

615.711.62-092.22:161-092.19:616-001

VLIV KOFEINU NA ODOLNOST ORGANISMU VŮČI SIMULOVANÉ VÝŠKOVÉ HYPOXII

Pplk. MUDr. J. SVAČINKA, CSc., pplk. PhMr. Z. MAKOČ, CSc., pplk. MUDr. F. VOREL, CSc.

Ústav leteckého zdravotnictví, Praha [náčelník plk. MUDr. M. Haňka]

Věnováno k 20. výročí Ústavu leteckého zdravotnictví

Zatímco v klinickém lékařství ještě často postačuje vyšetřování v klidových podmínkách, v pracovním lékařství se prosadil názor, že je vhodnější provádět vyšetření v různých druzích zátěží, zvláště pak těch, jimž je nebo může být během pracovního procesu vyšetřovaná osoba vystavena. Zvláštní důležitost má takový postup v leteckém lékařství, a to jak při výběru uchazečů, tak při speciálních nácvicích a pravidelných kontrolách. Domníváme se, že by se měl obdobně studovat i vliv léčiv, neboť jedním z faktorů, které mohou nepříznivě ovlivnit výkonnost pilota, jsou farmaka. U řady z nich byl nepříznivý vliv jasně prokázán. Zůstávají však látky, mezi něž patří i klasické stimulanty kofein, o jejichž vlivu na organismus pilota v podmínkách extrémních zátěží, které by mohly být v leteckém provozu příčinou vzniku havarijních situací, chybí dostatek experimentálně podložených údajů. Přitom je kofein v různých nápojích široce konzumován také létajícím personálem. Patří mezi látky, jejichž účinky na organismus byly intenzivně studovány déle než půl století. Téměř v žádné z těchto prací se však nebralo v úvahu, že teprve v zátěžových podmínkách se mohou manifestovat některé jeho nepříznivé účinky, které se jinak neprojeví a zůstávají skryty. Právě proto není možné na základě dosavadních poznatků predikovat účinky kofeinu na organismus vystavený extrémním formám různých zátěží.

Abychom se co nejvíce přiblížili podmínkám, kterým může být pilot vystaven v mimořádných letových situacích, rozhodli jsme se studovat vliv kofeinu na organismus v modelových pokusech imitujících uvedené zátěže.

Účinky vlivu tepelné zátěže jsme studovali proto, že zvláště v letních měsících je organismus pilota vystaven jak přímo v provozu, tak zvláště v hotovostech vysokým teplotám

pracovního prostředí (Štverák 1966). Zjistili jsme, že kofein zkracuje dobu, po kterou je organismus schopen snášet hypertermii vyvolanou mikrovlnným zářením o relativně vysokých intenzitách (Makoč et al. 1970).

Dále jsme se zabývali vlivem kofeinu na organismus vystavený extrémní fyzické zátěži, neboť výkonnost pilota závisí mimo jiné i na jeho tělesné zdatnosti. Ukázalo se, že podání kofeinu mění rozložení pracovního výkonu, nutí organismus k neekonomickému výdeji energetických rezerv a sil, což vede k jeho předčasnému vyčerpání (Makoč a Vorel 1973, v tisku).

Největší pozornost jsme věnovali účinkům kofeinu na hypoxický organismus. Aerogenní hypoxie je jedním z faktorů, kterému se v leteckém lékařství již dlouho věnuje značná pozornost. Přes významné pokroky ve vývoji letecké techniky a zabezpečení pilota ji nelze jako možnou příčinu leteckých nehod vyloučit ani dnes. Prokázali jsme, že kofein snižuje odolnost organismu vůči vysokým stupňům nedostatku kyslíku. Přitom tato látka vyvolává v metabolismu glycidů změny obdobné těm, které působí hypoxie (Makoč a Vorel 1968).

Praktická potřeba nás vedla k tomu, že jsme se touto otázkou dále zabývali. V předložené práci studujeme závislost změn hypoxické resistance po kofeinu na jeho dávce a době podání. K pokusům tohoto typu nelze použít lidí, a proto jsme je provedli na laboratorních zvířatech.

Materiál a metoda**Výšková hypoxie 9000 m/l hod**

Pokusy jsme provedli na krysách samcích kmene Wistar ($n=382$) průměrné váhy 216 ± 19 g. Zvířata před pokusem, tj. před podá-

ním kofeinu, hladověla 18 hodin, přitom byla umístěna na dírkovaných podlážkách, neměla přístup k podestýlce, přívod tekutin nebyl omezen.

Krasy jsme vystavovali simulované výškové hypoxii v ocelové podtlakové komoře o obsahu 0,37 m³ na dobu jedné hodiny. Rychlost výstupu byla konstantní 1000 m/min., stupeň aerogenní hypoxie odpovídal výšce 9000 m. Teplota během hypoxie v podtlakové komoře byla 20 ± 2 °C, přitom byla zabezpečena stálá ventilace, vnitřní prostor komory byl osvětlen zářivkou.

Během výstupu jsme sledovali chování zvířat. Doby hnutí krys v hypoxii jsme stanovovali podle posledního pozorovatelného dýchacího pohybu.

Kofein (base) byl podáván perorálně vždy v 8 hodin ráno sondou v dávkách 1, 5, 10, 20 a 40 mg/kg váhy, rozpuštěný v destilované vodě tak, aby zvířata dostávala 10 ml roztoku příslušné koncentrace na kg váhy. Kontrolní skupině byl podán odpovídající objem destilované vody. Dvě hodiny po aplikaci byla zvířata ve skupinách (každé zvíře v samostatné drátěné klínce rozměru 9×20×15 cm) vystavena výškové hypoxii.

Stupňovitá výšková hypoxie

V úvodní části pokusů, kdy jsme prověřovali metodu stupňovité výškové hypoxie na jedné dávce kofeinu, jsme použili celkem 52 kryších samců váhy 226 ± 16 g. Uspořádání tohoto pokusu co do přípravy zvířat a denní doby bylo shodné s pokusy předchozími. Dvě hodiny po podání 20 mg kofeinu/kg váhy, popřípadě destilované vody, byla zvířata vystavena stupňovité výškové hypoxii.

V hlavní části práce, kdy jsme studovali vliv různých dávek kofeinu podaných v různé dobu před vystavením zvířat hypoxii, jsme experimenty uspořádali takto: Den před pokusem ve 13.00 hod. byla zvířatům odebrána potrava a krasy umístěny na dírkované podlážky. Přívod tekutin nebyl omezen. Do každého pokusu bylo vzato 16 krys rozdělených do čtyřčlenných skupin. V každé skupině byl jednotlivým zvířatům podán vodný roztok base kofeinu odpovídající dávce 5, 20 a 40 mg/kg váhy a zvířeti kontrolnímu destilovaná voda 10 ml/kg váhy. Perorální aplikace jednotlivým čtvěřím zvířat byla provedena 6, 4, 2 nebo 1/2 hodiny před hypoxickým testem. Celá skupina 16 krys byla současně vystavena výškové hypoxii 24 hodin poté, co zahájila hladovění. Hypoxický test jsme provedli celkem na 208 kryších samcích kmene Wistar průměrné váhy 223 ± 20 g.

Vlastní hypoxický test byl zahájen výstupem rychlostí 1000 m/min. na výšku 8000 m. Osm minut trvání výstupu jsme do doby přežití nezapočítávali. Po desetiminutovém pobytu na základní výšce byl prohlouben stupeň hypoxie

o 1000 m během třiceti vteřin, započítaných do dalších deseti minut. Stupeň hypoxie se prohluboval v desetiminutových intervalech tak, že zvířata byla postupně vystavována simulované výšce 9000 m, 10 000 m atd., dokud všechna neuhynula.

Pro navození stupňovité výškové hypoxie bylo použito stejné podtlakové komory jako při výškové hypoxii 9000 m, podobně ventilace, teplota, umístění jednotlivých krys v oddělených klíčkách a hodnocení doby exitu pokusných zvířat byly shodné.

Získané výsledky jsme statisticky vyhodnotili Studentovým t-testem a korelační analýzou.

Výsledky

Během výstupu v podtlakové komoře na simulovanou výšku 9000 m nebo na základní výšku při stupňovité výškové hypoxii jsme pozorovali rozdíly v chování některých zvířat.

Nejvýraznější změnou byl silný motorický neklid, který se u některých zvířat objevoval do šestého kilometru simulované výšky. Ve více než polovině těchto případů přecházel neklid v záškuby až silné tonicko-klonické křeče. V žádném případě se nestalo, že by v křečích během výstupu některé ze zvířat uhynulo, i když někdy křeče trvaly jednu až dvě minuty. Po odeznění neklidu i křečí jsme v chování těchto zvířat ve srovnání s ostatními nepozorovali žádný rozdíl. Většina zvířatjevila lehce zvýšenou motorickou aktivitu již od samého počátku výstupu. Zvířata se v klíčkách otáčela, stavěla se a umývala. Po překročení výšky 7 km se zvířata zklidnila, prohloubeně a rychleji dýchala, jen zřídka měnila polohu.

U pokusů se stupňovitou výškovou hypoxií se lehký motorický neklid, provázený především změnou polohy zvířete, objevil pokaždé, když jsme prohlubovali stupeň hypoxie. Intenzita tohoto neklidu klesala s narůstající výškou.

Během jednohodinové hypoxie na výšce 9000 m čtvrtina kontrolních zvířat uhynula. Z nich část (43 %) uhynula v tonicko-klonických křečích. Krátce před nástupem křečí se rychlé dýchání zpomalovalo, stalo se nepravidelným a těsně před nástupem křečí se objevovala apnoická pauza. Po ukončení křečí, které mnohdy byly přerušeny i na několik minut, se objevoval gasping.

U zbylé části uhynulých zvířat (57 %) jsme pozorovali pozvolna se zpomalující dýchání, apnoické pauzy se prodlužovaly a zvířata hynula bez výrazných motorických projevů. Ojedinelé některá z nich sice jak během výstupu, tak i během hypoxie prodělala křečový stav, avšak křeče nepředcházely bezprostředně smrti. U stupňovité výškové hypoxie jsme při hnutí zvířat učinili obdobné pozorování. Kofein ani při stupňovité, ani při hodinové výškové hypoxii statisticky významně neovlivnil výskyt křečí, které provázely smrt zvířat.

Vliv kofeinu na rezistenci krys jsme sledovali ve dvou základních metodických uspořá-

dáních. V prvním jsme použili metody simulované výškové hypoxie 9000 m v trvání 1 hodiny. Zatímco dávka kofeinu 1 mg/kg neovlivnila rezistenci krys a mortalita této skupiny se prakticky nelišila od kontrol, vyšší dávky počínaje 5 mg/kg rezistenci statisticky významně snižovaly ($p < 0,01$). Podání dávky 20 ani 40 mg/kg mortalitu již dále významně nezvyšovalo (tab. 1).

Tab. 1

Vliv kofeinu na rezistenci krys vůči simulované výškové hypoxii (9000 m/1 hod.).

Dávka kofeinu mg/kg	Počet zvířat n	Mortalita %	Meze spolehlivosti pro $p = 0,95$
0 mg	125	20,8	13,7—27,9
1 mg	20	20,0	8,3—41,5
5 mg	63	46,0	33,5—58,5
10 mg	45	64,4	49,7—70,3
20 mg	104	67,3	58,2—76,4
40 mg	25	60,0	40,2—77,6

Ve druhém uspořádání jsme použili metody stupňovité výškové hypoxie. Nejdříve jsme srovnávali skupinu kontrolní s účinkem jediné dávky kofeinu. Z výsledků tohoto ověřovacího pokusu vyplývá, že zvířata, jimž bylo podáno 20 mg této látky, hynula v průměru na výšce o 1,5 km nižší. Tento výškový rozdíl odpovídá zkrácení doby přežití přibližně o 15 minut a je statisticky významný ($p < 0,01$) (graf 1).

Z celkového počtu zvířat, kterých jsme ke studiu vlivu různých dávek kofeinu, podaných v různou dobu před stupňovitou výškovou hypoxií použili, jsme vyřadili dvě, u nichž došlo při sondování k roztržení jícnu. Výsledky pokusů jsou shrnuty v tabulce 2.

Při analýze vlivu různých dávek kofeinu podaných ve stejných časových intervalech před hypoxií jsme zjistili (graf 2), že za 30 minut po aplikaci kofeinu se významně zkrátila doba přežití u skupin s 20 a 40 mg kofeinu/kg váhy, ve srovnání se zvířaty, kterým byl podán kofein v nejnižší dávce. Významnost těchto rozdílů za dvě hodiny po aplikaci kofeinu ještě přetrvává. Po čtyřech hodinách zůstává významně snížená rezistence pouze u krys s nejvyšší dávkou kofeinu. Významné snížení jsme pozorovali ještě po šesti hodinách.

Když jsme vyhodnotili vztah mezi dobou podání kofeinu před vystavením výškové hypoxii a dobou přežití, ukázala se (graf 3) významná lineární korelace ($r = 0,744$, $p < 0,01$) u skupiny zvířat, jimž bylo podáno 20 mg kofeinu/kg. Skupiny zvířat se 40 mg kofeinu/kg mají oproti ostatním skupinám trvale sníženou rezistenci.

Graf 4 ukazuje závislost mezi dávkou kofei-

nu a dobou přežití v podmínkách stupňovité hypoxie. U všech skupin pokusných zvířat rozdělených podle doby aplikace kofeinu před pokusem je mezi dávkou kofeinu a dobou přežití významná lineární korelace. Se stoupající dávkou kofeinu se snižuje rezistence krys. Ta je závislá také na době podání kofeinu. Nejvíce klesá rezistence u skupiny, které byl podán kofein 30 minut před hypoxií, nejméně pak u skupiny s největším časovým odstupem.

Obě analyzovaná hlediska, tj. vliv dávky kofeinu a doby jeho podání na délku přežití krys v podmínkách stupňovité hypoxie jsme shrnuli na grafu 5.

Diskuse

Jak ukazují literární údaje, byl vliv farmak na rezistenci organismu vůči aerogenní hypoxii studován prakticky ve dvou základních metodických uspořádáních. V jednom byl pokusný objekt vystaven určitému stupni hypoxie, který se v průběhu pokusu dále neměnil (Goldsmith et al. 1945, Thorn et al. 1945, Margolis et al. 1951, Cheymol a Levassort 1953). V druhém byl stupeň hypoxie kontinuálně nebo přerušovaně prohlubován (Jílek a Mysliveček 1953, Antonov a Puchov 1962).

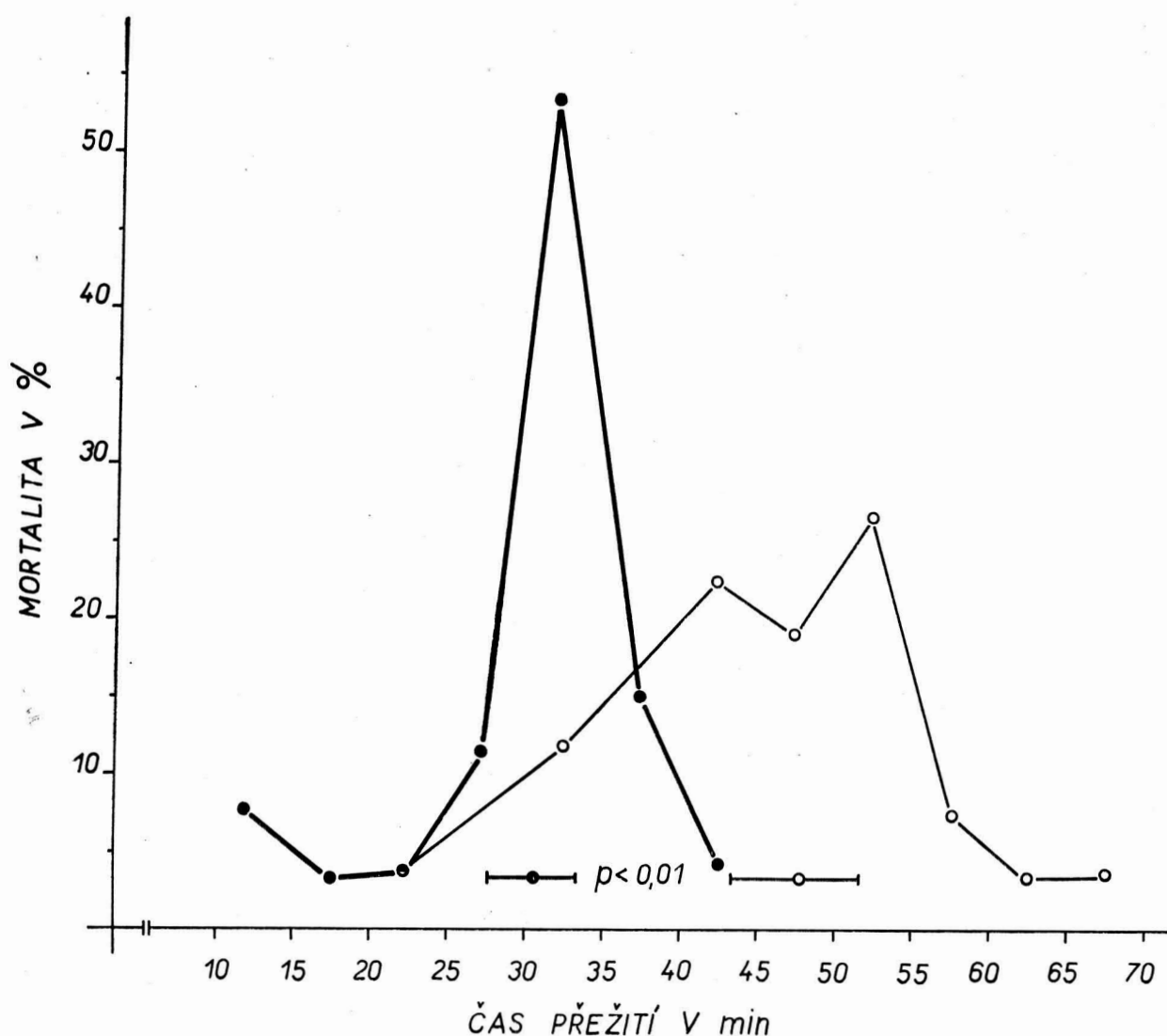
V naší práci jsme oba tyto způsoby navození simulované výškové hypoxie experimentálně vyzkoušeli. Chtěli jsme zjistit, který je vhodnější pro studium vlivu farmak na odolnost krys vůči hypoxické zátěži.

Během výstupu v podtlakové komoře jsme u některých zvířat pozorovali již při poměrně malém snížení parciálního tlaku kyslíku výskyt křečí. Toto naše pozorování není ojedinělé, neboť také Petrov (1967) udává u krys výskyt silného motorického podráždění a křečí na malých výškách. Presl (1957), který křeče rovněž pozoroval, si ověřil, že jde o křeče hypoxické, neboť dýcháním čistého kyslíku i při snižování tlaku jim u myši zabránil. Příčinu vidí v rychlém rozvoji tkáňové hypoxie CNS.

V pokusech jsme také pozorovali, že rezistence krys vůči výškové hypoxii i při důsledném zachování standardních podmínek značně kolísá. To je ve shodě s pozorováním Hahna (1953) a Presla (1957). Emerson et al. (1943), kteří experimentovali na myších, udávají, že se jim nepodařilo objasnit příčiny této variability, a uzavírají, že je nutné zařazovat současně do každého pokusu všechny vyšetřované skupiny včetně kontrolní. Příčiny pozorované variability si je možno vysvětlit tím, že nastavení autonomních systémů u jednotlivých zvířat je různé, čímž je určen i výchozí stav organismu a také jeho odpověď na stejný podnět, tj. na hypoxii (Svačina et al. 1972).

V pokusech, kdy jsme krysy vystavovali na dobu jedné hodiny výškové hypoxii, jejíž stupeň jsme již dále neměnili, jsme vycházeli z Thornova testu akutní výškové tolerance (Thorn et al. 1945). V tomto testu autor doporučil volit simulovanou výšku tak, aby v kontrolní skupině uhynulo méně než 50 % zvířat.

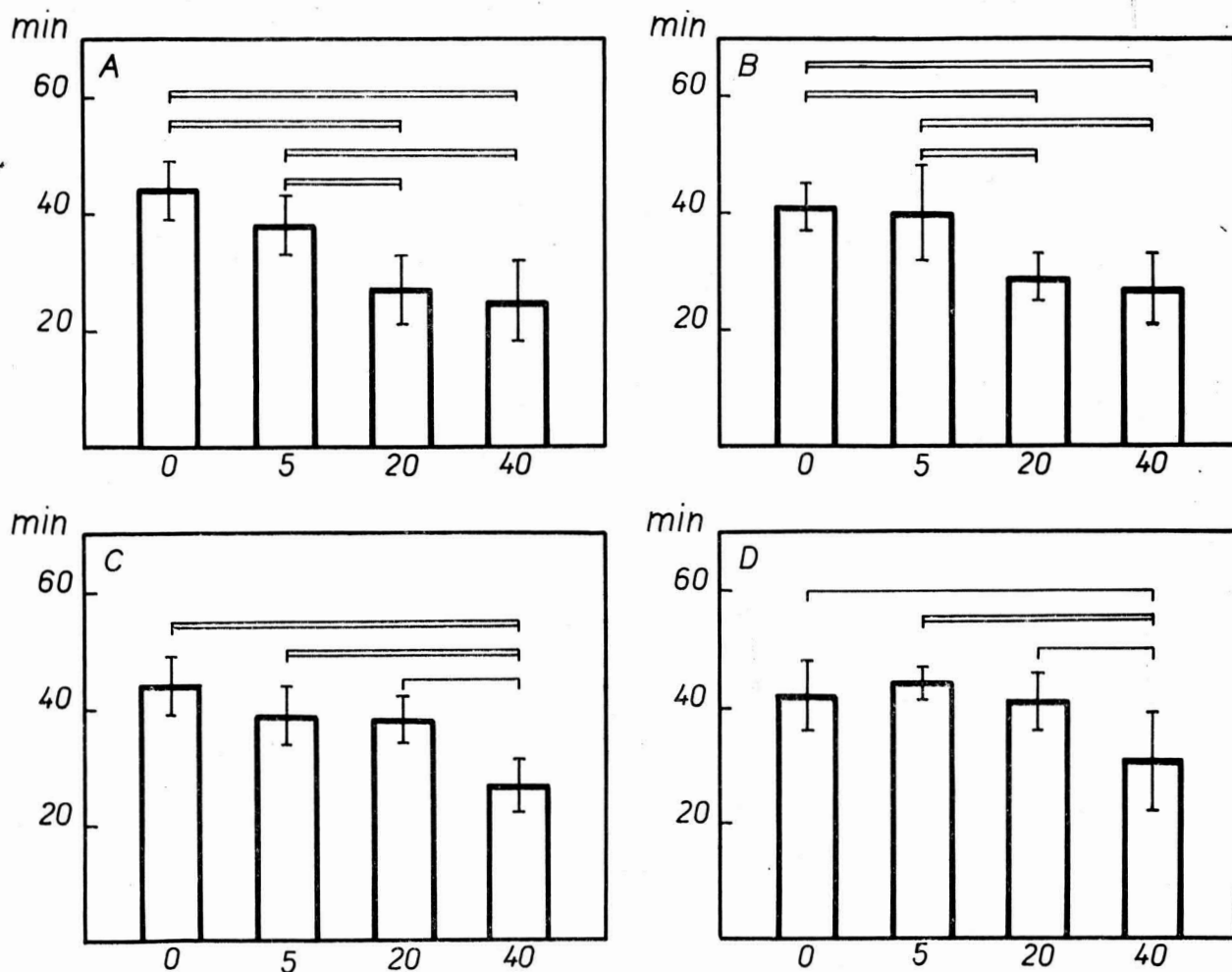
Graf 1. Vliv kofeinu na mortalitu krys během stupňovité výškové hypoxie. Prázdné kroužky = destilovaná voda. Plně kroužky = kofein 20 mg/kg. Na úsečkách vodorovně s osou x jsou vyznačeny aritmetické průměry a meze spolehlivosti průměru pro $p = 0,95$



Tab. 2. Vliv různých dávek kofeinu podaných v různých časových intervalech před vystavením výškové hypoxii na dobu přežití krys.

Kofein podán před hypoxií							
30 min.		120 min.		240 min.		360 min.	
n	doba přežití v min. $\bar{x}$	n	doba přežití v min. $\bar{x}$	n	doba přežití v min. $\bar{x}$	n	doba přežití v min. $\bar{x}$
dest. voda	13 43,80 (39,37—48,23)	13 41,05 (36,77—45,33)	13 43,57 (39,25—47,89)	13 42,20 (36,32—48,08)			
koferin 5 mg/kg	12 38,35 (33,25—43,45)	13 39,87 (32,57—47,17)	13 38,80 (33,93—43,67)	13 44,43 (40,77—48,09)			
koferin 20 mg/kg	13 26,78 (21,48—32,08)	13 28,83 (25,32—32,34)	13 38,47 (34,33—42,61)	12 40,77 (35,88—45,66)			
koferin 40 mg/kg	13 24,52 (17,98—31,06)	13 26,77 (21,17—32,37)	13 26,52 (22,48—30,56)	13 30,50 (21,93—38,07)			

Graf 2. Vliv různých dávek kofeinu na dobu přežití kryš při stupňovité výškové hypoxii. 0, 5, 20, 40 = dávka kofeinu mg/kg váhy: A = podáno 30 min. před hypoxií. B = podáno 120 min. před hypoxií. C = podáno 240 min. před hypoxií. D = 360 min. před hypoxií. Svislé úsečky: meze spolehlivosti průměru pro $p = 0,95$. Vodorovné úsečky: jednoduché $p < 0,05$; dvojité $p < 0,01$



Z orientačních pokusů vyplynulo, že výškou, která tyto požadavky splňuje, je 9000 m.

Při vlastních experimentech s touto hypoxií jsme rezistenci vyjadřovali mortalitou. Přitom se ukázalo, že toto pokusné uspořádání dává pouze kvantální odpověď, tj. počet uhynulých, ale neinformuje o individuální rezistenci všech zvířat do pokusu zařazených. Naproti tomu metoda stupňovité výškové hypoxie, kterou jsme vypracovali, testuje hypoxickou odolnost dobou přežití každého jednotlivého zvířete.

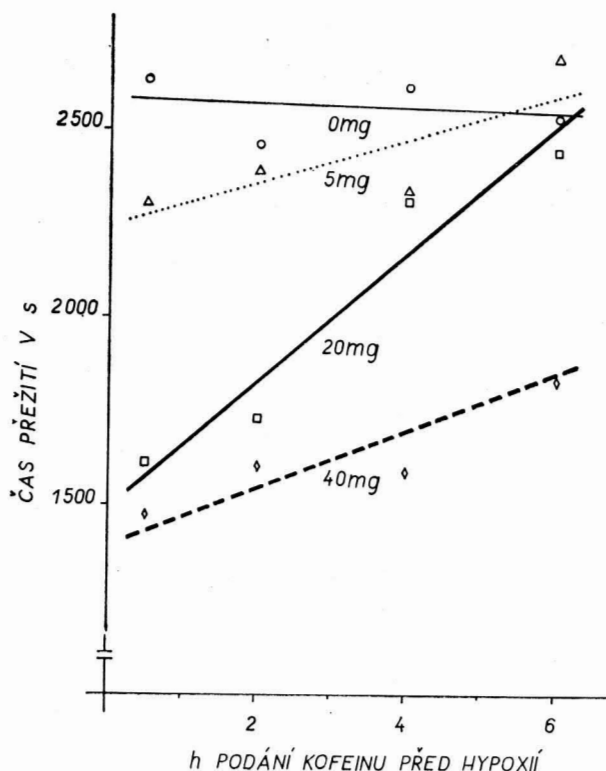
Příčiny rozdílů v obsahu informací, které obě metody poskytují, vidíme v tom, že v pokusech s hodinovou hypoxií je část zvířat schopna adaptace, ke které musí dojít do určité doby, jinak organismus hyne (Makoč a Vorel 1968). Naproti tomu v pokusech se stupňovitou výškovou hypoxií nutí nárazovité prohlubování hypoxie jako nový podnět organismus pokusných zvířat vždy znovu na jiné úrovni zapojovat adaptační mechanismy pro uchování homeostázy. Proto má doba přežití v podmínkách stupňovité výškové hypoxie jinou kvalitu a je jinou charakteristikou než u hodinové výškové

hypoxie. O tom svědčí také zjištění, že při hodinové hypoxii jsme sice prokázali negativní vliv kofeinu na rezistenci vyjádřený signifikantně zvýšenou mortalitou, ale tento negativní vliv neměl odraz ani v délce přežití ani se podstatněji neoddiferencovaly různé dávky kofeinu. Tyto údaje poskytuje metoda stupňovité výškové hypoxie. Proto se nám použití tohoto pokusného uspořádání jeví vhodné tam, kde chceme podrobněji studovat vliv farmak na rezistenci kryš vůči aerogenní hypoxii.

Výsledky pokusů s hodinovou i stupňovitou výškovou hypoxií jednoznačně potvrdily, že kofein snižuje rezistenci kryš vůči výškové hypoxii, zkracuje dobu přežití a zvířata hynou při nižších stupních hypoxie. Přitom jsme prokázali, že snížení odolnosti vůči stupňovité aerogenní hypoxii po kofeinu závisí v rozsahu studovaných dávek i doby podání přímo na dávce a nepřímo na době aplikace kofeinu před hypoxií. Čím vyšší dávka kofeinu, tím déle přetrvává jeho negativní účinek. Dávka kofeinu 20 mg/kg se projevila půl a dvě hodiny po podání. Nepřekvapuje proto, že nejvyšší studovaná dávka

Graf 3

Závislost rezistence krysy vůči stupňovité výškové hypoxii na době podání různých dávek kofeinu. 0 mg = destilovaná voda, $y = 2578,00 - 6,002 x$, ($r = -0,034$). 5 mg = dávka kofeinu/kg, $y = 2244,38 + 56,798 x$, ($r = 0,213$). 20 mg = dávka kofeinu/kg, $y = 1497,30 + 168,700 x$, ($r = 0,744$); $p < 0,01$. 40 mg = dávka kofeinu/kg, $y = 1397,00 + 75,300 x$, ($r = 0,241$)



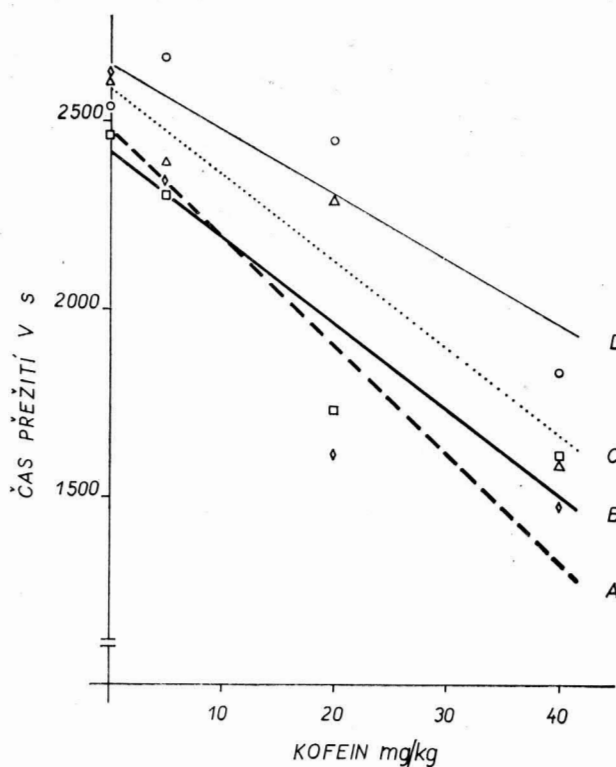
(40 mg/kg) ovlivňovala nepříznivě rezistenci ještě 6 hodin po aplikaci, neboť biologický poločas kofeinu u krysy se pohybuje kolem pěti hodin (Mitoma et al. 1968).

Objasnění příčin nepříznivého účinku kofeinu na odolnost organismu vůči aerogenní hypoxii je značně složité. Jedním z mechanismů vysvětlujících negativní účinek léčiv na rezistenci vůči hypoxii je jejich kalorigenní působení. Byl zjištěn nepřímý vztah mezi zvýšením tělesné teploty po aplikaci některých farmak a hypoxickou rezistencí zvířat (Flacke a Mülke 1953). Přesto, že kofein zvyšuje rektální teplotu krysy, nepodařilo se prokázat příčinnou souvislost mezi tímto jeho kalorigenním působením a jeho nepříznivým účinkem na hypoxickou odolnost (Makoč a Janků 1966).

Dalším faktorem, který ovlivňuje rezistenci vůči nedostatku kyslíku, je úroveň metabolismu. Bylo prokázáno, že kofein zasahuje do metabolismu glycidů tím, že snižuje obsah glykogenu v játrech, zvyšuje obsah kyseliny mléčné v mozku (Makoč a Vorel 1968), působí vzestup glykémie, laktacidémie i pyruvikémie (Vorel a Makoč 1972). Vztah těchto změn k hypoxické odolnosti po kofeinu není však zatím blíže definován.

Graf 4

Závislost rezistence krysy vůči stupňovité výškové hypoxii na dávce kofeinu, aplikované v různých časových intervalech před hypoxií. A = podáno 30 min. před hypoxií, $y = 2467,94 - 28,569 x$, ($r = -0,4297$); $p < 0,01$. B = podáno 120 min. před hypoxií, $y = 2423,62 - 23,057 x$, ($r = -0,5443$); $p < 0,01$. C = podáno 240 min. před hypoxií, $y = 2584,72 - 22,977 x$, ($r = 0,6205$); $p < 0,01$. D = podáno 360 min. před hypoxií, $y = 2644,77 - 17,090 x$, ($r = -0,3956$); $p < 0,01$.

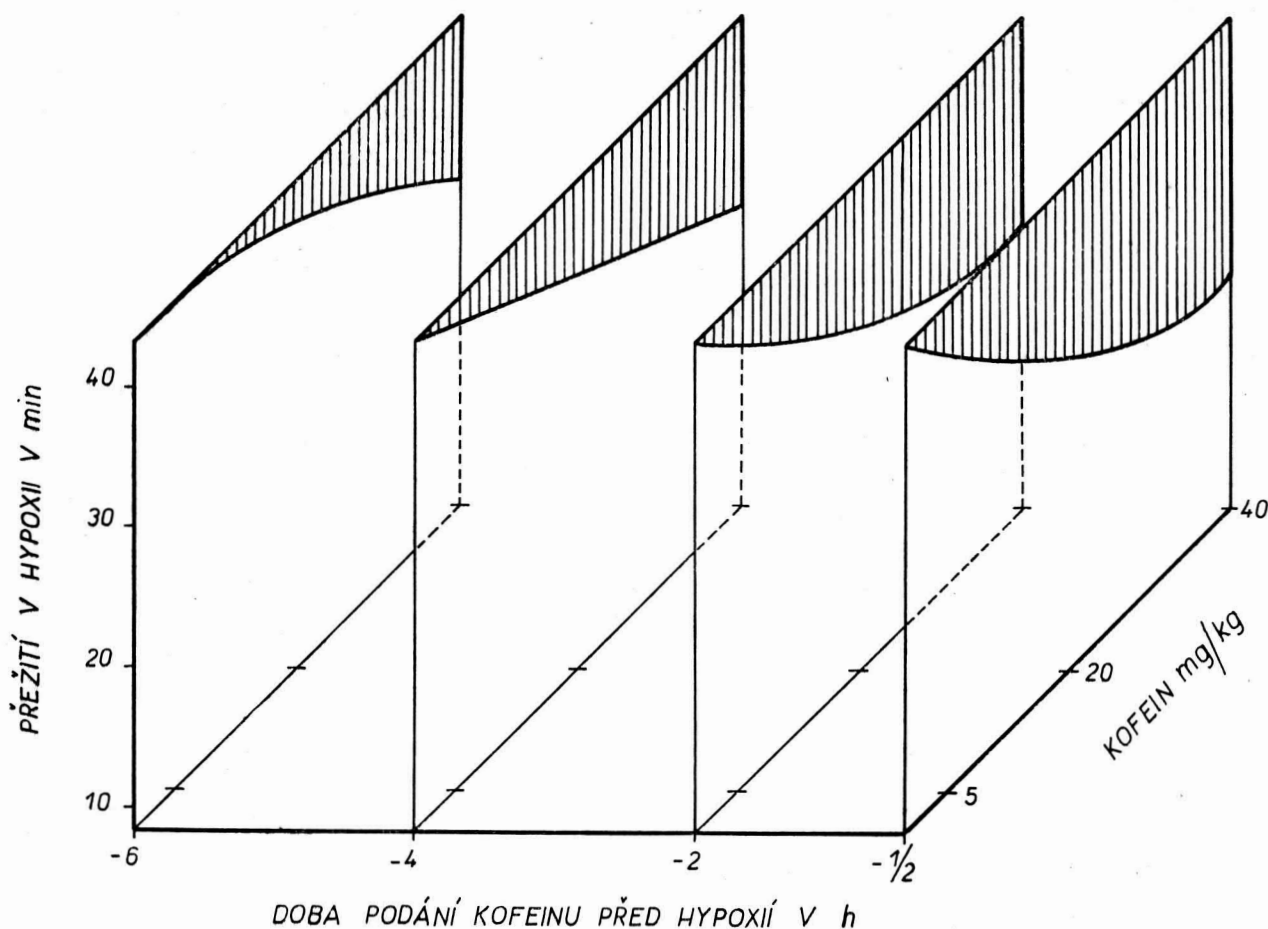


Hypoxická rezistence organismu závisí na výchozím funkčním stavu organismu, především však CNS (Barbašova 1960), neboť zvířata s nedostatečným útlumem jsou na ischemii mozku i výškovou hypoxii citlivější než zvířata s reakcí útlumovou (Antonov a Puchov 1962, Malikova 1962). Aerogenní hypoxie je silným sympatoadrenálním stressorem a vychyluje organismus ergotropně v závislosti na nedostatku kyslíku (Lehman a Michaelis 1943). Hlavní účinná fáze kofeinu je také ergotropní (Selbach 1969) a v tomto smyslu mění kofein výchozí stav organismu ještě před vystavením výškové hypoxii. V tomto jeho účinku by bylo podle našeho názoru možno hledat příčinu jeho nepříznivého působení na odolnost organismu vůči nedostatku kyslíku.

Souhrn

Ve dvou metodických uspořádáních byl studován vliv různých dávek kofeinu a různé doby jejich podání na hypoxickou odolnost krysích samců kmeny Wistar. Práce potvrdila, že pro potřeby leteckého lékařství je nutné studovat účinky léčiv v takových formách zátěží, které v letecké praxi přicházejí v úvahu.

Graf 5. Vliv dávky kofeinu a doby jeho podání na rezistenci krys vůči stupňovité výškové hypoxii.



Kofein v přímé závislosti na dávce a v nepřímé na době podání před hypoxickým testem snižuje rezistenci vůči simulované výškové hypoxii. Ukázalo se, že vypracovaná metoda stupňovité výškové hypoxie je vhodná pro studium vlivu farmak na odolnost krys vůči této zátěži. Při vysvětlování příčin tohoto negativního účinku kofeinu se autoři přiklání k názoru, že kofein svým ergotropním působením snižuje rezervy organismu a tím i jeho odolnost vůči hypoxii.

Literatura

- Antonov, V. B., Puchov, V. A.: O roli centralnoj nervnoj sistemy i nadpočecnikov v prispособitelných reakcijach pri kislorodnom golodaniji. *Pat. Fiziol. eksp. Ter.*, 6, 1962, č. 4, s. 25—28.
- Barbašova, Z. J.: Aklimatizacija k gipoksii i jejo fiziologičeskije mehanizmy. 1. vyd., Moskva, Leningrad, Izdatelstvo ANSSSR 1960. 215 s.
- Emerson, G. A., Van Liere, E. J., Morgantown, W.: Drug prophylaxis against lethal effects of severe anoxia: IV. A standardized technique. *J. Lab. clin. Med.*, 28, 1943, č. 6, s. 689—699.
- Flacke, W., Mülke, G.: Zur Wirkung von Pharmaka im Unterdruck. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.*, 218, 1953, č. 1/2, s. 95—97.
- Goldsmith, E. D., Gordon, A. S., Charipper, H. A.: Estrogens, thiourea, thiouracil and the tolerance of rats to simulated high altitudes (low atmospheric pressures). *Endocrinology*, 36, 1945, č. 6, s. 364—369.
- Hahn, P.: Změny v odolnosti vůči anoxii během postnatálního vývoje krysy. *Čs. fysiolog.*, 2, 1953, č. 3, s. 297—305.
- Cheymol, J., Levassort, C.: Chlorpromazine et resistance a l'hypoxie. *Bull. Soc. chim. biol.*, 35, 1953, č. 8, s. 831—836.
- Jílek, L., Mysliveček, J.: Vývoj odolnosti k výškové anoxii v ontogenese. *Čs. fysiolog.*, 2, 1953, č. 3, s. 293—296.
- Lehmann, G., Michaelis, H. F.: Hypoxämie und Adrenalinspiegel. *Luftfahrtmed.*, 7, 1943, č. 2/3, s. 292—297.
- Makoč, Z., Janků, I.: K účinkům kofeinu na rezistenci krys vůči výškové hypoxii. *Čs. fysiolog.*, 15, 1966, č. 1, s. 44.
- Makoč, Z., Vorel, F.: The effect of caffeine and altitude hypoxia on some changes of tissue metabolism in the rat. *Physiol. bohemoslov.*, 17, 1968, č. 3, s. 241—247.
- Makoč, Z., Vorel, F.: Vliv kofeinu na fyzickou výkonnost krys hodnocenou plavacím testem, 1973 v tisku.
- Makoč, Z., Vorel, F., Štverák, J., Frank, Z.: Vliv kofeinu na rezistenci krys vůči hypertermii vyvolané mikrovlnným zářením. *Voj. zdrav. Listy*, 39, 1970, č. 5, s. 186—190.

- Malikova, T. M.: O vlijaniji funkcionalnogo sestojanija gipofiza i kory nadpočečnikov na ustojčivosť životnyh k anemii golovnogogo mozga. Pat. Fiziol. eksp. Ter., 6, 1962, č. 6, s. 17—22.
- Margolis, G., Bernheim, F., Hurteau, W. W., Ramey, K.: Antagonistic effects of certain drugs at low barometric pressures. J. Aviat. Med., 22, 1951, č. 3, s. 190—193.
- Mitoma, Ch., Sorich, T. J., Neubauer, S. E.: The effect of caffeine on drug metabolism. Life Sci., 7, 1968, č. 3, s. 145—151.
- Petrov, I. R.: Rol centralnoj nervnoj sistemy, adenohipofiza i kory nadpočečnikov pri kislorodnoj nedostatočnosti. Leningrad, Medicina 1967. 211 s.
- Presl, J.: Některá analeptika a odolnost vůči hypoxii. (Kandidátská disertace). Praha 1957, 103 s. — Universita Karlova. Fysiologický ústav FVL.
- Selbach, H.: Coffein, vegetative Regulationen und Zentralnervensystem. In: Coffein und andere Methylxanthine. Ed: Heim, F. — Ammon, H. P. T. Stuttgart—New York, F. K. Schattauer Verlag 1969, s. 21—54.
- Svačina, J., Vorel, F., Makoč, Z.: The effect of caffeine on rats with various altitude hypoxia resistance. Activ. nerv. sup. (Praha), 14, 1972, č. 3, s. 176.
- Štverák, J.: Změny některých fysiologických funkcí a mentální výkonnosti u neaklimatizovaného lidského organismu při expozici vysokým teplotám. (Kandidátská disertace). Praha 1966, 102 s. — Universita Karlova. Fakulta hygienická.
- Thorn, G. W., Clinton, M., Davis, B. M., Lewis, R. A.: Effect of adrenal cortical hormone therapy on altitude tolerance. Endocrinology, 36, 1945, č. 6, s. 381—390.
- Vorel, F., Makoč, Z.: Změny obsahu glukózy, kyseliny mléčné a pyrohroznové v krvi krys za normálního a sníženého barometrického tlaku po podání glukózy a kofeinu. Čs. fyziol., 21, 1972, č. 1, s. 99—105.