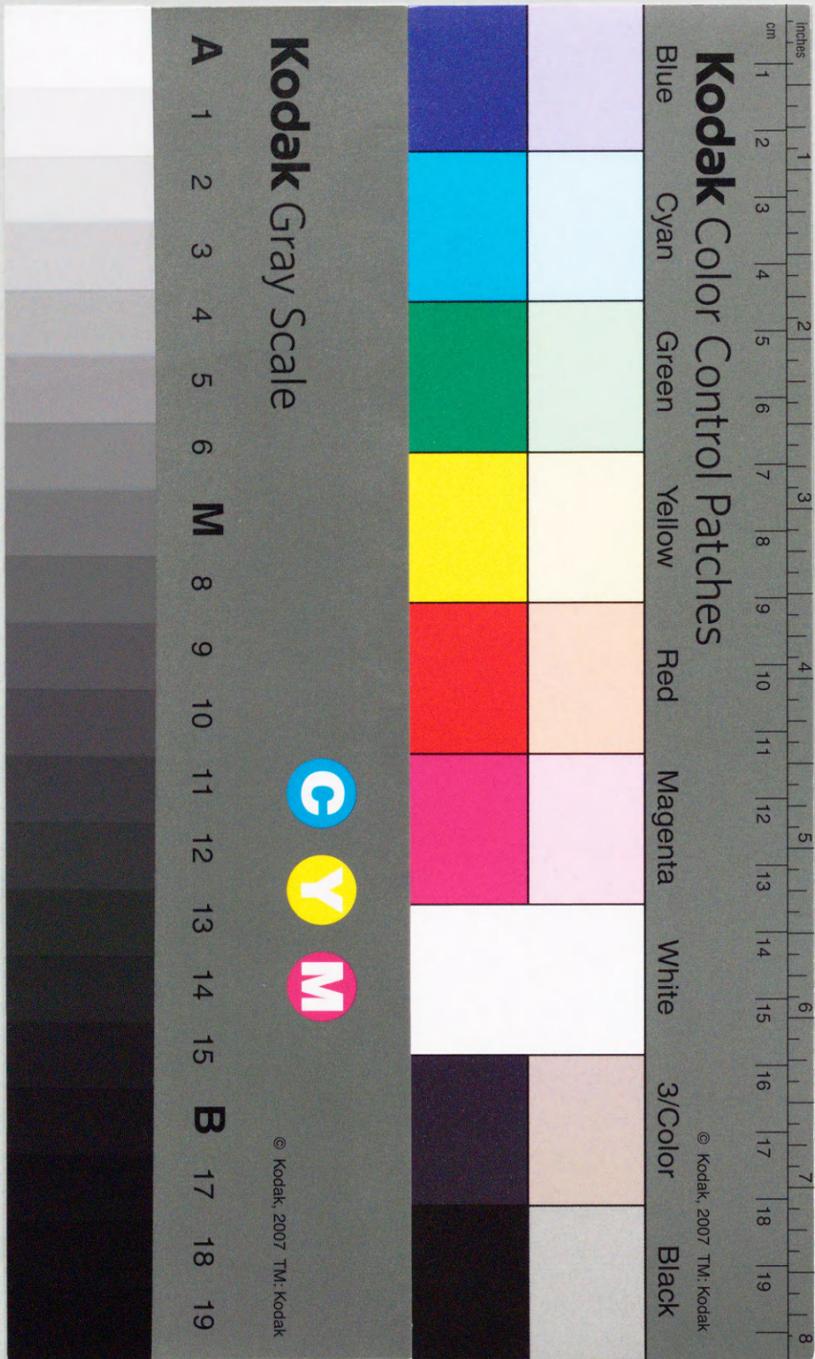


高地環境における低酸素、低気圧の健常者心行動態に及ぼす影響 ：超音波心エコー・ドプラ法による検討

豊永浩一

鹿児島大学医学部内科学第一講座（主任：田中弘允教授）



高地環境における低酸素, 低気圧の健常者心行動態に及ぼす影響 : 超音波心エコー・ドプラ法による検討

豊永浩一

鹿児島大学医学部内科学第一講座 (主任: 田中弘允教授)

(原稿受付日 平成8年12月27日)

Influence of Hypoxia or Low Atmospheric Pressure in High Altitudes on the Cardiovascular Response of Normal Subjects at Rest and during Exercise. : Assessment by Two-Dimensional and Doppler Echocardiography.

Kouichi TOYONAGA

The First Department of Internal Medicine (Director: Prof. Hiromitsu Tanaka, M.D.)

Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima 890, Japan

Abstract

To clarify the influence of low oxygen pressure or low atmospheric pressure at an altitude of 2,500 m on the cardiovascular system, 4 different environments (Env) were created in a hypobaric chamber [Env A: normal atmospheric pressure (AP) (760 mmHg) and normal oxygen pressure (OP) (160 mmHg); Env B: low AP (560 mmHg) and low OP (118 mmHg); Env C: normal AP and low OP and Env D: low AP and normal OP]. Supine bicycle exercise echocardiography was performed for 6 minutes in 17 normal subjects. Heart rate, blood pressure, arterial oxygen saturation and two-dimensional echocardiographic diameters of the left atrium and left ventricle were measured at rest and 1 minute before termination of the exercise. To assess the influence of an altitude, all indices were compared between Env A and Env B, to assess the influence of hypoxia, the indices were compared between Env A and Env C and between Env D and Env B, and to assess the influence of low atmospheric pressure, the indices were compared between Env A and Env D and between Env C and Env B. Heart rate at rest and during exercise were significantly increased in Env B (72 ± 11 and 115 ± 14 beats/min) compared to those in Env A (64 ± 10 and 106 ± 12 beats/min) and Env D (65 ± 10 and 106 ± 14 beats/min). Arterial oxygen saturation at rest and during exercise were significantly decreased in Env B (91 ± 2 and 87 ± 3 %) and Env C (92 ± 2 and 89 ± 2 %) compared to those in Env A (97 ± 1 and 97 ± 1 %) and were significantly decreased in Env B compared to those in Env D (97 ± 1 and 96 ± 2 %). Left atrial dimension at rest and during exercise were significantly decreased in Env B (31 ± 2 and 32 ± 3 mm) compared to those in Env A (33 ± 3 and 34 ± 3 mm), and were significantly decreased in Env D (31 ± 2 and 32 ± 3 mm) and Env B compared to those in Env A and Env C (33 ± 2 and 33 ± 2 mm). Left ventricular diastolic dimension at rest was significantly decreased in Env B (45 ± 4 mm) compared to that in Env A (48 ± 3 mm), and was significantly decreased in Env D (46 ± 4 mm) and Env B compared to those in Env A and Env C (48 ± 3 mm). Stroke volume and early diastolic left ventricular and right ventricular maximal inflow velocities at rest in Env B (69 ± 15 ml, 89 ± 12 cm/sec and 69 ± 9 cm/sec) were significantly decreased compared to those in Env A (74 ± 13 ml, 94 ± 15 cm/sec and 74 ± 12 cm/sec) and Env C (75 ± 10 ml, 95 ± 16 cm/sec and 77 ± 13 cm/sec). At an altitude of 2,500 m, the increase in heart rate and decrease in arterial oxygen saturation at rest and during exercise seem to be influenced by hypoxia. Decrease in the left atrial dimension at rest and during exercise and decrease in the left ventricular diastolic dimension, stroke volume, and early diastolic left ventricular and right ventricular maximal inflow velocities at rest seem to be influenced by low atmospheric pressure.

Key words : high altitude, hypoxia, low atmospheric pressure, echocardiography.

緒 言

高地における心行動態の変化に関する研究は約3,000mから約8,000mの高度についてなされたものが多い¹⁻⁵⁾。本邦の高地は標高2,500~3,000m程度のもが多いが、そのような高地環境下で人の心行動態がどのような影響を受けるかについての系統的な検討は少ない。

高地環境下では心拍数の増加^{1, 2, 6)}、心拍出量の増大^{3, 7)}、呼吸数及び肺での換気量の増加^{4, 5, 8, 9)}、肺での酸素拡散機能充進等の変化がおこり¹⁰⁾、心行動態は酸素摂取量を増大させる方向に変化する。一方、左室径、左房径は減少し¹¹⁻¹³⁾、一回心拍出量も減少する^{6, 14-16)}。また赤血球数及びヘマトクリット値の増加¹⁷⁾などの変化もおこる。

高地環境下では、低温、低気圧、低酸素等の環境変化がおこり¹⁸⁾、これらの環境変化が複合して人体に影響を与える。その為単一の環境因子がどの程度人体に影響を与えるかを評価することは困難である。高地環境における個々の環境因子の人体に対する影響を明らかにすれば、高地における人体の生理的な反応の機序を明らかにしたり、高山病^{19, 20)}の病態生理の解明やその治療方針などに有用な情報を与えるものと思われる。単一の環境因子の影響を実際の高地で検討することは困難であるが、圧力調整可変室を用いれば、平地においてこれらの検討ができる可能性がある。

著者は、圧力調整可変室内で2,500mレベルの高地環境における低酸素と低気圧が人の心行動態に及ぼす影響を検討した。

対 象 と 方 法

平均年齢26±5歳(20歳~37歳)の健康な男性17名を対象とした。平均身長は173±5cm(166cm~179cm)、平均体重は72±7kg(60kg~84kg)であった。圧力調整可変室内での検査に対する同意を全員から得た。

鹿屋体育大学(鹿児島県鹿屋市)に設置されている圧力調整可変室(五十嵐工業社, 東京)内で、4つの異なる環境を作製した(Table 1)。それらは環境A(常圧+常酸素): 気圧760mmHg, 酸素分圧160mmHg(酸素濃度21%)で海拔0m相当の平地レベル環境, 環境B(減圧+低酸素): 気圧560mmHg, 酸素分圧118mmHg(酸素濃度21%)で2,500mレベルの高地環境, 環境C(常圧+低酸素): 平地と同じ気圧の760mmHgを保ちながら酸素を加えて2,500mレベルと同じ酸素分圧の118mmHg(酸素濃度16%)にした環境, 及び環境D(減圧+常酸素): 2,500mレベルの高地環境と同じ気圧の560mmHgを保ちながら酸素を加えて平地と同じ酸素分圧の160mmHg(酸素濃度29%)にした環境であった。

Table 1. Composition of 4 different environments

	OP	160 mmHg	118 mmHg
AP			
760 mmHg	Env A	Env C	
560 mmHg	Env D	Env B	

Env=environment, AP=atmospheric pressure, OP=oxygen pressure, Env A=normal AP and normal OP, Env B=low AP and low OP, Env C=normal AP and low OP, Env D=low AP and normal OP.

臥位自転車エルゴメーター ERG555 (BOSCH 社, ベルリン・ドイツ)を用いて50W 3分, 100W 3分, 計6分の運動負荷を行った。負荷前と100W運動負荷2~3分の時点ですべての計測を行った。心拍数と血圧を計測し、ダブルプロダクトを算出した。脈波型動脈血酸素飽和度測定装置 MINOLTA PULSOX-7 (アムコ, 東京)を用いて、動脈血酸素飽和度を測定した。本装置による動脈血酸素飽和度の計測値は妥当であることが明らかにされている²¹⁻²³⁾。

発信周波数2.5MHzの探触子を装備した超音波心断層装置 SSH-140A (東芝, 東京)を用いて標準的な超音波心エコー・ドプラ検査を行なった。被検者は軽度の左側臥位をとり、胸骨左縁より傍胸骨左室長軸断層心エコーとMモード心エコー図を記録した。左室心尖部より左室四腔断層エコーを描出し、連続波ドプラ法を用いて左室流入血流速度波形を記録した²⁴⁾。同様にして右室心尖部より右室流入血流速度波形を測定した。

心エコー・ドプラエコー図の計測は、Picture Analyzer model Σ5 (メディカルシステムズリサーチ社, 東京)のlight pen methodを用いてコンピュータ上で連続した3心拍について行い、その平均値を求めた。安静時と運動負荷時の左室径、左房径はより正確に計測する目的で断層心エコー図上で計測した²⁵⁾。左室径計測の際には、左室長軸断層心エコー図上で左室基部の心室中隔と左室内腔の境界面より左室後壁の心内膜面に対して垂線をおろし、その距離を計測した。心電図R波の頂点の時相の心エコー図より左室拡張末期径を、T波の終末部分で僧帽弁の開放直前の心エコー図より左室収縮末期径を計測した。同様に心電図T波の終末部分で僧帽弁の開放直前の時相に、断層エコー図上の大動脈弁付着部の大動脈後壁上縁より左房後壁方向に垂線をおろして左房径を計測した。左室拡張末期径と収縮末期径の差を拡張末期径で除した値に100をかけて左室内径短縮率を算出した。Teichholzの式を用いて左室拡張末期径と収縮末期径より左室容量を算出して、一回心拍出量と心拍出量を求めた²⁶⁾。左室と右室の流入血流波形から拡張早期流入血流最大速度を計測した。運動時には頻拍のため拡張早期流入血流速度波形と心房収縮期流入速度波形が重

なり、両者を区別できなくなるので、安静時のみの計測を行なった。

データ解析の際は、まず2,500m相当の高地環境による各指標の変化を環境Aと環境Bの間で比較した。平地レベルの気圧環境下での低酸素の影響を環境Aと環境Cの間で比較し、高地レベルでの低気圧環境下での低酸素の影響を環境Dと環境Bの間で比較した。平地レベルの酸素分圧下における低気圧の影響を環境Aと環境Dの間で比較し、高地レベルの低酸素下における低気圧の影響を環境Cと環境Bの間で検討した。

それぞれの指標の値は、平均値±標準偏差で表示した。異なる環境下での各指標の有意差検定の際は、ANOVA法を用いた。有意差検定の際はp<0.05を統計学的に有意と判定した。

結 果

Table 2 に4つの環境における安静時のデータを、Table 3 に運動時のデータを示す。Table 4 にそれぞれの比較における有意差のみられた指標を模式化して示す。

心拍数は、安静時も運動負荷時も環境Bが環境Aよりも有意に増大していた。低酸素の影響をみる環境Aと環境Cにおける安静時及び運動負荷時の心拍数には有意差

は認められなかったが、環境Bの安静時及び運動負荷時心拍数は環境Dよりも有意に増大していた。低気圧の影響をみる環境Aと環境D及び環境Cと環境Bの間における心拍数の比較では安静時も運動負荷時も有意差は認められなかった。

収縮期血圧とダブルプロダクトは安静時も運動負荷時も4つの異なる環境のいずれの比較においても有意差は認められなかった。

動脈血酸素飽和度は、安静時も運動負荷時も環境Bが環境Aよりも有意に低下していた。環境Aと環境Cの比較では環境Cが、環境Dと環境Bの比較では環境Bが、安静時も運動負荷時も有意に低下していた。環境Aと環境D及び環境Cと環境Bにおける比較では、安静時も運動負荷時も酸素飽和度に有意差は認められなかった。

左房径は、安静時も運動負荷時も環境Bが環境Aに比べて有意に低下していた (Fig. 1)。環境Aと環境C及び環境Dと環境Bの間には安静時も運動負荷時も左房径の有意差は認められなかった。環境Aと環境Dの比較では環境Dが、環境Cと環境Bの比較では環境Bが安静時も運動負荷時も有意に低下していた。

左室拡張末期径は、環境Bが環境Aに比べて安静時に有意に低下していた (Fig. 1)。環境Aと環境C及び環

Table 2. Change in the indices at rest in 4 different environments

Env	A	B	C	D
HR (beats/min)	64±10	72±11**	68±12	65±10††
SBP (mmHg)	125±12	121±12	123±14	122±12
RPP (beats/min·mmHg)	8303±2027	8484±1583	8295±1946	7993±1788
SaO ₂ (%)	97±1	91±2***	92±2***	97±1†††
LAD (mm)	33±3	31±2*	33±2†	31±2*
LVDd (mm)	48±3	45±4*	48±3†	46±4*
%FS (%)	39±4	38±5	40±4	39±4
SV (ml)	74±13	69±15*	75±10†	72±14
CO (ml/min)	4794±1023	4620±830	5012±871	4751±824
LV-E (cm/sec)	94±15	89±12*	95±16††	90±12
RV-E (cm/sec)	74±12	69±9*	77±13†	69±8

*p<0.05 vs Env A, **p<0.01 vs Env A, ***p<0.001 vs Env A, †p<0.05 vs Env B, ††p<0.01 vs Env B, †††p<0.001 vs Env B. Env=environment, HR=heart rate, SBP=systolic blood pressure, RPP=rate pressure product, SaO₂=arterial oxygen saturation, LAD=left atrial dimension, LVDd=left ventricular diastolic dimension, %FS=% fractional shortening, SV=stroke volume, CO=cardiac output, LV-E=left ventricular early-diastolic maximal inflow velocity, RV-E=right ventricular early-diastolic maximal inflow velocity.

Table 3. Change in the indices during exercise in 4 different environments

Env	A	B	C	D
HR (beats/min)	106±12	115±14**	112±15	106±14††
SBP (mmHg)	149±16	151±13	152±16	149±18
RPP (beats/min·mmHg)	15775±2952	16893±2467	16979±4008	15421±2476
SaO ₂ (%)	97±1	87±3**	89±2**	96±2††
LAD (mm)	34±3	32±3*	33±2†	32±3*
LVDd (mm)	49±4	49±4	48±5	49±4
%FS (%)	45±6	43±5	44±4	43±4
SV (ml)	85±20	82±16	83±12	84±17
CO (ml/min)	9004±2084	8643±1462	9107±1451	9166±1856

*p<0.05 vs Env A, **p<0.001 vs Env A, †p<0.05 vs Env B, ††p<0.001 vs Env B. Env=environment, HR=heart rate, SBP=systolic blood pressure, RPP=rate pressure product, SaO₂=arterial oxygen saturation, LAD=left atrial dimension, LVDd=left ventricular diastolic dimension, %FS=% fractional shortening, SV=stroke volume, CO=cardiac output.

Table 4. Summary of the comparison of indices in 4 different environments

Indices		HR	SBP	RPP	SaO ₂	LAD	LVDd	%FS	SV	CO	LV-E	RV-E
Effect of L-OP and L-AP (Env A vs Env B)	Rest	↑	→	→	↓	↓	↓	→	↓	→	↓	↓
	Ex	↑	→	→	↓	↓	→	→	→	→	→	→
Effect of L-OP in the N-AP (Env A vs Env C)	Rest	→	→	→	↓	→	→	→	→	→	→	→
	Ex	→	→	→	↓	→	→	→	→	→	→	→
Effect of L-OP in the L-AP (Env D vs Env B)	Rest	↑	→	→	↓	→	→	→	→	→	→	→
	Ex	↑	→	→	↓	→	→	→	→	→	→	→
Effect of L-AP in the N-OP (Env A vs Env D)	Rest	→	→	→	→	↓	↓	→	→	→	→	→
	Ex	→	→	→	→	↓	→	→	→	→	→	→
Effect of L-AP in the L-OP (Env C vs Env B)	Rest	→	→	→	→	↓	↓	→	↓	→	↓	↓
	Ex	→	→	→	→	↓	→	→	→	→	→	→

OP=oxygen pressure, AP=atmospheric pressure, L=low, N=normal, Env=environment, Ex=exercise, HR=heart rate, SBP=systolic blood pressure, RPP=rate pressure product, SaO₂=arterial oxygen saturation, LAD=left atrial dimension, LVDd=left ventricular diastolic dimension, %FS=% fractional shortening, SV=stroke volume, CO=cardiac output, LV-E=left ventricular early-diastolic maximal inflow velocity, RV-E=right ventricular early-diastolic maximal inflow velocity, ↑=significantly increased, ↓=significantly decreased, →=not significant.

境Dと環境Bにおける比較では、安静時も運動負荷時も有意差は認められなかった。環境Aと環境Dの比較では環境Dが、環境Cと環境Bの比較では環境Bが安静時に有意に低下していた。

左室内径短縮率と心拍出量は4つの異なる環境間での

の比較においても安静時も運動負荷時も有意差は認められなかった。

左室一回心拍出量は、環境Bが環境Aよりも安静時に有意に低下していた。環境Aと環境C及び環境Dと環境Bの比較では安静時も運動負荷時も有意差は認められな

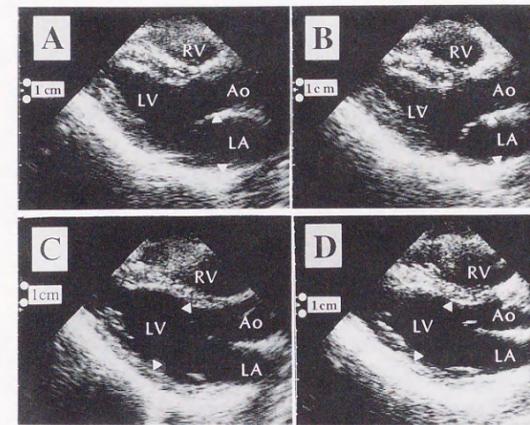


Fig. 1 End-systolic (panels A, B) and end-diastolic (panels C, D) two-dimensional echocardiograms of the parasternal long axis view under control condition (panels A, C) and at an altitude of 2,500 m (panels B, D) in a same normal subject. Left atrial dimension was 36 mm in panel A (white triangles) and 32 mm in panel B (white triangles). Left ventricular dimension was 46 mm in panel C (white triangles) and 42 mm in panel D (white triangles). Ao=aorta, LA=left atrium, LV=left ventricle, RV=right ventricle.

かった。環境Aと環境Dの比較では有意差は認められなかったが、環境Cと環境Bの比較では環境Bが安静時に有意に低下していた。

拡張早期の左室及び右室流入血流最大速度は、いずれも環境Bが環境Aに比べて有意に低下していた。環境Aと環境C及び環境Dと環境Bの比較では有意差は認められなかった。環境Aと環境Dの比較では有意差は認められなかったが、環境Cと環境Bの比較ではいずれも環境Bの方が有意に低下していた。

考 察

高地環境下では、低温、低気圧、低酸素等の環境変化がおこる⁸⁾。高地においてはこれらの環境変化が複合して人体に影響を与える。その為単一の環境因子がどの程度人体に影響を与えるのかを評価することは困難である。この研究では圧力調整可変室内で4つの異なる環境を作成し、高地における主な環境因子である低酸素と低気圧に焦点を絞ってこれらがどのように人の心行動態に影響を与えるかを検討した。圧力調整可変室は平地において種々の気圧の高地環境を作成することができること、また酸素濃度も自在に変えられること、医療機器の搬入も容易なことなどの理由から、高地における環境因子の生理学的研究に適した実験装置である。

著者はこの圧力調整可変室内で常圧+常酸素、減圧+

低酸素、常圧+低酸素、減圧+常酸素の4つの異なる環境を作成し、常圧あるいは低気圧の環境下で低酸素あるいは低気圧がどのように心行動態に関与しているかを検討した。気圧と酸素分圧の2つの因子のうち、1つを同じ条件、1つを異なる条件にした環境間でそれぞれの指標を比較すれば低酸素、低気圧の単独の影響を評価できる。従来の高地での研究が環境因子の複合的な影響をみているのに対し、低酸素と低気圧の単独な因子と心行動態との関連を評価している点が本研究の独創的な点である。

その結果、2,500m相当の高地環境下では平地レベルに比べて安静時及び運動負荷時の心拍数の増加、安静時及び運動負荷時の動脈血酸素飽和度の低下、安静時及び運動負荷時の左房径の減少、安静時の左室拡張末期径、一回心拍出量、拡張早期左室及び右室流入血流最大速度の減少がみられた。そして安静時及び運動負荷時の心拍数の増大と動脈血酸素飽和度の低下は低酸素と関連があることが示唆された。また安静時及び運動負荷時の左房径の減少、安静時の左室拡張末期径、一回心拍出量、拡張早期左室及び右室流入血流最大速度の減少は低気圧と関連があることが示唆された。本研究における新知見は従来より指摘されていた高地における心拍数増大、動脈血酸素飽和度の低下及び左室径、左房径、一回心拍出量の低下等のメカニズムを明らかにした点である。

高地での低酸素暴露時には代償機転として過換気状態になる^{4,5,8,9)}。また肺内での酸素拡散能は亢進し¹⁰⁾、酸素摂取量を増大させる方向に働くといわれている。しかしこの機転も本研究での2,500mレベルでは代償できなかったと推定され、本研究では安静時に酸素飽和度は91±2%に低下した。運動負荷時には酸素摂取量の増大に伴い動脈血酸素飽和度はさらに87±3%にまで低下した。

高地における低酸素条件下での心拍数増加の機序としては低酸素刺激により交感神経は緊張するが、副交感神経は影響を受けないことが考えられている¹⁰⁾。心拍数増加により低酸素状態でも酸素運搬を維持する方向へ心行動態が変化すると考えられる。著者のデータでは高地の低気圧により左室拡張末期径が減少し一回心拍出量が有意に減少した。この一回心拍出量の減少も心拍出量維持のために心拍数を増大させる可能性も考えられるが、著者のデータでは低気圧と心拍数増加との関連は認められなかった。

しかし環境Bでは平地レベルに比べて安静時及び運動負荷時の収縮期血圧やダブルプロダクトの有意な増大は認められなかった。したがって2,500m相当の高地における低酸素による交感神経緊張の程度は軽度であったと推定される。実際平地レベルと環境Bの高地レベルにおける安静時及び運動負荷時の心拍数の差は軽度であった。

環境Bでは左房径は安静時も運動負荷時も、左室拡張末期径は安静時にのみ低気圧の影響により有意に低下し、従来の報告と同様であった¹⁴⁻¹⁸⁾。そして安静時の一回心拍出量も低気圧の影響を受けて有意に低下した。高地環境下では左室内径短縮率などの左室収縮性の指標の低下は認められないことが既に報告されており、著者の結果と同じであった^{17, 20)}。

3,000m以上の高地環境に長期間滞在した場合、水分の組織間への移行、利尿、食物摂取量の減少などにより循環血漿量の低下が起こり、左房径、左室径の減少が起こると報告されている²⁸⁻³⁰⁾。著書の検討は2,500mレベルの環境への数時間以内の滞在における検討であり、このように短時間で左房、左室径の変化が起こるとい報告は見られない。短時間で左房径、左室径が減少するメカニズムとして上記の慢性暴露の際の変化が起こる可能性は考え難い。したがってこの短時間における径の減少は、静脈血が末梢静脈内に貯留し静脈還流が低下したことなどよりもたらされたと推察される。環境Bや環境Dで安静時の拡張早期左室及び右室流入血流速度が平地レベルに比べて有意に低下したのも、両心室への血液流入が低下していることを示唆していると考えられる²⁰⁾。

高地における心行動態に及ぼす影響を単一の環境因子毎に検討することは、高地における複雑な呼吸循環系の変化の機序を明らかにするのに有用と思われる。また高山病の病態生理や治療方針に対する有用な情報が得られる可能性がある^{19, 20)}。超音波心エコー・ドブラ法は簡便であり、且つ非侵襲的に心行動態を評価することが出来るので高地環境に対する心行動態の変化を評価するのに有用な検査法である。低気圧により短時間の内に末梢に静脈貯留がおこると推定したことについては今後更なる検討が必要と思われる。

結 語

2,500mレベルの高地環境下における、安静時、運動時の心拍数の上昇、動脈血酸素飽和度の低下は低酸素の影響を受けていることが示唆された。また安静時、運動負荷時の左房径の減少及び安静時の左室径、一回心拍出量、拡張早期左室及び右室流入血流最大速度の減少は低気圧の影響を受けていることが示唆された。

圧力調整可変室は高地環境因子と心行動態との関連の評価に有用である。

謝 辞

稿を終えるに臨み、終始懇切丁寧な御指導、御校閲を賜りました恩師田中弘允教授に深く感謝の意を表します。また、本研究に御指導、御協力下さった鹿屋体育大学の田口信教教授、荻田太先生、第一内科循環器研究室

並びに心臓超音波グループの木佐貫彰先生、諸先生方に深く御礼申し上げます。本論文の要旨は第43回日本心臓病学会学術集会(1995年、横浜市)において発表した。本研究の一部は平成5年度文部省特定研究「特殊環境下でのスポーツ選手育成のための体育・医学的研究—高度トレーニング環境における生体の環境と向上のシステムの解明—」の助成を受けた。

文 献

- 1) Klausen K. Cardiac output in man in rest and work during and after acclimatization to 3,800m. *J Appl Physiol* 1966 ; 21 : 609-16.
- 2) Manchanda SC, Maher JT, Cymerman A. Cardiac performance during graded exercise in acute hypoxia. *J Appl Physiol* 1975 ; 38 : 858-62.
- 3) Vogel JA, Hansen JE, Harris CW. Cardiovascular responses in man during exhaustive work at sea level and high altitude. *J Appl Physiol* 1967 ; 23 : 531-9.
- 4) Burki NK. Effects of acute exposure to high altitude on ventilatory drive and respiratory pattern. *J Appl Physiol* 1984 ; 56 : 1027-31.
- 5) Cymerman A, Reeves JT, Sutton JR, Rock PB, Groves BM, Malconian MK et al. Operation Everest II : maximal oxygen uptake at extreme altitude. *J Appl Physiol* 1989 ; 66 : 2446-53.
- 6) Vogel JA, Harley H, Cruz JC, Hogan RP. Cardiac output during exercise in sea-level residents at sea level and high altitude. *J Appl Physiol* 1974 ; 36 : 169-72.
- 7) Vogel JA, Harris CW. Cardiopulmonary responses of resting man during early exposure to high altitude. *J Appl Physiol* 1967 ; 22 : 1124-8.
- 8) Grover RF, Grover EB, Hagerman JK. Basal oxygen uptake of man at high altitude. *J Appl Physiol* 1963 ; 18 : 909-12.
- 9) West JB. Respiratory and circulatory control at high altitudes. *J Exp Biol* 1982 ; 100 : 147-57.
- 10) Guleria JS, Pande JN, Sethi PK, Roy SB. Pulmonary diffusing capacity at high altitude. *J Appl Physiol* 1971 ; 31 : 536-43.
- 11) Alexander JK, Grover RF. Mechanism of reduced cardiac stroke volume at high altitude. *Clin Cardiol* 1983 ; 6 : 301-3.
- 12) Fowles RE, Hultgren HN. Left ventricular function at high altitude examined by systolic time intervals and M-mode echocardiography. *Am J*

- Cardiol 1983 ; 52 : 862-6.
- 13) Hirata K, Ban T, Jinnouchi Y, Kubo S. Echocardiographic assessment of left ventricular function and wall motion at high altitude in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991 ; 68 : 1692-7.
- 14) Alexander JK, Hartley LH, Modelski M, Grover RF. Reduction of stroke volume during exercise in man following ascent to 3,100m altitude. *J Appl Physiol* 1967 ; 23 : 849-58.
- 15) Hoon RS, Balasubramanian V, Mathew OP, Tiwari SC, Sharma SC, Chadha KS. Effect of high-altitude exposure for 10 days on stroke volume and cardiac output. *J Appl Physiol* 1977 ; 42 : 722-7.
- 16) Suarez J, Alexander JK, Houston CS. Enhanced left ventricular systolic performance at high altitude during operation Everest II. *Am J Cardiol* 1987 ; 60 : 137-42.
- 17) Robertson RJ, Gilcher R, Metz KF, Skrinar GS, Allison TG, Bahnon HT, et al. Effect of induced erythrocythemia on hypoxia tolerance during physical exercise. *J Appl Physiol* 1982 ; 53 : 490-5.
- 18) Grover RF, Reeves JT, Rowell LB, Piantadosi CA, Saltzman HA. The influence of environmental factors on the cardiovascular system. *The heart*. New York: McGraw-Hill, 1994 : 2117-32.
- 19) Hackett PH, Roach RC, Schoene RB, Harrison GL, Mills WJ. Abnormal control of ventilation in high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1988 ; 64 : 1268-72.
- 20) Anand IS, Malhotra RM, Chandrashekar Y, Bali HK, Chauhan SS, Jindal SK, et al. Adult subacute mountain sickness - a syndrome of congestive heart failure in man at very high altitude. *Lancet* 1990 ; 335 : 561-5.
- 21) Barker SJ, Tremper KK, Gamel DM. A clinical comparison of transcutaneous PO₂ and pulse oximetry in the operating room. *Anesth Analg* 1986 ; 65 : 805-8.
- 22) Tremper KK, Barker SJ. Pulse oximetry. *Anesthesiology*. 1989 ; 70 : 98-108.
- 23) Forte VA, Malconian MK, Burse RL, Rock PB, Young PM, Trad LA et al. Operation Everest II : comparison of four instruments for measuring blood O₂ saturation. *J Appl Physiol* 1989 ; 67 : 2135-40.
- 24) Zuttere D, Touche T, Saumon G, Nitenberg A, Prasquier R. Doppler echocardiographic measurement of mitral flow volume : validation of a new method in adult patients. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 11 : 343-50.
- 25) Feigenbaum H. Echocardiography. Philadelphia : Lea & Febiger, 1994 : 134-47.
- 26) Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations : echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976 ; 37 : 7-11.
- 27) Grover RF, Lufschanowski R, Alexander JK. Alterations in the coronary circulation of man following ascent to 3,100m altitude. *J Appl Physiol* 1976 ; 41 : 832-8.
- 28) Surks MI, Chinn KS, Matoush LR. Alterations in body composition in man after acute exposure to high altitude. *J Appl Physiol* 1966 ; 21 : 1741-46.
- 29) Krzywicki HJ, Consolazio CF, Johnson HL, Nielsen WC, Barnhart RA. Water metabolism in humans during acute high-altitude exposure (4,300 m). *J Appl Physiol* 1971 ; 30 : 806-9.
- 30) Picón-Reátegui E, Lozano R, Valdivieso J. Body composition at sea level and high altitudes. *J Appl Physiol* 1961 ; 16 : 589-92.
- 31) Rose MS, Houston CS, Fulco CS, Coates G, Sutton JR, Cymerman A. Operation Everest II : nutrition and body composition. *J Appl Physiol* 1988 ; 65 : 2545-51.
- 32) Boyer SJ, Blume FD. Weight loss and changes in body composition at high altitude. *Exercise Physiol* 1984 ; 57 : 1580-5.

