφωνα με τους Bain και συνεργάτες (2017a), η υπερκαπνική καταστολή του μεταβολικού ρυθμού του οξυγόνου μπορεί να ερμηνευτεί με τρεις μηχανισμούς. Πρώτον, η υπερκαπνία

και η σχετιζόμενη οξέωση του εξωκυττάριου χώρου προκαλεί αύξηση στη συγκέντρωση αδενοσίνης (προϊόν του μεταβολισμού του ATP), η οποία ενεργοποιεί τους A1 υποδοχείς και μειώνει την διεγερτική μετάδοση σημάτων από γλουταμινεργικούς νευρώνες. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των A1 υποδοχέων μέσω της αδενοσίνης, μπορεί να οδηγήσει σε άμεση μείωση του μιτοχονδριακού μεταβολισμού σε καταστάσεις έλλειψης οξυγόνου. Δεύτερον, η σχετιζόμενη με την υπερκαπνία οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου φωσφοφρουκτοκινάση-1, γεγονός που αποδεικνύεται από την αυξημένη συγκέντρωση 6 φωσφογλυκόζης και 6 φωσφοφρουκτόζης στα εγκεφαλικά κύτταρα. Η φωσφοφρουκτοκινάση-1 αποτελεί το κύριο ρυθμιστικό ένζυμο της γλυκόλυσης, το οποίο μπορεί να μεταβάλει τον γλυκολυτικό ρυθμό με διάφορους τρόπους. Η αυξημένη συγκέντρωση ATP προκαλεί μείωση της δραστηριότητας της φωσφοφρουκτοκινάσης-1 καθώς η πρόσδεση ενός μορίου ATP σε ένα (αλλοστερικό) σημείο του ενζύμου αλλάζει τη στερεοδιαμόρφωσή της. Η αυξημένη οξέωση ενισχύει την αλλοστερική αυτή αναστολή της ATP καθώς τα πρωτόνια προκαλούν μεταβολές στη στερεοδιαμόρφωση της φωσφοφρουκτοκινάσης-1, οι οποίες προκαλούν αύξηση στη συγγένεια του ενζύμου με το ATP. Με απλά λόγια, η αυξημένη οξέωση αυξάνει τη συγγένεια της φωσφοφρουκτοκινάσης με το ATP, το οποίο αποτελεί αλλοστερικό αναστολέα του ενζύμου. Για τον λόγο αυτό, θα αυξηθούν τα επίπεδα των υποστρωμάτων του ενζύμου αυτού (6 φωσφογλυκόζη και 6

φωσφοφρουκτόζη). Καθώς ο μιτοχονδριακός μεταβολισμός των εγκεφαλικών κυττάρων στηρίζεται στην γλυκόζη και όχι στα άλλα ανθρακούχα μόρια (λίπη και αμινοξέα), η μείωση της γλυκόλυσης σηματοδοτεί τη μείωση του μεταβολικού ρυθμού του οξυγόνου. Τρίτον, η υπερκαπνία μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του εγκεφαλικού μεταβολικού ρυθμού του οξυγόνου μέσω μείωσης της θερμοκρασίας του εγκεφάλου. Η υπερκαπνία οδηγεί στην αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής λόγω των αγγειοδιασταλτικών ιδιοτήτων του διοξειδίου του άνθρακα στα εγκεφαλικά αγγεία. Παρότι η αυξημένη ροή αίματος στον εγκέφαλο μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της θερμοκρασίας του κατά 0.25°C (καθώς απομακρύνεται γρηγορότερα η παραγόμενη από τον μεταβολισμό θερμότητα), η μείωση του εγκεφαλικού μεταβολικού ρυθμού του οξυγόνου με αυτό τον τρόπο φαίνεται να μην είναι σημαντική καθώς το πηλίκο Q_{10} των μεταβολικών αντιδράσεων που συμπεριλαμβάνουν το οξυγόνο είναι ίσο με 3 (το Q_{10} χρησιμοποιείται από τους βιοχημικούς για να εκφράσουν το κατά πόσο αυξάνεται η ταχύτητα μιας ενζυμικής αντίδρασης για κάθε 10 °C αύξηση της θερμοκρασίας. Για παράδειγμα, όταν το Q_{10} μιας αντίδρασης είναι ίσο με 3, αυτό σημαίνει ότι για κάθε αύξηση της θερμοκρασίας κατά 10 °C, η ταχύτητα της χημικής αντίδρασης θα τριπλασιαστεί). Η επίδραση της υπερκαπνίας στον εγκεφαλικό μεταβολισμό φαίνεται να αποτελεί έναν επιπλέον μηχανισμό διατήρησης οξυγόνου, ο οποίος είναι ανεξάρτητος από την καταδυτική απόκριση, με σκοπό την αποφυγή ασφυξίας στο πιο ζωτικό όργανο του οργανισμού.

Η πιο αποδεκτή εξήγηση για το ρόλο της καταδυτικής απόκρισης αναφέρεται με κατανοητό τρόπο στις μελέτες των Andersson και συνεργατών (2002, 2004) και έχει ως εξής: Η βαθιά εισπνοή πριν από την άπνοια οδηγεί στην αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης με αποτέλεσμα να μειωθεί ο όγκος του αίματος που βρίσκεται στον θώρακα και η φλεβική επαναφορά (προφορτίο). Αυτό, σε συνδυασμό με την βραδυκαρδία, θα μειώσει την καρδιακή παροχή. Καθώς η ανταλλαγή αερίων μεταξύ πνευμόνων και αίματος επηρεάζεται σημαντικά από την ροή του αίματος (καρδιακή παροχή), μια μείωση της καρδιακής παροχής θα οδηγήσει και στη μείωση του ρυθμού διάχυσης οξυγόνου από τις κυψελίδες προς τα τριχοειδή. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην καθυστερημένη μείωση των πνευμονικών αποθηκών οξυγόνου, συμβάλλοντας έτσι στην διατήρηση πνευμονικού οξυγόνου και στην καθυστερημένη πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο. Επίσης, η μειωμένη καρδιακή παροχή θα προκαλέσει μείωση στις αποθήκες οξυγόνου του φλεβικού αίματος, αν η κατανάλωση οξυγόνου στους ιστούς παραμείνει αμετάβλητη. Ωστόσο, η μειωμένη καρδιακή παροχή οδηγεί και στην καθυστέρηση της ροής αποκορεσμένου φλεβικού αίματος στους πνεύμονες. Συγκεκριμένα, η μειωμένη καρδιακή παροχή παρατείνει το χρόνο που χρειάζονται οι μειωμένες αποθήκες οξυγόνου στο φλεβικό αίμα μέχρι να φτάσουν στον πνεύμονα (για ανταλλαγή), μειώνοντας έτσι την επιρροή τους στην πρόσληψη οξυγόνου στους πνεύμονες. Με αυτόν τον τρόπο, η καταδυτική απόκριση κατά την άπνοια θα οδηγήσει στη διατήρηση του

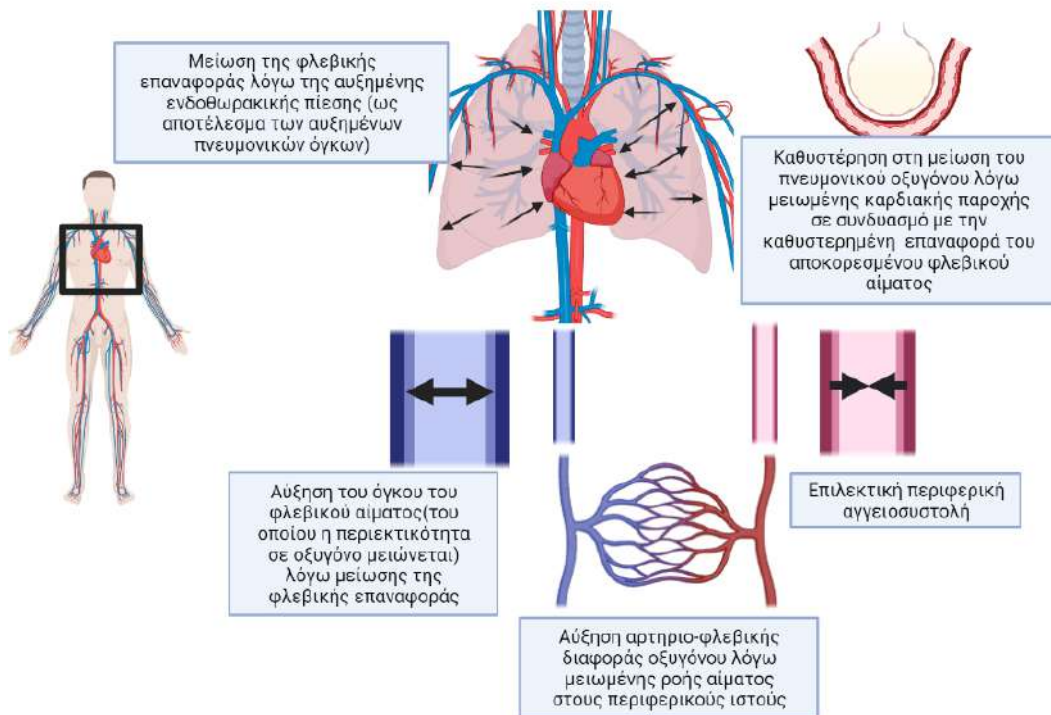
οξυγόνου των πνευμόνων εις βάρος του οξυγόνου του φλεβικού αίματος.

Οι ανακατανομές του αίματος και του όγκου του φλεβικού αίματος κατά την άπνοια θα οδηγήσουν σε περαιτέρω μείωση της πρόσληψης οξυγόνου από τους πνεύμονες και των αποθηκών φλεβικού οξυγόνου. Η περιφερική αγγειοσυστολή θα οδηγήσει στην αύξηση της αρτηριοφλεβικής διαφοράς οξυγόνου στην περιφέρεια [ο νόμος του Fick ορίζει ότι η πρόσληψη οξυγόνου ($\dot{V}O_2$) σε ένα όργανο (ή σε όλο το σώμα) ισούται με το γινόμενο της αρτηριοφλεβικής διαφοράς οξυγόνου στον ιστό (ή σε όλο το σώμα) επί την αιματική ροή στον ιστό (ή την καρδιακή παροχή σε όλο το σώμα). Δεδομένου ότι ο ρυθμός της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης δεν μεταβάλλεται, μια μείωση της αιματικής ροής στο όργανο λόγω αυξημένης αγγειοσυστολής θα προκαλέσει μεγαλύτερη αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου με μείωση της περιεκτικότητας του φλεβικού αίματος σε οξυγόνο]. Επιπλέον, το φλεβικό αίμα μετακινείται στην περιφέρεια λόγω της αυξημένης ενδοθωρακικής πίεσης. Το αποτέλεσμα είναι μια μειωμένη περιεκτικότητα οξυγόνου στο αίμα που εισέρχεται στην αυξημένη περιφερική φλεβική δεξαμενή. Ταυτοχρόνως, ο χρόνος μέχρι το πέραςμα των μειωμένων αυτών αποθηκών φλεβικού οξυγόνου στους πνεύμονες παρατείνεται λόγω της περιφερικής αγγειοσυστολής και της μετακίνησης του φλεβικού αίματος στην περιφέρεια. Ως εκ τούτου, η μείωση των αποθηκών οξυγόνου στο φλεβικό αίμα συνεισφέρει στην

μείωση του προσλαμβανομένου οξυγόνου τους πνεύμονες. Με τη μείωση της καρδιακής παροχής και την περιφερική αγγειοσυστολή κατά την άπνοια, το οξυγόνο των πνευμόνων θα διατηρηθεί για να χρησιμοποιηθεί από τον εγκέφαλο και την καρδιά. Επομένως, με μια ισχυρή καταδυτική απόκριση, το οξυγόνο των πνευμόνων θα διατηρηθεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, καθυστερώντας την εμφάνιση υποξίας σε επίπεδα που απειλούν την ακεραιότητα της καρδιάς και του εγκεφάλου κατά την άπνοια. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, οι φυσιολογικές αυτές διαδικασίες που συμβαίνουν κατά την άπνοια οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η καταδυτική απόκριση αποτελεί έναν μηχανισμό διατήρησης οξυγόνου.

2.4. Κριτική κατά της καταδυτικής απόκρισης ως μηχανισμός διατήρησης οξυγόνου

Πολλοί συγγραφείς αναφέρουν ότι δε συμφωνούν όλοι οι ερευνητές στον μηχανισμό διατήρησης οξυγόνου και κάνουν αναφορά συγκεκριμένα στις μελέτες των Craig και Medd (1968b) και των Hong και συνεργατών (1971). Σύμφωνα με τους Craig και Medd (1968b) «αν υπάρχει αντανακλαστικό διατήρησης οξυγόνου στον άνθρωπο, κάποιος θα περίμενε ότι η μειωμένη ροή αίματος στην περιφέρεια θα οδηγούσε επίσης σε διατήρηση του διοξειδίου του άνθρακα. Η μειωμένη αιμάτωση των ενεργών μυών σε σχέση με τη μεταβολική τους δραστηριότητα (κατά την άπνοια με ταυτόχρονη άσκηση) θα οδηγούσε σε μια σχετικά χαμηλή κυψελδική μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο τέλος της άπνοιας».



Εικόνα 2.6 Η καταδυτική απόκριση ως μηχανισμός διατήρησης οξυγόνου σύμφωνα με τους Andersson και συνεργάτες (2002, 2004)

Στη μελέτη τους παρατήρησαν ότι η διάχυση οξυγόνου στους από τους πνεύμονες στο αίμα κατά την άσκηση ήταν ίδια είτε οι δοκιμαζόμενοι ανέπνεαν φυσιολογικά είτε κρατούσαν την αναπνοή τους. Όσον αφορά το διοξείδιο του άνθρακα, παρατήρησαν μια μείωση στο ρυθμό διάχυσής του από το αίμα στους πνεύμονες κατά την άπνοια σε σχέση με τη φυσιολογική αναπνοή. Η εξήγηση που δόθηκε για τη μείωση στο ρυθμό διάχυσης διοξειδίου του άνθρακα χωρίς τη μείωση στο ρυθμό διάχυσης του οξυγόνου είναι ότι οι δοκιμαζόμενοι συνήθως υπεραερίζουν τους πνεύμονές τους στην αναμονή για άπνοια με αποτέλεσμα να μειώνουν τις αποθήκες διοξειδίου του άνθρακα. Έτσι, ένα ποσό του παραγόμενου διοξειδίου του άνθρακα από τους ενεργούς μύες θα αναπληρώσει τις μειωμένες αποθήκες διοξειδίου του άνθρακα με

αποτέλεσμα να μειωθεί ο ρυθμός διάχυσής του από το αίμα στους πνεύμονες. Εδώ θα πρέπει να αναφερθούν τα δεδομένα από τη μελέτη των Ferretti και συνεργατών (1991) (Σχήμα 2.3. και 2.4. της παρούσας ανασκόπησης), οι οποίοι έδειξαν ότι μείωση στον ρυθμό διάχυσης οξυγόνου από τους πνεύμονες στο αίμα παρατηρείται μόνο στους προπονημένους δύτες και μόνο αφού συμπληρωθεί 1 λεπτό άπνοιας. Ωστόσο, στη μελέτη των Craig και Medd (1968b), οι δοκιμαζόμενοι δεν είχαν μεγάλη εμπειρία στην άπνοια (παρά μόνο από τη συμμετοχή σε μελέτες με άπνοια) και οι άπνοιες είχαν διάρκεια μόνο 30 δευτερόλεπτα.

Οι Hong και συνεργάτες (1971) παρατήρησαν ότι η καρδιακή παροχή αυξάνεται κατά τη διάρκεια της άπνοιας 3^{ων} λεπτών ως αποτέλεσμα της αύξησης του όγκου παλμού. Στα

συμπεράσματά τους αναφέρουν έμμεσα ότι η καταδυτική απόκριση στον άνθρωπο δεν είναι τόσο έντονη όσο στα καταδυτικά ζώα για να λειτουργήσει ως μηχανισμός διατήρησης οξυγόνου. Μάλιστα, πολλοί ερευνητές χαρακτηρίζουν τη μείωση της καρδιακής παροχής ως μέρος της καταδυτικής απόκρισης. Πιο πρόσφατες μελέτες σε αθλητές άπνοιας υψηλού επιπέδου δείχνουν ότι η καρδιακή παροχή αρχικά πέφτει απότομα λόγω της απότομης μείωσης της φλεβικής επαναφοράς (ως αποτέλεσμα των αυξημένων όγκων των πνευμόνων). Η πτώση της καρδιακής παροχής που ακολουθεί οφείλεται στη μείωση της καρδιακής συχνότητας (καταδυτική βραδυκαρδία). Στη συνέχεια παρατηρείται μια φάση κατά την οποία η καρδιακή παροχή μένει σχεδόν αμετάβλητη καθώς η επίδραση της πτώσης της καρδιακής συχνότητας αντισταθμίζει την επίδραση της αύξησης του όγκου παλμού στην καρδιακή παροχή. Ο όγκος παλμού στους αθλητές άπνοιας υψηλού επιπέδου αυξάνεται λόγω της μείωσης των όγκων των πνευμόνων (ως αποτέλεσμα της ανισοτιμίας στην ανταλλαγή αερίων) και λόγω της έναρξης των ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων. Από ένα σημείο και έπειτα (~50% της άπνοιας) ο όγκος παλμού αρχίζει και υπερνικά την πτώση της καρδιακής συχνότητας. Ως εκ τούτου, η καρδιακή παροχή τείνει να αυξηθεί μετά το ~50% της άπνοιας παρόλο που δε φτάνει τις τιμές της καρδιακής παροχής πριν την άπνοια (Hoiland et al., 2017; Magnani et al., 2018). Η άπνοια στα απροπόνητα άτομα είναι σύντομη με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται αύξηση της καρδιακής παροχής. Καθώς στις περισσότερες μελέτες που

αποσκοπούσαν στην εξέταση της συμπεριφοράς του καρδιαγγειακού συστήματος κατά την άπνοια συμμετείχαν δοκιμαζόμενοι χωρίς εμπειρία στην άπνοια, έχει δημιουργηθεί η εντύπωση ότι η μείωση της καρδιακής παροχής είναι μέρος της καταδυτικής απόκρισης.

Η καρδιακή παροχή καθορίζεται από τον όγκο παλμού και την καρδιακή συχνότητα ($ΟΠ \times ΚΣ$) και επηρεάζεται από την μέση αρτηριακή πίεση, η οποία αποτελεί το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας (υπάρχει δηλαδή μια αλληλεπίδραση στη σχέση μεταξύ καρδιακής παροχής και μέσης αρτηριακής πίεσης με την έννοια ότι μια αύξηση της καρδιακής παροχής θα οδηγήσει σε αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης δεδομένου ότι η συνολική περιφερική αντίσταση δε μεταβάλλεται. Αντίστοιχα, μια αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (αύξηση μεταφορτίου) θα προκαλέσει μείωση της καρδιακής παροχής). Η μέση αρτηριακή πίεση καθορίζεται τόσο από την καρδιακή παροχή όσο και από την συνολική περιφερική αντίσταση (αγγειοσυστολής). Το γεγονός ότι τόσο η καρδιακή συχνότητα όσο και η συνολική περιφερική αντίσταση ρυθμίζονται από πολλούς και ανεξάρτητους φυσιολογικούς μηχανισμούς (φυσιολογική εφεδρεία, Joyner, 2013) σε συνδυασμό με το φαινόμενο της αλληλεπίδρασης της καρδιακής παροχής με τη μέση αρτηριακή πίεση, καθιστά δύσκολη την κατανόηση της ρύθμισης της καταδυτικής απόκρισης με ακρίβεια.

2.5. Παράγοντες που επηρεάζουν τον μέγιστο χρόνο άπνοιας

Στην ανασκόπηση του ο Schneider (1930) αναφέρει μια συνηθισμένη άσκηση πέντε δοκιμασιών που

προωθούσαν οι καθηγητές φυσιολογίας στους προπτυχιακούς φοιτητές εκείνης της εποχής με σκοπό την κατανόηση της σημαντικότητας του οξυγόνου στο σώμα: Ζητούσαν από τους φοιτητές να κρατήσουν την αναπνοή τους για όσο μπορούν 1) μετά από μια μικρή εισπνοή, 2) μετά από μια μέγιστη εισπνοή, 3) μετά από υπεραερισμό για 2 λεπτά, 4) μετά από τρεις βαθιές εισπνοές από φιάλη οξυγόνου και 5) μετά από υπεραερισμό και τρεις επακόλουθες βαθιές εισπνοές από φιάλη οξυγόνου. Από αυτό το απλό πείραμα γινόταν φανερό ότι, όσον αφορά τον μέγιστο χρόνο άπνοιας, $5 > 4 > 3 > 2 > 1$. Φαίνεται λοιπόν ότι το μέγεθος του πνεύμονα, ο υπεραερισμός αμέσως πριν την άπνοια και οι πνευμονικές αποθήκες οξυγόνου παίζουν μεγάλο ρόλο στον μέγιστο χρόνο άπνοιας. Ο μεγαλύτερος όγκος πνευμόνων αυξάνει τον χρόνο άπνοιας καθώς είναι αυξημένος ο όγκος οξυγόνου μέσα στον πνεύμονα (μεγαλύτερη αποθήκη οξυγόνου) καθυστερώντας την πτώση του κορεσμού οξυγόνου του αρτηριακού αίματος. Με την εισπνοή καθαρού οξυγόνου, η περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο δεν περιορίζει τον χρόνο άπνοιας καθώς ο κορεσμός οξυγόνου δεν πέφτει κάτω από 100% καθ' όλη τη διάρκεια της άπνοιας. Ο υπεραερισμός πριν την άπνοια οδηγεί στη μείωση των αποθηκών διοξειδίου του άνθρακα, του οποίου η αυξημένη συγκέντρωση στο αίμα αποτελεί σημαντικό διεγέρτη της έναρξης των ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων.

Σε αυτή τη συζήτηση θα χρησιμοποιηθεί το μοντέλο των δύο φάσεων της άπνοιας που βασίζεται στην έναρξη των ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων. Επίσης, είναι απαραίτητος ο διαχωρισμός

μεταξύ προπονημένων αθλητών άπνοιας και απροπόνητων (ή χωρίς εμπειρία στην άπνοια) καθώς οι παράγοντες που επηρεάζουν τον χρόνο άπνοιας διαφέρουν μεταξύ αυτών των δύο πληθυσμών. Σε γενικές γραμμές οι απροπόνητοι στην άπνοια διακόπτουν την άπνοια με την έναρξη των ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων (δηλαδή το σημείο του φυσιολογικού τερματισμού της άπνοιας). Από την άλλη, οι αθλητές άπνοιας μπορούν να ξεπεράσουν το σημείο φυσιολογικού τερματισμού άπνοιας και να τερματίσουν την άπνοια μετά από ~75 ακούσιες αναπνευστικές κινήσεις αυξανόμενης έντασης και συχνότητας (Bain et al., 2018). Η διαφορά αυτή μεταξύ αθλητών και μη αθλητών άπνοιας δείχνει ότι ο τερματισμός άπνοιας στα άτομα χωρίς εμπειρία στην άπνοια καθορίζεται κυρίως από ψυχολογικούς παράγοντες και ότι οι αθλητές άπνοιας, λόγω αυξημένου ψυχικού σθένους, έχουν την ικανότητα να καταστείλουν την έντονη επιθυμία για διακοπή της άπνοιας. Μάλιστα, στους αθλητές άπνοιας υψηλού επιπέδου ο φυσιολογικός παράγοντας που περιορίζει τον μέγιστο χρόνο άπνοιας είναι ένα κρίσιμο επίπεδο υποξαιμίας (κορεσμός οξυγόνου ~50%) πριν την απώλεια των αισθήσεων (Bain et al., 2016, 2017a, 2018; Willie et al., 2015). Πράγματι, απώλεια των αισθήσεων έχει παρατηρηθεί σε μεγάλο βαθμό τα τελευταία 10 χρόνια σε διαγωνισμούς άπνοιας, γεγονός το οποίο έρχεται σε αντίθεση με την αναφορά του Parkes (2006) ότι η άπνοια μέχρι το σημείο απώλειας των αισθήσεων αποτελεί έναν μύθο. Μάλιστα, σε μια πρόσφατη μελέτη, αναφέρεται ότι δυο απροπόνητοι στην άπνοια δοκιμαζόμενοι έχασαν τις

αισθήσεις τους λόγω μειωμένης εγκεφαλικής οξυγόνωσης, η οποία είχε εκτιμηθεί με τη μέθοδο NIRS (Bouten, Bourgois, & Boone, 2020). Καθώς ο κύριος φυσιολογικός παράγοντας που οδηγεί στον τερματισμό της άπνοιας στους προπονημένους αθλητές άπνοιας είναι ένα κρίσιμο επίπεδο υποξαιμίας, η εισπνοή 100% οξυγόνου πριν την άπνοια θα οδηγήσει σε παράταση στον τερματισμό άπνοιας έως και > 20 λεπτά (Bain et al., 2017b). Ο τερματισμός της άπνοιας σε αυτή την περίπτωση οφείλεται στην έντονη δυσφορία των αναπνευστικών μυών λόγω των έντονων ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων και στην αναμενόμενη σύμπτυξη των πνευμόνων, λόγω της ανισότιμης ανταλλαγής αερίων (Bain et al., 2018). Εδώ αξίζει να αναφερθεί για δεύτερη φορά η αξιοθαύμαστη προσπάθεια του κατόχου του παγκόσμιου ρεκόρ Guinness (24 min και 3 s) στο χρόνο άπνοιας με υπεροξία, καθώς μετά τον τερματισμό της άπνοιας ακολούθησε μια βαθιά εισπνοή, γεγονός το οποίο δείχνει ότι ο όγκος των πνευμόνων είχε μειωθεί αρκετά. Μάλιστα οι Bain και συνεργάτες (2018) αναφέρουν στην ανασκόπησή τους ότι ο θεωρητικός μέγιστος χρόνος υπεροξικής άπνοιας στους προπονημένους μπορεί να εκτιμηθεί διαιρώντας τη ζωτική χωρητικότητα με τον όγκο του οξυγόνου που έχει καταναλωθεί (VC/VO_2). Από την άλλη, ο μέγιστος χρόνος υπεροξικής άπνοιας στους απροπόνητους καθορίζεται από τους ίδιους παράγοντες με αυτούς της νορμοξικής άπνοιας (ωστόσο με μικρότερη συνεισφορά των χημειοϋποδοχέων).

Η θεωρία των Bain και συνεργατών (2018) σχετικά με το κρίσιμο επίπεδο υποξαιμίας ως ο κύριος παράγοντας

που καθορίζει το μέγιστο χρόνο άπνοιας έρχεται σε αντίθεση με τα συμπεράσματα του Parkes (2006). Ο Parkes υποστηρίζει ότι δεν υπάρχει κάποιο «κατώφλι μερικής πίεσης» που καθορίζει το μέγιστο χρόνο άπνοιας. Το πρώτο επιχείρημα του Parkes (2006) κατά της «υπόθεσης του κατωφλιού» βασίζεται στα ευρήματα της μελέτης του Fowler (1954). Ο Fowler εξέτασε την επίδραση 6 - 8 εισπνοών ενός μίγματος αέρα με 8.2% O_2 και 7.5% CO_2 αμέσως πριν από τρεις (συνεχόμενες) άπνοιας. Τα αξιοσημείωτα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι δοκιμαζόμενοι μπορούσαν να επαναλάβουν άπνοια 20 δευτερολέπτων χωρίς αποκατάσταση των αερίων αίματος. Θα πρέπει να αναφερθεί, ωστόσο, ότι στη μελέτη του Fowler (1954) συμμετείχαν επτά δοκιμαζόμενοι χωρίς καμία εμπειρία στην άπνοια ενώ οι Bain και συνεργάτες (2018) αναφέρουν ότι το κρίσιμο επίπεδο («κατώφλι» σύμφωνα με τον Parkes (2006)) υποξαιμίας καθορίζει το χρόνο άπνοιας μόνο σε καλά προπονημένους αθλητές άπνοιας. Το δεύτερο επιχείρημα του Parkes (2006) βασίζεται το γεγονός ότι η άπνοια είναι μια εθελούσια δραστηριότητα και η εκτέλεσή της απαιτεί τη συστολή του διαφράγματος, καθώς δεν είναι απαραίτητο να κλείσει η γλωττίδα για να κρατήσει κάποιος την αναπνοή του. Βασιζόμενος στα ευρήματα των Noble και συνεργατών (1970, 1971), οι οποίοι παρατήρησαν διπλασιασμό στο χρόνο άπνοιας (και μείωση στην αίσθηση αναπνευστικής δυσφορίας) μέσω παράλυσης του διαφράγματος, ο Parkes (2006) υποστηρίζει ότι οι μυϊκοί κεντρομόλοι μεταβολοαισθητήρες τύπου III και IV του διαφράγματος καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό το χρόνο άπνοιας. Αν

και ελκυστική, η θεωρία αυτή απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση καθώς τόσο η ισομετρική συστολή του διαφράγματος κατά την άπνοια όσο και η συμμετοχή των κεντρομόλων μεταβολοαισθητήρων του διαφράγματος στον τερματισμό της άπνοιας δεν έχουν επιβεβαιωθεί.

Καθώς η καταδυτική απόκριση αποτελεί έναν μηχανισμό διατήρησης οξυγόνου, θα ήταν λογικό να θεωρηθεί ότι μια πιο έντονη καταδυτική απόκριση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του μέγιστου χρόνου άπνοιας. Η περιγραφή μιας εντονότερης καταδυτικής απόκρισης στους προπονημένους αθλητές άπνοιας, συγκριτικά με τα άτομα χωρίς εμπειρία στην άπνοια, είναι δύσκολη λόγω του γεγονότος ότι η βραδυκαρδία και το επίπεδο της αγγειοσυστολής εξαρτώνται από τον χρόνο της άπνοιας (Bain et al., 2018). Παρόλα αυτά, μελέτες στις οποίες συγκρίθηκε η απόκριση της βραδυκαρδίας πριν και μετά από προπόνηση άπνοιας (Engan, Richardson, Sundstrom, Beekvelt & Schagatay, 2013) όπως και μελέτες στις οποίες συγκρίθηκε η απόκριση βραδυκαρδίας μεταξύ προπονημένων αθλητών άπνοιας και ατόμων χωρίς εμπειρία στην άπνοια (Elia et al., 2021a), έχουν δείξει ότι η βραδυκαρδία παρατηρείται νωρίτερα στους προπονημένους σε σχέση με τα άτομα χωρίς εμπειρία στην άπνοια.

Η έναρξη των ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων καθορίζεται από τη διέγερση των χημειοϋποδοχέων με την αυξημένη μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα να αποτελεί τον κύριο διεγέρτη (Breskovic et al., 2012; Feiner, Bickler & Severinghaus, 1995). Πράγματι, οι Hoiland και συνεργάτες (2017)

παρατήρησαν μια καθυστέρηση κατά ~32 δευτερόλεπτα στην έναρξη των ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων σε προπονημένους δύτες με τη χορήγηση εσμολόλης (καρδιοεκλεκτικός αποκλειστής των β1 υποδοχέων). Η εσμολόλη οδηγεί σε ινοτροπική (σε μεγαλύτερο βαθμό) και χρονοτροπική (σε μικρότερο βαθμό) μείωση της καρδιακής παροχής, με αποτέλεσμα να καθυστερήσει ο αποκορεσμός του αρτηριακού οξυγόνου και η σχετική παραγωγή του διοξειδίου του άνθρακα (λόγω του μειωμένου καρδιακού έργου) (Hoiland et al., 2017). Σύμφωνα με τον Ferretti (2001), οι μερικές πιέσεις των αερίων στο αρτηριακό αίμα στο τέλος της άπνοιας σε άτομα χωρίς εμπειρία στην άπνοια ισοδυναμούν με τις τιμές των μερικών πιέσεων των αερίων στο αρτηριακό αίμα που οδηγούν σε αύξηση του πνευμονικού αερισμού κατά 7 φορές. Από την άλλη, στους προπονημένους αθλητές άπνοιας, οι μερικές πιέσεις των αερίων στο αρτηριακό αίμα στο τέλος της άπνοιας ισοδυναμούν με τις τιμές των μερικών πιέσεων των αερίων στο αρτηριακό αίμα που οδηγούν σε αύξηση του πνευμονικού αερισμού κατά 10 φορές. Το γεγονός αυτό οδήγησε τον Ferretti στην ανάπτυξη της υπόθεσης ότι οι προπονημένοι αθλητές άπνοιας εμφανίζουν μειωμένη αναπνευστική απόκριση στην υποξία, στην υπερκαπνία ή στο συνδυασμό τους. Έχει βρεθεί ότι οι προπονημένοι αθλητές στην άπνοια, σε σχέση με άτομα χωρίς εμπειρία στην άπνοια, εμφανίζουν μειωμένη αναπνευστική απόκριση (όπως εκτιμάται από τον μειωμένο πνευμονικό αερισμό) σε διάφορα επίπεδα αρτηριακής μερικής πίεσης διοξειδίου του άνθρακα (Grassi et al., 1994) δείχνοντας έτσι ότι

παρουσιάζουν απευαισθητοποίηση στο διοξείδιο του άνθρακα (Lambertsen, 1960). Ωστόσο, μειωμένη αναπνευστική απόκριση στην υπερκαπνία δε σημαίνει απαραίτητα ότι υπάρχει απευαισθητοποίηση των χημειούποδοχέων στο διοξείδιο του άνθρακα κατά την άπνοια. Μάλιστα, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι στους προπονημένους αθλητές άπνοιας δεν παρατηρείται απευαισθητοποίηση των χημειούποδοχέων στην υπερκαπνία (Breskovic, Ivancev, Banic, Jordan & Dujic, 2010; Dujic et al., 2008). Σύμφωνα με τους Bain και συνεργάτες (2018), οι διαφορές αυτές οφείλονται στη πειραματική δυσκολία διαχωρισμού μεταξύ της βελτίωσης της αντιλαμβανόμενης ανοχής στην υπερκαπνία και μιας φυσιολογικής αλλαγής στο αντανακλαστικό των χημειούποδοχέων. Πράγματι, το πρώτο (αυξημένη ψυχολογική ανοχή) φαίνεται να παρατηρείται στους προπονημένους αθλητές άπνοιας καθώς αυτοί μπορούν να συνεχίσουν την άπνοια παρά την έναρξη των ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων (η οποία καθορίζεται από τα επίπεδα του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως). Αντιθέτως, το δεύτερο (κάποια φυσιολογική αλλαγή στο αντανακλαστικό των χημειούποδοχέων) απαιτεί την εξέταση του αριθμού και της λειτουργίας συγκεκριμένων (και άγνωστων προς το παρόν) υποδοχέων καθώς ο όρος «απυαισθητοποίηση» στη φυσιολογία αναφέρεται στο μειωμένο αριθμό ή στη μειωμένη δραστηριότητα κάποιων υποδοχέων στο αντανακλαστικό τόξο των χημειούποδοχέων (λόγω παρατεταμένης έκθεσης στο ερέθισμα,

π.χ. υψηλό P_aCO_2), κάτι το οποίο δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Αξίζει να αναφερθεί το φαινόμενο της λεγόμενης «αύξησης της άπνοιας», όπως ονόμασαν οι Heath και Irwin το 1968 (breath-hold increase, Heath & Irwin, 1968), ή αλλιώς «προπόνηση άπνοιας σύντομης διάρκειας» (Schagatay et al., 1999). Ουσιαστικά, το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίζεται από αύξηση στο μέγιστο χρόνο άπνοιας με επαναλαμβανόμενες άπνοιας. Αρχικά εικαζόταν ότι η αύξηση στο μέγιστο χρόνο άπνοιας, μετά από μερικές προσπάθειες μέγιστης άπνοιας, οφείλεται i) στο γεγονός ότι οι ακόλουθες άπνοιας πραγματοποιούνται με μεγαλύτερους πνεύμονες (μεγαλύτερη αποθήκη οξυγόνου) ii) στο γεγονός ότι ο υπεραερισμός στα διαλείμματα ανάμεσα από τις άπνοιας οδηγεί σε μείωση των σωματικών αποθηκών διοξειδίου του άνθρακα και iii) στο γεγονός ότι η άπνοια και η μέγιστη εισπνοή οδηγούν σε διάνοιξη μερικών ατελεκτατικών περιοχών στους πνεύμονες με αποτέλεσμα να αυξηθεί η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα. Οι Heath και Irwin (1968), ελέγχοντας αυτούς τους παράγοντες, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αύξηση στον μέγιστο χρόνο άπνοιας δεν οφείλεται σε αυτούς αλλά στην εξοικείωση στο αυξημένο στρες της άπνοιας. Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η παράταση στον μέγιστο χρόνο άπνοιας με επαναλαμβανόμενες άπνοιας οφείλεται εν μέρει στη συστολή του σπλήνα (Elia et al., 2021a, 2021b; Schagatay et al., 2001). Λόγω της αύξησης της διάρκειας άπνοιας με επαναλαμβανόμενες άπνοιας, στις μελέτες που συμμετέχουν υψηλού επιπέδου

αθλητές άπνοιας, το ζέσταμα είναι συνήθως καθορισμένο και αποτελείται από μια άπνοια στη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα με διάρκεια μέχρι 7 ακούσιες αναπνευστικές κινήσεις και από μια άπνοια στη συνολική πνευμονική χωρητικότητα με διάρκεια μέχρι 10 ακούσιες αναπνευστικές κινήσεις, χωρισμένες από ένα δίλεπτο διάλειμμα (Bain et al., 2015, 2016; Hoiland et al., 2017). Επιπροσθέτως, όσον αφορά το μέγεθος του σπλήνα, αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους τα οποία δείχνουν μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος του σπλήνα και το μέγιστο χρόνο άπνοιας (Elia et al., 2021b; Pardo et al., 2018).

Υπάρχουν επιπλέον παράγοντες (όπως ψυχολογικοί, διατροφικοί και παράγοντες που σχετίζονται με την προπόνηση) που επηρεάζουν το μέγιστο χρόνο άπνοιας, για τους οποίους ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στην ανασκόπηση του Bain και συνεργατών (2018).

2.6. Άπνοια και φύλο

Παρά τη σημαντική διαφορά στα ρεκόρ του μέγιστου χρόνου άπνοιας μεταξύ ανδρών (11:35) και γυναικών (9:02) (Elia et al., 2021b), οι μελέτες που εξέτασαν την επίδραση του φύλου στο μέγιστο χρόνο άπνοιας βρήκαν ότι το φύλο δεν παίζει ρόλο στον μέγιστο χρόνο άπνοιας τόσο σε άτομα χωρίς εμπειρία στην άπνοια (Cherouveim, Botonis, Koskolou & Geladas, 2013; Jay & White, 2006; Schagatay & Holm, 1995) όσο και σε προπονημένους αθλητές άπνοιας (Magnani et al., 2018). Όσον αφορά την επίδραση του φύλου στην καρδιαγγειακή απόκριση κατά την άπνοια, ωστόσο, τα δεδομένα δεν είναι

ξεκάθαρα. Οι Cherouveim και συνεργάτες (2013) παρατήρησαν μια πιο έντονη περιφερική αγγειοσυστολή και μια (συνακόλουθη) μεγαλύτερη μείωση της καρδιακής παροχής στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, ενώ το μέγεθος της βραδυκαρδίας και η αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοια στα δύο φύλα. Οι Cherouveim και συνεργάτες (2013) υπέθεσαν ότι οι αιμοδυναμικές αυτές διαφορές οφείλονται στη διαφορετική λειτουργία του συμπαθητικού συστήματος στους άνδρες και στις γυναίκες. Από την άλλη, οι Magnani και συνεργάτες (2018) παρατήρησαν μια πιο έντονη και ταχύτερη πτώση της καρδιακής παροχής στις γυναίκες, συγκριτικά με τους άνδρες, οφειλόμενη στη μεγαλύτερη πτώση του όγκου παλμού, καθώς το μέγεθος της βραδυκαρδίας ήταν παρόμοιο στα δύο φύλα. Σύμφωνα με τους Magnani και συνεργάτες (2018), οι αντίθετες αυτές παρατηρήσεις απαιτούν περαιτέρω μελέτη για να εξηγηθούν καθώς είναι κοινώς αποδεκτό ότι στις γυναίκες, η συμπαθητική-επινεφριδιακή ενεργοποίηση είναι μειωμένη ή η συμπαθητική – επινεφριδιακή αναχαίτηση είναι αυξημένη (Evans, Ziegler, Patwardhan, Ott, Kim, Leonelli, & Knapp, 2001; Frey & Hoffler, 1988).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

Μεθοδολογία

Στο κεφάλαιο αυτό αναφέρονται αρχικά τα κριτήρια επιλογής του δείγματος για την παρούσα μελέτη, όπως και οι τρόποι εύρεσής του. Στη συνέχεια περιγράφονται λεπτομερώς τα όργανα, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τις μετρήσεις, όπως και οι μέθοδοι με τις οποίες μετράνε. Ακολουθεί η περιγραφή του πειραματικού πρωτοκόλλου στην οποία αναφέρεται διεξοδικά η χρονολογική σειρά όλων των μετρήσεων. Τέλος, περιγράφεται η στατιστική ανάλυση που χρησιμοποιήθηκε, τα αποτελέσματα της οποίας έκριναν αν τα δεδομένα ήταν σε θέση να προχωρήσουν στην εκτίμηση του δείκτη κληρονομησιμότητας (h^2).

3.1. Δείγμα

3.1.1. Δίδυμοι

Σαράντα δίδυμοι άνδρες (10 ζευγάρια MZ διδύμων και 10 ζευγάρια ΔZ διδύμων) ηλικίας 18 - 33 ετών (24.6 ± 5.3 ετών και 24.7 ± 4.4 ετών, αντίστοιχα) αποτέλεσαν το δείγμα της παρούσας μελέτης. Όλοι οι δοκιμαζόμενοι ήταν υγιείς εκτός από έναν (MZ) που είχε διαβήτη τύπου I. Εννέα δοκιμαζόμενοι ήταν καπνιστές (3 MZ και 6 ΔZ). Ένα ζευγάρι μονοζυγωτικών αδελφών ήταν ενεργοί και έμπειροι ψαροντουφεκάδες και ένα ζευγάρι διζυγωτικών αδελφών ανέφεραν ότι έχουν εμπειρία στην ελεύθερη κατάδυση. Οι υπόλοιποι δοκιμαζόμενοι δεν είχαν εμπειρία σε απνεϊκές δραστηριότητες.

3.1.2. Εξασφάλιση ομοιογένειας

Η εκτίμηση του δείκτη κληρονομησιμότητας (h^2), μέσω της χρήσης του κλασικού μοντέλου των

διδύμων, προϋποθέτει ότι οι περιβαλλοντικές επιδράσεις στους MZ και στους ΔZ διδύμους είναι συγκρίσιμες. Για την εξασφάλιση επαρκούς ομοιογένειας ζητήθηκε από τους δοκιμαζόμενους να απαντήσουν σε ένα λεπτομερές ερωτηματολόγιο σχετικά με το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας, του τρόπου ζωής, του ιστορικού συμμετοχής τους σε αθλητικές δραστηριότητες και της προπόνησής τους (Baecke, Burema, & Frijtes, 1984). Στο ερωτηματολόγιο προστέθηκε μια ερώτηση σχετικά με την εμπειρία τους σε απνεϊκές δραστηριότητες.

3.1.3. Προσδιορισμός ζυγωτίας

Η ζυγωτία (ο βαθμός ομοιότητας στο γονιδίωμα των διδύμων) εκτιμήθηκε μέσω της απλής παρατήρησης των σχετικών μορφολογικών χαρακτηριστικών και μέσω της συμπλήρωσης ενός ερωτηματολογίου σχετικά με τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά και την προσωπική τους εκτίμηση για την μεταξύ τους ομοιότητα (Kasriel & Eaves, 1976; Missitzi et al., 2004, 2008, 2018; Ooki, Yamada, Asaka, & Hayakawa, 1990).

3.1.4. Εύρεση διδύμων

Η πρώτη προσέγγιση για την εύρεση των διδύμων ήταν η τοποθέτηση έντυπων αγγελιών σε πίνακες ανακοινώσεων/αγγελιών και σε τοίχους κοινόχρηστων χώρων της Σχολής Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του ΕΚΠΑ, του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, και της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ. Επιπλέον, η ίδια αγγελία δημοσιεύθηκε σε ψηφιακή μορφή σε ιστοσελίδες κοινωνικής δικτύωσης (Facebook, Instagram & Twitter) από τον ερευνητή και από συναδέλφους

μεταπτυχιακούς φοιτητές του Εργαστηρίου Εργοφυσιολογίας. Η δεύτερη προσέγγιση ήταν η προφορική ανακοίνωση της μελέτης σε μαθήματα του αμφιθεάτρου της ΣΕΦΑΑ μετά από επικοινωνία με τους διδάσκοντες καθηγητές.

Αφού οι υποψήφιοι δοκιμαζόμενοι ενημερώθηκαν προφορικά και γραπτώς για τον σκοπό της μελέτης, την πειραματική διαδικασία και τους πιθανούς κινδύνους που ενέχει, συμμετείχαν στη μελέτη μετά από ενυπόγραφη συναίνεσή τους.

3.2. Πειραματική διαδικασία

Απαιτήθηκε μία επίσκεψη από τους δοκιμαζόμενους στο εργαστήριο. Ζητήθηκε από τους δοκιμαζόμενους να μην καταναλώσουν αλκοόλ το προηγούμενο βράδι και το πρωί της ημέρας του πειράματος να απέχουν από την κατανάλωση καφεΐνης. Η επίσκεψη περιελάμβανε: 1) την γραπτή και προφορική ενημέρωση σχετικά με την πειραματική διαδικασία και το σκοπό της μελέτης, 2) την απάντηση ερωτηματολογίων σχετικά με το ιστορικό υγείας τους, το επίπεδο της φυσικής τους κατάστασης και τον βαθμό αντιλαμβανόμενης ομοιότητάς τους με τον δίδυμο αδελφό τους, 3) τις σωματομετρήσεις και τον προσδιορισμό της VC και 4) την εκτέλεση πέντε επαναλαμβανόμενων απνοιών.

3.3. Όργανα και μέθοδοι μέτρησης

3.3.1. Σωματομετρήσεις

Το σωματικό βάρος των δοκιμαζόμενων μετρήθηκε χωρίς υποδήματα και με ελάχιστη ένδυση σε ζυγαριά ακρίβειας 100 gr (Balance salus, Milano) και το ύψος προσδιορίστηκε χωρίς υποδήματα μέσω ενός υψομετρικού μηχανισμού που διαθέτει η ζυγαριά.

3.3.2. Σπироμέτρηση

Η ζωτική χωρητικότητα (VC) των δοκιμαζόμενων μετρήθηκε μέσω ανοιχτού κυκλώματος σπιομέτρησης (MedGraphics CPX/ Ultima, USA). Η βαθμονόμηση του σπιομέτρου έγινε αρχικά με μηδενική ροή και στη συνέχεια με εισροή 5x3 l και εκροή 5x3 l ατμοσφαιρικού αέρα εναλλάξ μέσω χειροκίνητης αντλίας 3 l (Calibration Syringe, MedGraphics, USA). Στη συνέχεια, οι δοκιμαζόμενοι κάθισαν σε καρέκλα και αφού εφαρμόστηκε το επιστόμιο (συνδεδεμένο με το σπιομέτρο) και ρινοπίεστρο, τους ζητήθηκε να αναπνέουν ήρεμα με σκοπό την εξοικείωσή τους με το περιβάλλον, τη θέση του σώματος και το τοποθετημένο (στο στόμα τους) επιστόμιο. Ζητήθηκε από τον δοκιμαζόμενο να υποδείξει με τον αντίχειρα ότι είναι άνετος και έτοιμος για την εκτέλεση της διαδικασίας μέτρησης της VC.

Η δοκιμασία περιελάμβανε δυο ή τρεις προσπάθειες. Αρχικά, καταγράφηκαν οι πνευμονικοί όγκοι 4-5 ήρεμων αναπνοών και στο τέλος της τελευταίας ήρεμης εκπνοής δόθηκε η οδηγία να εκτελέσουν μια μέγιστη εισπνοή και αμέσως μετά μια μέγιστη εκπνοή έως ότου εξέλθει όλος ο αέρας (που ήταν δυνατόν) από τους πνεύμονες με τη βοήθεια της συστολής των κοιλιακών μυών. Ακολούθως, τους ζητήθηκε να αναπνέουν φυσιολογικά. Το διάλειμμα μεταξύ των προσπαθειών ήταν τουλάχιστον ένα λεπτό. Όταν η διαφορά μεταξύ των δύο προσπαθειών ήταν κάτω από 5%, ως τιμή VC λήφθηκε η μέγιστη προσπάθεια. Στις περιπτώσεις που οι διαφορές μεταξύ των προσπαθειών ήταν μεγαλύτερες, ακολούθησε τρίτη και τέταρτη

προσπάθεια μέχρι να ληφθούν δύο συνεχόμενες τιμές με μικρότερες διαφορές (Enright, 2003).

Αφού εκτιμήθηκε η VC κάθε διδύμου, υπολογίστηκε το 80% αυτής και αυτή ήταν η ποσότητα αέρα που θα εισέπνεε ο κάθε δοκιμαζόμενος κατά την εκτέλεση της άπνοιας. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιήθηκε για να ελεγχθεί ο πνευμονικός όγκος καθώς ασκεί σημαντική επιρροή στον χρόνο άπνοιας και στις καρδιαγγειακές αποκρίσεις της άπνοιας. Κατά το πείραμα, οι άπνοιες πραγματοποιήθηκαν σε όλους τους δοκιμαζόμενους με όγκο πνευμόνων στο 80% των ατομικών τους VC.

3.3.3. Καρδιαγγειακές αποκρίσεις

Οι καρδιαγγειακές αποκρίσεις (ΣΥΣΠ, ΔΙΑΠ, ΜΑΠ, ΚΣ, ΟΠ, ΣΠΑ, ΚΠ), η βάση της καταδυτικής απόκρισης, μετρήθηκαν συνεχόμενα καθ' όλη τη διάρκεια του πειραματικού πρωτοκόλλου με τη χρήση ενός φωτοπληθυσμογράφου (Finapres Nova Plus, Netherlands). Ο φωτοπληθυσμογράφος Finometer (Εικόνα 3.1.) είναι μια συσκευή που παρακολουθεί μη επεμβατικά τις αιμοδυναμικές αποκρίσεις του καρδιαγγειακού συστήματος με βάση την αρτηριακή πίεση του δακτύλου. Εκτός από τη βασική μονάδα (Finometer) που περιέχει την οθόνη αφής, το Finometer περιλαμβάνει δύο συστήματα αισθητήρων τα οποία συνδέονται με τον υπό εξέταση δοκιμαζόμενο, την περιδακτυλίδα και το υδροστατικό σύστημα αίσθησης του ύψους.



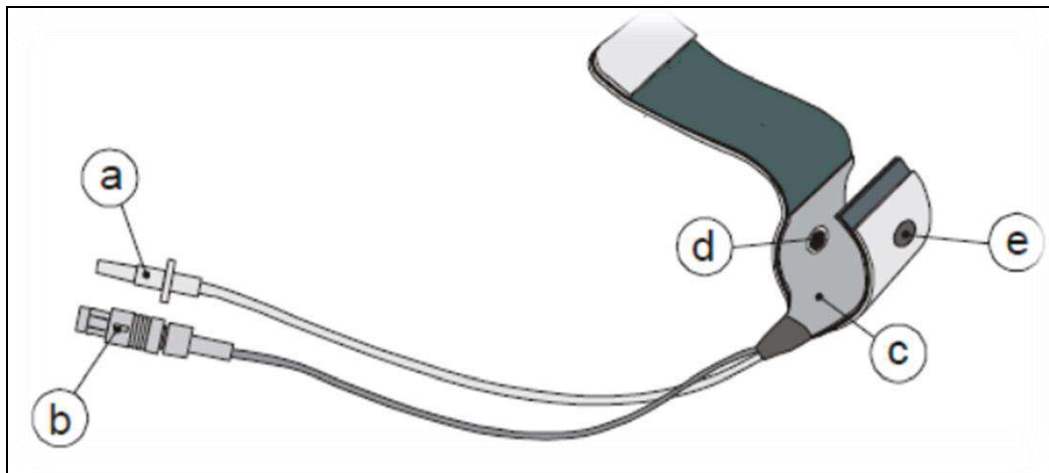
Εικόνα 3.1. Finapres Novaplus

Επιπλέον, το Finometer διαθέτει μια περιχειρίδα για τον βραχίονα που χρησιμοποιείται για λόγους βαθμονόμησης.

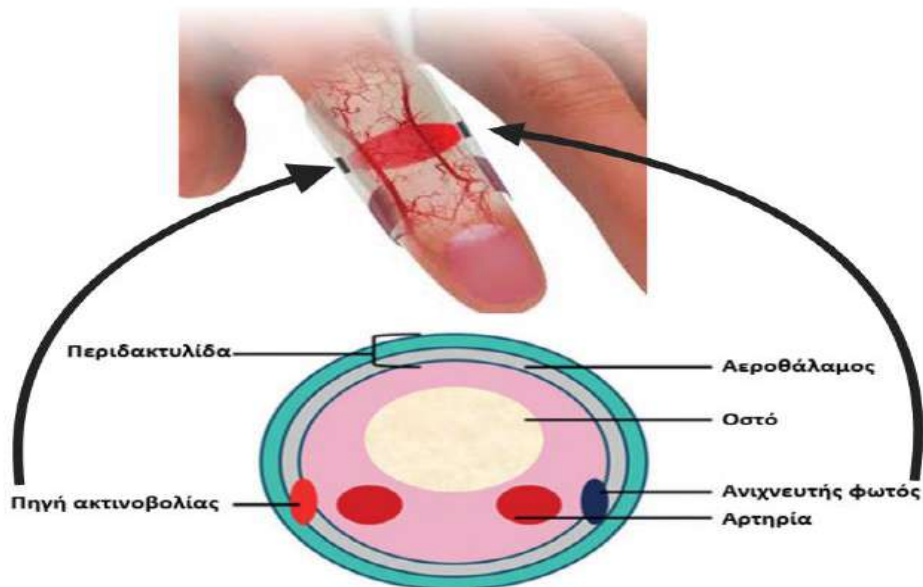
Η περιδακτυλίδα τυλίγεται γύρω από το μεσαίο δάχτυλο του αριστερού χεριού του δοκιμαζόμενου και συνδέεται με μια ειδική συσκευή (Nanocore) που τοποθετείται στον καρπό του ίδιου χεριού

Τα συστατικά της περιδακτυλίδας φαίνονται στην Εικόνα 3.2. και στην Εικόνα 3.3. απεικονίζεται η εγκάρσια επιφάνεια του δακτύλου και των συστατικών της εφαρμοσμένης περιδακτυλίδας. Η παρακολούθηση των καρδιαγγειακών παραμέτρων βασίζονται στη λειτουργία της περιδακτυλίδας. Με κάθε συστολή της καρδιάς, προωθείται αίμα από την καρδιά στην αορτή και από την αορτή στις αρτηρίες. Η σύντομη προώθηση αυτή προκαλεί μια μικρή διόγκωση των αγγείων της αρτηριακής πλευράς της συστηματικής κυκλοφορίας λόγω της απότομης αύξησης της υδροστατικής πίεσης.

Το σύστημα του φωτοπληθυσμογράφου της περιδακτυλίδας έχει την ικανότητα να ανιχνεύει τις αυξομειώσεις στη διάμετρο των αρτηριών του δακτύλου και, μέσω ενός συστήματος ανατροφοδότησης, στέλνει σήματα στη συσκευή που βρίσκεται στον καρπό, αυτή η οποία στη συνέχεια αυξάνει ή μειώνει την πίεση στον αεροθάλαμο με σκοπό τη διατήρηση της διαμέτρου των αρτηριών (μέθοδος Volume-clamp). Ουσιαστικά, η συσκευή υπολογίζει την πίεση που υπάρχει μέσα στον αεροθάλαμο καθώς οι αλλαγές σε



Εικόνα 3.2. Η περιδακτυλίδα : a) Ο σωλήνας που τροφοδοτεί τον c) ενσωματωμένο θάλαμο με αέρα. b) Σύνδεση καλωδίου σήματος της περιδακτυλίδας με τη συσκευή καρπού, d) ο ανιχνευτής φωτός και e) η πηγή υπέρυθρης ακτινοβολίας



Εικόνα 3.3. Φωτοπληθυσμογραφία με τη χρήση περιδακτυλίδας.

αυτή την πίεση αντιπροσωπεύουν τις αλλαγές στην πίεση των αρτηριών μέσα στο δάχτυλο.

Πριν από κάθε δοκιμασία, πρέπει να βαθμονομείται κατάλληλα ο φωτοπληθυσμογράφος πάνω στον δοκιμαζόμενο ο οποίος στα πλαίσια της παρούσας μελέτης βρίσκονταν σε πρηνή κατάκλιση πάνω σε εξεταστικό κρεβάτι. Αρχικά, ο αισθητήρας διόρθωσης της υψομετρικής διαφοράς

μεταξύ του επιπέδου του δακτύλου και της καρδιάς βαθμονομείται με μηδενική απόσταση (zeroing). Η αρχική βαθμονόμηση της περιδακτυλίδας απαιτεί την ταυτόχρονη εφαρμογή της περιχειρίδας στο ίδιο χέρι. Η περιχειρίδα με εντολή από το Finometer (Bracal) αυξάνει την πίεση του ενσωματωμένου αεροθαλάμου πάνω από την συστολική πίεση, με σκοπό την απόφραξη της αιματικής

ροής στο χέρι αυτό και κατ' επέκταση στο δάχτυλο με την περιδακτυλίδα. Με τη μείωση της πίεσης της περιχειρίδας, διακόπτεται η απόφραξη και επανέρχεται η κυκλοφορία. Η επαναφορά της κυκλοφορίας οδηγεί σε αύξηση της διαμέτρου των αρτηριών του δαχτύλου και αυτό ανιχνεύεται από τον φωτοπληθυσμογράφο της περιδακτυλίδας. Με την αύξηση της διαμέτρου των αρτηριών του δαχτύλου μειώνονται οι ακτίνες φωτός που φτάνουν στον ανιχνευτή φωτός. Η πίεση που πρέπει να ασκήσει ο αεροθάλαμος στο δάχτυλο εκείνη τη στιγμή (της επαναφοράς της αιματικής ροής) για να διατηρηθεί η διάμετρος των αρτηριών σταθερή αντιπροσωπεύει τη συστολική πίεση. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε μια ακόμη φορά αυτόματα από το Finometer και υπολογίζονταν οι μέσοι όροι των πιέσεων αυτών [re(constructed)SYS και reDIA] για την εκτίμηση των μεταβολών των πιέσεων στην αρτηρία του βραχίονα.

3.3.4. Κορεσμός του αρτηριακού αίματος με οξυγόνο

Για την συνεχή καταγραφή του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο ($\%S_aO_2$) χρησιμοποιήθηκε παλμικό οξύμετρο (NELLCOR Symphony N3000, USA) το οποίο ήταν τοποθετημένο στον δείκτη του δεξιού χεριού του δοκιμαζόμενου κατά τη διάρκεια του πειραματικού πρωτοκόλλου.

Το παλμικό οξύμετρο βασίζεται σε δυο αρχές: 1) Η οξυαιμοσφαιρίνη και η δεοξυαιμοσφαιρίνη διαφέρουν ως προς την ικανότητά τους να απορροφούν το κόκκινο και το υπέρυθρο φως και 2) ο όγκος του αρτηριακού αίματος σε έναν ιστό (και κατ' επέκταση η απορρόφηση φωτός

από το αίμα σ' εκείνο το σημείο) μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του καρδιακού παλμού. Το παλμικό οξύμετρο εκτιμά τον $\%S_aO_2$ περνώντας κόκκινο και υπέρυθρο φως μέσα από ένα δίκτυο αρτηριών και μετρώντας τις μεταβολές στην απορρόφηση φωτός κατά τη διάρκεια του καρδιακού παλμού.

Καθώς η οξυαιμοσφαιρίνη και η δεοξυαιμοσφαιρίνη διαφέρουν ως προς την ικανότητα απορρόφησης φωτός, η ποσότητα του κόκκινου και του υπέρυθρου φωτός που απορροφάει το αίμα σχετίζεται με τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο. Για την ανίχνευση του $\%S_aO_2$ της αρτηριακής αιμοσφαιρίνης, το οξύμετρο χρησιμοποιεί την παλμική φύση της αρτηριακής ροής. Κατά τη συστολή, εισέρχεται αρτηριακό αίμα στο αγγειακό σύστημα με αποτέλεσμα να αυξηθεί ο όγκος αίματος και η απορρόφηση φωτός. Κατά τη διαστολή, ο όγκος αίματος και η απορρόφηση φωτός φτάνουν την μικρότερη τιμή τους. Το οξύμετρο βασίζεται στη μέτρηση του $\%S_aO_2$ στη διαφορά μεταξύ μέγιστης και ελάχιστης απορρόφησης. Με αυτόν τον τρόπο, εστιάζει στην απορρόφηση φωτός του παλμικού αρτηριακού αίματος, αποκλείοντας τις επιδράσεις άλλων μη-παλμικών παραγόντων απορρόφησης όπως τα οστά και το φλεβικό αίμα.

3.3.5. Επίπεδα γαλακτικού στο αίμα

Τα επίπεδα γαλακτικού στο αίμα μετρήθηκαν πριν (σε κατάσταση ηρεμίας) και μετά το τέλος όλων των απνοιών. Για τη μέτρηση του γαλακτικού χρησιμοποιήθηκε αυτόματος φορητός μετρητής γαλακτικού Lactate scout 4 (EKF Diagnostics) ο οποίος υπολογίζει τη

συγκέντρωση γαλακτικού (mmol/l) σε δείγμα τριχοειδικού αίματος που λαμβάνεται από το δάχτυλο του δοκιμαζόμενου. Η μέτρηση βασίζεται σε ενζυμική-αμπερομετρική ανίχνευση με χρήση γαλακτικής οξειδάσης.

3.4. Επαναλαμβανόμενες άπνοιες

Οι δοκιμαζόμενοι ξάπλωναν σε πρηνή θέση στο εξεταστικό κρεβάτι, με το κεφάλι πάνω σε ένα άκαμπτο κάλυμμα κάτω από το οποίο βρισκόταν τοποθετημένη μια λεκάνη γεμάτη με νερό. Η θερμοκρασία του νερού ελεγχόταν τακτικά για να βρίσκεται μεταξύ 9 και 11 °C. Η διαφορά μεταξύ της θερμοκρασίας του εργαστηρίου (22 ± 0.9 °C) και του νερού (9.05 ± 0.5 °C) είναι αρκετή για την εμφάνιση της μέγιστης καταδυτικής απόκρισης σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Τα άνω άκρα των δοκιμαζομένων βρίσκονταν τοποθετημένα πάνω σε δύο εργαστηριακά τραπέζια τα οποία είχαν τοποθετηθεί δεξιά και αριστερά στο ύψος του κεφαλιού των δοκιμαζομένων. Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν τα απαραίτητα όργανα μέτρησης. Λεπτομερέστερα, στο μεσαίο δάχτυλο του αριστερού χεριού εφαρμόστηκε ο φωτοπληθυσμογράφος (Finapres Nova Plus, Netherlands) για τη μέτρηση καρδιαγγειακών παραμέτρων και στον δείκτη του δεξιού χεριού εφαρμόστηκε το παλμικό οξύμετρο (NELLCOR Symphony N3000, USA) για την συνεχή μέτρηση του %SaO₂. Οι δοκιμαζόμενοι βρίσκονταν στη θέση αυτή για 10 λεπτά πριν την έναρξη των άπνοιών με σκοπό τη σταθεροποίηση των καρδιαγγειακών παραμέτρων και τη μέτρηση των τιμών ηρεμίας. Με την ολοκλήρωση της βαθμονόμησης του

φωτοπληθυσμογράφου, ξεκινούσε η καταγραφή των καρδιαγγειακών παραμέτρων σε κατάσταση ηρεμίας. Οι δοκιμαζόμενοι ενημερώνονταν ένα λεπτό πριν την έναρξη της πρώτης άπνοιας μέσα στο οποίο δίνονταν οι ακόλουθες οδηγίες: να μην καταπίνουν, να μην εκπνέουν, να μην κουνιούνται και να κρατούν τα μάτια τους κλειστά κατά τη διάρκεια της άπνοιας. Οι δοκιμαζόμενοι ενημερώνονταν ξανά στα 15 τελευταία δευτερόλεπτα πριν την άπνοια και μέσα σε αυτή την περίοδο αφαιρούνταν το άκαμπτο κάλυμμα από τη λεκάνη. Με αντίστροφη μέτρηση κατά τα τελευταία 10 δευτερόλεπτα, οι δοκιμαζόμενοι εκτελούσαν μια μέγιστη εκπνοή την οποία ακολουθούσε εισπνοή ίση με το 80% των ατομικών τους VC από έναν πλαστικό ασκό ο οποίος ήταν προσαρμοσμένος με επιστόμιο. Με την ολοκλήρωση της εισπνοής οι δοκιμαζόμενοι έκαμπταν το κεφάλι τους και βύθιζαν το πρόσωπο μέσα στο νερό (έχοντας το μέτωπο και το σαγόνι μέσα στο νερό). Κατά τη διάρκεια της άπνοιας ο ερευνητής παρακινούσε λεκτικά τους δοκιμαζόμενους («αντιστάσου όσο μπορείς αυτό που νιώθεις», «προσπάθησε να κερδίσεις τον αδερφό σου»). Η διάρκεια της άπνοιας μετρούταν με χρονόμετρο (Admiral) και ορίστηκε ως η διάρκεια μεταξύ της τελευταίας εισπνοής πριν και της πρώτης εκπνοής μετά την ολοκλήρωση της άπνοιας. Με τον τερματισμό της άπνοιας και το σήκωμα του κεφαλιού τους επανατοποθετούνταν το άκαμπτο κάλυμμα πάνω στο οποίο στήριζαν το κεφάλι τους. Στα πρώτα δευτερόλεπτα μετά τον τερματισμό της άπνοιας σκουπιζόταν το πρόσωπό τους με μια πετσέτα. Η διαδικασία

επαναλαμβανόταν άλλες τέσσερις φορές και το διάλειμμα μεταξύ των απνοιών ήταν δυο λεπτά. Καθ' όλη τη διάρκεια του πειραματικού πρωτοκόλλου (χωρίς να διακόπτεται στα διαλείμματα) λαμβάνονταν οι καρδιαγγειακές μετρήσεις όπως και ο %S_aO₂ μέχρι και το 120^ο δευτερόλεπτο μετά το τέλος της πέμπτης άπνοιας. Όσον αφορά τα επίπεδα γαλακτικού του αίματος, πραγματοποιούνταν δυο μετρήσεις: 1) σε κατάσταση ηρεμίας μέσα στο τελευταίο λεπτό πριν την έναρξη της πρώτης άπνοιας και 2) τρία λεπτά μετά το τέλος της πέμπτης άπνοιας. Για να εξασφαλιστεί ότι οι δοκιμαζόμενοι κατέβαλλαν μέγιστη προσπάθεια, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα του Borg (6 – 20) ως δείκτης υποκειμενικής προσπάθειας με το 6 να υποδηλώνει καμία προσπάθεια («πάρα πολύ εύκολο») και το 20 να υποδηλώνει μέγιστη προσπάθεια («τα έδωσαν όλα»). Αφού εξηγήθηκε η κλίμακα, δόθηκε η οδηγία «θέλουμε να φτάσεις το 20» και στο τέλος κάθε απνεϊκής προσπάθειας ο δοκιμαζόμενος έπρεπε να υποδείξει στην κλίμακα την αντιλαμβανόμενη προσπάθειά του. Στην [Εικόνα 3.4](#) απεικονίζεται το πειραματικό πρωτόκολλο.

3.5. Ανάλυση δεδομένων καρδιαγγειακών παραμέτρων

3.5.1. Τιμές ηρεμίας

Ως τιμές ηρεμίας όλων των καρδιαγγειακών παραμέτρων ορίστηκε ο μέσος όρος των τιμών μέσα σε διάστημα τριών λεπτών από το 5^ο λεπτό έως το 2^ο λεπτό πριν την έναρξη της πρώτης άπνοιας. Επιπλέον, αναλύθηκαν και οι μέσοι όροι των τιμών από το 90^ο s έως το 30^ο s πριν

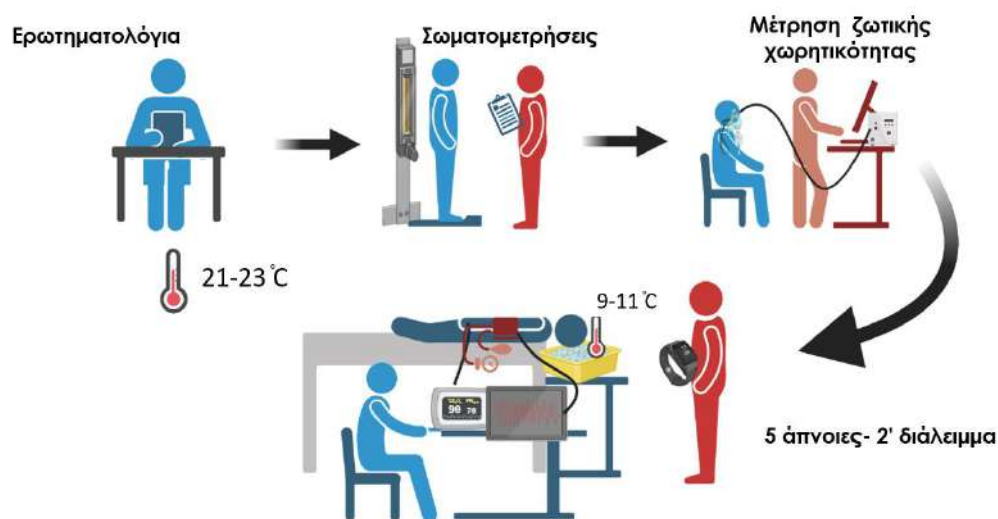
την έναρξη κάθε άπνοιας και οι τιμές αυτής της περιόδου ηρεμίας χρησιμοποιήθηκαν για να συγκριθούν οι σχετικές μεταβολές των καρδιαγγειακών παραμέτρων.

3.5.2. Καρδιακή συχνότητα άπνοιας (βραδυκαρδία)

Ως χαμηλότερη τιμή καρδιακής συχνότητας για κάθε απνεϊκή προσπάθεια ορίστηκε ο χαμηλότερος μέσος όρος από συνεχόμενες τιμές που έχουν αντληθεί από διαστήματα των 10 s. Ως τιμή καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της άπνοιας ορίστηκε η χαμηλότερη τιμή (μέσος όρος) που παρατηρήθηκε εντός των πέντε απνεϊκών προσπαθειών ανεξάρτητα από τη διάρκεια της άπνοιας στην οποία συνέβη. Επιλέξαμε δηλαδή ως κριτήριο την πιο έντονη καρδιακή απόκριση που εκδηλώθηκε κατά τις επαναλαμβανόμενες απνεϊκές προσπάθειες.

3.5.3. Μέγιστη απνεϊκή αρτηριακή πίεση, όγκος παλμού, συνολική περιφερική αντίσταση και καρδιακή παροχή

Όσον αφορά την αρτηριακή πίεση, ως μέγιστη τιμή συστολικής, διαστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των τιμών από τα 20 έως τα 10 δευτερόλεπτα πριν τον τερματισμό της άπνοιας με τη μεγαλύτερη διάρκεια (δες και Person et al., 2023). Ο λόγος για την επιλογή αυτή είναι ότι η απόκριση της αρτηριακής πίεσης είναι ευθέως ανάλογη με τη διάρκεια της άπνοιας, σε αντίθεση με την απόκριση της καρδιακής συχνότητας.



Εικόνα 3.4. Πειραματικό πρωτόκολλο.

Καθώς η αρτηριακή πίεση καθορίζεται από την καρδιακή παροχή (ΟΠ x ΚΣ) και την συνολική περιφερική αντίσταση, στο ίδιο χρονικό διάστημα υπολογίστηκαν οι μέσοι όροι του όγκου παλμού, της καρδιακής παροχής και της συνολικής περιφερικής αντίστασης. Επιπλέον, η διάρκεια της άπνοιας εκφράστηκε σε σχετικές τιμές ανά 10% ξεκινώντας από το σημείο 0% (έναρξη της άπνοιας) έως το σημείο 100% (τον τερματισμό της άπνοιας) (δες και Hoiland et al., 2016), για να παρουσιαστούν οι μεταβολές των παραμέτρων ΟΠ, ΚΠ, ΣΠΑ και ΜΑΠ όσο προχωρούσε ο χρόνος άπνοιας. Ως τιμή για κάθε 10% σχετική αύξηση της διάρκειας άπνοιας χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος πέντε τιμών (δυο τιμές πριν, δυο τιμές μετά και η τιμή της σημειωμένης στιγμής). Για το 0% χρησιμοποιήθηκαν οι πέντε τιμές αμέσως πριν το σημείο έναρξης της άπνοιας καθώς με την έναρξη της άπνοιας παρουσιάζονται απότομες μεταβολές στις περισσότερες καρδιακές παραμέτρους αλλοιώνοντας έτσι τον πραγματικό

μέσο όρο στο σημείο έναρξης της άπνοιας. Για τον ίδιο λόγο η ίδια μέθοδος εφαρμόστηκε και για το 100% της άπνοιας (μέσος όρος πέντε τιμών αμέσως πριν τον τερματισμό της άπνοιας) καθώς με τον τερματισμό της άπνοιας παρουσιάζονται απότομες μεταβολές στις περισσότερες καρδιαγγειακές παραμέτρους. Η άπνοια, όντας μια δυναμική απόκριση, απαιτεί δυναμικές μετρήσεις.

3.6. Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε μέσω του προγράμματος Statistica 5.0 (StatSoft). Για την εξέταση διαφορών στη διάρκεια άπνοιας και στις καρδιαγγειακές αποκρίσεις μεταξύ των πέντε απνοιών εκτελέστηκε ανάλυση διασποράς επαναλαμβανόμενων μετρήσεων κατά έναν παράγοντα. Για την εκτίμηση του δείκτη κληρονομησιμότητας για τις υπό εξέταση παραμέτρους ακολουθήθηκε η παρακάτω διαδικασία: Αρχικά εκτελέστηκε ανάλυση διασποράς (1-way ANOVA) για κάθε μια από τις εξαρτημένες μεταβλητές. Οι παράγοντες ήταν τα

Πίνακας 3.4. Μοντέλο γενικής ανάλυσης διασποράς για τις μελέτες σε δίδυμα αδέρφια. B.E.: Βαθμοί ελευθερίας, nMZ: Αριθμός μονοζυγωτικών ζευγαριών, nΔZ: Αριθμός διζυγωτικών ζευγαριών, M.T.: Μέσος όρος των τετραγώνων των αποκλίσεων M_{AMZ} και $M_{AΔZ}$: Μέση διασπορά μεταξύ των ζευγαριών που ισούται με την ολική διασπορά μεταξύ των ζευγαριών προς τους βαθμούς ελευθερίας και M_{WMZ} και $M_{WΔZ}$: Μέση διασπορά μέσα στα ζευγάρια που ισούται με την ολική διασπορά μέσα στα ζευγάρια προς τους βαθμούς ελευθερίας.

	Μονοζυγωτικά ζευγάρια		Διζυγωτικά ζευγάρια	
Πηγή μεταβλητότητας	B.E	M.T.	B.E.	M.T.
Μεταξύ των ζευγαριών	nMZ-1	M_{AMZ}	nΔZ-1	$M_{AΔZ}$
Μέσα στα ζευγάρια	nMZ	M_{WMZ}	nΔZ	$M_{WΔZ}$

ζεύγη των διδύμων. Έτσι, η μεταβλητότητα V (variance) χωρίστηκε σε αυτή μεταξύ των ζευγαριών V_A (variance Among twin pairs) και σε αυτή μέσα στα ζευγάρια V_W (variance Within twin pairs).

Εξετάστηκε ο λόγος της διασποράς μεταξύ των ομάδων με τη διασπορά μέσα στις ομάδες, ο οποίος αποτελεί ένδειξη της επίδρασης του κληρονομικού παράγοντα. Πιο συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στους μέσους όρους και τον τύπο των διδύμων και ανάμεσα στις ολικές διασπορές και τον τύπο των ομάδων.

α) Έλεγχος για την ύπαρξη διαφοράς ανάμεσα στους μέσους όρους των δύο τύπων διδύμων με $B.E. = [(M_{AMZ}/2 - nMZ) + (M_{AΔZ}/2 - nΔZ)]^2 / [(M_{AMZ}/2 - nMZ) / (nMZ-1)] + [(M_{AΔZ}/2 - nΔZ) / (nΔZ-1)]$

β) Έλεγχος για την διαφοράς ανάμεσα στις ολικές διασπορές των δύο τύπων διδύμων: $F' = (M_{AΔZ} + M_{WΔZ}) / (M_{AMZ} + M_{WMZ})$ ή $F' = (M_{AMZ} + M_{WMZ}) / (M_{AΔZ} + M_{WΔZ})$ με $B.E.MZ = (M_{AMZ} + M_{WMZ})^2 / [(M_{AMZ})^2 / (nMZ-1)] + [(M_{WMZ})^2 / nMZ]$ και $B.E.ΔZ = (M_{AΔZ} +$

$$M_{WΔZ})^2 / [(M_{AΔZ})^2 / (nΔZ-1)] + [(M_{WΔZ})^2 / nΔZ].$$

Εξετάστηκε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο ανάμεσα στους μέσους όρους (t-test) όσο και στις ολικές διασπορές (F). Σε παραμέτρους που δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο ανάμεσα στους μέσους όρους (t-test) όσο και στις ολικές διασπορές (F) έγινε έλεγχος για την ύπαρξη γενετικής διασποράς $F = M_{WΔZ} / M_{WMZ}$ (λόγος γενετικής διασποράς) με τους αντίστοιχους B.E.. Για τις παραμέτρους που το F έδειξε σημαντικότητα ($p < 0.05$), εκτιμήθηκε ο δείκτης κληρονομησιμότητας.

Για την εξαγωγή του δείκτη κληρονομησιμότητας (h^2) χρησιμοποιήθηκε η εξίσωση Clark [βλ. 3.7. Εκτίμηση κληρονομησιμότητας (h^2)] η οποία θεωρείται πιο αξιόπιστη καθώς είναι η μόνη εξίσωση που λαμβάνει υπόψη τις ενδοζευγικές διαφορές άρα και τις γενετικές διασπορές. Οι εξισώσεις των Newman και Falconer (εξισώσεις που χρησιμοποιούνται επίσης για την εύρεση του δείκτη h^2) έχει παρατηρηθεί ότι κάνουν υπερεκτίμηση της

κληρονομησιμότητας (Κλεισούρας & Γελαδάς 1996).

$$h^2 = (MW\Delta Z - MWMZ) / MW\Delta Z$$

(Clark)

$$h^2 = rMZ - r\Delta Z / (1 - r\Delta Z)$$

(Newman)

$$h^2 = 2 (rMZ - r\Delta Z) \text{ (Falconer)}$$

Χρησιμοποιήθηκε επίσης απλή συσχέτιση για τη διερεύνηση της συνάφειας μιας μεταβλητής μεταξύ των αδελφών στα MZ και ΔZ ζευγάρια των διδύμων. Ο συντελεστής συσχέτισης υπολογίστηκε για όλες τις υπό εξέταση μεταβλητές.

Το επίπεδο σημαντικότητας σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις ορίστηκε σε $\alpha = 0.05$.

3.7. Εκτίμηση κληρονομησιμότητας (h^2)

Για την εκτίμηση της κληρονομησιμότητας (h^2) με βάση την εξίσωση του Clark, λαμβάνεται υπόψη η συνολική διασπορά ($\sigma^2_{\Sigma YN}$) η οποία μπορεί να χωριστεί σε επιμέρους διασπορές: $\sigma^2_{\Sigma YN} = \sigma^2_G + \sigma^2_C + \sigma^2_E$ όπου σ^2_G η γενετική συνιστώσα της συνολικής διασποράς, σ^2_C η διασπορά λόγω του κοινού περιβάλλοντος και σ^2_E η διασπορά λόγω διαφορετικού περιβάλλοντος (Bouchard et al., 2011). Οι διασπορές αυτές μπορούν χωριστούν περαιτέρω σε υποκατηγορίες όπως η διασπορά λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος (σ^2_{GE}), η διασπορά λόγω αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίων και διασπορά λόγω επίστασης. Θέτοντας ως βασικό κριτήριο ότι τα MZ ζευγάρια και τα ΔZ ζευγάρια έχουν εκτεθεί σε παρόμοιες περιβαλλοντικές συνθήκες μπορούμε να εφαρμόσουμε τις εξής εξισώσεις για τον προσδιορισμό του δείκτη κληρονομησιμότητας ενός

χαρακτηριστικού: Στους ΔZ διδύμους, η διασπορά των ενδοζευγικών διαφορών ($\sigma^2_{\Delta Z}$) οφείλεται μερικώς στη γενετική διασπορά ($\sigma^2_{\Delta Zg}$), μερικώς στην περιβαλλοντική διασπορά ($\sigma^2_{\Delta Ze}$) και μερικώς στο σφάλμα της μέτρησης ($\sigma^2_{\Delta Zm}$): $\sigma^2_{\Delta Z} = \sigma^2_{\Delta Zg} + \sigma^2_{\Delta Ze} + \sigma^2_{\Delta Zm}$ (1). Στους MZ διδύμους η διασπορά των ενδοζευγικών διαφορών (σ^2_{MZ}) οφείλεται εξ ολοκλήρου στην περιβαλλοντική διασπορά (σ^2_{MZe}) και στο σφάλμα της μέτρησης (σ^2_{MZm}) καθώς δεν υπάρχουν γονιδιακές διαφορές: $\sigma^2_{MZ} = \sigma^2_{MZe} + \sigma^2_{MZm}$ (2). Λύνοντας τις εξισώσεις 1 και 2 ως προς την περιβαλλοντική διασπορά υποθέτοντας ότι οι περιβαλλοντικές συνθήκες στις οποίες έχουν εκτεθεί οι δύο τύποι διδύμων είναι παρόμοιες, έχουμε: $\sigma^2_{\Delta Zg} = (\sigma^2_{\Delta Z} - \sigma^2_{\Delta Zm}) - (\sigma^2_{MZ} - \sigma^2_{MZm})$ (3). Επιπροσθέτως, αν μετατρέψουμε την παραπάνω εξίσωση σε κλάσμα και παραλείψουμε το σφάλμα της μέτρησης (αφού θα είναι ταυτόσημο για τους δύο τύπους διδύμων) έχουμε τον δείκτη κληρονομησιμότητας: $h^2 = 100 \times (\sigma^2_{\Delta Z} - \sigma^2_{MZ}) / \sigma^2_{\Delta Z}$ (4) ο οποίος, στο μοντέλο αυτό, αντιπροσωπεύει το ποσοστό της συνολικής διασποράς που οφείλεται στη γενετική διασπορά (στην περίπτωσή μας, το $\sigma^2_{\Delta Zg}$) ή αλλιώς τον λόγο $\sigma^2_{\Delta Zg} / \sigma^2_{\Delta Z}$ (Klissouras, 1971).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV

Αποτελέσματα

4.1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Στους Πίνακες 4.1. και 4.2. παρουσιάζονται η ηλικία, τα

ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, και η ζωτική χωρητικότητα (καθώς και το 80% αυτής) των μονοζυγωτικών και των διζυγωτικών διδύμων, αντίστοιχα. Κάθε δοκιμαζόμενος χαρακτηρίζεται στον πίνακα με τα αρχικά του επιθέτου και του ονόματός του.

Πίνακας 4.1. Ηλικία, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ζωτική χωρητικότητα των μονοζυγωτικών διδύμων.

Ζεύγη διδύμων	Ηλικία (έτη)	Σωματική μάζα (kg)	Σωματικό ύψος (cm)	Ζωτική χωρητικότητα VC (L)	80% VC (L)
AK	33	82.6	178	7.41	5.92
AG	33	78.3	176	6.43	5.14
KI	18	70.8	179	6.28	5.02
KT	18	92.9	180	5.88	4.70
ΣΓ	20	67.8	171	5.33	4.26
ΣΜ	20	60.5	170	5.32	4.25
ΜΧ	28	66.3	173	5.71	4.56
ΜΠ	28	68.5	173	5.04	4.03
ΚΚ	33	79.3	181	7.06	5.64
ΚΓ	33	94.2	178	7.13	5.70
ΧΙ	20	69.6	177	5.69	4.55
ΧΣ	20	74.0	177	5.14	4.11
ΣΒ	20	71.9	181	5.75	4.60
ΣΙ	20	69.4	181	6.32	5.05
ΝΚ	27	90.4	174	5.72	4.57
ΝΝ	27	90.9	173	4.95	3.96
ΝΓ	24	76.2	174	4.87	3.89
ΝΑ	24	78.9	174	4.59	3.67
ΜΠ	23	73.3	175	5.45	4.36
ΜΜ	23	65.3	174	4.79	3.83
M.O.	24.6	76.0	175.9	5.74	4.59
T.A.	5.3	9.8	3.3	0.8	0.6

M.O.= μέσος όρος, T.A.= τυπική απόκλιση

Πίνακας 4.2. Ηλικία, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ζωτική χωρητικότητα των διζυγωτικών διδύμων.

Ζεύγη διδύμων	Ηλικία (έτη)	Σωματική μάζα (kg)	Σωματικό ύψος (cm)	Ζωτική χωρητικότητα VC (L)	80%VC (L)
ΠΜ	25	80.9	179	5.82	4.65
ΠΜ	25	91.7	183	5.24	4.19
ΜΙ	19	75.2	179	7.81	6.24
ΜΒ	19	72.6	173	5.53	4.42
ΣΓ	24	67.5	170	5.06	4.04
ΣΣ	24	68.8	169	4.95	3.96
ΠΓ	21	71.7	169	5.06	4.04
ΠΚ	21	72.7	170	6.09	4.87
ΑΜ	27	82.0	176	6.57	5.25
ΑΣ	27	71.4	181	5.79	4.63
ΣΑ	33	82.6	169	6.44	5.15
ΣΒ	33	81.9	180	5.82	4.65
ΠΧ	21	67.4	190	4.72	3.77
ΠΑ	21	68.5	175	4.40	3.52
ΚΚ	28	100.1	180	5.81	4.64
ΚΠ	28	81.1	180	5.95	4.76
ΚΒ	20	80.4	185	5.62	4.49
ΚΧ	20	88.0	194	7.93	6.34
ΓΘ	29	79.0	177	6.61	5.28
ΓΒ	29	75.6	174	6.46	5.16
M.O.	24.7	79.9	177.9	5.88	4.70
T.A.	4.4	8.5	6.9	0.9	0.7

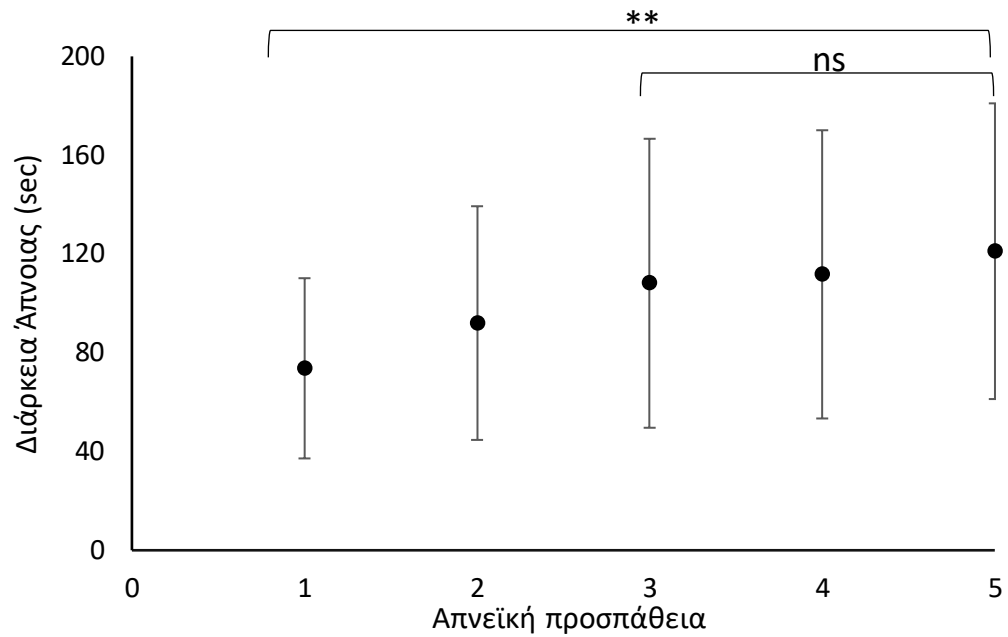
M.O.= μέσος όρος, T.A.= τυπική απόκλιση

4.2. Επίδραση επαναλαμβανόμενων απνοιών στη μέγιστη διάρκεια άπνοιας

Συνολικά στους δοκιμαζόμενους, η διάρκεια άπνοιας αυξήθηκε κατά 63.4% ($p < 0.001$) από 73.6 ± 36.4 sec στην πρώτη άπνοια σε 121.1 ± 59.8 στην πέμπτη απνεϊκή προσπάθεια (Σχήμα 4.1.). Ωστόσο, η μέγιστη διάρκεια άπνοιας δε διέφερε

σημαντικά μεταξύ της τρίτης, τέταρτης και πέμπτης άπνοιας.

Στον Πίνακα 4.3. παρουσιάζονται τα ατομικά δεδομένα μέγιστης διάρκειας άπνοιας για κάθε δοκιμαζόμενο και οι ενδοζευγικές διαφορές (Δ) στους μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους.



Σχήμα 4.1. Μέσος όρος και τυπική απόκλιση ($n=40$) της διάρκειας άπνοιας (sec) για κάθε απνεϊκή προσπάθεια. ** Επίπεδο σημαντικότητας $p<0.001$, ns= μη σημαντικό.

Πίνακας 4.3. Ατομικά δεδομένα μέγιστης διάρκειας άπνοιας (sec) και ενδοζευγικές διαφορές (Δ) στους δύο τύπους διδύμων.

Ζεύγη	Μονοζυγωτικοί δίδυμοι			Διζυγωτικοί δίδυμοι		
	A	B	Δ	A	B	Δ
1	79	66	13	143	86	57
2	124	144	20	122	120	2
3	129	120	9	67	121	54
4	48	50	2	197	236	39
5	95	102	7	278	118	160
6	96	90	6	180	86	94
7	90	90	0	49	42	7
8	150	79	71	151	139	12
9	88	95	7	97	158	61
10	247	296	49	183	157	26
M.O.	114.6	113.2	18.4	146.7	126.3	51.2
T.A.	54.6	69.4	23.2	67.7	52.3	47.7

M.O.= μέσος όρος, T.A.= τυπική απόκλιση

4.3. Κορεσμός του αρτηριακού αίματος με οξυγόνο

Το 47.5% δεν εμφάνισε μείωση στον κορεσμό του αρτηριακού αίματος με οξυγόνο λόγω χαμηλής διάρκειας άπνοιας. Αποκορεσμό εμφάνισαν μόνο οι δοκιμαζόμενοι που κράτησαν την αναπνοή τους για 120 δευτερόλεπτα και πάνω.

4.4. Συγκέντρωση γαλακτικού στο αίμα

Η συγκέντρωση γαλακτικού στο αίμα αυξήθηκε από 1.3 ± 0.4 mmol/l στην ηρεμία σε 1.6 ± 0.5 mmol/l στο 3^ο λεπτό μετά τον τερματισμό της πέμπτης άπνοιας ($p < 0.05$).

4.5. Καρδιαγγειακές παράμετροι κατά την άπνοια

4.5.1. Καρδιακή συχνότητα άπνοιας

Συνολικά στους δοκιμαζόμενους, η καρδιακή συχνότητα άπνοιας ήταν κατά 28.3% χαμηλότερη από την καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, αφού

μειώθηκε από τους 75.9 ± 11.5 bpm στους 54.5 ± 9.8 bpm ($p < 0.001$). Στον Πίνακα 4.5. παρουσιάζονται οι ελάχιστες απόλυτες τιμές καρδιακής συχνότητας για κάθε δοκιμαζόμενο καθώς και οι ενδοζευγικές διαφορές (Δ) στους μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους.

4.5.2. Μέγιστη απνεϊκή αρτηριακή πίεση, όγκος παλμού, καρδιακή παροχή και συνολική περιφερική αντίσταση.

Συνολικά στους δοκιμαζόμενους, η συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση κατά την άπνοια με τη μέγιστη διάρκεια αυξήθηκαν σε σχέση με τις τιμές ηρεμίας κατά 40.6% (από 131.4 ± 13.1 mmHg στα 184.9 ± 32.84 , $p < 0.001$), 50.2% (από 76.06 ± 9.9 mmHg στα 114.25 ± 17.3 mmHg, $p < 0.001$) και 47.2% (από 93.3 ± 11.1 mmHg στα 143.3 ± 21.1 mmHg, $p < 0.001$), αντίστοιχα.

Πίνακας 4.5. Ατομικά δεδομένα ελάχιστης καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της απνεϊκής προσπάθειας και οι ενδοζευγικές διαφορές (Δ) μέσα στους δύο τύπους διδύμων.

Ζεύγη	Μονοζυγωτικοί δίδυμοι			Διζυγωτικοί δίδυμοι		
	A	B	Δ	A	B	Δ
1	35.8	38.4	2.6	50.5	49.8	0.7
2	55.6	42	13.6	41.2	40.4	0.8
3	55.3	59	3.7	62.2	60.9	1.3
4	56	57.6	1.6	59.6	51.5	8.1
5	66.2	60.3	5.9	48.7	57.7	9
6	55.8	51.3	4.5	61.8	49.9	11.9
7	40.3	60.3	20	85.6	56	29.6
8	49.4	50	0.6	56.3	80.9	24.6
9	61.7	51.7	10	50.9	56.3	5.4
10	53.8	48.4	5.4	60.9	46.5	14.4
M.O.		52.4	6.9		56.3	10.1
T.A.		8.2	6		11.2	9.7

M.O.= μέσος όρος, T.A.= τυπική απόκλιση

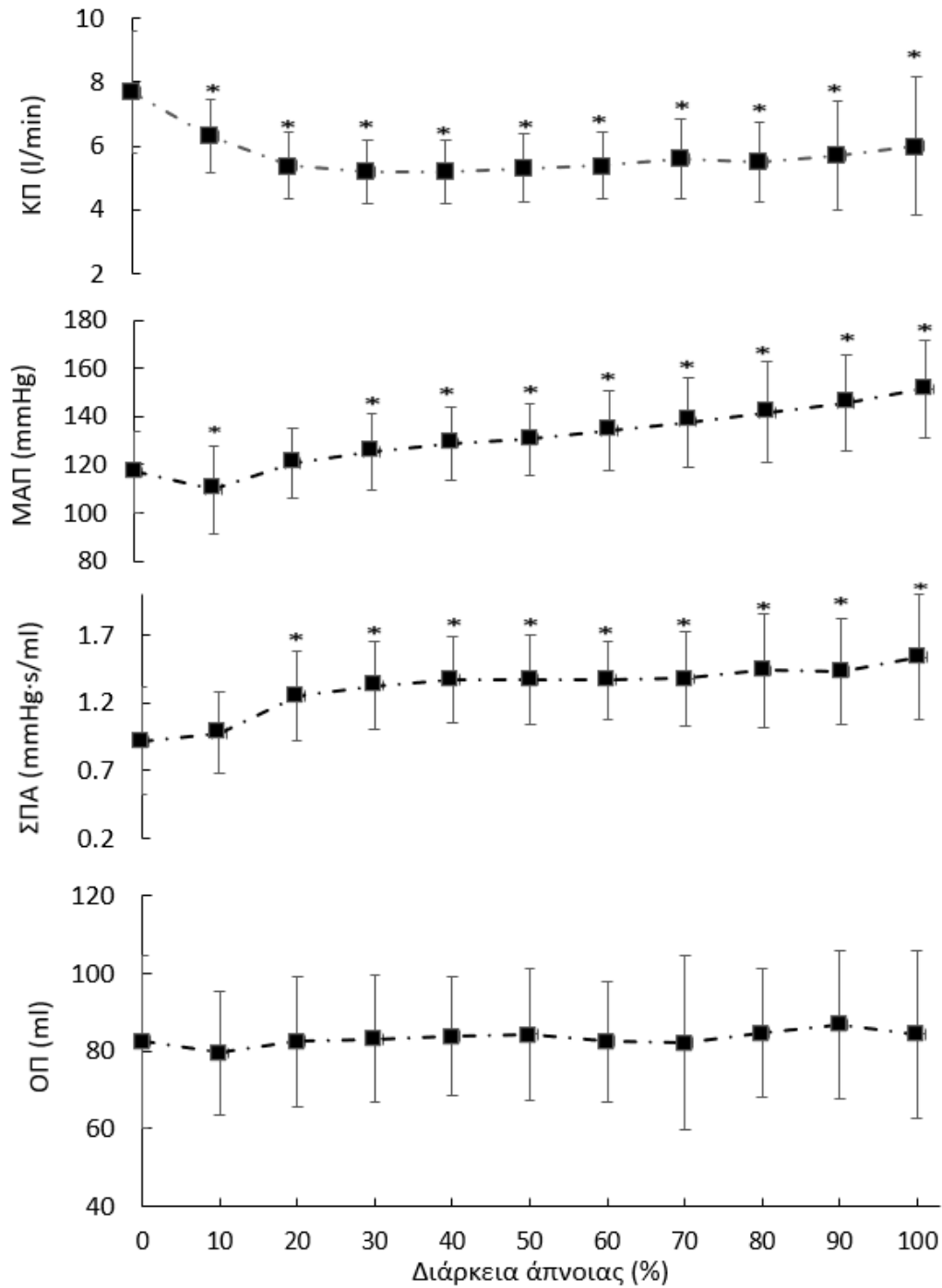
Στον Πίνακα 4.6 απεικονίζονται εκτός από τις τιμές της αρτηριακής πίεσης και οι τιμές του όγκου παλμού, της καρδιακής παροχής και της συνολικής περιφερικής αντίστασης για τους δυο τύπους διδύμων όπως προέκυψαν ως μέσος όρος των τιμών που λήφθηκαν από τα 20 έως τα 10 δευτερόλεπτα πριν τον τερματισμό της άπνοιας με τη μεγαλύτερη διάρκεια. Στον ίδιο πίνακα απεικονίζονται και οι ενδοζευγικές διαφορές για κάθε παράμετρο στους δύο τύπους διδύμων. Οι μεταβολές των καρδιαγγειακών παραμέτρων ΚΠ, ΜΑΠ, ΣΠΑ και ΟΠ όσο περνούσε ο χρόνος άπνοιας απεικονίζονται στο σχήμα 4.2., όπου η διάρκεια άπνοιας είναι εκφρασμένη σε σχετικές τιμές (% της συνολικής διάρκειας). Συνολικά στους δοκιμαζόμενους, η ΚΠ κατά την άπνοια με τη μέγιστη διάρκεια μειώθηκε σημαντικά από το 0% στο 10% της απνεϊκής διάρκειας (από

7.72 ± 1.9 σε 6.311 ± 1.151 , $p < 0.05$) και παρέμεινε σημαντικά χαμηλότερη μέχρι τον τερματισμό της άπνοιας ($p < 0.05$). Δεν παρουσιάστηκε μεταβολή στον όγκο παλμού κατά τη διάρκεια της μέγιστης απνεϊκής προσπάθειας. Η ΜΑΠ μειώθηκε από το 0% στο 10% της απνεϊκής διάρκειας (από 117.05 ± 17.2 σε 109.7 ± 18.3 mmHg, $p < 0.05$). Στο 30% της απνεϊκής διάρκειας η ΜΑΠ αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με το 0% της απνεϊκής διάρκειας και παρέμεινε αυξημένη μέχρι τον τερματισμό της άπνοιας ($p < 0.05$). Η ΣΠΑ αυξήθηκε στο 20% της απνεϊκής διάρκειας σε σχέση με το 0% της άπνοιας και παρέμεινε αυξημένη μέχρι τον τερματισμό της άπνοιας ($p < 0.05$).

Πίνακας 4.6. Απνεϊκές καρδιαγγειακές αποκρίσεις και ενδοζευγικές διαφορές (μέσοι όροι \pm τυπικές αποκλίσεις) των μονοζυγωτικών (MZ) και διζυγωτικών (DZ) διδύμων αδελφών.

	MZ (n=20)	Διαφορά	%Διαφορά	DZ (n=20)	Διαφορά	%Διαφορά
ΣΥΣΠ	174.4 ± 26.6	22.7 ± 20.8	11.8 ± 9.1	195.7 ± 35.4	36.5 ± 33.5	16.5 ± 12.3
ΔΙΑΠ	110.1 ± 14.2	9.8 ± 6.9	9.1 ± 6.7	118.3 ± 19.4	20.2 ± 6.8	19.1 ± 8.5
ΜΑΠ	136.5 ± 17.8	12.6 ± 8.8	9.0 ± 5.7	148.0 ± 19.8	24.4 ± 16.1	18.3 ± 13.4
ΟΠ	83.3 ± 13.5	9.5 ± 7.7	10.1 ± 7.8	89.9 ± 21.5	24.7 ± 14.3	31.3 ± 21.2
ΚΠ	5.0 ± 0.8	0.7 ± 0.6	15.9 ± 13.6	6.6 ± 1.9	1.9 ± 1.5	37.1 ± 30.8
ΣΠΑ	1.4 ± 0.3	0.3 ± 0.2	26.2 ± 0.2	1.3 ± 0.4	0.4 ± 0.2	39.6 ± 23.1

ΣΥΣΠ=συστολική πίεση, ΔΙΑΠ= διαστολική πίεση, ΜΑΠ, μέση αρτηριακή πίεση, ΟΠ=όγκος παλμού, ΚΠ=καρδιακή παροχή, ΣΠΑ=συνολική περιφερική αντίσταση.



Σχήμα 4.2. Καρδιαγγειακές αποκρίσεις (μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις, n=40) κατά την άπνοια με τη μέγιστη διάρκεια για κάθε δοκιμαζόμενο όπου η διάρκεια άπνοιας είναι εκφρασμένη σε σχετικές τιμές (ως % της συνολικής διάρκειας της συγκεκριμένης άπνοιας). (Για περισσότερες πληροφορίες βλ. Μεθοδολογία και Hoiland et al., 2016). Οι αστερίσκοι (*) υποδηλώνουν σημαντική διαφορά ($p < 0.05$) σε σχέση με το 0% της απνεϊκής προσπάθειας.

4.6. Δείκτης κληρονομησιμότητας στη διάρκεια άπνοιας και σε φυσιολογικές παραμέτρους

Στον Πίνακα 4.6 παρουσιάζονται οι ενδοζευγικές συσχετίσεις (r) στους δύο τύπους διδύμων, οι στατιστικοί δείκτες ελέγχου των προϋποθέσεων για την εκτίμηση του δείκτη κληρονομησιμότητας (t' , F' και F) και ο δείκτης κληρονομησιμότητας της ζωτικής χωρητικότητας, της μέγιστης διάρκειας άπνοιας και των καρδιαγγειακών παραμέτρων ΚΣ, ΣΥΣΠ, ΔΙΑΠ, ΜΑΠ, ΟΠ, ΚΠ, ΣΠΑ.

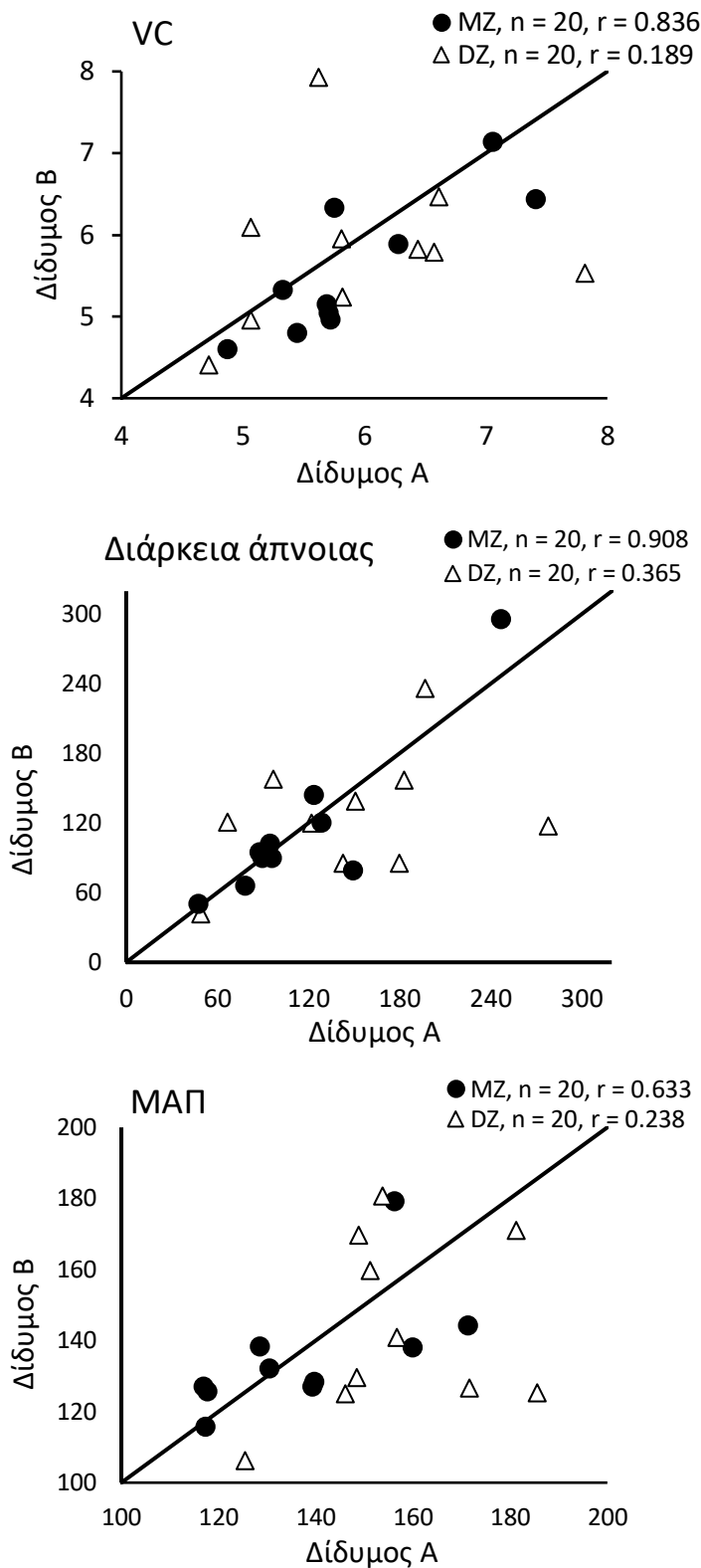
Για τις παραμέτρους ΚΣ, ΣΥΣΠ, ΔΙΑΠ, ΚΑΙ ΣΠΑ δεν υπολογίστηκε ο δείκτης κληρονομησιμότητας (h^2) καθώς η γενετική διακύμανση (F) των παραμέτρων αυτών δεν ήταν σημαντική.

Στο Σχήμα 4.3. απεικονίζονται οι ατομικές διασπορές και η ενδοζευγική συσχέτιση (r) των μονοζυγωτικών και διζυγωτικών διδύμων για τις παραμέτρους VC, διάρκεια άπνοιας και ΜΑΠ.

Πίνακας 4.6. Έλεγχος υποθέσεων και δείκτης κληρονομησιμότητας για τη ζωτική χωρητικότητα, τη μέγιστη διάρκεια άπνοιας και καρδιαγγειακές παραμέτρους

Χαρακτηριστικό	Ενδοζευγική Συσχέτιση		Έλεγχος Υποθέσεων			Κληρονομησιμότητα (h^2)
	MZ(n=20)	ΔZ (n=20)	t'	F'	F	
VC	0.83	0.18	0.42ns	1.25ns	3.95*	0.75
Διάρκεια άπνοιας	0.90	0.36	0.91ns	1.06ns	5.68**	0.82
Ελάχιστη ΚΣ	0.39	0.17	1.11ns	1.85ns	2.53ns	
Μέγιστη ΣΥΣΠ	0.35	0.16	2.00ns	1.75 ns	2.59ns	
Μέγιστη ΔΙΑΠ	0.52	0.56	1.35ns	2.05ns	2.66ns	
Μέγιστη ΜΑΠ	0.63	0.23	1.80ns	1.51ns	3.66*	0.73
ΟΠ	0.7	0.23	1.00ns	2.43*	7.51**	
ΚΠ	0.43	0.20	2.99*	5.03**	7.37**	
ΣΠΑ	0.21	0.35	0.65ns	1.54ns	1.27ns	

** Επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.01$, * Επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.05$, ns = μη σημαντικό



Σχήμα 4.3. Η διασπορά στη ζωτική χωρητικότητα (VC,l), στην διάρκεια άπνοιας (sec) και στην ΜΑΠ (mmHg) κατά ζεύγη για τα μονοζυγωτικά (MZ, κύκλοι) και διζυγωτικά (DZ, τρίγωνα) δίδυμα αδέρφια και η ενδοζευγική συσχέτιση (r).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ V

Συζήτηση

Η εκτέλεση μέγιστης άπνοιας χαρακτηρίζεται ως μια αντίξοχη περιβαλλοντική συνθήκη η οποία προκαλεί πολλές φυσιολογικές λειτουργίες φέρνοντας τον άνθρωπο στα όριά του αποκαλύπτοντας τις μέγιστες αντισταθμιστικές αποκρίσεις που αποσκοπούν στην προστασία του οργανισμού κατά της ασφυξίας. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί ο ρόλος της κληρονομικότητας στη διάρκεια άπνοιας και σε φυσιολογικές αποκρίσεις αυτής. Για το σκοπό αυτό, 40 δίδυμοι άνδρες (10 MZ και 10 ΔZ) ηλικίας 24.6 ± 4.8 έλαβαν μέρος σε δοκιμασία εκτέλεσης πέντε μέγιστων απνοιών με το πρόσωπο βυθισμένο σε κρύο νερό. Τα κύρια ευρήματα συζητούνται αναλυτικά σε δύο ενότητες. Στην πρώτη ενότητα συζητούνται τα αποτελέσματα των μετρήσεων στη διάρκεια άπνοιας και στην κληρονομησιμότητά της. Στη δεύτερη ενότητα συζητούνται τα αποτελέσματα των μετρήσεων σε φυσιολογικές αποκρίσεις κατά τη διάρκεια των επαναλαμβανόμενων απνοιών και στην κληρονομησιμότητά τους.

5.1. Διάρκεια άπνοιας

5.1.1. Επίδραση επαναλαμβανόμενων απνοιών

Είναι καλά τεκμηριωμένο το φαινόμενο της αύξησης της διάρκειας άπνοιας ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων απνεϊκών προσπαθειών. Στην παρούσα μελέτη η διάρκεια άπνοιας αυξήθηκε κατά 63.4% από την πρώτη έως την πέμπτη απνεϊκή προσπάθεια υποστηρίζοντας την θετική επίδραση των επαναλαμβανόμενων απνοιών στη

διάρκεια άπνοιας όπως έχει αναφερθεί από πολλούς συγγραφείς (Andersson & Schagatay, 1998; Heath & Irwin, 1967; Schagatay et al., 1999). Το 70% των δοκιμαζομένων παρουσίασε τη μέγιστη διάρκεια άπνοιας στην πέμπτη προσπάθεια, το 15% στην τέταρτη, το 12.5% στην τρίτη και μόνο ένας δοκιμαζόμενος (2.5%) στην πρώτη. Παρότι το μεγαλύτερο ποσοστό των δοκιμαζόμενων εμφάνισε την μέγιστη διάρκεια άπνοιας στην πέμπτη προσπάθεια, η διαφορά στη διάρκεια άπνοιας μεταξύ τρίτης, τέταρτης και πέμπτης άπνοιας δεν ήταν στατιστικώς σημαντική.

Το φαινόμενο της αύξησης της διάρκειας άπνοιας με επαναλαμβανόμενες άπνοιες και ο φυσιολογικός μηχανισμός που το εξηγεί έχει απασχολήσει αρκετούς ερευνητές για περισσότερο από μισό αιώνα (Andersson & Schagatay, 1998; Heath & Irwin, 1967; Hentsch & Ulmer, 1984; Schagatay et al., 1999). Ένας από τους φυσιολογικούς μηχανισμούς που αναφέρουν αρκετοί αρθρογράφοι για να εξηγήσουν το φαινόμενο αυτό, είναι η συστολή του σπλήνα, ο οποίος λειτουργεί ως αποθήκη ερυθροκυττάρων (Bain et al., 2018; Schagatay et al., 2001). Οι Schagatay και συνεργάτες (2001) σύγκριναν την επίδραση της επαναλαμβανόμενης άπνοιας στη διάρκεια άπνοιας μεταξύ ατόμων που είχαν υποβληθεί σε αφαίρεση σπλήνας και ατόμων με άθικτους σπλήνες. Παρότι και οι δύο ομάδες αύξησαν τη διάρκεια άπνοιας ως αποτέλεσμα των επαναλαμβανόμενων απνοιών, τα άτομα με άθικτους σπλήνες αύξησαν τη διάρκεια άπνοιας περισσότερο (54.1%) σε σχέση με τα άτομα που είχαν υποβληθεί σε αφαίρεση σπλήνας (40.9%). Επιπλέον, εξετάζοντας τις δυο φάσεις άπνοιας χωριστά, τα

αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η διάρκεια της ευχερούς φάσης αυξήθηκε μόνο σε άτομα με άθικτους σπλήνες ενώ η διάρκεια της δυσχερούς φάσης αυξήθηκε και στις δύο ομάδες. Η αύξηση της ευχερούς φάσης μόνο σε άτομα με άθικτους σπλήνες αποδόθηκε στο γεγονός ότι η συστολή του σπλήνα οδηγεί σε αύξηση των ερυθροκυττάρων στο αίμα με αποτέλεσμα να αυξηθεί τόσο η ικανότητα αποθήκευσης οξυγόνου όσο και η ικανότητα εξουδετέρωσης διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα καθυστερώντας την εμφάνιση ακούσιων αναπνευστικών κινήσεων (που σηματοδοτεί το σημείο τερματισμού της ευχερούς φάσης). Τα δεδομένα αυτά επισημαίνουν την επίδραση τόσο φυσιολογικών όσο και ψυχολογικών παραγόντων στην αύξηση της διάρκειας άπνοιας καθώς οι πρώτοι εξηγούν κυρίως την αύξηση της ευχερούς φάσης ενώ οι δεύτεροι εξηγούν κυρίως την αύξηση της δυσχερούς φάσης.

5.1.2. Κληρονομησιμότητα στη διάρκεια άπνοιας

Μέχρι σήμερα, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξέτασε τον δείκτη κληρονομησιμότητας στη διάρκεια άπνοιας. Μέσω του μοντέλου των διδύμων, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι το 82% των ατομικών διαφορών στη διάρκεια άπνοιας αποδίδεται στην γενετική διασπορά ($h^2 = 0.82$) επιβεβαιώνοντας την πρώτη ερευνητική μας υπόθεση. Ακόμα και όταν αφαιρέθηκαν από το μοντέλο των διδύμων τρία ζευγάρια (1 MZ και 2 ΔZ) με τις πιο ακραίες απνεϊκές επιδόσεις, ο δείκτης κληρονομησιμότητας παρέμεινε σημαντικός ($h^2 = 0.80$). Όσον αφορά τη βελτίωση της διάρκειας άπνοιας με επαναλαμβανόμενες άπνοιες

(προπονησιμότητα) οι στατιστικοί έλεγχοι δεν επέτρεψαν την εξαγωγή του δείκτης κληρονομησιμότητας.

Παρόλο που αρκετοί αρθρογράφοι αναφέρουν ότι υπάρχει γενετικός παράγοντας που καθορίζει τη μέγιστη διάρκεια άπνοιας (Bain et al., 2018; Elias et al., 2021; Ferretti, 2001) η επίδραση του γονότυπου στον φαινότυπο της μέγιστης διάρκειας άπνοιας δεν έχει δειχθεί ερευνητικά. Αναμφίβολα, η προπόνηση άπνοιας, ένας περιβαλλοντικός παράγοντας, παίζει σημαντικό ρόλο στο φαινοτυπικό χαρακτηριστικό της μέγιστης διάρκειας άπνοιας (Bain et al., 2018; Elias et al., 2021; Schagatay, Kampen, Emmanuelsson, and Holm 2000). Ωστόσο, η μεγάλη μεταβλητότητα στη μέγιστη διάρκεια άπνοιας, η οποία φαίνεται ξεκάθαρα από τις μεγάλες τυπικές αποκλίσεις που αναφέρουν προηγούμενες μελέτες τόσο σε απροπόνητους δοκιμαζόμενους (31.1 ± 11.1 s, Baranova et al., 2016) όσο και σε προπονημένους απνεϊστές (323 ± 60 s, Hoiland et al., 2017), δεν μπορεί να αποκλείσει την υπόθεση της γενετικής συνεισφοράς στο χαρακτηριστικό αυτό. Μάλιστα, το εύρος στη μέγιστη διάρκεια άπνοιας σε απροπόνητους δοκιμαζόμενους στην παρούσα μελέτη ήταν 42 – 236 s, επιβεβαιώνοντας την τεράστια ποικιλότητα που υπάρχει στον πληθυσμό.

Η πολυγονιδιακή φύση του φαινότυπου της άπνοιας και η έλλειψη δεδομένων σχετικά με πολυμορφισμούς που παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διάρκεια άπνοιας καθιστά δύσκολη την ερμηνεία της υψηλής κληρονομησιμότητας μέσω φυσιολογικών μηχανισμών. Η διάρκεια άπνοιας καθορίζεται τόσο

από φυσιολογικούς παράγοντες— όπως το μέγεθος των πνευμόνων (και κατ' επέκταση η ικανότητα αποθήκευσης οξυγόνου), οι καρδιαγγειακές αποκρίσεις που μπορούν να επιβραδύνουν τον αποκορεσμό του οξυγόνου και η συστολή του σπλήνα - όσο και από βιοψυχολογικούς παράγοντες - όπως το αυξημένο κίνητρο για παρατεταμένη άπνοια, οι τεχνικές χαλάρωσης με σκοπό την μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου και η ανοχή στο αναπνευστικό στρες της άπνοιας (ψυχικό σθένος) (Bain et al. 2018). Από τη σκοπιά της φυσιολογίας, ελάχιστα γονίδια έχουν συσχετιστεί με τις αποκρίσεις του οργανισμού στην άπνοια. Τα γονίδια που σχετίζονται με τις καρδιαγγειακές αποκρίσεις θα συζητηθούν στην επόμενη ενότητα. Καθώς η μέγιστη άπνοια στην παρούσα μελέτη επετεύχθη μετά από μια σειρά (επαναλαμβανόμενων) άπνοιών, υποδηλώνοντας πιθανή συμβολή της συστολής του σπλήνα στην απνεϊκή απόδοση, αξίζει να αναφερθούν τα ευρήματα των Pardo και συνεργατών (2018) οι οποίοι παρατήρησαν μια συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου PDE10A και του μεγέθους του σπλήνα. Το γονίδιο αυτό εκφράζει την φωσφοδιεστεράση των κυκλικών νουκλεοτιδίων που υδρολύει την κυκλική AMP (cAMP) και την κυκλική GMP (cGMP) καταστέλλοντας τη βιοχημική/μηνυματοφόρα λειτουργία τους μέσα στα κύτταρα. Το κυκλικό νουκλεοτίδιο cAMP παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία έκκρισης θυρεοειδικής ορμόνης από τους θυρεοειδικούς αδένες. Ο πολυμορφισμός rs3008052 του γονιδίου PDE10A, φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα. Επιπλέον, σε ποντίκια φαίνεται να

υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών και του μεγέθους του σπλήνα. Ο πολυμορφισμός rs3008052 του γονιδίου PDE10A πιθανότατα να οδηγεί σε μια υπολειπургική φωσφοδιεστεράση οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα cAMP και κατ' επέκταση αυξημένη έκκριση θυρεοειδικών ορμονών. Παρόλο που στη μελέτη των Pardo και συνεργατών (2018) βρέθηκε ότι άτομα που εκφράζουν τον πολυμορφισμό rs3008052 του γονιδίου PDE10A παρουσιάζουν μεγαλύτερο σε μέγεθος σπλήνα, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία που συνδέουν τις θυρεοειδικές ορμόνες με το μέγεθος του σπλήνα σε ανθρώπους.

Στους ελίτ απνεϊστές, υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ μεγέθους του σπλήνα και διάρκειας άπνοιας (Schagatay, Richardson, & Ludin-Sundstrom, 2012). Το αυξημένο μέγεθος του σπλήνα στους απνεϊστές υψηλού επιπέδου, ωστόσο, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα χρόνιας προπόνησης και όχι απαραίτητα η αιτία της αυξημένης απνεϊκής απόδοσης (Bouten et al., 2019), χωρίς αυτό να σημαίνει ότι το μέγεθος του σπλήνα δεν παίζει ρόλο στη διάρκεια της άπνοιας. Πράγματι, αυξάνοντας την ποσότητα του οξυγόνου στο αίμα σε ελίτ απνεϊστές μέσω εισπνοής 100% οξυγόνου, μπορεί να οδηγήσει σε διπλασιασμό της διάρκειας άπνοιας, γεγονός το οποίο δε συμβαίνει στους απροπόνητους στην άπνοια καθώς οι παράγοντες που καθορίζουν τη διάρκεια άπνοιας στους δεύτερους περιορίζονται κυρίως στο μειωμένο ψυχικό σθένος (Bain et al., 2018). Τα ευρήματα αυτά αποτελούν ένδειξη ότι στους απροπόνητους, ένα φυσιολογικό πλεονέκτημα όπως είναι

οι αυξημένες αποθήκες οξυγόνου (αυξημένο VC ή μεγάλο μέγεθος του σπλήνα), δεν οδηγεί απαραίτητα σε αυξημένη διάρκεια άπνοιας σε σχέση με έναν απροπόνητο που δεν εμφανίζει φυσιολογικό πλεονέκτημα (μικρότερο VC και μικρότερο μέγεθος σπλήνα). Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη ο δείκτης κληρονομησιμότητας της VC βρέθηκε στο 0.75. Παρόλα αυτά, δεν υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα στη VC και τη μέγιστη διάρκεια άπνοιας. Ακόμα και όταν εκφράστηκε η VC σε σχετικές τιμές (VC/BSA , όπου BSA = επιφάνεια σώματος σε m^2), δε βρέθηκε συσχέτιση με τη μέγιστη διάρκεια άπνοιας.

Όσον αφορά τους παράγοντες που επηρεάζουν τη διάρκεια άπνοιας, υπάρχουν κάποια αναπάντητα ερωτήματα που θίγει σε μια ανασκόπησή του ο Parkes (2006) και αξίζει να συζητηθούν στα πλαίσια της παρούσας μελέτης. Η πρώτη ερώτηση αναφέρεται στο πώς ποσοτικοποιούμε το φυσιολογικό/αναπνευστικό στρες που αντιλαμβάνεται ένας δοκιμαζόμενος. Παρότι στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα του Borg για να διασφαλιστεί ότι οι δοκιμαζόμενοι τα έδιναν όλα (και ότι προσπαθούσαν το ίδιο), δε γνωρίζουμε αν το φυσιολογικό στρες που δέχονταν οι δίδυμοι κατά τις απνεϊκές προσπάθειες ήταν παρόμοιο μεταξύ των αδελφών. Αυτό οδηγεί στην επόμενη ερώτηση που αναφέρεται στο αν τα ίδια επίπεδα φυσιολογικού στρες τα αντιλαμβάνονται (ή μπορούν να τα ανεχτούν) με τον ίδιο ή διαφορετικό τρόπο οι δίδυμοι μεταξύ τους. Ο σημαντικός δείκτης κληρονομησιμότητας που βρέθηκε για τη διάρκεια άπνοιας στην παρούσα μελέτη σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η διάρκεια άπνοιας στους

απροπόνητους καθορίζεται κυρίως από την ικανότητα τους να αντιστέκονται στην έντονη αίσθηση δυσφορίας/ασφυξίας, θα μπορούσε να υποδηλώσει ότι το ψυχικό σθένος αποτελεί ένα χαρακτηριστικό με σημαντική γενετική συνεισφορά. Απαιτούνται περαιτέρω πιο επικεντρωμένες μελέτες για την εξέταση της επίδρασης του γονότυπου στο χαρακτηριστικό του ψυχικού σθένους.

5.2. Καρδιαγγειακές αποκρίσεις

5.2.1. Καρδιακή συχνότητα άπνοιας

Η κύρια φυσιολογική απόκριση που χαρακτηρίζει την καταδυτική απόκριση, είναι η μείωση της καρδιακής συχνότητας (Fitz- Clarke, 2018). Στην παρούσα μελέτη, η καρδιακή συχνότητα μειώθηκε κατά 28.3% από 75.9 ± 11.5 s στην ηρεμία σε 54.4 ± 9.8 στην άπνοια ($p < 0.01$). Χρησιμοποιώντας την καρδιακή συχνότητα ηρεμίας ως σημείο αναφοράς, διακρίναμε τέσσερις φάσεις της καρδιακής συχνότητας: η πρώτη αύξηση της καρδιακής συχνότητας (φάση i) ως αποτέλεσμα της αναμονής αμέσως πριν την έναρξη της άπνοιας, η δεύτερη απότομη αύξηση (φάση ii) της καρδιακής συχνότητας για μικρό χρονικό διάστημα (< 5 s) με την έναρξη της άπνοιας ως αποτέλεσμα της απότομης πτώσης της ΜΑΠ, υποδηλώνοντας ένα ενεργό τασεοαντανακλαστικό, η ακόλουθη μείωση της καρδιακής συχνότητας (φάση iii) η οποία διήρκησε περίπου 30 s και ένα πλατό (φάση iv) με τις χαμηλότερες και σχετικά σταθερές τιμές. Η καρδιακή συχνότητα άπνοιας υπολογίστηκε στη φάση iv, όπου η καρδιακή συχνότητα εμφάνισε τις πιο σταθερές τιμές. Τα δεδομένα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα συμπεράσματα σχετικών

μελετών (Bain et al., 2018; Perini et al., 2008;2010).

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρονοτροπική απόκριση της καρδιάς κατά την άπνοια είναι ελάχιστα (Perini et al.,2008; 2010). Παρότι επικρατεί ο όρος «βραδυκαρδία» ως μέρος της καταδυτικής απόκρισης, δεν είναι ξεκάθαρο στη βιβλιογραφία το πώς ορίζεται η βραδυκαρδία κατά την άπνοια. Επιπλέον, δεν υπάρχει συμφωνία στο πώς προσδιορίζεται η βραδυκαρδία (ή, πιο ορθά, η μείωση της καρδιακής συχνότητας). Σε μερικές μελέτες ως χαμηλότερη τιμή καρδιακής συχνότητας χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των 5 s με τις χαμηλότερες τιμές καρδιακής συχνότητας (Schagatay et al., 1999). Σε άλλη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των τιμών από το 30° έως το 45° δευτερόλεπτο ανεξαρτήτως διάρκειας άπνοιας χωρίς να δίνεται πληροφόρηση σχετικά με το εάν σε αυτό το χρονικό διάστημα εμφανίστηκαν, ή όχι, οι χαμηλότερες τιμές καρδιακής συχνότητας (Andersson et al., 2000). Οι Schagatay & Holm (2006) χρησιμοποίησαν τον μέσο όρο των 10 τελευταίων δευτερολέπτων πριν το τέλος της άπνοιας. Οι Schagatay, Johan και Nielsen (2007) χρησιμοποίησαν τον μέσο όρο των τιμών καθ' όλη τη διάρκεια της άπνοιας χωρίς τις τιμές των πρώτων 30 s καθώς ανέφεραν ότι στα πρώτα 30 s της άπνοιας η καρδιακή συχνότητα δε φτάνει την χαμηλότερη τιμή της (η βραδυκαρδία δεν είναι μέγιστη). Πρόσφατα, οι Persson και συνεργάτες (2023) χρησιμοποίησαν τον μέσο όρο των τιμών από το 20° έως το 10° s πριν τον τερματισμό της άπνοιας με το επιχείρημα ότι «οι προκαλούμενες από την άπνοια καρδιαγγειακές αποκρίσεις είναι πιο σταθερές στα τελευταία

στάδια της άπνοιας». Παρότι στη παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των τελευταίων για τον προσδιορισμό της μέγιστης συστολικής, διαστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης, θα πρέπει να δοθεί έμφαση στο γεγονός ότι οι χρονοτροπικές αποκρίσεις της καρδιάς δεν συνάδουν χρονικά με τις αποκρίσεις της αρτηριακής πίεσης σε όλη τη διάρκεια άπνοιας. Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη, οι χαμηλότερες τιμές καρδιακής συχνότητας δε παρατηρήθηκαν παράλληλα με τις υψηλότερες τιμές πιέσεων. Η παρούσα μελέτη είχε σκοπό να εξετάσει την επίδραση του γονότυπου στις μέγιστες καρδιαγγειακές αποκρίσεις (ως μέγιστες φυσιολογικές αποκρίσεις κατά του κινδύνου της ασφυξίας) και για τον λόγο αυτό, επιλέξαμε τον μέσο όρο των 10 δευτερολέπτων με τις χαμηλότερες τιμές καρδιακής συχνότητας ανεξάρτητα από τη διάρκεια άπνοιας και την απνεϊκή προσπάθεια και για τις μέγιστες τιμές πίεσης, τον μέσο όρο των τιμών των πιέσεων μέσα στο διάστημα των 20 έως 10 s πριν τον τερματισμό της άπνοιας ανεξάρτητα από την καρδιακή συχνότητα.

5.2.2. Κληρονομησιμότητα της απνεϊκής καρδιακής συχνότητας

Βασική υπόθεση για τη διεξαγωγή του μοντέλου των διδύμων είναι η ύπαρξη συγκρίσιμων περιβαλλοντικών επιδράσεων για τα MZ και ΔZ δίδυμα. Η υπόθεση αυτή ελέγχθηκε από την αρχή με ερωτηματολόγια σχετικά με την υγεία και το επίπεδο της φυσικής κατάστασης. Στην τήρηση της υπόθεσης αυτής προστέθηκε και ο στατιστικός έλεγχος των κριτηρίων t' , F' και F σύμφωνα με τον Cristian (1979). Θα πρέπει να αναφερθεί ότι σε

πολλές μελέτες έχει γίνει εκτίμηση του δείκτη κληρονομησιμότητας χωρίς να υπάρχει σημαντική γενετική διακύμανση (F) παραβιάζοντας την τήρηση των υποθέσεων. Στην παρούσα μελέτη, οι στατιστικοί έλεγχοι για τη μεταβλητή της απνεϊκής καρδιακής συχνότητας δεν επέτρεψαν την εξαγωγή του δείκτη κληρονομησιμότητας. Πιο συγκεκριμένα, ο λόγος της γενετικής διακύμανσης (F) ήταν στατιστικά μη σημαντικός (σε βαθμούς ελευθερίας 10 και 10). Σε προηγούμενες μελέτες ο δείκτης κληρονομησιμότητας της καρδιακής συχνότητας σε κατάσταση ηρεμίας έχει βρεθεί σημαντικός σε δίδυμα αδέλφια ηλικίας 18 – 31 ετών τόσο σε ξαπλωτή θέση (γενετική διακύμανση $F = 2.98$) όσο και σε όρθια στάση (γενετική διακύμανση $F = 3.64$) (Fagard, Van Den Broeke, Bielen, & Amery, 1987). Σε άλλες μελέτες ο δείκτης κληρονομησιμότητας της καρδιακής συχνότητας βρέθηκε στο 0.66 σε δίδυμα αδέλφια ηλικίας 15 έως 20 ετών (Snieder, Harshfield, & Treiber, 2003) και στο 0.23 σε δίδυμα αδέλφια ηλικίας > 45 ετών (Jensen et al., 2017). Ελάχιστες μελέτες έχουν εξετάσει την κληρονομησιμότητα της καρδιακής απόκρισης σε στρεσογόνα ερεθίσματα και έχουν χρησιμοποιήσει μόνο την άσκηση ως ερέθισμα.

Το 1971 ο Κλεισούρας έδειξε σημαντικό δείκτη κληρονομησιμότητας στη μέγιστη καρδιακή συχνότητα (0.85) κατά τη δοκιμασία μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου σε παιδιά ηλικίας 7-13 ετών. Επιπλέον, υπάρχουν δεδομένα από το εργαστήριό μας που δείχνουν παρόμοιο δείκτη κληρονομησιμότητας για τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα (0.86) (Μεταπτυχιακή Διατριβή Στέλιου

Κουναλάκη, 2001). Οι Fagard και συνεργάτες (1987) παρόλο που ανέφεραν σημαντική γενετική επίδραση στη μάζα του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας και στην καρδιακή συχνότητα ηρεμίας, δεν βρήκαν γενετική επίδραση στην μέγιστη καρδιακή συχνότητα κατά το στρεσογόνο ερέθισμα της άσκησης. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα για να εξακριβωθεί αν υπάρχει γενετική συνιστώσα στην καρδιακή απόκριση κατά την άσκηση.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξέτασε την κληρονομησιμότητα της ελάχιστης καρδιακής συχνότητας κατά την άπνοια σε συνδυασμό με το ερέθισμα του κρύου νερού στο πρόσωπο. Παρότι έχουν βρεθεί πολυμορφισμοί σε καρδιακά κύτταρα (μυϊκά κύτταρα και κύτταρα-βηματοδότες) που σχετίζονται με την καρδιακή συχνότητα ηρεμίας (Eijgelsheim et al., 2010), θα πρέπει να αναφερθεί ότι ο ρυθμός με τον οποίο χτυπάει η καρδιά εξαρτάται όχι μόνο από ενδογενείς παράγοντες (βηματοδότες) αλλά και από τα δύο παρακλάδια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Κατά την άπνοια, ο φλεβόκομβος της καρδιάς «βομβαρδίζεται» ταυτόχρονα από μόρια ακετυλοχολίνης του παρασυμπαθητικού συστήματος και από κατεχολαμίνες του συμπαθητικού συστήματος. Η ανυπαρξία γενετικής διασποράς στην παρούσα μελέτη ίσως να οφείλεται σε αυτή την «αυτόνομη σύγκρουση» η οποία δεν εμφανίζεται τόσο έντονα σε κατάσταση ηρεμίας όπου κυριαρχεί ο παρασυμπαθητικός τόνος (με ταυτόχρονο συμπαθητικό τόνο χαμηλού επιπέδου) ούτε κατά την έντονη άσκηση, όπου κυριαρχεί η συμπαθητική διέγερση (με μηδαμινή συνεισφορά του παρασυμπαθητικού τόνου). Ένας επιπλέον λόγος που θα

μπορούσε να εξηγήσει την ανυπαρξία γενετικής διασποράς στο χαρακτηριστικό της απνεϊκής καρδιακής συχνότητας, είναι το γεγονός ότι υπάρχει φυσιολογική παράμετρος υψηλής ζωτικής σημασίας, η μέση αρτηριακή πίεση, η οποία ελέγχεται και ρυθμίζεται στενά από πολλά ομοιοστατικά συστήματα. Λόγω του πλεονασματικού μηχανισμού ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, ο οργανισμός σε αντίξοες καταστάσεις (όπως είναι η άπνοια) πιθανόν να προσπαθεί να δώσει έμφαση στην φυσιολογική αυτή παράμετρο εις βάρος άλλων παραμέτρων (καρδιακή συχνότητα).

5.2.3. Απόκριση συστολικής, διαστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης κατά την άπνοια

Στην παρούσα μελέτη, η συστολική, διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση αυξήθηκαν σημαντικά σε όλους τους δοκιμαζόμενους κατά την άπνοια με το πρόσωπο βυθισμένο σε κρύο νερό. Το φαινόμενο αυτό έρχεται σε συμφωνία με πληθώρα μελετών (Andersson et al., 2000; Baranova et al., 2016; Hoiland et al., 2016; Magnani et al., 2018; Persson et al., 2023). Αξιοσημείωτα είναι τα ευρήματα άλλων μελετών που αναφέρουν ότι η άπνοια με εμβύθιση του προσώπου σε κρύο νερό δεν εντείνει την απόκριση της μέσης αρτηριακής πίεσης σε σχέση με την άπνοια χωρίς εμβύθιση του προσώπου σε κρύο νερό παρόλο που η ενεργοποίηση του τριδύμου νεύρου οδηγεί σε εντονότερη περιφερική αγγειοσυστολή (Bain et al., 2018). Φαίνεται ότι η εντονότερη βραδυκαρδία με εμβύθιση του προσώπου σε κρύο νερό αντισταθμίζει την επίδραση της αυξημένης

περιφερικής συστολής στην αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης.

Σε αντίθεση με τα καταδυτικά ζώα, τα οποία παρουσιάζουν εντονότερη καταδυτική απόκριση χωρίς να μεταβάλλεται η μέση αρτηριακή τους πίεση σε σχέση με την ηρεμία, η αύξηση της πίεσης που παρατηρείται στον ανθρώπινο οργανισμό κατά την άπνοια είναι το αποτέλεσμα της άνισης απόκρισης μεταξύ καρδιακής παροχής και περιφερικής αγγειοσυστολής (Fitz-Clarke, 2018). Τελεολογικά, η αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης έχει ως σκοπό την αύξηση της εγκεφαλικής ροής αίματος. Οι υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις και οι χαμηλές ενεργειακές αποθήκες του εγκεφάλου καθιστούν την υποξαιμία ως μια κρίσιμη πρόκληση για τη φυσιολογική λειτουργία του ζωτικού αυτού οργάνου (Bain et al., 2018). Μια διακοπή στην παροχή οξυγόνου στον εγκέφαλο για 4 με 6 δευτερόλεπτα αρκεί για απώλεια των αισθήσεων (Smith, Clayton & Robertson, 2011). Έτσι, η ρύθμιση της εγκεφαλικής ροής αίματος μέσω αύξησης της μέσης αρτηριακής πίεσης φαίνεται να είναι ζωτικής σημασίας. Παρόλο που η μέση αρτηριακή πίεση φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην αιμάτωση του εγκεφάλου, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η ρύθμιση της εγκεφαλικής ροής αίματος είναι υπό την επήρεια τόσο του αγγειοκινητικού τόνου όσο και παραγόντων νευρικής και χημικής φύσεως (Donnelly, Budohoski, Smielewski, & Czosnyka, 2016). Κατά την διάρκεια της άπνοιας αγγειοσυσταλτικοί και αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες έρχονται σε σύγκρουση στο επίπεδο των αγγείων. Ωστόσο, κατά την άπνοια, η αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής είναι το αποτέλεσμα

της αύξησης της υπερκαπνικής αγγειοδιαστολής και της αύξησης της μέσης αρτηριακής πίεσης. Αξιοθαύμαστο το γεγονός ότι παρόλο που αυξάνεται η μέση αρτηριακή πίεση με την πάροδο της άπνοιας, δεν εμφανίζεται αντισταθμιστική μείωση της περιφερικής αγγειοσυστολής. Φαίνεται να υπάρχει ένα (ή περισσότερα) ισχυρά αντανακλαστικά το οποίο υπερνικά το ομοιοστατικό ρυθμιστικό σύστημα του τασεοαντανακλαστικού. Ένα υποψήφιο αντανακλαστικό αποτελεί το αντανακλαστικό Cushing (Bain et al., 2018) το οποίο αναφέρεται σε αύξηση της περιφερικής συμπαθητικής διέγερσης ως αποτέλεσμα της μειωμένης απομάκρυνσης μεταβολιτών από τον εγκέφαλο. Η άπνοια με μεγάλο όγκο πνευμόνων (όπως στην παρούσα μελέτη, 80% VC) οδηγεί σε αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης και κατ' επέκταση μείωση στην επαναφορά του αίματος στην καρδιά από την άνω κοίλη φλέβα. Η μείωση στην επαναφορά του αίματος από την άνω κοίλη φλέβα οδηγεί σε αύξηση της πίεσης του αίματος μέσα στις σφαγίτιδες φλέβες (καθώς το αίμα που εισέρχεται σε αυτές από τον εγκέφαλο είναι περισσότερο από το αίμα που εξέρχεται από αυτές στις κατιούσες περιοχές της φλεβικής κυκλοφορίας στη μονάδα του χρόνου). Η αύξηση της πίεσης του αίματος στις σφαγίτιδες φλέβες έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της διαφοράς πίεσης μεταξύ αρτηριών και φλεβών του εγκεφάλου (CPP=MAP – ICP, όπου CPP=cerebral perfusion pressure, MAP=μέση αρτηριακή πίεση και ICP= ενδοκρανιακή πίεση που σχετίζεται σημαντικά με την πίεση αίματος στις σφαγίτιδες φλέβες). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση

της εγκεφαλικής ροής αίματος και την αύξηση στη συγκέντρωση μεταβολιτών (κυρίως CO₂) που αποτελεί ερέθισμα για την ενεργοποίηση του αντανακλαστικού του Cushing.

Παρότι δεν έχει μελετηθεί σε απροπύνητα άτομα, ευρήματα μελετών πάνω σε προπονημένους απνεϊστές δείχνουν αύξηση στην εγκεφαλική ροή αίματος κατά 70 με 110% κατά τα τελικά στάδια της παρατεταμένης άπνοιας σε σχέση με την ηρεμία (Bain et al., 2015a; Willie et al., 2015). Μια αύξηση στην εγκεφαλική ροή αίματος ως αποτέλεσμα της αυξημένης μέσης αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να λειτουργήσει συνεργιστικά με την εμπύθιση σε κρύο νερό στην μείωση της θερμοκρασίας του εγκεφάλου. Η μείωση της θερμοκρασίας του εγκεφάλου θα ήταν ευνοϊκή κατά την παρατεταμένη άπνοια καθώς οδηγεί σε μείωση του ρυθμού των μεταβολικών αντιδράσεων και κατ' επέκταση σε μείωση στην κατανάλωση του ζωογόνου οξυγόνου (με βάση το Q₁₀ των ενζυμικών αντιδράσεων) (Bain et al., 2015b).

5.2.4. Κληρονομησιμότητα στην απόκριση της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά την άπνοια

Ένα από τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι ο σημαντικός δείκτης κληρονομησιμότητας στην απόκριση της μέσης αρτηριακής πίεσης ($h^2= 0.73$). Η ανυπαρξία κληρονομησιμότητας της ελάχιστης απνεϊκής καρδιακής συχνότητας, του όγκου παλμού και της συνολικής περιφερικής αντίστασης σε συνδυασμό με την σημαντική κληρονομησιμότητα στην απνεϊκή απόκριση της μέσης αρτηριακής πίεσης μπορεί να οφείλεται στο

γεγονός ότι σε αντίξοες περιβαλλοντικές συνθήκες (όπως η άπνοια), τα ομοιοστατικά ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού δεν έχουν την ικανότητα να διατηρούν κάθε παράμετρο (μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, συνολική περιφερική αντίσταση) μέσα στα φυσιολογικά τους εύρη. Φαίνεται να υπάρχει μια ιεραρχία ζωτικότητας/σημαντικότητας, όπου κάποιες μεταβλητές (καρδιακή συχνότητα, συνολική περιφερική αντίσταση) μπορεί να τροποποιηθούν σημαντικά για να ρυθμίσουν άλλες (μέση αρτηριακή πίεση), που είναι ζωτικής σημασίας, στα κατάλληλα εύρη με σκοπό την επιβίωση του οργανισμού σε κάποια αντίξοη περιβαλλοντική συνθήκη. Καθώς η μεγαλύτερη απειλή του οργανισμού κατά την άπνοια είναι η υποξαιμία, ο οργανισμός θα προσπαθήσει να διατηρήσει την μεταφορά οξυγόνου στον εγκέφαλο δίνοντας μεγαλύτερη έμφαση στην παράμετρο της μέσης αρτηριακής πίεσης ανεξάρτητα από το εκτελεστικό όργανο που οδηγεί στην αύξησή της (μυοκάρδιο ή λείοι μύες των περιφερικών αγγείων). Επιπλέον, το γεγονός ότι η καρδιακή συχνότητα κατά την άπνοια ρυθμίζεται από πολλά αντανεκλαστικά ταυτόχρονα (κάποια από τα οποία έρχονται σε σύγκρουση) σε συνδυασμό με το γεγονός ότι και η περιφερική αγγειοσυστολή ρυθμίζεται από πολλά αντανεκλαστικά νευρικής/χημικής φύσεως όπως και από το ιξώδες του αίματος (ως αποτέλεσμα της συστολής του σπλήνα), αυξάνει την πολυπλοκότητα στην κατανόηση της φυσιολογίας της άπνοιας και καθιστά δύσκολη την αποκάλυψη της γενετικής συνιστώσας στα χαρακτηριστικά αυτά. Ο πλεονασματικός μηχανισμός ρύθμισης

της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά την άπνοια φαίνεται ξεκάθαρα από τα ευρήματα της μελέτης των Hoiland και συνεργατών (2016), οι οποίοι τροποποίησαν παρεμβατικά την καρδιακή συχνότητα μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης β2 αναστολέων με σκοπό την μείωση της καρδιακής συχνότητας και κατ' επέκταση τη μείωση στην κατανάλωση οξυγόνου κατά την άπνοια. Παρατηρήθηκε ότι η μέση αρτηριακή πίεση δεν διέφερε μεταξύ της συνθήκης χορήγησης β2-αναστολέων και της συνθήκης χορήγησης ορού (συνθήκη ελέγχου) παρόλο που η καρδιακή παροχή ήταν σημαντικά μειωμένη στη συνθήκη χορήγησης β2-αναστολέων σε σχέση με τη συνθήκη ελέγχου. Η διατήρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης στη συνθήκη των β2-αναστολέων ήταν το αποτέλεσμα της αυξημένης συνολικής περιφερικής αντίστασης σε σχέση με τη συνθήκη ελέγχου.

Οι Baranova και συνεργάτες (2017) ανέφεραν ότι υπάρχουν γονίδια που σχετίζονται με την έντονη περιφερική αγγειοσυστολή στην άπνοια με το πρόσωπο βυθισμένο σε κρύο νερό. Πιο συγκεκριμένα, ανέφεραν ότι οι γονότυποι που περιείχαν τον πολυμορφισμό CC του γονιδίου που εκφράζει τον υποδοχέα 2 της βραδυκινίνης, τον πολυμορφισμό DD του γονιδίου που εκφράζει το μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης και τους πολυμορφισμούς GG και GA του γονιδίου που εκφράζει τον αδρενεργικό υποδοχέα β2, παρουσίασαν τις υψηλότερες αποκρίσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης πιθανώς λόγω της εντονότερης περιφερικής αγγειοσυστολής. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή καθώς η

μέση διάρκεια άπνοιας στους δοκιμαζόμενους της μελέτης αυτής ήταν 31 δευτερόλεπτα (± 11.1 s). Τα 31 δευτερόλεπτα δεν αρκούν για να φανεί μία έντονη περιφερική αντίσταση και κατ' επέκταση μια έντονη απόκριση στην μέση αρτηριακή πίεση. Επιπλέον, οι δοκιμαζόμενοι της μελέτης των Baranova και συνεργατών εκτέλεσαν τρεις μέγιστες άπνοιες μετά από κανονική εκπνοή. Όταν εκτελείται άπνοια με σχετικά μικρό όγκο πνευμόνων (μετά από κανονική εκπνοή), οι καρδιαγγειακές παράμετροι συμπεριφέρονται διαφορετικά σε σχέση με την εκτέλεση άπνοιας με σχετικά μεγάλο όγκο πνευμόνων (μετά από εισπνοή 80% της VC).

5.3. Σύνοψη συμπερασμάτων

Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, όπως προέκυψαν από την εφαρμογή του μοντέλου των διδύμων:

1. Η μέγιστη διάρκεια άπνοιας υπόκειται σε σημαντικές γενετικές επιδράσεις.
2. Δεν υπάρχει σημαντική γενετική συνιστώσα στην απόκριση της καρδιακής συχνότητας, του όγκου παλμού, της καρδιακής παροχής και της συνολικής περιφερικής αντίστασης κατά την άπνοια.
3. Η απόκριση της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά την άπνοια φαίνεται να είναι σημαντικά κληρονομήσιμη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Al Haddad, H., Laursen, P. B., Ahmaidi, S., & Buchheit, M. (2010). Influence of cold water face immersion on post-exercise parasympathetic reactivation. *European Journal of Applied Physiology*, *108*(3), 599–606.
<https://doi.org/10.1007/s00421-009-1253-9>
- Alboni, P., Alboni, M., & Gianfranchi, L. (2011). Diving bradycardia: a mechanism of defence against hypoxic damage. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.)*, *12*(6), 422–427.
<https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328344bcde>
- Andersson, J. P., & Evaggelidis, L. (2009). Arterial oxygen saturation and diving response during dynamic apneas in breath-hold divers. *Scandinavian Journal of Applied Physiology*, *111*(4), 2001–2001.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00863.2001>
- Andersson, J., Schagatay, E., Gislén, A., & Holm, B. (2000). Cardiovascular responses to cold-water immersions of the forearm and face, and their relationship to apnoea. *European Journal of Applied Physiology*, *83*(6), 566–572.
<https://doi.org/10.1007/s004210000317>
- Arnold, R. W., & Nadel, E. R. (1993). The attenuating effect of heat and hypovolemia on the human diving response. *Alaska medicine*, *35*(3), 199–203.
- Asmussen, E., & Kristiansson, N. G. (1968). The "diving bradycardia" in exercising man. *Acta Physiologica Medicine & Science in Sports*, *19*(1), 87–91.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2008.00777.x>
- Andersson, J. P., Linér, M. H., Fredsted, A., & Schagatay, E. K. (2004). Cardiovascular and respiratory responses to apneas with and without face immersion in exercising humans. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *96*(3), 1005–1010.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01057.2002>
- Andersson, J. P., Linér, M. H., Rünow, E., & Schagatay, E. K. (2002). Diving response and arterial oxygen saturation during apnea and exercise in breath-hold divers. *Journal Of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *93*(3), 882–886.
Scandinavica, *73*(4), 527–535.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-201x.1968.tb10892.x>
- Badrov, M. B., Barak, O. F., Mijacika, T., Shoemaker, L. N., Borrell, L. J., Lojpur, M., Drvis, I., Dujic, Z., & Shoemaker, J. K. (2017). Ventilation inhibits sympathetic action potential recruitment even during severe chemoreflex stress. *Journal of Neurophysiology*, *118*(5), 2914–2924.
<https://doi.org/10.1152/jn.00381.2017>
- Baecke, J. A., Burema, J., & Frijters, J. E. (1982). A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological

- studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 36(5), 936–942. <https://doi.org/10.1093/ajcn/36.5.936>
- Bain, A. R., Ainslie, P. N., Barak, O. F., Hoiland, R. L., Drvis, I., Mijacika, T., Bailey, D. M., Santoro, A., DeMasi, D. K., Dujic, Z., & MacLeod, D. B. (2017a). Hypercapnia is essential to reduce the cerebral oxidative metabolism during extreme apnea in humans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(9), 3231–3242. <https://doi.org/10.1177/0271678X16686093>
- Bain, A. R., Ainslie, P. N., Hoiland, R. L., Barak, O. F., Cavar, M., Drvis, I., Stembridge, M., MacLeod, D. M., Bailey, D. M., Dujic, Z., & MacLeod, D. B. (2016). Cerebral oxidative metabolism is decreased with extreme apnoea in humans; impact of hypercapnia. *The Journal of Physiology*, 594(18), 5317–5328. <https://doi.org/10.1113/JP272404>
- Bain, A. R., Barak, O. F., Hoiland, R. L., Drvis, I., Bailey, D. M., Dujic, Z., Mijacika, T., Santoro, A., DeMasi, D. K., MacLeod, D. B., & Ainslie, P. N. (2017b). Forced vital capacity and not central chemoreflex predicts maximal hyperoxic breath-hold duration in elite apneists. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 242, 8–11. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2017.02.015>
- Bain, A. R., Drvis, I., Dujic, Z., MacLeod, D. B., & Ainslie, P. N. (2018). Physiology of static breath holding in elite apneists. *Experimental Physiology*, 103(5), 635–651. <https://doi.org/10.1113/EP086269>
- Bain, A. R., Dujic, Z., Hoiland, R. L., Barak, O. F., Madden, D., Drvis, I., Stembridge, M., MacLeod, D. B., MacLeod, D. M., & Ainslie, P. N. (2015a). Peripheral chemoreflex inhibition with low-dose dopamine: new insight into mechanisms of extreme apnea. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 309(9), R1162–R1171. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00271.2015>
- Bain, A. R., Nybo, L., & Ainslie, P. N. (2015b). Cerebral Vascular Control and Metabolism in Heat Stress. *Comprehensive Physiology*, 5(3), 1345–1380. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140066>
- Baranova, T. I., Berlov, D. N., Glotov, O. S., Korf, E. A., Minigalin, A. D., Mitrofanova, A. V., Ahmetov, I. I., & Glotov, A. S. (2017). Genetic determination of the vascular reactions in humans in response to the diving reflex. *American journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 312(3), H622–H631. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00080.2016>
- Bergman, S. A., Jr, Campbell, J. K., & Wildenthal, K. (1972). "Diving reflex" in man: its relation to isometric and dynamic exercise. *Journal of Applied Physiology*, 33(1), 27–31. <https://doi.org/10.1152/jappl.1972.33.1.27>

- Bert, P. *Lecons Sur La Physiologie Comparee De La Respiration*. Paris: Bailliere, 1870, p. 542-547.
- Bielen, E. C., Fagard, R. H., & Amery, A. K. (1991). Inheritance of blood pressure and haemodynamic phenotypes measured at rest and during supine dynamic exercise. *Journal of Hypertension*, 9(7), 655–663. <https://doi.org/10.1097/00004872-199107000-00011>
- Bouchard, C., Rankinen, T., & Timmons, J. A. (2011). Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. *Comprehensive Physiology*, 1(3), 1603–1648. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100059>
- Bouten, J., Bourgois, J. G., & Boone, J. (2020). Hold your breath: peripheral and cerebral oxygenation during dry static apnea. *European Journal of Applied Physiology*, 120(10), 2213–2222. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04445-y>
- Breskovic, T., Ivancev, V., Banic, I., Jordan, J., & Dujic, Z. (2010). Peripheral chemoreflex sensitivity and sympathetic nerve activity are normal in apnea divers during training season. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 154(1-2), 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.11.001>
- Breskovic, T., Lojpur, M., Maslov, P. Z., Cross, T. J., Kraljevic, J., Ljubkovic, M., Marinovic, J., Ivancev, V., Johnson, B. D., & Dujic, Z. (2012). The influence of varying inspired fractions of O₂ and CO₂ on the development of involuntary breathing movements during maximal apnoea. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 181(2), 228–233. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2012.03.007>
- Brooks G. A. (1985). Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 17(1), 22–34.
- Brooks G. A. (2020). Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biology*, 35, 101454. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101454>
- Brooks, G. A., Arevalo, J. A., Osmond, A. D., Leija, R. G., Curl, C. C., & Tovar, A. P. (2022). Lactate in contemporary biology: a phoenix risen. *The Journal of Physiology*, 600(5), 1229–1251. <https://doi.org/10.1113/JP280955>
- Butler, P. J., & Woakes, A. J. (1987). Heart rate in humans during underwater swimming with and without breath-hold. *Respiration Physiology*, 69(3), 387–399. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(87\)90091-0](https://doi.org/10.1016/0034-5687(87)90091-0)
- Cherniack, N. S., & Longobardo, G. S. (1970). Oxygen and carbon dioxide gas stores of the body. *Physiological Reviews*, 50(2), 196–243. <https://doi.org/10.1152/physrev.1970.50.2.196>
- Cherouveim, E. D., Botonis, P. G., Koskolou, M. D., & Geladas, N. D. (2013). Effect of gender on maximal breath-hold time. *European Journal of Applied Physiology*, 113(5), 1321–1330.

- <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2552-0>
- Craig, A. B., Jr, & Harley, A. D. (1968a). Alveolar gas exchanges during breath-hold dives. *Journal of Applied Physiology*, 24(2), 182–189.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1968.24.2.182>
- Craig, A. B., Jr, & Medd, W. L. (1968b). Man's responses to breath-hold exercise in air and in water. *Journal of Applied Physiology*, 24(6), 773–777.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1968.24.6.773>
- Daly, M. D., & Scott, M. J. (1963). The cardiovascular responses to stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. *The Journal of Physiology*, 165(1), 179–197.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1963.sp007051>
- Davis, R. W., Polasek, L., Watson, R., Fuson, A., Williams, T. M., & Kanatous, S. B. (2004). The diving paradox: new insights into the role of the dive response in air-breathing vertebrates. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology*, 138(3), 263–268.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2004.05.003>
- Donnelly, J., Budohoski, K. P., Smielewski, P., & Czosnyka, M. (2016). Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Critical Care (London, England)*, 20(1), 129.
<https://doi.org/10.1186/s13054-016-1293-6>
- Dujic, Z., Uglesic, L., Breskovic, T., Valic, Z., Heusser, K., Marinovic, J., Ljubkovic, M., & Palada, I. (2009). Involuntary breathing movements improve cerebral oxygenation during apnea struggle phase in elite divers. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 107(6), 1840–1846.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00334.2009>
- Eijgelsheim, M., Newton-Cheh, C., Sotoodehnia, N., de Bakker, P. I., Müller, M., Morrison, A. C., Smith, A. V., Isaacs, A., Sanna, S., Dörr, M., Navarro, P., Fuchsberger, C., Nolte, I. M., de Geus, E. J., Estrada, K., Hwang, S. J., Bis, J. C., Rückert, I. M., Alonso, A., Launer, L. J., ... O'Donnell, C. J. (2010). Genome-wide association analysis identifies multiple loci related to resting heart rate. *Human Molecular Genetics*, 19(19), 3885–3894.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddq303>
- Elia, A., Barlow, M. J., Wilson, O. J., & O'Hara, J. P. (2021a). Splenic responses to a series of repeated maximal static and dynamic apnoeas with whole-body immersion in water. *Experimental Physiology*, 106(1), 338–349.
<https://doi.org/10.1113/EP088404>
- Elia, A., Gennser, M., Harlow, P. S., & Lees, M. J. (2021b). Physiology, pathophysiology and (mal)adaptations to chronic apnoeic training: a state-of-the-art review. *European Journal of Applied Physiology*, 121(6), 1543–1566.
<https://doi.org/10.1007/s00421-021-04664-x>

- Elsner, R., Franklin, D. L., Van Citters, R. L., & Kenney, D. W. (1966). Cardiovascular defense against asphyxia. *Science (New York, N.Y.)*, *153*(3739), 941–949. <https://doi.org/10.1126/science.153.3739.941>
- Engan, H., Richardson, M., Lodin-Sundström, A., van Beekvelt, M., & Schagatay, E. (2013). Effects of two weeks of daily apnea training on diving response, spleen contraction, and erythropoiesis in novel subjects. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *23*(3), 340–348. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01391.x>
- Enright P. L. (2003). How to make sure your spirometry tests are of good quality. *Respiratory Care*, *48*(8), 773–776.
- Espersen, K., Frandsen, H., Lorentzen, T., Kanstrup, I. L., & Christensen, N. J. (2002). The human spleen as an erythrocyte reservoir in diving-related interventions. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *92*(5), 2071–2079. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00055.2001>
- Evans, J. M., Ziegler, M. G., Patwardhan, A. R., Ott, J. B., Kim, C. S., Leonelli, F. M., & Knapp, C. F. (2001). Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *91*(6), 2611–2618. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.2001.91.6.2611>
- Fagard, R., Van Den Broeke, C., Bielen, E., & Amery, A. (1987). Maximum oxygen uptake and cardiac size and function in twins. *The American Journal of Cardiology*, *60*(16), 1362–1367. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)90620-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90620-5)
- Fagius, J., & Sundlöf, G. (1986). The diving response in man: effects on sympathetic activity in muscle and skin nerve fascicles. *The Journal of Physiology*, *377*, 429–443. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1986.sp016196>
- Feiner, J. R., Bickler, P. E., & Severinghaus, J. W. (1995). Hypoxic ventilatory response predicts the extent of maximal breath-holds in man. *Respiration Physiology*, *100*(3), 213–222. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(94\)00132-j](https://doi.org/10.1016/0034-5687(94)00132-j)
- Ferretti G. (2001). Extreme human breath-hold diving. *European Journal of Applied Physiology*, *84*(4), 254–271. <https://doi.org/10.1007/s004210000377>
- Ferretti, G., Costa, M., Ferrigno, M., Grassi, B., Marconi, C., Lundgren, C. E., & Cerretelli, P. (1991). Alveolar gas composition and exchange during deep breath-hold diving and dry breath holds in elite divers. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *70*(2), 794–802. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.1991.70.2.794>
- Ferrigno, M., Ferretti, G., Ellis, A., Warkander, D., Costa, M., Cerretelli, P., & Lundgren, C. E. (1997). Cardiovascular changes during deep breath-hold dives in a pressure chamber. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.:*

- 1985), 83(4), 1282–1290.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.4.1282>
- Ferrigno, M., Hickey, D. D., Linér, M. H., & Lundgren, C. E. (1986). Cardiac performance in humans during breath holding. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 60(6), 1871–1877.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1986.60.6.1871>
- Fico, B. G., Alhalimi, T. A., & Tanaka, H. (2022). Vascular responses to simulated breath-hold diving involving multiple reflexes. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 322(3), R153–R160.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00202.2021>
- Finley, J. P., Bonet, J. F., & Waxman, M. B. (1979). Autonomic pathways responsible for bradycardia on facial immersion. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 47(6), 1218–1222.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1979.47.6.1218>
- Fitz-Clarke J. R. (2018). Breath-Hold Diving. *Comprehensive Physiology*, 8(2), 585–630.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c160008>
- Foster, G. E., & Sheel, A. W. (2005). The human diving response, its function, and its control. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 15(1), 3–12.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2005.00440.x>
- Fowler W. S. (1954). Breaking point of breath-holding. *Journal of Applied Physiology*, 6(9), 539–545.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1954.6.9.539>
- Frey, M. A., & Hoffler, G. W. (1988). Association of sex and age with responses to lower-body negative pressure. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 65(4), 1752–1756.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1988.65.4.1752>
- Gooden B. A. (1992). Why some people do not drown. Hypothermia versus the diving response. *The Medical Journal of Australia*, 157(9), 629–632. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1992.tb137408.x>
- Gooden B. A. (1993). The evolution of asphyxial defense. *Integrative Physiological and Behavioral Science: The Official Journal of the Pavlovian Society*, 28(4), 317–330.
<https://doi.org/10.1007/BF02690929>
- Gooden B. A. (1994). Mechanism of the human diving response. *Integrative Physiological And Behavioral Science: The Official Journal of the Pavlovian Society*, 29(1), 6–16.
<https://doi.org/10.1007/BF02691277>
- Grassi, B., Ferretti, G., Costa, M., Ferrigno, M., Panzacchi, A., Lundgren, C. E., Marconi, C., & Cerretelli, P. (1994). Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in elite breath-hold divers. *Respiration Physiology*, 97(3), 323–332.
[https://doi.org/10.1016/0034-5687\(94\)90068-x](https://doi.org/10.1016/0034-5687(94)90068-x)
- Gross, P. M., Whipp, B. J., Davidson, J. T., Koyal, S. N., & Wasserman, K. (1976). Role of the carotid bodies in the heart rate response to breath

- holding in man. *Journal of Applied Physiology*, 41(3), 336–340.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1976.41.3.336>
- Heath, J. R., & Irwin, C. J. (1968). An increase in breath-hold time appearing after breath-holding. *Respiration Physiology*, 4(1), 73–77.
[https://doi.org/10.1016/0034-5687\(68\)90008-x](https://doi.org/10.1016/0034-5687(68)90008-x)
- Heistad, D. D., & Abboud, F. M. (1980). Dickinson W. Richards Lecture: Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation*, 61(3), 463–470.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.61.3.463>
- Heistad, D. D., Abboud, F. M., & Eckstein, J. W. (1968). Vasoconstrictor response to simulated diving in man. *Journal of Applied Physiology*, 25(5), 542–549.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1968.25.5.542>
- Hentsch, U., & Ulmer, H. V. (1984). Trainability of underwater breath-holding time. *International Journal of Sports Medicine*, 5(6), 343–347.
<https://doi.org/10.1055/s-2008-1025930>
- Heusser, K., Dzamonja, G., Breskovic, T., Steinback, C. D., Diedrich, A., Tank, J., Jordan, J., & Dujic, Z. (2010). Sympathetic and cardiovascular responses to glossopharyngeal insufflation in trained apnea divers. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 109(6), 1728–1735.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00522.2010>
- Heusser, K., Dzamonja, G., Tank, J., Palada, I., Valic, Z., Bakovic, D., Obad, A., Ivancev, V., Breskovic, T., Diedrich, A., Joyner, M. J., Luft, F. C., Jordan, J., & Dujic, Z. (2009). Cardiovascular regulation during apnea in elite divers. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 53(4), 719–724.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127530>
- Hoiland, R. L., Ainslie, P. N., Bain, A. R., MacLeod, D. B., Stenbridge, M., Drvis, I., Madden, D., Barak, O., MacLeod, D. M., & Dujic, Z. (2017). β_1 -Blockade increases maximal apnea duration in elite breath-hold divers. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 122(4), 899–906.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00127.2016>
- Hong, S. K., Lin, Y. C., Lally, D. A., Yim, B. J., Kominami, N., Hong, P. W., & Moore, T. O. (1971). Alveolar gas exchanges and cardiovascular functions during breath holding with air. *Journal of Applied Physiology*, 30(4), 540–547.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1971.30.4.540>
- Hong, S. K., Moore, T. O., Seto, G., Park, H. K., Hiatt, W. R., & Bernauer, E. M. (1970). Lung volumes and apneic bradycardia in divers. *Journal of Applied Physiology*, 29(2), 172–176.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1970.29.2.172>
- Hurford, W. E., Hong, S. K., Park, Y. S., Ahn, D. W., Shiraki, K., Mohri, M., & Zapol, W. M. (1990). Splenic contraction during breath-hold diving in the Korean ama. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 69(3), 932–936.

- <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.6.9.3.932>
- Ilardo, M. A., Moltke, I., Korneliussen, T. S., Cheng, J., Stern, A. J., Racimo, F., de Barros Damgaard, P., Sikora, M., Seguin-Orlando, A., Rasmussen, S., van den Munckhof, I., Ter Horst, R., Joosten, L., Netea, M. G., Salingkat, S., Nielsen, R., & Willerslev, E. (2018). Physiological and Genetic Adaptations to Diving in Sea Nomads. *Cell*, *173*(3), 569–580.e15.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.054>
- Jay, O., & White, M. D. (2006). Maximum effort breath-hold times for males and females of similar pulmonary capacities during sudden face-only immersion at water temperatures from 0 to 33 degrees C. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, *31*(5), 549–556.
<https://doi.org/10.1139/h06-050>
- Jensen, M. T., Wod, M., Galatius, S., Hjelmberg, J. B., Jensen, G. B., & Christensen, K. (2018). Heritability of resting heart rate and association with mortality in middle-aged and elderly twins. *Heart (British Cardiac Society)*, *104*(1), 30–36.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310986>
- Journeay, W. S., Reardon, F. D., & Kenny, G. P. (2003). Cardiovascular responses to apneic facial immersion during altered cardiac filling. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *94*(6), 2249–2254.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01140.2002>
- Joyner M. J. (2013). Physiology and redundancy. *Physiology (Bethesda, Md.)*, *28*(3), 136–137.
<https://doi.org/10.1152/physiol.00015.2013>
- Kasriel, J., & Eaves, L. (1976). The zygosity of twins: further evidence on the agreement between diagnosis by blood groups and written questionnaires. *Journal of Biosocial Science*, *8*(3), 263–266.
<https://doi.org/10.1017/s00219320010737>
- ΚΛΕΙΣΟΥΡΑΣ, Β. Και Ν. ΓΕΛΑΔΑΣ. Βιολογικές ορίζουσες της αθλητικής απόδοσης: κληρονομισιμότητα, *Κινησιολογία*, 1: 4-18, 1996.
- Klissouras V. (1971). Heritability of adaptive variation. *Journal of Applied Physiology*, *31*(3), 338–344.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1971.31.3.338>
- Knight, D. R., & Horvath, S. M. (1987). Effect of hydrostatic pressure on plasma concentrations of norepinephrine during cold water immersion. *Undersea Biomedical Research*, *14*(1), 1–10.
- Κουναλάκης, Σ. (2001). Κληρονομησιμότητα καρδιοαναπνευστικής αντοχής σε άνδρες ηλικίας 18-25 ετών. Μεταπτυχιακή διατριβή. ΣΕΦΑΑ, Πανεπιστήμιο Αθηνών.
- Lambertsen C. J. (1960). Carbon dioxide and respiration in acid-base homeostasis. *Anesthesiology*, *21*, 642–651.
<https://doi.org/10.1097/00000542-196011000-00008>
- Lanphier, E. H., & Rahn, H. (1963). Alveolar gas exchange during breath

- holding with air. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 18(3), 478–482. <https://doi.org/10.1152/jappl.1963.18.3.478>
- Lapi, D., Scuri, R., & Colantuoni, A. (2016). Trigeminal Cardiac Reflex and Cerebral Blood Flow Regulation. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 470. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00470>
- Lemaitre, F., Chowdhury, T., & Schaller, B. (2015). The trigeminocardiac reflex - a comparison with the diving reflex in humans. *Archives of Medical Science: AMS*, 11(2), 419–426. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.50974>
- Lin Y. C. (1982). Breath-hold diving in terrestrial mammals. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 10, 270–307.
- Lin, Y. C., Lally, D. A., Moore, T. O., & Hong, S. K. (1974). Physiological and conventional breath-hold breaking points. *Journal of Applied Physiology*, 37(3), 291–296. <https://doi.org/10.1152/jappl.1974.37.3.291>
- Lindholm, P., Sundblad, P., & Linnarsson, D. (1999). Oxygen-conserving effects of apnea in exercising men. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 87(6), 2122–2127. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.6.2122>
- Lundby, C., Montero, D., & Joyner, M. (2017). Biology of VO₂ max: looking under the physiology lamp. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 220(2), 218–228. <https://doi.org/10.1111/apha.12827>
- Magnani, S., Mulliri, G., Sainas, G., Ghiani, G., Pinna, V., Sanna, I., Crisafulli, A., & Tocco, F. (2018). Occurrence of cardiac output decrease (via stroke volume) is more pronounced in women than in men during prolonged dry static apnea. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 124(2), 349–355. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00991.2016>
- Manley L. (1990). Apnoeic heart rate responses in humans. A review. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 9(5), 286–310. <https://doi.org/10.2165/00007256-199009050-00004>
- Marshall J. M. (1994). Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiological Reviews*, 74(3), 543–594. <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.3.543>
- Missitzi, J., Geladas, N., & Klissouras, V. (2004). Heritability in neuromuscular coordination: implications for motor control strategies. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36(2), 233–240. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.000.0113479.98631.C4>
- Missitzi, J., Geladas, N., & Klissouras, V. (2008). Genetic variation of maximal velocity and EMG activity. *International Journal of Sports Medicine*, 29(3), 177–181. <https://doi.org/10.1055/s-2007-965069>
- Missitzi, J., Geladas, N., Mimitzi, A., Mimitzis, L., Classen, J., & Klissouras, V. (2018). Heritability of proprioceptive senses. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. :*

- 1985), 125(4), 972–982.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00544.2017>
- Missitzi, J., Gentner, R., Geladas, N., Politis, P., Karandreas, N., Classen, J., & Klissouras, V. (2011). Plasticity in human motor cortex is in part genetically determined. *The Journal of Physiology*, 589(Pt 2), 297–306.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.200600>
- Mithoefer J. C. (1959). Mechanism of pulmonary gas exchange and carbon dioxide transport during breath holding. *Journal of Applied Physiology*, 14, 706–710.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.1959.14.5.706>
- Muenter Swift, N., Cutler, M. J., Fadel, P. J., Wasmund, W. L., Ogoh, S., Keller, D. M., Raven, P. B., & Smith, M. L. (2003). Carotid baroreflex function during and following voluntary apnea in humans. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 285(6), H2411–H2419.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00139.2003>
- Noble MIM, Eisele JH, Trenchard D & Guz A (1970). Effect of selective peripheral nerve blocks on respiratory sensations. In *Breathing: Hering–Breuer Centenary Symposium*, ed. Porter R, pp. 233–247. J & A Churchill (Longmans Group), London
- Noble, M. I., Eisele, J. R., Frankel, H. L., Else, W., & Guz, A. (1971). The role of the diaphragm in the sensation of holding the breath. *Clinical Science*, 41(3), 275–283.
<https://doi.org/10.1042/cs0410275>
- Ooki, S., Yamada, K., Asaka, A., & Hayakawa, K. (1990). Zygosity diagnosis of twins by questionnaire. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*, 39(1), 109–115.
<https://doi.org/10.1017/s000156600005626>
- Paleczny, B., Seredyński, R., Tubek, S., Adamiec, D., Ponikowski, P., & Ponikowska, B. (2019). Hypoxic tachycardia is not a result of increased respiratory activity in healthy subjects. *Experimental Physiology*, 104(4), 476–489.
<https://doi.org/10.1113/EP087233>
- Panneton W. M. (2013). The mammalian diving response: an enigmatic reflex to preserve life?. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 28(5), 284–297.
<https://doi.org/10.1152/physiol.00020.2013>
- Panneton, W. M., & Gan, Q. (2020). The Mammalian Diving Response: Inroads to Its Neural Control. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 524.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.0524>
- Panneton, W. M., Gan, Q., & Dahms, T. E. (2010). Cardiorespiratory and neural consequences of rats brought past their aerobic dive limit. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 109(4), 1256–1269.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00110.2010>
- Parkes M. J. (2006). Breath-holding and its breakpoint. *Experimental Physiology*, 91(1), 1–15.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.031625>
- Paulev P. E. (1968). Cardiac rhythm during breath-holding and water immersion

- in man. *Acta Physiologica Scandinavica*, 73(1), 139–150.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1968.tb04091.x>
- Paulev P. E. (1969). Respiratory and cardiovascular effects of breath-holding. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, 324, 1–116.
- Perini, R., Gheza, A., Moia, C., Sponsiello, N., & Ferretti, G. (2010). Cardiovascular time courses during prolonged immersed static apnoea. *European Journal of Applied Physiology*, 110(2), 277–283.
<https://doi.org/10.1007/s00421-010-1489-4>
- Perini, R., Tironi, A., Gheza, A., Butti, F., Moia, C., & Ferretti, G. (2008). Heart rate and blood pressure time courses during prolonged dry apnoea in breath-hold divers. *European Journal of Applied Physiology*, 104(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1007/s00421-008-0771-1>
- Persson, G., Lodin-Sundström, A., Linér, M. H., Andersson, S. H. A., Sjögren, B., & Andersson, J. P. A. (2023). Splenic contraction and cardiovascular responses are augmented during apnea compared to rebreathing in humans. *Frontiers in Physiology*, 14, 1109958.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1109958>
- Ponganis P. J. (2011). Diving mammals. *Comprehensive Physiology*, 1(1), 447–465.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c091003>
- Poole, D. C., Rossiter, H. B., Brooks, G. A., & Gladden, L. B. (2021). The anaerobic threshold: 50+ years of controversy. *The Journal of Physiology*, 599(3), 737–767.
<https://doi.org/10.1113/JP279963>
- Prabhakar N. R. (2006). O₂ sensing at the mammalian carotid body: why multiple O₂ sensors and multiple transmitters?. *Experimental Physiology*, 91(1), 17–23.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.031922>
- Rowell L. B. (2004). Ideas about control of skeletal and cardiac muscle blood flow (1876–2003): cycles of revision and new vision. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 97(1), 384–392.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01220.2003>
- Schagatay, E., & Holm, B. (1996). Effects of water and ambient air temperatures on human diving bradycardia. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 73(1-2), 1–6.
<https://doi.org/10.1007/BF00262802>
- Schagatay, E., Andersson, J. P., Hallén, M., & Pålsson, B. (2001). Selected contribution: role of spleen emptying in prolonging apneas in humans. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 90(4), 1623–1606.
<https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.4.1623>
- Schagatay, E., Andersson, J. P., & Nielsen, B. (2007). Hematological response and diving response during apnea and apnea with face immersion. *European Journal of Applied Physiology*, 101(1), 125–132.

- <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0483-y>
- Schagatay, E., van Kampen, M., & Andersson, J. (1999). Effects of repeated apneas on apneic time and diving response in non-divers. *Undersea & Hyperbaric Medicine : Journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 26(3), 143–149.
- Schagatay, E., Richardson, M. X., & Lodin-Sundström, A. (2012). Size matters: spleen and lung volumes predict performance in human apneic divers. *Frontiers in Physiology*, 3, 173. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00173>
- Schaller, B., Cornelius, J. F., Prabhakar, H., Koerbel, A., Gnanalingham, K., Sandu, N., Ottaviani, G., Filis, A., Buchfelder, M., & Trigemino-Cardiac Reflex Examination Group (TCREG) (2009). The trigemino-cardiac reflex: an update of the current knowledge. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 21(3), 187–195. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3181a2bf22>
- Schneider E. C. (1930). Observations on holding the breath. *American Journal of Physiology 1898-1976*, 94(2), 464-470. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1930.94.2.464>
- Scholander P. F. (1963). The master switch of life. *Scientific American*, 209, 92–106. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican1263-92>
- Scholander, P. F., Hammel, H. T., Lemessurier, H., Hemmingsen, E., & Garey, W. (1962). Circulatory adjustment in pearl divers. *Journal of Applied Physiology*, 17, 184–190. <https://doi.org/10.1152/jappl.1962.17.2.184>
- Shamsuzzaman, A., Ackerman, M. J., Kuniyoshi, F. S., Accurso, V., Davison, D., Amin, R. S., & Somers, V. K. (2014). Sympathetic nerve activity and simulated diving in healthy humans. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 181, 74–78. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.12.001>
- Siebenmann, C., & Lundby, C. (2015). Regulation of cardiac output in hypoxia. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25 Suppl 4, 53–59. <https://doi.org/10.1111/sms.12619>
- Simoneau, J. A., & Bouchard, C. (1995). Genetic determinism of fiber type proportion in human skeletal muscle. *FASEB Journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 9(11), 1091–1095. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.11.7649409>
- Smith BA, Clayton EW, Robertson D. Experimental arrest of cerebral blood flow in human subjects: the red wing studies revisited. *Perspect Biol Med*. 2011 Spring;54(2):121–31. doi: 10.1353/pbm.2011.0018. PMID: 21532128; PMCID: PMC3848716.
- Snieider, H., Harshfield, G. A., & Treiber, F. A. (2003). Heritability of blood pressure and hemodynamics in African- and European-American youth. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 41(6), 1196–1201.

- <https://doi.org/10.1161/01.HYP.000.0072269.19820.0D>
- Song, S. H., Lee, W. K., Chung, Y. A., & Hong, S. K. (1969). Mechanism of apneic bradycardia in man. *Journal of Applied Physiology*, 27(3), 323–327.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1969.27.3.323>
- Srámek, P., Simecková, M., Janský, L., Savlíková, J., & Vybíral, S. (2000). Human physiological responses to immersion into water of different temperatures. *European Journal of Applied Physiology*, 81(5), 436–442.
<https://doi.org/10.1007/s004210050065>
- Steinback, C. D., Salmanpour, A., Breskovic, T., Dujic, Z., & Shoemaker, J. K. (2010). Sympathetic neural activation: an ordered affair. *The Journal of Physiology*, 588(Pt 23), 4825–4836.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195941>
- Stembridge, M., Hoiland, R. L., Bain, A. R., Barak, O. F., Drvis, I., MacLeod, D. B., MacLeod, D. M., Madden, D., Batinic, T., O'Donoghue, P., Shave, R., Dujic, Z., & Ainslie, P. N. (2017). Influence of lung volume on the interaction between cardiac output and cerebrovascular regulation during extreme apnoea. *Experimental Physiology*, 102(10), 1288–1299.
<https://doi.org/10.1113/EP086429>
- Stewart, I. B., & McKenzie, D. C. (2002). The human spleen during physiological stress. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 32(6), 361–369.
<https://doi.org/10.2165/00007256-200232060-00002>
- Stromme, S. B., Kerem, D., & Elsner, R. (1970). Diving bradycardia during rest and exercise and its relation to physical fitness. *Journal of Applied Physiology*, 28(5), 614–621.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1970.28.5.614>
- Taboni, A., Vinetti, G., Fontollet, T., Grasso, G. S., Tam, E., Moia, C., Ferretti, G., & Fagoni, N. (2021). Baroreflex responses during dry resting and exercise apnoeas in air and pure oxygen. *European Journal of Applied Physiology*, 121(2), 539–547.
<https://doi.org/10.1007/s00421-020-04544-w>
- Tubek, S., Niewinski, P., Reczuch, K., Janczak, D., Rucinski, A., Paleczny, B., Engelman, Z. J., Banasiak, W., Paton, J. F., & Ponikowski, P. (2016). Effects of selective carotid body stimulation with adenosine in conscious humans. *The Journal of Physiology*, 594(21), 6225–6240.
<https://doi.org/10.1113/JP272109>
- Verhaaren, H. A., Schieken, R. M., Mosteller, M., Hewitt, J. K., Eaves, L. J., & Nance, W. E. (1991). Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia twin study). *The American Journal of Cardiology*, 68(6), 661–668.
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90361-n](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90361-n)
- Wang, M. C., Corbridge, T. C., McCrimmon, D. R., & Walter, J. M. (2020). Teaching an intuitive derivation of the clinical alveolar equations: mass balance as a

fundamental physiological principle. *Advances in Physiology Education*, 44(2), 145–152. <https://doi.org/10.1152/advan.00064.2019>

Weil J. V. (2003). Variation in human ventilatory control-genetic influence on the hypoxic ventilatory response. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 135(2-3), 239–246. [https://doi.org/10.1016/s1569-9048\(03\)00048-x](https://doi.org/10.1016/s1569-9048(03)00048-x)

Wesseling, K. H., Jansen, J. R., Settels, J. J., & Schreuder, J. J. (1993). Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 74(5), 2566–2573. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.74.5.2566>

Willie, C. K., Ainslie, P. N., Drvis, I., MacLeod, D. B., Bain, A. R., Madden, D., Maslov, P. Z., & Dujic, Z. (2015). Regulation of brain blood flow and oxygen delivery in elite breath-hold divers. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(1), 66–73. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.170>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: Έγκριση επιτροπής ερευνητικής δεοντολογίας-βιοηθικής	σελ 91
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: Έντυπο δήλωσης συγκατάθεσης δοκιμαζομένων	σελ 92
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ: Ερωτηματολόγιο συνήθους φυσικής δραστηριότητας	σελ 94
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ: Ερωτηματολόγιο προσδιορισμού ζυγωτισμού	σελ 96

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Έγκριση επιτροπής ερευνητικής δεοντολογίας-βιοηθικής



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ

Δάφνη, Τετάρτη, 11 Ιανουαρίου 2023

Αριθμός πρωτοκόλλου έγκρισης: 1452/11-01-2023

Αγαπητέ κύριε Μακρή,

Η εσωτερική Επιτροπή Ερευνητικής Δεοντολογίας-Βιοηθικής της Σχολής Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, στη συνεδρίασή της στις 11-01-2023 εξέτασε την αίτησή σας από 18-12-2022, με τίτλο "Ο ρόλος της κληρονομικότητας στη διάρκεια άπνοιας και σε φυσιολογικές αποκρίσεις κατά την άπνοια" και αποφάσισε ότι η μελέτη εγκρίνεται με την προϋπόθεση να προστεθεί στο έντυπο ενημέρωσης - συγκατάθεσης η φράση: "...έχω δικαίωμα να διακόψω όποτε θελήσω χωρίς να χρειάζεται να δώσω περαιτέρω εξηγήσεις".

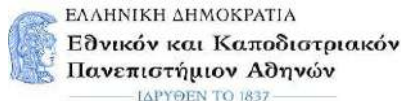
Ο συντονιστής της Επιτροπής

Γρηγόρης Μπογδάνης,

Καθηγητής ΣΕΦΑΑ, ΕΚΠΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Έντυπο δήλωσης συγκατάθεσης δοκιμαζομένων



Έντυπο συναίνεσης δοκιμαζόμενου για συμμετοχή σε ερευνητική εργασία

Τίτλος Ερευνητικής Εργασίας: «Ο ρόλος της κληρονομικότητας στη διάρκεια άπνοιας και σε φυσιολογικές αποκρίσεις κατά την άπνοια»

Επιστημονικός Υπεύθυνος: Κοσκολού Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Σ.Ε.Φ.Α.Α., Ε.Κ.Π.Α. Τηλ. 210-7276114, E-mail: mkoskolu@phed.uoa.gr

Ερευνητές: Μακρής Αναστάσιος, Μεταπτυχιακός φοιτητής ΠΜΣ Βιολογία της Άσκησης, Σ.Ε.Φ.Α.Α., Ε.Κ.Π.Α. Τηλ. 6947901779, E-mail: tasosmakris@phed.uoa.gr

- 1. Ανοικτή πρόσκληση:** Η έρευνα στην οποία καλείστε να συμμετάσχετε διεξάγεται στο πλαίσιο της μεταπτυχιακής διατριβής του φοιτητή Μακρή Αναστασίου στη Σχολή Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Η έρευνα γίνεται υπό την επίβλεψη της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Μαρίας Κοσκολού και έχει εγκριθεί με την υπ' αριθ. απόφαση της Επιτροπής Επιστημονικής Δεοντολογίας του Τμήματος.
- 2. Προϋποθέσεις συμμετοχής:** Για τη συμμετοχή σας απαιτείται να είστε άνδρας με μονοζυγωτικό ή διζυγωτικό δίδυμο αδελφό, ηλικίας 18 – 30 ετών, υγιής, χαμηλής - μέτριας φυσικής κατάστασης χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακών, αναπνευστικών και νευρολογικών παθήσεων, να μην είστε καπνιστής και να μη λαμβάνετε φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, απαιτείται να μην έχετε εμπειρία στην κατάδυση και σε δραστηριότητες που περιλαμβάνουν άπνοια (ψαροντούφεκο, υδατοσφαίριση κ.α.).
- 3. Σκοπός της ερευνητικής εργασίας:** Η προτεινόμενη μεταπτυχιακή έρευνα έχει ως σκοπό να εξετάσει τη σχετική συμμετοχή του γονότυπου στη διάρκεια της άπνοιας και στις φυσιολογικές αποκρίσεις κατά την άπνοια.
- 4. Δημοσίευση δεδομένων – αποτελεσμάτων:** Η συμμετοχή σας στην έρευνα συνεπάγεται ότι συμφωνείτε με την μελλοντική δημοσίευση των αποτελεσμάτων της σε επιστημονικά περιοδικά ή με τη χρήση τους για διδακτικούς σκοπούς. Στην περίπτωση αυτή θα τηρηθεί απόλυτη ανωνυμία/εχεμύθεια και εμπιστευτικότητα και οι πληροφορίες δε θα περιλαμβάνουν τα ονόματα των συμμετεχόντων. Τα δεδομένα που θα συγκεντρωθούν θα κωδικοποιηθούν, έτσι ώστε το όνομα σας δε θα φαίνεται πουθενά.
- 5. Χρόνος απασχόλησης:** Για την έρευνα θα χρειαστεί να προσέλθετε στο εργαστήριο συνολικά δυο (2) φορές και να παραμείνετε περίπου 30 – 40 λεπτά σε κάθε συνεδρία.
- 6. Λεπτομέρειες διαδικασίας-πιθανοί κίνδυνοι/ενοχλήσεις:**
 - Η παρούσα μελέτη απαιτεί δύο επισκέψεις: 1) την προκαταρκτική επίσκεψη και 2) το πείραμα
 - Η προκαταρκτική επίσκεψη περιλαμβάνει: 1) την γραπτή και προφορική ενημέρωση της πειραματικής διαδικασίας και του σκοπού της μελέτης, 2) την απάντηση ερωτηματολογίων σχετικά με το ιστορικό υγείας τους, το επίπεδο της φυσικής τους κατάστασης και τον βαθμό αντιλαμβανόμενης ομοιότητάς τους με τον δίδυμο αδελφό τους, 3) τις σωματομετρήσεις και την αξιολόγηση της ζωτικής χωρητικότητας και 4) την εξοικείωση με το περιβάλλον του εργαστηρίου και τη θέση του σώματος στην οποία θα μετρηθεί η ικανότητα για άπνοιας.
 - Η πειραματική επίσκεψη περιλαμβάνει: 1) δεκάλεπτο εγκλιματισμό των δοκιμαζομένων στη θερμοκρασία του εργαστηρίου (22-26 °C) 2) την τοποθέτηση των δοκιμαζομένων σε πρηνή κατάκλιση και την εφαρμογή των οργάνων μέτρησης και 3) την εκτέλεση πέντε (5) επαναλαμβανόμενων άπνοιών μέγιστης διάρκειας με εμβύθιση

του προσώπου σε κρύο νερό (10-11 °C) και διάλλειμα δυο (2) λεπτών μεταξύ των απνοιών.

- Κατά το πείραμα θα μετρηθούν: 1) η διάρκεια της άπνοιας 2) καρδιαγγειακές παράμετροι (καρδιακή συχνότητα, όγκος παλμού, καρδιακή παροχή, αρτηριακή πίεση, συνολική περιφερική αντίσταση), 3) ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος με οξυγόνο και 4) τα επίπεδα γαλακτικού στο αίμα.
- Καλά προπονημένοι αθλητές άπνοιας, με μέγιστη διάρκεια άπνοιας > πέντε (5) λεπτά, μπορεί να εμφανίσουν κυάνωση στα τελικά στάδια της άπνοιας. Ωστόσο, σε άτομα χωρίς εμπειρία στην άπνοια είναι σχεδόν απίθανο να παρατηρηθεί κυάνωση. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να γνωρίζετε ότι το εργαστήριο διαθέτει εξοπλισμό Α΄ βοηθειών και εξειδικευμένο προσωπικό για να αντιμετωπίσει οποιοδήποτε περιστατικό.

7. Προετοιμασία για τη συμμετοχή: Το βράδυ πριν από τις δυο επισκέψεις θα σας ζητηθεί να μην καταναλώσετε αλκοόλ και τις πρωινές ώρες πριν προσέλθετε στο εργαστήριο θα σας ζητηθεί να μην καταναλώσετε τροφές ή ροφήματα που θα επηρεάσουν τη λειτουργία του καρδιαγγειακού σας συστήματος (π.χ. ροφήματα με καφεΐνη, αλκοόλ, αλάτι, σκόρδο) και να είστε καλά ενυδατωμένος.

8. Προσδοκώμενες ωφέλειες: Με τη συμμετοχή σας θα λάβετε πληροφορίες αξιολόγησης της ικανότητάς σας για άπνοια, καθώς και χρήσιμες πληροφορίες για την καρδιαγγειακή σας απόκριση κατά τη διάρκεια της άπνοιας. Επίσης, μπορείτε να λάβετε πληροφορίες γενικότερα για τα αποτελέσματα της έρευνας, αν το επιθυμείτε. Τονίζεται ότι η έρευνα γίνεται για καθαρά επιστημονικούς λόγους και ότι δεν θα υπάρξει κανενός άλλου είδους εκμετάλλευση. Επιπλέον, δεν θα υπάρξει κανένα άλλο όφελος για τους συμμετέχοντες πέραν της ικανοποίησης από τη συμμετοχή τους στη συγκεκριμένη ερευνητική εργασία και της ενημέρωσής τους για φυσιολογικές αποκρίσεις κατά την άπνοια όπως αναφέρεται παραπάνω.

9. Πληροφορίες: Μη διστάσετε να κάνετε ερωτήσεις γύρω από το σκοπό ή τη διαδικασία της έρευνας. Αν έχετε οποιαδήποτε αμφιβολία ή ερώτηση ζητήστε μας διευκρινίσεις.

10. Δήλωση συναίνεσης:

Συμφωνώ να συμμετάσχω στην ερευνητική εργασία και δηλώνω ότι: α) διάβασα το έντυπο αυτό και κατανόησα τις διαδικασίες που θα ακολουθήσω στο πλαίσιο της έρευνας με τίτλο «Ο ρόλος της κληρονομικότητας στη διάρκεια άπνοιας και σε φυσιολογικές αποκρίσεις κατά την άπνοια», που διεξάγεται από επιστημονικό προσωπικό της Σχολής Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Αθηνών, β) μου δόθηκε το δικαίωμα να αποφασίσω αν θα συμμετάσχω ή όχι, γ) μου δόθηκε το δικαίωμα να κάνω διευκρινιστικές ερωτήσεις, δ) η συμμετοχή μου είναι εντελώς εθελοντική, ε) έχω δικαίωμα να διακόψω όποτε θελήσω χωρίς να χρειάζεται να δώσω περαιτέρω εξηγήσεις και στ) συναινώ /δεν συναινώ να γίνει εικονοληψία ή και φωτογράφιση κατά τη διάρκεια των πειραματικών μετρήσεων, εφόσον κριθεί απαραίτητο.

Σας ευχαριστούμε πολύ για την απόφασή σας να συμμετέχετε στην έρευνα.

Ημερομηνία: __/__/__

Όνοματεπώνυμο και υπογραφή δοκιμαζόμενου	Όνοματεπώνυμο και υπογραφή ερευνητή	Όνοματεπώνυμο και υπογραφή μάρτυρα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

Ερωτηματολόγιο συνήθους φυσικής δραστηριότητας:

Όνοματεπώνυμο:

Ποιο είναι το επάγγελμά σου;

Στη δουλειά κάθομαι
ποτέ/σπάνια/μερικές φορές /συχνά/πάντα 1 – 2 – 3 – 4 – 5

Στη δουλειά στέκομαι όρθιος
ποτέ/σπάνια/μερικές φορές /συχνά/πάντα 1 – 2 – 3 – 4 – 5

Στη δουλειά περπατάω
ποτέ/σπάνια/μερικές φορές /συχνά/πάντα 1 – 2 – 3 – 4 – 5

Στη δουλειά σηκώνω βαριά αντικείμενα
ποτέ/σπάνια/μερικές φορές /συχνά/πάντα 1 – 2 – 3 – 4 – 5

Μετά τη δουλειά είμαι κουρασμένος
πολύ συχνά/συχνά/μερικές φορές/σπάνια/ποτέ 5 – 4 – 3 – 2 – 1

Στη δουλειά ιδρώνω
πολύ συχνά/συχνά/μερικές φορές/σπάνια/ποτέ 5 – 4 – 3 – 2 – 1

Σε σύγκριση με άλλους της ηλικίας μου νομίζω ότι η
δουλειά μου είναι σωματικά πολύ
σκληρότερη/σκληρότερη/το ίδιο σκληρή/ελαφρύτερη/πολύ
ελαφρύτερη 5 – 4 – 3 – 2 – 1

Συμμετέχετε σε κάποιο σπορ; ναι – όχι

Ποιο σπορ παίζετε πιο συχνά;

Πόσες ώρες τη βδομάδα;

Πόσους μήνες το χρόνο;

Εάν παίζετε ένα δεύτερο σπορ:

Ποιο σπορ παίζετε πιο συχνά;

Πόσες ώρες τη βδομάδα

Πόσους μήνες το χρόνο;

Σε σύγκριση με άλλους της ηλικίας μου νομίζω ότι η φυσική μου δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου είναι πολύ περισσότερη/περισσότερη/ίδια/λιγότερη/πολύ λιγότερη 5 – 4 – 3 – 2 – 1

Κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου μου ιδρώνω πολύ συχνά/συχνά/μερικές φορές/σπάνια/ποτέ 5 – 4 – 3 – 2 – 1

Κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου μου παίζω σπορ πολύ συχνά/συχνά/μερικές φορές/σπάνια/ποτέ 5 – 4 – 3 – 2 – 1

Κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου μου βλέπω τηλεόραση πολύ συχνά/συχνά/μερικές φορές/σπάνια/ποτέ 5 – 4 – 3 – 2 – 1

Κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου μου περπατάω πολύ συχνά/συχνά/μερικές φορές/σπάνια/ποτέ 5 – 4 – 3 – 2 – 1

Κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου μου κάνω ποδήλατο πολύ συχνά/συχνά/μερικές φορές/σπάνια/ποτέ 5 – 4 – 3 – 2 – 1

Πόσα λεπτά περπατάτε και/ή κάνετε ποδήλατο την ημέρα προς και από τη δουλειά, σχολείο, ψώνια <5/ 5-15 / 15-30 / 30-45 / >45 1 – 2 – 3 – 4 – 5

Χρησιμοποιείτε ηλεκτρονικό υπολογιστή ή παίζεται κάποιο όργανο πολύ συχνά/συχνά/μερικές φορές/σπάνια/ποτέ 5 – 4 – 3 – 2 – 1

Συμμετέχετε σε δραστηριότητες που απαιτούν παρατεταμένη άπνοια; ναι – όχι

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΖΥΓΩΤΙΣΜΟΥ

Όνοματεπώνυμο: A

B

Ημερομηνία γέννησης: Ημερομηνία εξέτασης:

Ανάστημα

Σ. Βάρος

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΧΡΩΜΑ ΜΑΤΙΩΝ		ΧΡΩΜΑ ΜΑΛΛΙΩΝ		ΤΥΠΟΣ ΜΑΛΛΙΩΝ	
A	B	A	B	A	B
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	μαύρο		μαύρο		ίσια
	καφέ		καφέ		σπαστά
	πράσινο		ξανθό		κατσαρά
	γαλανό		κόκκινο		

Σχήμα λοβού αυτιών	A	<input type="text"/>
	B	<input type="text"/>

Σχήμα προσώπου	A	<input type="text"/>
	B	<input type="text"/>

Σχηματισμός κυλίνδρου με τη γλώσσα

Σύμφωνα με την κρίση στο πόσο όμοιος είσαι με τον αδελφό σου

Απόλυτα όμοιος	Αρκετά όμοιος	Διαφορετικός	Ανόμοιος
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Καταγράψτε τις κυριότερες διαφορές σας:

<input type="text"/>

Σύμφωνα με την γνώμη σας, πόσο ίδιοι ήσασταν όταν μεγαλώνετε

Σαν δυο σταγόνες νερό	Σαν αδελφοί	Καθόλου ίδιοι
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Σύμφωνα με την γνώμη των γονιών σας, πόσο ίδιοι ήσασταν όταν μεγαλώνετε

Σαν δυο σταγόνες νερό	Σαν αδελφοί	Καθόλου ίδιοι
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Ποιοι σας μπερδεύουν συχνότερα

Συγγενείς	Γονείς	Δάσκαλοι	Κανένας	Άλλοι
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>