

Petra Golja<sup>1</sup>, Igor B. Mekjavič<sup>2</sup>

# Hipoksija oslabi zaznavo hladnih dražljajev

## *Hypoxia Attenuates the Sensation of Cold Stimuli*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** anoksija, občutek motnje, mraz

Izpostavitve hipoksičnemu okolju spremeni vidno in slušno zaznavo ter vpliva na miselne sposobnosti pri človeku. Ker je ustrezna zaznava toplotnih dražljajev nepogrešljiva za pravilno vedenjsko zaščito pred mrazom tako v nižini kot v visokogorskem okolju, smo testirali, če in kako hipoksija vpliva na zaznavo hladnih dražljajev pri človeku. Zaznavanje hladnih dražljajev smo testirali na prvih dveh prstih na nogi med izpostavitvijo normobarični hipoksiji, enkrat v hipokapničnih in enkrat v normokapničnih pogojih. Poskus smo izvedli v dveh serijah. Preiskovanci (N = 13) so vsakokrat dihali plinsko mešanico, ki je ustrezala 5500 m nadmorske višine ( $P_{I}O_2 = 0,10$  atm). V eni seriji (normokapnija) smo v dihalno mešanico dodajali  $CO_2$ , tako da smo vzdrževali običajen, normokapničen delež  $CO_2$  v izdihanem zraku. V drugi seriji (hipokapnija) v dihalno mešanico nismo dodajali  $CO_2$ -ja. Prag za zaznavo hladnih dražljajev smo v obeh serijah določili pred izpostavitvijo hipoksiji in po 10 minutah dihanja hipoksične mešanice. Med hipoksijo je prag za zaznavanje hladnih dražljajev značilno narasel tako v hipokapničnem kot v normokapničnem poskusu. Prag za zaznavo hladnega dražljaja je narasel s 4,7 (3,2) °C na 6,3 (3,5) °C med hipokapnijo in s 4,7 (3,2) °C na 6,2 (3,2) °C med normokapnijo. Občutljivost za mraz se je torej med hipoksijo zmanjšala, saj je bilo zaznavanje hladnih dražljajev poslabšano. Rezultati raziskave kažejo, da hipoksija oslabi zaznavanje hladnih dražljajev, kar lahko posledično vodi v večjo izpostavljenost hipotermiji in poškodbam zaradi mraza v višinskem okolju.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** anoxia, sensation disorders, cold

It is well documented that exposure to a hypoxic environment affects visual and auditory perception and attenuates cognitive function in humans. Since the perception of thermal stimuli is indispensable for appropriate behavioral protection against cold in both low and high altitudes, the present study examined if and how hypoxia affects the perception of cold stimuli in humans. The perception of thermal stimuli depends on the unimpeded activity of temperature receptors. The perception of cold was determined on the plantar surface of the first two toes during exposure to normobaric hypoxia. The perception of cold was tested twice, once under hypocapnic, and once during normocapnic conditions. The study was composed

---

<sup>1</sup> Dr. Petra Golja, univ. dipl. biol., prof. biol., Department of Sport and Exercise Science, University of Portsmouth, St. Michael's Building, White Swan Road, Portsmouth PO1 2DT, Velika Britanija; Odsek za avtomatiko, biokibernetiko in robotiko, Institut Jožef Stefan, Jamova 39, 1000 Ljubljana, Slovenija; Politehnika Nova Gorica, Vipavska 13, 5000 Nova Gorica, Slovenija.

<sup>2</sup> Prof. dr. Igor B. Mekjavič, znanstveni svetnik, univ. dipl. inž. el., Institute of Biomedical and Biomolecular Sciences, Department of Sport and Exercise Science, University of Portsmouth, St. Michael's Building, White Swan Road, Portsmouth PO1 2DT, Velika Britanija; Odsek za avtomatiko, biokibernetiko in robotiko, Institut Jožef Stefan, Jamova 39, 1000 Ljubljana, Slovenija.

of two separate trials. In both trials, the subjects ( $N = 13$ ) inhaled a hypoxic mixture equivalent to 5500 m ( $P_{1O_2} = 0,10$  atm). In one trial (normocapnia),  $CO_2$  was added to the inhaled gas mixture in order to maintain the normal, normocapnic value of  $CO_2$  in the exhaled air. In the second trial (hypocapnia),  $CO_2$  was not added to the breathing mixture. In both trials, the cutaneous threshold for cold sensation was determined prior to and during exposure to hypoxia. The statistical analysis was performed with one-way analysis of variance for correlated samples. The threshold for cold sensation increased significantly during hypoxia, under both hypocapnic and normocapnic conditions. The cold sensation threshold increased from  $4.7 (3.2) ^\circ C$  to  $6.3 (3.5) ^\circ C$  during hypocapnia, and from  $4.7 (3.2) ^\circ C$  to  $6.2 (3.2) ^\circ C$  during normocapnic conditions. Sensitivity to cold thus decreased during hypoxia, as the perception of cold stimuli was attenuated. It is concluded that hypoxia attenuates the perception of cold, which may in turn lead to greater susceptibility to hypothermia and cold injury at high altitudes.

## UVOD

Poskusi z živalmi so pokazali, da hipoksija vpliva na termoregulacijsko vedenje. Med hipoksijo živali izberejo hladnejše okolje kot med normoksijo (1–3), zaradi česar se poveča tok toplote med živaljo in okoljem. Zaradi večjih toplotnih izgub telesna temperatura živali pade proti hipotermiji (1, 2). Hipoksija torej pri živalih izzove nadzorovano hipotermijo, kar pomeni, da se mehanizmi za proizvodnjo toplote (izbira toplejšega okolja, vazokonstrikcija, drgetanje) ne aktivirajo, kljub nižji telesni temperaturi. Pojav so opazili pri homeotermnih in pri poikilotermnih organizmih (4).

Mehanizem, ki povezuje hipoksijo in hipotermijo, ni znan, verjetno pa je prilagoditvene narave. Hipotermija zmanjša energetsko presnovo v celicah in s tem zmanjša potrebe po kisiku. Za vsako stopinjo znižane telesne temperature naj bi se potrebe po kisiku zmanjšale za 11 % (3). Pojav pomeni precejšnjo prednost v okolju, v katerem je kisik manj razpoložljiv, saj preprečuje poškodbe tkiv z najvišjimi potrebami po kisiku – možganov in srca. Zaščita je seveda učinkovita le, dokler tkivo ne postane podvrženo poškodbam zaradi hipotermije.

Učinek hipoksije na vedenjsko termoregulacijo je najverjetneje posledica delovanja hipoksije na živčne mehanizme, ki sodelujejo v procesu prevajanja toplotnih dražljajev v toplotno zaznavo. Ob toplotnem dražljaju se vzdružijo specializirane živčne celice, periferni in centralni termoreceptorji. Vzburjenje se po aferentnih poteh prenese do termoregulacijskega centra (centrov), kjer se aferentni signali integrirajo in procesirajo. V termore-

gulacijskem centru se tako oblikuje eferentna aktivnost, ki potuje do izvršilnih organov (znojnic, gladkih mišic krvnih žil, skeletnih mišic), aktivnost katerih vzdržuje organizem v homeostatičnem termonevtralnem stanju. Če bi hipoksija, podobno kot pri živalih, tudi pri človeku sprožila mehanizem nadzorovane hipotermije, bi se zaradi vpliva hipoksije na živčne mehanizme najverjetneje spremenilo zaznavanje toplotnih dražljajev. Posledično bi se spremenilo tudi zaznavanje celokupnega toplotnega udobja. V mrzle okolju bi se zato povečale možnosti za pojav hipotermije.

Hipotermija je lahko kritična, če se je oseba ne zave in se zato ne odzove ustrezno, da bi preprečila nadaljnje ohlajanje telesa. V primeru, da hipoksično okolje zmanjša jakost vedenjskega odziva na toplotne dražljaje, je organizem najverjetneje lahko bolj podvržen poškodbam zaradi mraza. Poročila o pogostejši pojavnosti poškodb zaradi mraza na večjih nadmorskih višinah sicer obstajajo, vendar pa še niso bila kvantitativno ovrednotena (5).

Namen tokratne raziskave je bil ovrednotiti, ali in kako hipoksija vpliva na zaznavo hladnih dražljajev pri človeku.

## METODE

V preiskavi je sodelovalo 13 zdravih prostovoljcev povprečne (standardni odklon) starosti 22 (3) let. Vse preiskovance je pred raziskavo pregledal zdravnik. Protokol raziskave je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje, Ljubljana, Slovenija.

Za testiranje zaznavanja toplotnih dražljajev smo uporabili računalniško krmiljeno napravo za določanje toplotne občutljivosti

(The Middlesex Thermal Testing System (MTTS), Howe Inst. Ltd., Canvery Island, Essex, Velika Britanija). Glavni del naprave je bakrena ploščica, ki jo pritrdimo na preiskovani del telesa. Bakrena ploščica se najprej prilagodi temperaturi kože, nato pa se prehodno ohladi. Naprava istočasno s toplotnim dražljajem proizvede tudi kratek pisk, po katerem preiskovanec pove, ali je toplotni dražljaj čutil ali ne. Glede na preiskovančev odgovor se jakost naslednjega dražljaja zmanjša ali poveča. Naprava občasno proizvede tudi slepi poskus – pisk brez toplotnega dražljaja, ki omogoča preverjanje verodostojnosti preiskovančevih odgovorov. Prag za toplotno zaznavo, torej najmanjšo jakostjo dražljaja, ki še sproži zavestno zaznavo, izračunamo iz dražljajev, ki so izzvali zadnjih pet pozitivnih in zadnjih pet negativnih odgovorov. Število toplotnih dražljajev, ki jim je izpostavljen preiskovanec v enem poskusu, je običajno 15 do 20.

Poskus smo opravili v dveh serijah, ki so bile med seboj ločene vsaj 7 dni. V eni seriji (hipokapnija) je preiskovanec sede skozi ustnik najprej dihal običajen zrak, nato pa hipoksično zračno mešanico ( $P_{\text{I}}\text{O}_2 = 0,10 \text{ atm}$ ;  $1 \text{ atm} = 1 \text{ atmosfera} = 1,013 \text{ bar}$ ), ki ustreza nadmorski višini približno 5500 m. V drugi seriji (normokapnija) je preiskovanec sede dihal običajen zrak, nato pa hipoksično zračno mešanico ( $P_{\text{I}}\text{O}_2 = 0,10 \text{ atm}$ ), ki smo ji dodajali ustrezno količino  $\text{CO}_2$ . Na ta način smo v izdihanem zraku kljub hiperventilaciji, ki jo je izzvala hipoksija, vzdrževali normokapnično vrednost  $\text{CO}_2$ . V obeh serijah smo določili prag za zaznavo hladnega dražljaja, in sicer na plantarni strani prvih dveh prstov ene noge pred in med izpostavitvijo hipoksični plinski mešanici. Zaznavo hladnih dražljajev med hipoksijo smo testirali po tem, ko je preiskovanec 10 minut že dihal hipoksično plinsko mešanico. Vrstni red serij se je med preiskovanci razlikoval. Toplotno zaznavo smo testirali na prvih dveh prstih noge zato, ker se tu najpogosteje pojavljajo poškodbe zaradi mraza, ki so hipotetično lahko posledica nezadostne vedenjske termoregulacije.

Med preiskavo smo s pulznim oksimetrom (HanauLife, BCI International, Waukesha, WI, ZDA) spremljali preiskovančevo nasičenost hemoglobina s kisikom ( $S_{\text{a}}\text{O}_2$ ; %) in njegov srčni utrip (HR;  $\text{min}^{-1}$ ). Minutni dihalni

volumen ( $V_{\text{I}}; \text{l} \cdot \text{min}^{-1}$ ) smo spremljali z merilcem zračnega toka (K 520, KL Engineering, CA, ZDA). Delež  $\text{CO}_2$  v izdihanem zraku ( $F_{\text{ET}}\text{CO}_2$ ; %) smo določali z analizatorjem za ogljikov dioksid (Ultramat 22P, Siemens). S termistorji (Yellow Springs Instruments, NTC, B Mix 2252, YSI Inc., OH, ZDA) smo spremljali kožno temperaturo na štirih mestih telesa (nadlakt, prsi, stegno, meča). Bobnično temperaturo smo določili z infrardečim ušesnim termometrom (ThermoScan IRT 3020, Braun, Kronberg, Nemčija). Poskuse smo izvedli pri termoneutralni temperaturi okolja  $29^\circ\text{C}$ .

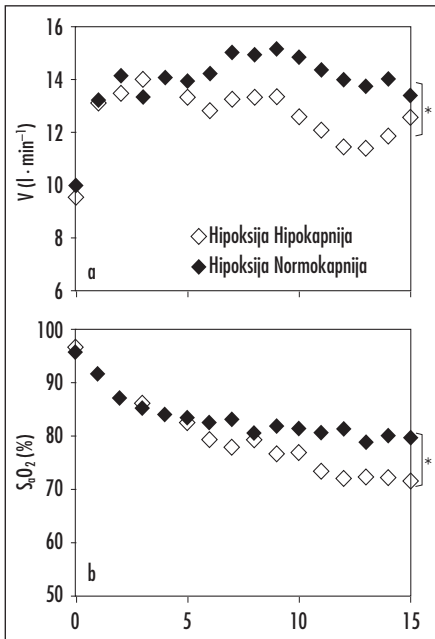
Statistično analizo podatkov smo naredili z enosmerno analizo variance za odvisne vzorce. Privzeli smo, da je rezultat signifikanten, če je  $p$  vrednost manjša od 0,05.

## REZULTATI

Prag zaznave hladnega dražljaja je bil pred izpostavitvijo hipoksični mešanici  $4,7 (3,2)^\circ\text{C}$  v obeh poskusih, hipokapničnem in normokapničnem. Med hipoksijo je prag značilno ( $p < 0,001$ ) narasel na  $6,3 (3,5)^\circ\text{C}$  med hipokapničnim in na  $6,2 (3,2)^\circ\text{C}$  med normokapničnim poskusom. Občutljivost za hladne dražljaje se je torej med hipoksijo zmanjšala. Prag zaznave hladnega dražljaja se med hipokapnično hipoksijo in normokapnično hipoksijo ni značilno razlikoval.

Med hipokapnijo je bila temperatura kože na mestu pred aplikacijo hladnega dražljaja, t. j. prilagoditvena temperatura kože,  $31,2 (1,3)^\circ\text{C}$  pred in  $31,9 (1,8)^\circ\text{C}$  med izpostavitvijo hipoksiji. Med normokapnijo sta bili isti temperaturi kože  $32,1 (2,3)^\circ\text{C}$  in  $32,5 (1,9)^\circ\text{C}$ . Razlika v temperaturi kože med hipokapničnim in normokapničnim poskusom ni bila statistično značilna ( $p > 0,20$ ).

Srčni utrip (HR;  $\text{min}^{-1}$ ) je značilno ( $p < 0,01$ ) narasel od  $80 (8) \text{ min}^{-1}$  in  $82 (12) \text{ min}^{-1}$  pred začetkom hipoksije v hipokapničnem in normokapničnem poskusu na  $91 (12) \text{ min}^{-1}$  in  $86 (11) \text{ min}^{-1}$  v 15. minuti hipoksije v hipokapničnem in normokapničnem poskusu. Čeprav razlika v srčnem utripu med hipokapnijo in normokapnijo ni bila statistično značilna, je bila opazno nagnenje k nižjemu srčnemu utripu med normokapnijo.



Slika 1. a) Minutni dihalni volumen ( $V_I$ ;  $l \cdot min^{-1}$ ) in b) nasičenost hemoglobina s kisikom ( $S_aO_2$ ; %) med izpostavitvijo normobarični hipoksiji ( $P_{O_2} = 0,10$  atm) v pogojih hipokapnije in normokapnije. Značilno večja ventilacija v normokapničnih pogojih se je izrazila v značilno višji  $S_aO_2$  med normokapnijo.

Minutni dihalni volumen ( $V_I$ ;  $l \cdot min^{-1}$ ) (slika 1 a) je med hipoksijo značilno ( $p < 0,002$ ) narasel v obeh serijah.  $V_I$  je bil pred izpostavitvijo hipoksiji  $9,5$  ( $1,3$ )  $l \cdot min^{-1}$  v hipokapničnem poskusu in  $10,0$  ( $1,0$ )  $l \cdot min^{-1}$  v normokapničnem poskusu. V 15. minuti hipoksije je bil  $V_I$   $12,6$  ( $4,1$ )  $l \cdot min^{-1}$  v hipokapničnem in  $13,4$  ( $1,7$ )  $l \cdot min^{-1}$  v normokapničnem poskusu. Razlika v  $V_I$  med normokapnijo in hipokapnijo je bila statistično značilna ( $p < 0,04$ ).

Nasičenost hemoglobina s kisikom ( $S_aO_2$ ; %) (slika 1 b) je med hipoksijo značilno ( $p < 0,001$ ) padla od  $97$  (1) % do  $72$  (13) % v hipokapničnem poskusu in od  $96$  (1) % do  $80$  (7) % v normokapničnem poskusu.  $S_aO_2$  je bila med normokapnijo značilno ( $p < 0,02$ ) višja kot med hipokapnijo.

Delež  $CO_2$  v izdihanem zraku ( $F_{ET}CO_2$ ; %) je zaradi hiperventilacije značilno ( $p < 0,0001$ ) padel od  $4,2$  ( $0,6$ ) % na  $3,4$  ( $0,9$ ) % med hipokapnijo. Med normokapničnim poskusom je bil  $F_{ET}CO_2$  stabilen na  $4,3$  ( $0,4$ ) % zaradi dodajanja  $CO_2$  v dihalno mešanico.

Temperatura okolja in relativna vlažnost sta bili v hipokapničnem poskusu  $28,6$  ( $0,6$ ) °C in  $24$  (3) %, ter v normokapničnem poskusu  $28,8$  ( $0,6$ ) °C in  $28$  (6) %. Povprečna kožna in bobnična temperatura sta bili enaki v obeh eksperimentalnih pogojih ( $p > 0,10$ ).

## RAZPRAVA

Znano je, da hipoksija poslabša vidno in slušno zaznavo, zmanjša efektivno intenziteto dražljaja, poslabša kognitivno funkcijo in poveča reakcijske čase (6–10). Rezultati pričujoče raziskave kažejo, da hipoksija oslabi tudi zaznavanje hladnih dražljajev.

Čeprav v razglabljanju, lahko rezultate pričujoče raziskave razložimo z učinkom hipoksije na membransko in/ali sinaptično funkcijo živčnih celic. Kisik je nujen za energijsko presnovo v celici, med katero nastajajo energijsko bogati fosfati. Le-ti so nujni za delovanje ionskih črpalk, ki vzdržujejo ionska razmerja med izvenceličnim in znotrajceličnim prostorom. Vzdrževanje ionskih razmerij ohranja mirovni membranski potencial vzdražnih živčnih celic. Znano je, da anoksija poveča tok  $K^+$  iz živčnih celic, kar vodi v hiperpolarizacijo nevronov (11–13) (Zaradi povečane prevodnosti  $K^+$  kanalov med anoksijo in zaradi koncentracijske razlike med znotrajceličnim in izvenceličnim prostorom  $K^+$  ioni med anoksijo prehajajo iz znotrajceličnega v izvencelični prostor. Primanjkljaj pozitivnega naboja na znotrajcelični strani, ki se vzpostavi v začetni fazi prehoda pozitivnih  $K^+$  ionov iz znotrajceličnega v izvencelični prostor, pomakne mirovni membranski potencial proti bolj negativni vrednosti, torej hiperpolarizira celično membrano). Zaradi hiperpolarizacije se vzdražnost živčnih celic zmanjša, kar zmanjša nevronska dejavnost v živčnem sistemu.

Hipoksija ne sproži le sprememb v mirovnem potencialu membrane vzdražne celice, pač pa lahko vpliva tudi na sinaptične prenose. Pri mehanoreceptorjih hipoksija zmanjša število sinaptičnih veziklov na bazalnem delu presinaptične celice, v katerih je predvidoma skladiščen neurotransmiter, to pa se posledično odraža kot zmanjšana dejavnost postsinaptične celice (14). Verjetno je, da zadostna hipoksija lahko vpliva tudi na sinaptične prenose v termoregulacijskem sistemu.

Učinek hipoksije na dejavnost termoreceptorjev in posledično na zaznavanje toplotnih dražljajev je potemtakem lahko posledica delovanja hipoksije na membransko in/ali sinaptično funkcijo. Glede na to, da so sinapse bolj občutljive na pomanjkanje kisika kot celična membrana, predvidevamo da je bil vzrok za zmanjšano občutljivost na hladno v hipoksičnem okolju predvsem spremenjeno delovanje sinaptičnih preklpov (15).

Zmanjšana občutljivost za hladno, torej višji pragi zaznave, se je pojavila tako v hipokapničnih kot v normokapničnih pogojih. Rezultat kaže na to, da je sprememba v občutljivosti za hladno dejansko izzvalo pomanjkanje kisika, ne pa zmanjšana količina CO<sub>2</sub> v krvi, ki je bila v hipokapničnih pogojih odraz s hipoksijo povečane ventilacije.

## LITERATURA

1. Hicks JW, Wood SC. Temperature regulation in lizards: effects of hypoxia. *Am J Physiol* 1985; 248 (5 Pt 2): 595-600.
2. Gordon CJ, Fogelson L. Comparative effects of hypoxia on behavioral thermoregulation in rats, hamsters, and mice. *Am J Physiol* 1991; 260 (1 Pt 2): 120-5.
3. Wood SC. Interactions between hypoxia and hypothermia. *Annu Rev Physiol* 1991; 53: 71-85.
4. Malvin GM, Wood SC. Behavioral hypothermia and survival of hypoxic protozoans *Paramecium caudatum*. *Science* 1992; 255 (5050): 1423-5.
5. Ward M. *Mountain medicine. A clinical study of cold and high altitude*. London: Crosby Lockwood Staples; 1975.
6. Fowler B, Banner J, Pogue J. The slowing of visual processing by hypoxia. *Ergonomics* 1993; 36 (6): 727-35.
7. Fowler B, Prlic H, Brabant M. Acute hypoxia fails to influence two aspects of short-term memory: implications for the source of cognitive deficits. *Aviat Space Environ Med* 1994; 65 (7): 641-5.
8. Fowler B, White PL, Wright GR, Ackles KN. The effects of hypoxia on serial response time. *Ergonomics* 1982; 25 (3): 189-201.
9. Kennedy RS, Dunlap WP, Banderet LE, Smith MG, Houston CS. Cognitive performance deficits in a simulated climb of Mount Everest: Operation Everest II. *Aviat Space Environ Med* 1989; 60 (2): 99-104.
10. Fowler B, Taylor M, Porlier G. The effects of hypoxia on reaction time and movement time components of a perceptual-motor task. *Ergonomics* 1987; 30 (10): 1475-85.
11. Hansen AJ, Hounsgaard J, Jahnsen H. Anoxia increases potassium conductance in hippocampal nerve cells. *Acta Physiol Scand* 1982; 115 (3): 301-10.
12. Krnjević K, Leblond J. Changes in membrane currents of hippocampal neurons evoked by brief anoxia. *J Neurophysiol* 1989; 62 (1): 15-30.
13. Martin RL, Lloyd HG, Cowan AI. The early events of oxygen and glucose deprivation: setting the scene for neuronal death? *Trends Neurosci* 1994; 17 (6): 251-7.
14. Findlater GS, Cooksey EJ, Anand A, Paintal AS, Iggo A. The effects of hypoxia on slowly adapting type I (SAI) cutaneous mechanoreceptors in the cat and rat. *Somatosens Res* 1987; 5 (1): 1-17.
15. Astrup J. Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. *J Neurosurg* 1982; 56 (4): 482-97.

Prispelo 10. 4. 2004

## ZAKLJUČEK

Rezultati raziskave kažejo, da se v hipoksičnem okolju zaznavanje hladnih dražljajev pri človeku poslabša. Sklepamo, da se v višinskem okolju ob izpostavljenosti mrazu zaradi slabše zaznave hladnih dražljajev lahko poveča tveganje za hipotermijo in poškodbe zaradi mraza.

## ZAHVALA

Najlepša hvala dr. Juriju Gorjancu za opravljene zdravniške preglede in dr. Leonu Žlajpahu za pomoč pri računalniški analizi podatkov.