

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**



**REZUMAT
TEZĂ DE DOCTORAT**

**CARACTERISTICI ALE ADAPTĂRII LA HIPOXIE
HIPOBARĂ, EVALUATE PRIN PARAMETRI
ELECTROFIZIOLOGICI**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
PROF. UNIV. DR. IANCĂU MARIA**

**STUDENT - DOCTORAND
VLAD Robert - Dragoș**

**CRAIOVA
2013**

CUPRINS

INTRODUCERE	1
STADIUL CUNOAȘTERII.....	2
CONTRIBUȚII PERSONALE.....	2
Obiective, loturi, materiale și metode.....	2
Rezultate și discuții.....	3
CONCLUZII.....	7
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	8

CUVINTE CHEIE

Cardiografie prin impedanță (CI), debit cardiac (DC), volum sistolic (VS), frecvență cardiacă (FC), saturație de oxigen (SO), frecvență respiratorie (FR), tensiune arterială (TA), hipoxie hipobară.

Teza de doctorat conține un număr de 161 de pagini și este structurată astfel: Partea I - Stadiul cunoașterii, cu o pondere față de lucrarea originală de 30% și Partea a II-a – Contribuții personale, reprezentând 70%. Numărul de tabele care ilustrează rezultatele este de 113, iar numărul de grafice este de 101. Lucrarea conține 154 de titluri bibliografice, dintre care 50 din ultimii 5 ani.

INTRODUCERE

Expunerea la hipoxie - hipobară este o metodă de bază în expertizarea personalului aeronavigant, datorită caracterului ei sintetic (prin evaluarea rezistenței, antrenamentului și a sinergiilor adaptative ale subiectului testat).

Ne-am propus acest studiu întrucât la noi în țară nu s-au mai realizat astfel de cercetări, considerându-l de un real folos pentru selecția și expertiza personalului aeronavigant, pe de-o parte și antrenamentului la hipoxie în camera hipobară, pentru alte categorii (alpiști, sportivi de performanță, etc), pe de altă parte.

Testul propus este de actualitate, fiind o metodă neinvazivă, verificată în condiții clinice de numeroși autori; partea de originalitate, ce dorim să o aducem prin această cercetare în condițiile de hipobarism, este reprezentată de testarea prin screening a întregului personal aeronavigant la diverse trepte de hipobarism, interpretarea datelor putând fi făcută pe o gamă mai largă de parametri. Am efectuat un studiu anterior, care a evidențiat o corelație bună între debitul cardiac, măsurat prin bioimpedanță și cel măsurat prin ecocardiografie (Vlad 2009).

Importanța cunoașterii cât mai complexe a parametrilor funcționali și urmărirea acestora în evoluție, în timpul expunerilor la hipoxie hipobară, este un scop de mare preocupare pentru toate instituțiile medicale participante la expertiza medico –

aeronautică și nu numai, având implicații și în medicina sportivă, recuperare medicală, etc.

Evaluarea adaptării organismului uman la hipoxie, prin metoda cardiografiei prin impedanță (CI), în corelație cu alți parametri fiziologici, în condiții de zbor simulat, va contribui la mai bună înțelegere a răspunsurilor aparatelor cardiovascular și respirator, la efortul în hipoxia hipobară și, în special, la înțelegerea influenței negative a fumatului în aceste condiții.

În literatură, această tehnică s-a utilizat mai ales în patologie, dar de data aceasta, noi dorim prin acest studiu să-i dăm o altă conotație, la subiecți sănătoși, pentru a monitoriza performanța acestora în condiții extreme de mediu, în cazul nostru, hipoxia hipobară. Metoda, fiind neinvazivă, are o importanță considerabilă în aceste medii, datorită dificultăților de a folosi metode invazive la subiecți umani, în mediu neprielnic.

Bioimpedanța, ca metodă pentru determinarea volumului sistolic, a fost folosită la astronauti, la începuturile programului spațial american. Fiind o metodă neinvazivă (unul dintre principalele avantaje), este acceptată mult mai ușor în laboratoarele de cercetare ale aviației, atât de cercetători cât și de subiecți. A mai fost folosită și la măsurarea răspunsurilor cardiovasculare la stresul postural, în condiții de accelerații mari și microgravitație (Cybulski 2011).

Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 3 ani la Institutul Național de Medicină Aeronautică și Spațială "G.I.dr.av. Victor Anastasiu" – București (Laboratorul de hipoxie-hipobarism) și în cadrul laboratoarelor Disciplinei de Fiziologie ale Universității de Medicină și Farmacie din Craiova.

STADIUL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL I face o trecere în revistă a proprietăților fizice ale atmosferei terestre. Fiziologia hipoxiei hipobare nu poate fi înțeleasă fără câteva noțiuni de bază despre compoziția atmosferei terestre, variația presiunii acesteia și a legilor fundamentale ale gazelor

CAPITOLUL II redă particularitățile organismului uman în condiții de hipobarism. Astfel, sunt relatate câteva dintre funcțiile principale ale aparatului respirator, cu menționarea importanței proceselor de ventilație, perfuzie, difuziune și concordanța ventilație-perfuzie.

În continuare sunt expuse câteva detalii despre funcția respiratorie la altitudine, ultimul subcapitol fiind dedicat rolului diverselor segmente ale sistemului cardiovascular, în hemodinamică.

CAPITOLUL III este dedicat evaluării parametrilor adaptării la hipoxia hipobară prin cardiografia prin impedanță.

Sunt expuse caracteristicile metodei ce stau la baza cardiografiei prin impedanță, ultima parte prezentând limitele metodologice ale tehnicii de investigare: tipurile de electrozi folosiți, ecuațiile ce fundamentează metoda, testarea efectuată în condiții experimentale la subiecți umani, sensibilitatea, specificitatea și reproductibilitatea acesteia.

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLELE IV și V descriu obiectivele, loturile, materialele utilizate și metodele de lucru pentru obținerea rezultatelor.

Obiective:

- înregistrarea undei Z_0 de impedanță și prelucrarea ei în corelație cu electrocardiograma, pentru stabilirea volumului sistolic;
- înregistrarea, în paralel cu cardiografia prin impedanță, a electrocardiogramei, a saturației de oxigen și frecvenței cardiace;

- corelațiile care se stabilesc între statutul de fumător – nefumător și adaptarea la hipoxie hipobară;
- corelarea rezultatelor obținute cu urmărirea altor parametri cardiovasculari și respiratori (tensiune arterială și frecvență respiratorie);
- corelațiile ce se stabilesc între parametri antropometrici și variațiile parametrilor fiziologici monitorizați pe parcursul probei.

Loturi:

Am selecționat un prim lot de 100 de subiecți, cu vârste cuprinse între 23 și 53 de ani, notat LOTUL I, declarați sănătoși clinic și paraclinic, în urma investigațiilor privind aptitudinea de zbor efectuate obligatoriu înaintea probei de hipoxie hipobară. Cei mai complianți la efectuarea acestui studiu s-au dovedit a fi tinerii, 44% dintre subiecți aveau vârste sub 35 ani. Histograma distribuției pe vârste, în funcție de fumător/nefumător, nu pare să indice diferențe semnificative.

Pentru măsurarea variațiilor frecvenței respiratorii și ale tensiunii arteriale am selecționat un al doilea lot, notat LOTUL II, cuprinzând 50 de subiecți, cu vârste cuprinse între 20 și 51 de ani. Histograma distribuției pe vârste, în funcție de fumător/nefumător, nu pare să indice diferențe semnificative nici la acest lot.

Material și metodă – considerații generale:

Toate probele au fost executate în interiorul celor două camere hipobare existente în laboratorul de hipoxie – hipobarism al Institutului Național de Medicină Aeronautică și Spațială. Am utilizat pentru prima oară pe plan național, în interiorul unei camere hipobare, cardiografia prin impedanță în timpul probelor de hipoxie - hipobarism.

Pentru ambele loturi, parametrii înregistrați au fost amplificați cu ajutorul modulelor specifice fiecărui parametru, ale sistemului BIOPAC MP150.

Pe timpul desfășurării probelor, s-au făcut înregistrări polifiziografice și înregistrarea datelor, în cele 6 etape principale ale profilului standard pentru stabilirea rezistenței la hipoxie – hipobară a personalului aeronavigant : „SOL” (înaintea probei), „LA 5500 m”, „ÎNAINTE DE EFORT”, „ÎN TIMPUL EFORTULUI”, „DUPĂ EFORT”, „LA COBORÂRE” (fianlul probei, la sol).

Datele colectate au fost incluse în tabele corespunzătoare intervalelor de expunere studiate și au fost prelucrate statistic cu ajutorul software-urilor specializate.

CAPITOLELE VI și VII au fost rezervate rezultatelor și discuțiilor:

În urma prelucrării datelor rezultate la testarea subiecților aparținând Lotului I, statistica descriptivă pentru vârstă indică o vârstă medie a subiecților de 37,48 ani, cu o deviație standard considerabilă, de 8,30. Histograma realizată a explicat această deviație și s-a observat că vârsta nu respectă o distribuție normală, având două vârfuri în segmentul 30 - 35 de ani și 45 - 50 de ani.

Singurul parametru demografic, în afară de vârstă, pe care l-am considerat interesant de monitorizat, a fost diferențierea dintre fumători și nefumători.

Histograma distribuției pe vârste, în funcție de fumător/nefumător nu a indicat diferențe nete, prin testul tip ANOVA. O concluzie care se desprinde este numărul mare de fumători la vârste tinere, ceea ce dovedește că atât măsurile educaționale în populația generală, cât și cele specifice organizațiilor aviatice nu sunt atât de eficiente pe cât ar trebui.

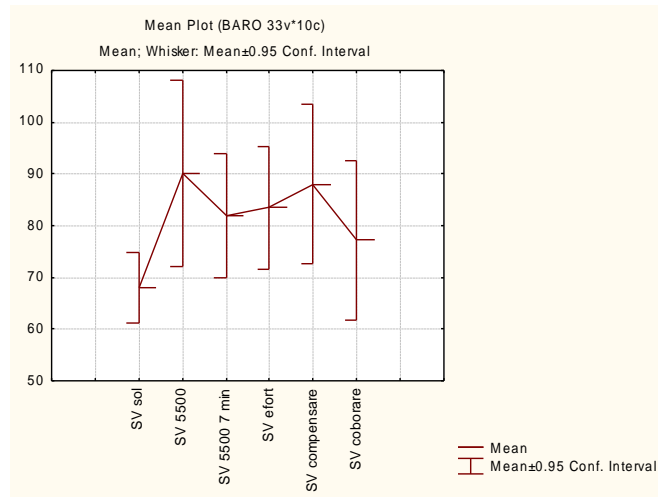
Din punct de vedere statistic, fumător/nefumător este singura variabilă categorică din studiul nostru și acest tip de analiză a fost făcut pentru toate variabilele continue.

În ceea ce privește debitul cardiac măsurat la sol, în condiții de repaus, în lotul studiat, s-a observat că fumatul nu are nici o influență asupra acestuia.

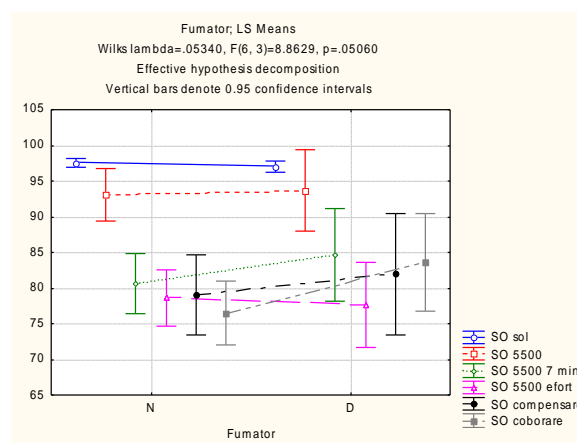
Referitor la măsurarea frecvenței cardiace la sol, s-a observat că există o influență a fumatului asupra frecvenței cardiace în repaus, dar aceasta este minimă,

nesemnificativă statistic.

În ceea ce privește volumul sistolic, diferența este minimă. Ținând cont de relația directă dintre debitul cardiac, frecvența cardiacă și volumul sistolic ($DC=FC \times VS$), slaba semnificație statistică a diferenței frecvenței cardiace trebuie contracarată de o diferență foarte redusă ca semnificație statistică pentru volumul sistolic, pentru a justifica valorile obținute în cazul debitului cardiac. Acest comentariu este valabil pentru toate tripletele DC, FC, VS din toate etapele expunerii la hipoxie hipobară.



Referitor la saturația de oxigen, între fumători și nefumători, se observă că fumătorii au o saturație medie de 97,75%, față de 97,45 nefumători. Aceste rezultate, sunt în concordanță cu datele de literatură (Roth 2011, Witting, 2008), care arată că saturația de oxigen măsurată prin pulsoximetrie poate fi mai mare la fumători, datorită unei poliglobulii adaptative. Pe tot parcursul probei, s-a observat că valorile saturației în oxigen nu prezintă diferențe mari între fumători și nefumători. La coborâre, diferența semnificativă în ceea ce privește saturația de oxigen, deși mică, revine la patternul discutat la sol, indicând că, la lotul nostru, în condiții de repaus sau la finalul solicitărilor adaptative, fumătorii au o saturație în oxigen mai bună, fie și numai marginal. Deși la prima vedere pare un lucru care să justifice fumatul, trebuie notat că acest avantaj a dispărut pe parcursul adaptării, care s-a dovedit deficitară. Saturația sanguină crescută în O_2 este posibil să reprezinte un mecanism adaptativ la fumatul cronic, printr-o creștere a masei eritrocitare, ducând la false rezultate (Smith 1978, Tirilapur 1983, Powers 1989, Buckley 1994).

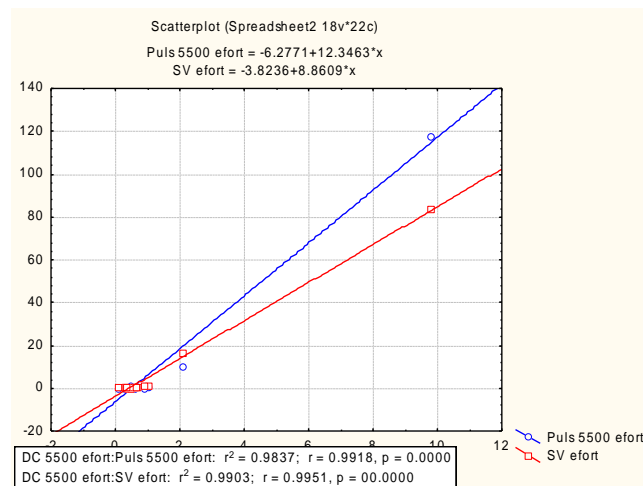


Brosnan (2000) nu identifică modificări în SaO_2 în efort maximal, în hipoxie și normoxie, deși diferența este semnificativă în condiții de efort de durată. Similar, atleții nu înregistrează modificări în frecvența cardiacă, în timpul efortului maximal. Efortul submaximal duce la o creștere a ritmului cardiac, ca și la o creștere a acidului lactic muscular, acesta din urmă revenind la valori normale, similar cu normoxia (paradoxul lactic)(Van Hall 2009).

Valoarea monitorizării lactatului e controversată, datorită modificărilor echilibrului acido-bazic induse de hipoxie (Mc Lellan 1990).

Bender (1989) identifică scăderea așteptată a saturației în oxigen la expunere acută la hipoxie și la efort submaximal, care însă se corectează începând cu ziua a doua. În ziua 22, după adaptare, ajunge la 80% față de 73% în ziua a doua, paradoxal consumul maximal de oxigen și ventilația rămânând constante.

La efort, debitul cardiac la fumători vs nefumători a fost aproximativ în aceeași plajă de valori. În cadrul intervenției compensatorii maxime în efort, raportul fumător vs nefumător este lipsit de importanță fiziologică. Similar, frecvența cardiacă la efort nu este diferită între fumători și nefumători, doar cu o dispersie mai mare în cazul fumătorilor. Volumul sistolic pare a fi însă semnificativ diferit, cu valori mai mici la fumători.



Din valoarea "F" și a "p" pe parcursul diverselor momente, putem concluziona că, global, fumatul are un rol specific doar la sol și imediat după expunerea la altitudine. Altfel spus, adaptarea la hipoxie poate fi dependentă de fumat, dar efortul este prea solicitant și fumatul devine un factor neglijabil.

Hoon (1977), studiind pe un grup de 50 de subiecți, remarcă o scădere a volumului sistolic la altitudine, cu o revenire lentă în 4-5 zile, urmată de o nouă recădere în ziua a zecea. Scăderea inițială este explicată ca un mecanism adaptativ, al cărei bază biochimică este demonstrată de Howald (1990) ca o scădere a activității oxidative mitocondriale.

Scăderea numărului de mitocondrii este, după Zhang (2008), un proces de autofagie mitocondrială. Totuși, nu există studii pe miocardul uman, care să identifice acest mecanism (Holloway 2011)

Allemann (2000) reușește să dovedească, prin două metode diferite, Doppler și invaziv-direct, o creștere a presiunii în artera pulmonară

Ricart (2005) observă efectul sildenafilului asupra presiunii pulmonare. Modificările semnificative, o scădere cu 15% a presiunii în artera pulmonară, se însoțesc însă de variații minime al SaO_2

Totuși, indivizii adaptați au o creștere minoră a presiunii în artera pulmonară, care,

mai mult, cedează prompt la administrarea de oxigen (Dubowitz 2009).

Un alt mecanism este citat de Kelly (2008), care identifică scăderea sintezei proteice la nivel celular, ca un factor suplimentar al reducerii masei utile cardiace în hipoxie.

Într-un experiment la tabăra de bază Everest (Holloway 2011), se constată o reducere a masei ventriculare cu 11%, în urma unei hipoxii hipobare prelungite. Rezultate similare au fost raportate de Howald (2003), printr-un studiu antropometric și biochimic, efectuat pe șerpașii din Himalaya.

Hoppeler (1990) identifică modificări morfologice ale mușchiului scheletal, dar, paradoxal, o rețea capilară nemodificată, ceea ce presupune că mecanismul adaptării este vascular, mai degrabă decât celular.

Peakul de după efort apare pe fondul probabil al creșterii duratei diastolei, reducându-se frecvența cardiacă (Garpestad 2004, Koskolou 1997, Boussuges 2000). Saturația sanghină în oxigen începe să scadă brusc după creșterea în altitudine și rămâne scăzută. Peakul din timpul efortului se explică probabil prin modificarea curbei de disocierea a hemoglobinei, în condițiile efortului în hipoxie.

Hansen (2003) demonstrează o activare simpatică reflexă în hipoxia hipobară, din păcate evidențiată însă numai la nivel muscular scheletic. O dovadă indirectă a activării simpatică cardiace vine de la Buchheit (2004), care evidențiază scăderea variabilității ritmului cardiac la expunerea la hipoxie hipobară.

Lundby (2001) identifică o scădere a ritmului cardiac la efort maximal, corespunzător cu creșterea în altitudine, în condițiile unei activări simpatică nemodificate, sugerând un mecanism local.

Pentru LOTUL II, rezultatele au fost redus semnificative în ceea ce privește TA (sistolică și diastolică), singura modificare specifică fiind creșterea frecvenței respiratorii, mai mult la fumători decât la nefumători, ceea ce este în concordanță cu datele din literatura domeniului.

Nu există semnificație statistică sau este slab corelată la fumători vs nefumători, în ceea ce privește tensiunea arterială. TAS are o creștere constantă pe parcursul probei, cu un peak imediat după efort, probabil și în timpul efortului, dar constrângerile tehnice nu au permis obținerea datelor în aceste condiții. TAD urmează un traiect similar, ceva mai atenuat. Datele colectate nu permit să estimăm în ce măsură creșterea TAD are legătură și cu retenția hidrosalină sau deshidratarea, controversate în hipobarism (Hoyt 1991).

Rezultatele privind valorile TA în hipobarism sunt controversate în studiile la subiecți umani, din cauza deficiențelor metodologice și a influenței directe a hipobarismului asupra acurateței aparaturii (Huston 1947, Stenberg 1966). În schimb, măsurarea directă, prin cateterism, la pui (Owen 1995), identifică creșteri ale TA, fără legătură directă cu modificarea FR. Și datele noastre susțin aceste observații, cu excepția notabilă a fazei efortului.

Teppema (2010) arată că în ciuda absenței declinului ventilator, a existat o mică scădere a volumului curent, compensată însă de o creștere a frecvenței respiratorii, potențată de exercițiu.

Ca o concluzie a ultimelor comentarii, solicitarea cardiovasculară maximă nu se realizează la hipoxia hipobară "pură", ci la efort, în special la cel submaximal.

Ca aplicații practice, dozarea efortului în hipoxie hipobară are efecte interesante pentru medicina sportivă (Clark 2007). Gore (2005) a promovat conceptul "live high, train low", care aduce o balanță optimă între neajunsurile adaptării cardiovasculare și musculare la hipoxie și beneficiile adaptării prin rezistență crescută la hipoxie și stimularea eritropoezei.

Considerăm că rezultatele obținute sunt interesante și pentru faptul că, prin ele, se

validează metoda de efort la 5500 de metri, ca o explorare suplimentară în barocameră, față de profilele clasice de peste 7000 de metri (Valdez 1990) și deschid perspective pentru studiul beneficiului adaptării la efort în hipoxie pentru alte domenii ale fiziologiei aeronautice, cum ar fi suprasolicitarea în mediile cu gravitație crescută (suprasarcină).

CAPITOLUL VIII este dedicat concluziilor:

1. Studiul nostru a fost inițiat ca urmare a necesității completării gamei de teste, utilizată în aprecierea capacității de adaptare la hipobarism a personalului navigant, cu investigarea prin metoda cardiografiei prin impedanță. Testul furnizează date pertinente asupra variației debitului cardiac, a factorilor care îl determină, fiind folosit pentru prima dată pe plan național în testarea subiecților sănătoși, în condițiile hipoxiei hipobare.

2. Dintre parametrii care definesc debitul cardiac, frecvența cardiacă a marcat, față de evaluarea inițială (la sol), creșteri până la valori de 121 c/min, la efort – diferențele nefiind totuși semnificative statistic, demonstrând adaptarea adecvată a personalului navigant la hipoxie.

3. Volumul sistolic a variat între valori de 88 ml la sol și 83 ml în efort, înregistrându-se astfel o scădere ne semnificativă statistic a parametrului, în etapele de testare, explicabilă prin reducerea fazei de umplere ventriculară, datorată creșterii frecvenței cardiace.

4. Ca urmare a modificărilor factorilor determinanți ai săi, debitul cardiac marchează, față de valorile înregistrate la sol (7l/min), o creștere cvasiliniară pe parcursul expunerii la hipoxie, cu un maximum în momentul efortului (10 l/min).

Revenirea la valorile inițiale are loc corelat cu modificarea saturației sanguine în oxigen, mai lent imediat post efort și accelerat în perioada de coborâre.

5. Saturația sanguină în oxigen, parametru care exprimă fidel influența hipobarismului, a înregistrat scăderi importante față de valorile de referință (testare la sol) – 89%, ajungând la un minimum de 81% la altitudinea de 5500 m. În proba de efort se semnalează o creștere a parametrului, datorată deplasării curbei de disociere a oxihemoglobinei spre dreapta, prin modificările locale tisulare, accentuate în condițiile hipoxiei hipobare.

6. Monitorizarea frecvenței respiratorii, pe parcursul etapelor testului, evidențiază creșterea sa, de la valori de repaus de 14 c/min la 21 c/min, imediat după efortul în hipoxie (altitudine de 5500m), modificare explicabilă prin plata "datoriei de oxigen", acumulată până la adaptarea cardio-respiratorie la necesitățile crescute în oxigen ale organismului, din etapa de efort.

7. Studiul de față a urmărit și influența unor factori precum vârsta, experiența acumulată în ore de zbor și a fumatului asupra capacității de adaptare la hipoxie a personalului navigant. Deși factorii menționați au produs modificări ne semnificative statistic, se impune o specificație aparte pentru fumat, care afectează capacitatea de efort la hipoxie și mai puțin rezistența la astfel de condiții.

Testarea complexă a unui lot de subiecți, cu caracteristici ce îndeplinesc cerințele unei prelucrări statistice adecvate, a permis evidențierea importanței cardiografiei prin impedanță ca metodă de investigație, cu un aport considerabil în aprecierea obiectivă a adaptării personalului navigant la condițiile de hipoxie hipobară.

O mențiune suplimentară se referă la originalitatea studiului pe plan național, pentru monitorizarea personalului navigant, cu ajutorul cardiografiei prin impedanță, testare neinvazivă, aplicabilă adecvat în condițiile simulării în laborator a hipoxiei hipobare.

Bibliografie selectivă:

1. Bender PR, McCullough RE, McCullough RG, Increased exercise SaO₂ independent of ventilatory acclimatization at 4,300 m, *Journal of Applied Physiology*, June 1989, vol. 66, no. 6, 2733-2738;
2. Boussuges A, Molenat F, Burnet H, Operation Everest III (Comex '97): modifications of cardiac function secondary to altitude-induced hypoxia an echocardiographic and Doppler study, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Volume 161, Number 1, January 2000, 264-270;
3. Brosnan MJ, Martin DT, Hahn AG, Impaired interval exercise responses in elite female cyclists at moderate simulated altitude, *Journal of Applied Physiology* November 2000 vol. 89 no. 5 1819-1824;
4. Buchheit M, Richard R, Doutreleau S, Effect of acute hypoxia on heart rate variability at rest and during exercise, *Int J Sports Med* 2004; 25(4): 264-269;
5. Buckley RG, Aks SE, Eshom JL, The pulse oximetry gap in carbon monoxide intoxication, *Annals of Emergency Medicine* Volume 24, Issue 2, August 1994, Pages 252–255;
6. Clark SA, Bourdon PC, Schmidt W, The effect of acute simulated moderate altitude on power, performance and pacing strategies in well-trained cyclists, *European Journal of Applied Physiology*, December 2007, Volume 102, Number 1, 45-55;
7. Cybulski G, Validation of the ambulatory impedance cardiography method, *Lecture Notes in Electrical Engineering*, 2011, Volume 76, 57-71;
8. Dubowitz DJ, Dyer EAW, Theilmann RJ, Early brain swelling in acute hypoxia, *Journal of Applied Physiology* July 2009 vol. 107 no. 1, 244-252;
9. Garpestad E, Parker JA, Katayama H, Decrease in ventricular stroke volume at apnea termination is independent of oxygen desaturation, *Journal of Applied Physiology* October 1994 vol. 77 no. 4 1602-1608;
10. Gore CJ, Counterpoint: Positive effects of intermittent hypoxia (live high:train low) on exercise performance are not mediated primarily by augmented red cell volume, *Journal of Applied Physiology* November 2005 vol. 99 no. 5 2055-2057;
11. Hansen J, Sander M, Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia, *The Journal of Physiology* 2003, February 1, 546, 921-929;
12. Holloway JC, Montgomery EH, Murray JA, Cardiac response to hypobaric hypoxia: persistent changes in cardiac mass, function, and energy metabolism after a trek to Mt. Everest Base Camp, February 2011 *The FASEB Journal* vol. 25 no. 2 792-796;
13. Hoppeler H, Vogt M, Weibel R, Response of skeletal muscle mitochondria to hypoxia, *Experimental Physiology*, January 2003, Volume 88, Issue 1, 109–119;
14. Howald H, Hoppeler H, Performing at extreme altitude: muscle cellular and subcellular adaptations, *European Journal of Applied Physiology*, 2003, Volume 90, Numbers 3-4, 360-364;
15. Howald H, Pette D, Simoneau JA, Effects of chronic hypoxia on muscle enzyme activities, *Int J Sports Med* 1990; 11: S10-S14;
16. Hoyt RW, Durkot MJ, Forte Jr VA, Hypobaric hypoxia (380 Torr) decreases intracellular and total body water in goats, *Journal of Applied Physiology* August 1991 vol. 71 no. 2 509-513;
17. Hoon RS, Balasubramanian V, Tiwari SC, Changes in transthoracic electrical impedance at high altitude, *British Heart Journal*, 1977, 39, 61-66;
18. Kelly PT, Swanney MP, Seccombe LM, Air travel hypoxemia versus the hypoxia inhalation test in passengers with chronic obstructive pulmonary disease, *Chest*

- 2008;133,920-926;
19. Koskolou MD, Calbet JA, Hypoxia and the cardiovascular response to dynamic knee-extensor exercise, *AJP – Heart*, June 1997, vol. 272, no. 6, H2655-H2663;
 20. Lundby C, Araoz M, van Hall G, Peak heart rate decreases with increasing severity of acute hypoxia, *High Altitude Medicine & Biology*. September 2001, 2(3): 369-376;
 21. Mc Lellan TM, Kavanagh MG , Jacobs I, The effect of hypoxia on performance during 30 s or 45 s of supramaximal exercise, *Eur J Appl Physiol*, 60 (1990), pp. 155–161;
 22. Owen R, Wideman R, Cowen B, Changes in pulmonary arterial and femoral arterial blood pressure upon acute exposure to hypobaric hypoxia in broiler chickens, *Poult. Sci.* April 1995 vol. 74 no. 4 708-715;
 23. Powers SK, Dodd S, Freeman J, Accuracy of pulse oximetry to estimate HbO₂ fraction of total Hb during exercise, *Journal of Applied Physiology*, July 1989 vol. 67, 300-304;
 24. Ricart A, Maristany J, Fort N, Effects of sildenafil on the human response to acute hypoxia and exercise, *High Altitude Medicine & Biology*. Spring 2005, 6(1): 43-49;
 26. Roth D, Herkner H, Schreiber W, Accuracy of noninvasive multiwave pulse oximetry compared with carboxyhemoglobin from blood gas analysis in unselected emergency department patients, *Annals of Emergency Medicine*, July 2011, Volume 58, Issue 1, Pages 74–79;
 27. Smith RJ, Landaw SA, Smokers' polycythemia, *N Engl J Med* 1978; 298:6-10;
 28. Stenberg, J, Ekblom B, Messin R, Hemodynamic response to work at simulated altitude, *J. appl. Physiol.*, September 1966, Volume 21, 1589---1594;
 29. Teppema L, Dahan A, The ventilatory response to hypoxia in mammals: mechanisms, measurement, and analysis, *Physiol Rev* April 2010 vol. 90 no. 2 675-754;
 30. Tirlapur VG, Gicheru K, Charalambous BM, Packed cell volume, haemoglobin, and oxygen saturation changes in healthy smokers and non-smokers, *Thorax* 1983;38:785-787;
 31. Van Hall G, Lundby C, Araoz M, The lactate paradox revisited in lowlanders during acclimatization to 4100 m and in high-altitude natives, *The Journal of Physiology*, March 2009, Volume 587, Issue 5, pages 1117–1129;
 32. Valdez CD, The FAA Altitude Chamber Training Flight Profile: A Survey of Altitude Reactions 1965-1989, FEDERAL AVIATION ADMINISTRATION ADA230057;
 33. Vlad D, Macovei A, Anghel M, Noninvasive monitoring of cardiac function by electric bioimpedance, *Aeronautical Medicine and Psychology Revue*, 2009, No. 1, vol 10, 57-68;
 34. Witting M, Scharf S, Diagnostic room-air pulse oximetry: effects of smoking, race, and sex, *The American Journal of Emergency Medicine*, February 2008, Volume 26, Issue 2, 131–136;
 35. Zhang HF, Bosch-Marce M, Shimoda LA, Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia, *The Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283, 10892-10903.