



ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Δημήτριος Παπακωνσταντίνου

Οφθαλμικές μεταβολές σε άτομα που πάσχουν από το

Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο

Διδακτορική Διατριβή

Ευαγγελία Γ. Χαλκιαδάκη

Χειρουργός Οφθαλμίατρος

Αθήνα, Νοέμβριος 2020

Ημερομηνία αιτήσεως: 05/07/2017

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 31/10/2017

Ημερομηνία ορισμού Θέματος: 29/01/2018

Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής: 23/11/2020

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Χρυσάνθη Κουτσανδρέα, Ομότιμη Καθηγήτρια (επιβλέπουσα)

Δημήτριος Παπακωνσταντίνου, Καθηγητής

Ηλίας Γεωργάλας, Καθηγητής

Μέλη Επταμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Χρυσάνθη Κουτσανδρέα, Ομότιμη Καθηγήτρια

Παναγιώτης Θεοδοσιάδης, Καθηγητής

Δημήτριος Παπακωνσταντίνου, Καθηγητής

Δημήτριος Μπρούζας, Καθηγητής

Ηλίας Γεωργάλας, Καθηγητής

Κλειώ Χατζηστεφάνου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Κωνσταντίνος Δρούτσας, Επίκουρος Καθηγητής

ΟΡΚΟΣ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΘΜΝΥΜΙ ΔΡΟΛΑΘΝΑ ΗΙΤΡΟ
Ν ΚΑΙ ΔΣΚΛΗΗΙΟΝ ΚΑΙ Υ
ΓΙΕΙΔΝ ΚΑΙ ΠΑΝΔΚΕΙΔΝ
ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΜΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ
ΠΑΣΟΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΣΥΜΕΘΑ
ΕΠΙΤΕΛΕΑΠΟΗΣΙΜ ΚΑΤΑ ΔΥ
ΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΜ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗ
ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘΑΙΜΕΝ ΤΟΝΔΙΔΑΖΗΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΜ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΝ ΚΟΙΝΟΣΑΣΘΑΙ
ΚΑΙ ΧΡΕΘΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕ
ΝΟΣ ΤΟ ΕΣ ΟΥΤΕΘΟΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΘΑΙ ΑΡΤ
ΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΞΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΗΝ ΧΡΗΖΟΣΙ
ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕ
ΛΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΡΑΣΗΣ ΜΑ
ΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΜΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ
ΤΟΙΣΙ ΤΟΝ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΣΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΟΝΤΑΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑ
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΟ ΙΗΤΡΙΚΟ ΑΛΛΟ ΔΕ
ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΘΑΛΕΙΗ ΚΑΙ
ΝΟΜΤΟΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΜ ΕΜΗΝ ΕΠΙΔΗΛ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ ΟΥ ΔΟΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΟΗΓΗ
ΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΜΔΕ ΟΜΠΤΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ
ΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΘΘΟΡΙΟΝ ΔΟΣΩ ΑΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑ
ΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥ
ΤΕΜΕΘ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑ
ΤΗΣΙ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΩΣ ΟΚΟΣ ΔΣ
ΑΝ ΕΣΙΩ ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΘΑΛΕΙΗ ΚΑΜΗΝΟΝΤΟΝ ΕΚ
ΤΟΣ ΕΘΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣΤΗΣ
ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΘΟΒΑΣΙΟΝ ΕΡΓΟΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙ
ΟΝ ΣΟΜΑΤΟΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΟΘΝ ΕΛΕΙ ΘΕΡΟΝΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΟΝ Α Δ ΔΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΔΩ Η ΔΚΟΥΣΩ
Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟΝ ΑΜΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΑΛΛΕΣΘΑΙ ΕΣΩ ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥ
ΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΛΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΥ
ΥΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΜΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΜΤΙ ΕΙΗ ΕΠΛ
ΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΑΣΟΜΕΝΟ ΠΑΡΑ
ΤΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΔΙΚΙ ΧΡΟΜΟΝ ΓΑΡΑ
ΒΑΙΝΟΜΤΙ ΔΕ ΚΑΚ ΕΠΙΟΡΚΟΥΜΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ
ΤΟΥΤΕΘΝ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Καθηγητής Πέτρος Σφηκάκης

« Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα »

(Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2)

Στους Γονείς μου

Στο Γιάννη

Στην Αλεξάνδρα και στο Δημήτρη

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο κερατοειδής χιτώνας αποτελεί το διαθλαστικότερο τμήμα του οφθαλμού. Η ακεραιότητα και η διαφάνειά του είναι αναγκαία για την ποιότητα της όρασης και για την εύρυθμη λειτουργία του οφθαλμού. Η λειτουργία του ενδοθηλίου του κερατοειδούς είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της διαφάνειάς του. Ωστόσο, τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν μπορούν να αντισταθμίσουν τον κυτταρικό τους θάνατο με μίτωση, αλλά μόνο με μεγέθυνση και μετανάστευση, προκειμένου να διατηρήσουν μία συνεχή αδιάσπαστη στιβάδα. Είναι γνωστό ότι είναι ευάλωτα στο οξειδωτικό στρες και έχουν παρατηρηθεί διαφοροποιήσεις της μορφολογίας τους σε διάφορες συστηματικές νόσους.

Το σύνδρομο «Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο» αποτελεί την πιο συχνή διαταραχή ύπνου και χαρακτηρίζεται από διαλείπουσα, χρόνια υποξαιμία και υπερκαπνία. Το σύνδρομο αυτό προκαλεί μία διαρκή ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες. Εξαιτίας της ευπάθειας των ενδοθηλιακών κυττάρων του κερατοειδούς στο οξειδωτικό στρες, η λειτουργία του κερατοειδικού ενδοθηλίου ενδέχεται να είναι επηρεασμένη στους ασθενείς με σύνδρομο «Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο». Η υπόθεση αυτή έχει μελετηθεί ελάχιστα μέχρι σήμερα στους ασθενείς αυτούς.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογηθεί η επίπτωση του συνδρόμου «Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο» στη μορφολογία του ενδοθηλίου καθώς και το πάχος του κερατοειδούς. Ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί στη συνέχεια της μελέτης στην ενδεχόμενη επίδραση της εφαρμογής θεραπευτικής αγωγής με μάσκα συνεχούς θετικής πίεσης ανώτερων αεραγωγών (CPAP) στις κερατοειδικές αυτές μεταβλητές.

Η παρούσα διατριβή περιλαμβάνει δύο μέρη. Το πρώτο μέρος (Γενικό μέρος) παρέχει γενικές πληροφορίες για το σύνδρομο «Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο», την

παθοφυσιολογία του, την κλινική εικόνα, καθώς και τη διάγνωση και τη θεραπεία του. Περιγράφεται, επίσης, η ανατομία του κερατοειδούς, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην αρχιτεκτονική και λειτουργικότητα του ενδοθηλίου του, ενώ αναφέρονται και οι βασικές αρχές της ενδοθηλιοσκόπησης.

Στο δεύτερο μέρος (Ειδικό μέρος) περιγράφονται η μεθοδολογία της έρευνας, ενώ αναλύονται και συγκρίνονται τα αποτελέσματά της πριν και μετά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής σε άτομα που πάσχουν από το σύνδρομο των «Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο». Ακολουθεί η συζήτηση των αποτελεσμάτων και τα κύρια συμπεράσματα της μελέτης. Στο τέλος εμπεριέχεται η περίληψη στην ελληνική και την αγγλική γλώσσα.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους τους συνεργάτες, καθοδηγητές και διδασκάλους μου, που με την πολύτιμη συνεισφορά και βοήθειά τους συνέβαλαν τα μέγιστα ώστε να διεκπεραιωθεί με επιτυχία η παρούσα έρευνα.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον άνθρωπο μαζί με τον οποίο πορεύτηκα το μεγαλύτερο μέρος της μέχρι τώρα επιστημονικής μου διαδρομής στον κλάδο της Οφθαλμολογίας, την Ομότιμη Καθηγήτρια κ. Χρυσάνθη Κουτσανδρέα, η οποία αποτελεί για μένα πολύτιμο καθοδηγητή όλα αυτά τα χρόνια και η οποία μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω αυτή τη διδακτορική διατριβή. Η πείρα και οι γνώσεις της συνετέλεσαν αποφασιστικά στο σωστό σχεδιασμό, την εκτέλεση και την ολοκλήρωση της έρευνας. Την ευχαριστώ ιδιαίτερα που συνέβαλε καταλυτικά στο να θέσω τις βάσεις της επιστημονικής μου σταδιοδρομίας στο χώρο της Οφθαλμολογίας, να ανοίξω τους ορίζοντές μου και να γίνω καλύτερος ιατρός.

Με ιδιαίτερο σεβασμό, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το εκπαιδευτικό προσωπικό της Α΄ Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής, οι οποίοι συνέβαλλαν στη διαμόρφωση

της επιστημονικής μου γνώσης, κατάρτισης και κριτικής σκέψης, ενώ συνέβαλλαν τα μέγιστα στην εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στη Διευθύντρια της Μονάδας Αναπνευστικής λειτουργίας και Μελέτης Ύπνου του Σισμανόγλειου Γενικού Νοσοκομείου, κ. Αναστασία Αμφιλοχίου για τη διαρκή στήριξη και πρόθυμη συνεργασία της καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της μελέτης αυτής.

Ευαγγελία Χαλκιαδάκη

Αθήνα, 2020

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο	14
Ορισμοί	14
Επιδημιολογία	15
Παθοφυσιολογία	16
Τα στάδια του ύπνου	19
Παράγοντες κινδύνου	21
Κλινική εικόνα	22
Συσχετισμός με συστηματικά νοσήματα	23
Διάγνωση	24
Θεραπεία	24
Σύνδρομο «Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο» και οφθαλμός	27
Ο Κερατοειδής Χιτώνας	29
Εισαγωγικά στοιχεία	29

Στοιχεία ανατομικής του κερατοειδούς	30
Το επιθήλιο του κερατοειδούς	30
Η μεμβράνη του Bowman	31
Το στρώμα ή θεμέλια ουσία του κερατοειδούς	32
Η προ – δεσκεμέτειος μεμβράνη	33
Η μεμβράνη του Descemet	33
Το ενδοθήλιο του κερατοειδούς	34
Η αγγείωση του κερατοειδούς χιτώνα	39
Η νεύρωση του κερατοειδούς χιτώνα	39
Ενδοθηλιοσκόπηση	40
Βιβλιογραφία Γενικού Μέρους	45

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της Διδακτορικής Διατριβής	59
Υλικά και Μεθοδολογία	60
Ασθενείς	61
Πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου	62
Εξεταστικό πρωτόκολλο	65
Στατιστική μελέτη	67

Αποτελέσματα	69
Συζήτηση αποτελεσμάτων	80
Συμπεράσματα	89
Περίληψη	90
Abstract	92
Βιβλιογραφία Ειδικού Μέρους	94
Δημοσιεύσεις περιεχομένου Διδακτορικής Διατριβής σε διεθνή περιοδικά	101

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

Ορισμοί

Το σύνδρομο «Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο» (ΣΑΑΥ) αποτελεί μία διαταραχή του ύπνου, η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή ολικής απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο, τα οποία διακόπτουν ή μειώνουν τη ροή του αέρα, παρά τη συνεχιζόμενη αναπνευστική προσπάθεια του ασθενούς. Οι διακοπές της αναπνοής οδηγούν σε παροξυσμικές διαταραχές των αερίων αίματος (υποξαιμία, υπερκαπνία), οι οποίες ακολουθούνται από παροδική αφύπνιση που οδηγεί στην αποκατάσταση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού. Αυτοί οι κύκλοι άπνοιας/ υπόπνοιας και παροδικής αφύπνισης επαναλαμβάνονται πολλές φορές κάθε ώρα, οδηγώντας σε κατακερματισμένο και ανεπαρκή ύπνο, με αποτέλεσμα ο ασθενής να υποφέρει από ημερήσια υπνηλία και ροχαλητό^{1,2}.

Ως κριτήριο της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού είναι η ύπαρξη απνοιών, που έχουν ως χαρακτηριστικό την ελάττωση της ροής του αέρα κατά 90% για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα και υποπνοιών που ορίζονται ως η μείωση τουλάχιστον κατά 30% της ροής αέρα ή των κινήσεων θώρακος – κοιλίας σε σύγκριση με το βασικό επίπεδο, η οποία διαρκεί τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα και συνοδεύεται από πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 3% ή μία ηλεκτροεγκεφαλογραφική εμφάνιση αφύπνισης³. Η άπνοια χαρακτηρίζεται ως αποφρακτική όταν συνοδεύεται από αναπνευστική προσπάθεια, δηλαδή δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών (κινήσεις του θώρακος ή / και της κοιλίας). Αν η διακοπή, όμως, της ρινοστοματικής ροής αέρα δεν συνοδεύεται από αναπνευστική προσπάθεια, δηλαδή καταγράφεται παύση της δραστηριότητας των αναπνευστικών μυών, τότε χαρακτηρίζεται ως κεντρική. Όταν η άπνοια ξεκινάει από κεντρική και καταλήγει σε αποφρακτική, τότε αναφερόμαστε στη μικτή άπνοια¹. Οι ασθενείς που πάσχουν από το

σύνδρομο άπνοιας / υπόπνοιας στον ύπνο, στην πλειοψηφία τους (πάνω από 95%) εμφανίζουν αποφρακτικής αιτιολογίας σύνδρομο.

Η βαρύτητα του ΣΑΑΥ υπολογίζεται με βάση ενός δείκτη που αντανακλά συνολικά την αναπνευστική επιβάρυνση, το δείκτη απνοιών / υποπνοιών (AHI: Apnea – Hypopnea Index), ο οποίος προκύπτει αφού αθροίσουμε το σύνολο των απνοιών και υποπνοιών που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια του ύπνου και κατόπιν τις διαιρέσουμε με τον ολικό χρόνο καταγραφής του ύπνου³. Έτσι, η ήπια μορφή του συνδρόμου ορίζεται ως η παρουσία 5-14,9 αποφρακτικών επεισοδίων απνοιών / υποπνοιών ανά ώρα, η μέτρια μορφή ως η παρουσία 15-29,9 επεισοδίων ανά ώρα και η σοβαρή μορφή του συνδρόμου ως η παρουσία ≥ 30 αποφρακτικών επεισοδίων ανά ώρα¹.

Επιδημιολογία

Το ΣΑΑΥ αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή του ύπνου, ενώ τα τελευταία χρόνια αποτελεί αντικείμενο συνεχώς αυξανόμενου ιατρικού ενδιαφέροντος. Η επίπτωση του συμπτωματικού ΣΑΑΥ (όταν ο δείκτης AHI ≥ 5 επεισόδια/ώρα συνοδεύεται από σημαντική ημερήσια υπνηλία⁴), είναι 4% στους άνδρες και 2% στις γυναίκες, ενώ η επίπτωση του συνδρόμου όταν αυτό δεν συνοδεύεται από υπνηλία, αλλά ο δείκτης AHI ≥ 5 επεισόδια/ώρα, ανεβαίνει στο 24% και 9% αντίστοιχα^{5,6}. Το ΣΑΑΥ αναγνωρίζεται ως ένα σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας, του οποίου η συχνότητα συνεχώς αυξάνεται λόγω αφενός της ολοένα αυξανόμενης επίπτωσης της παχυσαρκίας και αφετέρου της πιο συχνής αναζήτησης του προβλήματος⁷. Τα αναφερόμενα ποσοστά επίπτωσης της νόσου ποικίλουν μεταξύ των μελετών εξαιτίας της χρήσης διαφορετικών ορισμών του συνδρόμου. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι το 20% περίπου του ενήλικου πληθυσμού που ελέγχεται με πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου διαγιγνώσκεται με δείκτη AHI ≥ 5 επεισόδια/ώρα. Παρόλα αυτά, μόνο το 3-7% των ενηλίκων ανδρών και το 2-5% των

ενηλίκων γυναικών με $AHI \geq 5$ επεισόδια/ώρα εμφανίζουν κλινική συμπτωματολογία συμβατή με το σύνδρομο⁸.

Το ΣΑΑΥ παρουσιάζει μεγαλύτερη επίπτωση στον ανδρικό πληθυσμό και παρατηρείται αύξηση της επίπτωσής του με την πάροδο της ηλικίας. Η παχυσαρκία συνδέεται άρρηκτα με την εκδήλωση του συνδρόμου, ενώ αξίζει να αναφερθεί ότι 58% των ασθενών με $AHI \geq 15$ επεισόδια/ώρα έχει⁹ δείκτη μάζας σώματος (BMI) $> 25 \text{ kg/m}^2$. Το σύνδρομο εμφανίζει, επίσης, μεγαλύτερη επίπτωση σε Αφροαμερικανούς σε σχέση με τους Καυκάσιους ανεξαρτήτως BMI, ενώ η επίπτωσή του παραμένει η ίδια στους πληθυσμούς της Ασίας και των ΗΠΑ, παρότι οι τελευταίοι έχουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερο BMI. Τα ευρήματα αυτά αποδίδονται σε διαφορές μεταξύ των κρανιοπροσωπικών χαρακτηριστικών των διαφόρων πληθυσμών¹⁰. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση του ΣΑΑΥ αποτελεί η κληρονομική προδιάθεση, η ύπαρξη γενετικών συνδρόμων, καθώς και η ύπαρξη ενδοκρινολογικών διαταραχών όπως ο υποθυρεοειδισμός και η ακρομεγαλία¹¹⁻¹⁴.

Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥ αποτελεί πεδίο έρευνας που μέχρι σήμερα έχει αποκαλύψει πολλά στοιχεία της παθογένειας του συνδρόμου και έχει αναδείξει πως τα αίτιά του είναι πολυπαραγοντικά. Οι πιθανές αιτίες του συνδρόμου σχετίζονται με πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που πιθανόν να έχουν διαφορετικό ρόλο σε κάθε ασθενή¹⁵. Τα κυρίαρχα, ωστόσο, παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου αποτελούν τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια διακοπής της αναπνοής κατά τη διάρκεια το ύπνου, τα οποία προκαλούνται κατά τη σύγκλιση των ανώτερων αεραγωγών¹⁶. Η στένωση αυτή εντοπίζεται σχεδόν αποκλειστικά στο φάρυγγα, ο οποίος διακρίνεται στο ρινοφάρυγγα, το στοματοφάρυγγα και τον υποφάρυγγα¹⁷. Το κώλυμα εδράζεται συνήθως στον οπισθοϋπερώιο χώρο που είναι το πιο στενό τμήμα της ανώτερης αναπνευστικής οδού¹⁸.

Ωστόσο, έχει διαπιστωθεί ότι στις περισσότερες των περιπτώσεων κώλυμα εμφανίζεται σε περισσότερες της μίας περιοχές και ότι υπάρχει μία γενικευμένη στένωση του φάρυγγα.

Σε αντίθεση με το λάρυγγα και την τραχεία, ο φάρυγγας είναι ένας δυναμικά διατηρούμενος αυλός, ο οποίος υπόκειται στην εμφάνιση σύγκλισης και απόφραξης¹⁵. Ο φάρυγγας δεν είναι ένας απλός βιολογικός σωλήνας, αλλά ένα όργανο με πολύπλοκη λειτουργικότητα (αναπνοή – κατάποση – φώνηση), μη υποστηριζόμενος ουσιαστικά από οστά ή χόνδρους. Για να ανταπεξέλθει στην πολύπλοκη και ζωτικής σημασίας λειτουργικότητά του, επικαλύπτεται από πολλές ομάδες μυών με πλούσια νεύρωση. Το εύρος του αυλού του είναι αποτέλεσμα της ισορροπίας των δυνάμεων που έχουν τάση να δημιουργήσουν στένωση του αυλού και των δυνάμεων που έχουν τάση να κρατήσουν τον αυλό ανοιχτό. Οι δυνάμεις αυτές προκαλούνται από την ισχυρή αρνητική πίεση εντός του αυλού του φάρυγγα κατά τη διάρκεια της εισπνοής και από τη φασική ενεργοποίηση των διασταλτικών μυών του φάρυγγα, αντίστοιχα¹⁹. Ποικίλες δομικές διαταραχές του ανώτερου αεραγωγού, όπως είναι η υπερτροφία αμυγδαλών και σταφυλής, καθώς και η διαταραγμένη λειτουργικότητά του, κυρίως η μειωμένη δραστηριότητα των διαστολέων μυών του φάρυγγα, μπορούν να συμβάλλουν σε άλλοτε άλλο βαθμό στη γέννηση των αποφρακτικών επεισοδίων.

Με την έλευση του ύπνου η δραστηριότητα των φαρυγγικών μυών μειώνεται και η αντίσταση του φάρυγγα αυξάνεται λόγω της μείωσης της διαμέτρου του φαρυγγικού αυλού. Η φασική δραστηριότητα διατηρείται και η αύξηση της αντίστασης αποδίδεται στην απώλεια της τονικής δραστηριότητας. Αν και δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο ύπνος προκαλεί μία μείωση της δραστηριότητας των φαρυγγικών μυών στα φυσιολογικά άτομα, σε άτομα που ροχαλίζουν και σε άτομα με άπνοια, δε γνωρίζουμε αν η μείωση αυτή είναι ο βασικός μηχανισμός που οδηγεί σε άπνοια ή αν απλώς συμβαίνει σε έναν παθολογικά στενό φάρυγγα εκ των προτέρων.

Όταν οι αντιστάσεις μέσα στο φαρυγγικό αυλό είναι μεγάλες, οι πολύ αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις εισροφούν τα χαλαρά φαρυγγικά τοιχώματα. Κάθε προσπάθεια του

ατόμου να αναπνεύσει διαμέσου αποφραγμένου αεραγωγού αποβαίνει μάταιη, παρά το γεγονός ότι οι ενδοθωρακικές πιέσεις καθίστανται συνεχώς αρνητικότερες²⁰. Η υπερκαπνία και η υποξαιμία που προκύπτουν λόγω της συνοδού παρακώλησης της ροής του αέρα διεγείρουν κέντρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα που οδηγούν σε αυξημένη δραστηριότητα των διαστολέων μυών του φάρυγγα. Αυτές οι μεταβολές που ευοδώνονται ακόμη περισσότερο από την ίδια την αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια, τελικώς υπερνικούν την απόφραξη αποκαθιστώντας τη βατότητα του αεραγωγού, με αποτέλεσμα ο αερισμός να επανέρχεται²¹. Η αναπνοή επανέρχεται όταν εμφανίζεται η «αφύπνιση» (arousal), την οποία δεν αντιλαμβάνεται ο ασθενής, αλλά καταγράφεται στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Κατά την «αφύπνιση» αυξάνει ο τόνος των μυών του φάρυγγα, ενώ, προς στιγμήν, αποκαθίσταται η βατότητα του φάρυγγικού αυλού και λύεται η άπνοια για να επαναληφθεί το ίδιο φαινόμενο πολλές φορές μέσα στη νύχτα.^{20,22} Την στιγμή αυτή, ο ύπνος του ασθενή «βαθαίνει», το μυϊκό σύστημα του φάρυγγα χαλαρώνει και πάλι, και ο κύκλος αυτός επαναλαμβάνεται πολλές φορές κάθε βράδυ.

Βασικός παράγοντας για την εκδήλωση του συνδρόμου αποτελεί η εναπόθεση λίπους στην τραχηλική χώρα και η μείωση της διαμέτρου του αυλού, η οποία σύμφωνα με το νόμο του Poiseuille, προκαλεί αύξηση των ενδοαυλικών αντιστάσεων και δημιουργεί την ανάγκη μεγαλύτερων αρνητικών πιέσεων για την εξασφάλιση της βατότητας των αεραγωγών και τη διατήρηση της αναπνευστικής ροής²³. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι οι άνθρωποι που εμφανίζουν άπνοιες και ροχαλίζουν έχουν ανατομικά στενότερο φάρυγγα από φυσιολογικά άτομα, ακόμα και κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης. Θεωρείται, επίσης, ότι η ενδοτικότητα του φάρυγγα των ασθενών είναι μεγαλύτερη του φυσιολογικού, με αποτέλεσμα ο φάρυγγάς τους να είναι πιο χαλαρός, γεγονός που προδιαθέτει σε σύγκλιση²⁴.

Κάθε αποφρακτικό επεισόδιο συνδυάζεται με αρνητικοποίηση των ενδοθωρακικών πιέσεων, υποξαιμία, υπερκαπνία, αυξημένο μεταφορτίο της δεξιάς και αριστερής κοιλίας, μειωμένη διατασιμότητα της αριστερής κοιλίας, αυξημένη πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο του μυοκαρδίου²⁵. Οι αφυπνίσεις που εμφανίζονται στη

λήξη των αποφρακτικών γεγονότων συνδέονται με διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου και συμπαθητική εκφόρτιση, η οποία οδηγεί σε περιφερειακή αγγειοσύσπαση, σε απότομη αύξηση της συστολικής και διαστολικής πίεσης καθώς και αύξηση του καρδιακού ρυθμού²⁶. Μάλιστα, οι αλληπάλληλες μεταβολές στο αυτόνομο νευρικό σύστημα φαίνεται να συνδυάζονται με αυξημένη επίπτωση υπερκοιλιακών και κοιλιακών αρρυθμιών καθώς και κολποκοιλιακού αποκλεισμού²⁷. Κατά τη διάρκεια των αποφρακτικών επεισοδίων έχει, επίσης, παρατηρηθεί ελαττωμένη εγκεφαλική αιματική ροή και εγκεφαλική ιστική υποξία²⁸.

Αξίζει να αναφέρουμε ότι η στέρηση ύπνου, με την επακόλουθη υπνηλία και την υπερβολική σωματική κόπωση που συνοδεύει το σύνδρομο, μακροπρόθεσμα επιδεινώνουν το ροχαλητό και τις άπνοιες, διότι ευνοούν την εμφάνιση μεγαλύτερου βαθμού μυϊκής υποτονίας και αυξάνουν τον ουδό για αφύπνιση²⁹. Ο ασθενής οδηγείται εν τέλει σε έναν ανατροφοδοτούμενο φαύλο κύκλο, ενώ το ίδιο το ροχαλητό μέσω των αυξημένων δονήσεων που προκαλεί στα μαλακά μόρια του φάρυγγα αλλά και των υψηλών αρνητικών πιέσεων που επικρατούν στην περιοχή, προκαλεί οίδημα των μαλακών μορίων και περαιτέρω στένωση του αυλού .

Τα στάδια του ύπνου

Κατά τη φάση του ύπνου ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (REM: Rapid Eye Movement Sleep) η τονική δραστηριότητα των μυών των ανώτερων αεροφόρων οδών ουσιαστικά εξαφανίζεται, ο ουδός για αφύπνιση από ερεθίσματα προερχόμενα από τους χημειοϋποδοχείς και τους τασεοϋποδοχείς αυξάνει και κατά συνέπεια οι άπνοιες είτε είναι περισσότερο σοβαρές, είτε εμφανίζονται αποκλειστικά κατά τη φάση αυτή του ύπνου³⁰. Αξίζει, επομένως, να αναφέρουμε λίγα στοιχεία για τα στάδια του ύπνου και τις διαφοροποιήσεις τους.

Ο ύπνος διακρίνεται σε ύπνο REM (ταχέων οφθαλμικών κινήσεων) και ύπνο NREM (non – REM: χωρίς ταχείες οφθαλμικές κινήσεις). Ο ύπνος NREM σε υγιείς ενήλικες καταλαμβάνει περίπου το 75-80% της συνολικής διάρκειας του ύπνου και υποδιαιρείται σε τέσσερα επιμέρους στάδια (1 έως 4) που αντιπροσωπεύουν τη διαδοχική μετάβαση από την κατάσταση του ελαφρού ύπνου στο βαθύ ύπνο. Η βασική μελέτη των σταδίων του ύπνου γίνεται στο εργαστήριο ύπνου και περιλαμβάνει την αποτύπωση των τριών κύριων παραμέτρων του υπνογράμματος: του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ), του ηλεκτροοφθαλμογραφήματος (HOΓ) και του υπογναθίου ηλεκτρομυογραφήματος (HΜΓ)³¹. Κατά τη μετάβαση από το στάδιο 1 στο στάδιο 4, στο ΗΜΓ παρατηρείται ολοένα και μεγαλύτερη πτώση του δυναμικού, ελάττωση δηλαδή του μυϊκού τόνου, ο οποίος όμως ουδέποτε καταργείται, ενώ στο HOΓ αργές εκκρεμοεδείς κινήσεις των οφθαλμών παρατηρούνται μόνο στο στάδιο 1. Το στάδιο 1 αποτελεί τη μετάβαση από την κατάσταση εγρήγορσης στον ύπνο και καταλαμβάνει συνήθως το 2-5% της συνολικής διάρκειας του ύπνου. Η αφύπνιση γίνεται ολοένα και δυσκολότερη καθώς ο ύπνος προχωρεί προς τα στάδια 3 και 4, στα οποία, μετά από τυχόν αφύπνιση, το άτομο είτε αναφέρει πλήρη απουσία νοητικής δραστηριότητας είτε περιγράφει κάποια νοητική δραστηριότητα που προσομοιάζει περισσότερο με κατακερματισμένες σκέψεις³². Κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου παρατηρείται πτώση της αρτηριακής πίεσης, ελάττωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, της αιματικής ροής στον εγκέφαλο καθώς και της αναπνοής³³.

Αντίθετα, κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, ο οποίος σε υγιείς ενήλικες καταλαμβάνει περίπου το 20-25% της συνολικής διάρκειας του ύπνου, καταγράφεται στο HOΓ πληθώρα επαναλαμβανομένων ταχέων οφθαλμικών κινήσεων, ενώ στο ΗΜΓ η δραστηριότητα είναι σχεδόν ισοηλεκτρική, συνοδευόμενη από πλήρη μυϊκή ατονία όλων των γραμμωτών μυών (πλην των οφθαλμικών) και κατάργηση των τενοντίων αντανακλάσεων. Ο παράδοξος αυτός ύπνος (παράδοξος επειδή η HEΓ εγρήγορση δε συμβαδίζει με την απουσία ΗΜΓ δραστηριότητας) σχετίζεται με την επέλευση των ονείρων,

αφού στο 80% περίπου των αφυπνίσεων από το στάδιο αυτό υπάρχει ανάμνηση νοητικής δραστηριότητας, η οποία αναγνωρίζεται ως σαφώς ονειρική³⁴.

Οι σωματικές λειτουργίες διατηρούνται σε σχετικά χαμηλά επίπεδα όσο διαρκεί ο NREM ύπνος, ενώ με την εμφάνιση του REM ύπνου η συνολική φυσιολογική δραστηριότητα αυξάνεται και ορισμένες στιγμές φθάνει έως και στα επίπεδα της εγρήγορσης. Έτσι, κατά τη διάρκεια του REM ύπνου ανεβαίνει η συχνότητα του καρδιακού ρυθμού και της αναπνοής, η αρτηριακή πίεση, η θερμοκρασία του σώματος και του εγκεφάλου, η κατανάλωση οξυγόνου από τους ιστούς, η αιματική ροή στο φλοιό του εγκεφάλου και η δραστηριότητα των εγκεφαλικών νευρώνων³⁵. Όσον αφορά στον οφθαλμό, έχει προταθεί μία πιθανή συσχέτιση της διάρκειας του REM ύπνου με την παχυμετρία του κερατοειδούς^{36,37}, ωστόσο η συσχέτιση αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί στατιστικά μέχρι σήμερα στην διεθνή βιβλιογραφία.

Το ΣΑΑΥ σχετίζεται με ελαττωμένο ποσοστό REM ύπνου, κατά τη διάρκεια του οποίου η αναπνοή είναι πιο ακανόνιστη και οι άπνοιες διαρκούν περισσότερο σε σχέση με αυτές που επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου. Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με ΣΑΑΥ, ο κορεσμός αιμοσφαιρίνης πέφτει συχνότερα και σε χαμηλότερα επίπεδα κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, υπονοώντας ότι οι συνέπειες των επεισοδίων άπνοιας, όπως επίσης και η υποξαιμία είναι μεγαλύτερες κατά τη διάρκεια του REM ύπνου³⁸.

Παράγοντες κινδύνου

Το 70-80% των ασθενών που πάσχουν από το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο παραμένουν αδιάγνωστοι³⁹. Επομένως, η γνώση των παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση του συνδρόμου είναι σημαντική προκειμένου να κατευθυνθεί η διαγνωστική προσοχή σε άτομα με υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου.

Η αύξηση της ηλικίας⁴⁰, η παχυσαρκία⁴¹, καθώς και το άρρεν φύλο λόγω των ανατομικών και λειτουργικών ιδιοτήτων του ανώτερου αεραγωγού και της διαφορετικής ανταπόκρισης του αναπνευστικού συστήματος κατά την αφύπνιση⁴², σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου. Επιπλέον, οι διαφοροποιήσεις της κρανιοπροσωπικής ανατομίας, όπως η ύπαρξη υπερτροφίας αμυγδαλών, μεγάλου μεγέθους γλώσσας ή μαλακής υπερώας, η οπίσθια θέση της κάτω γνάθου και ο μειωμένος οπίσθιος αεραγωγός χώρος, μπορούν να μειώσουν τη διάμετρο των ανώτερων αεραγωγών και να διευκολύνουν την πραγματοποίηση απνοιών και υποπνοιών⁴³. Παρόμοια, οι συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν τη νόσο, κυρίως λόγω της κρανιοπροσωπικής ανατομίας, των κεφαλομετρικών ανωμαλιών, του όγκου των παραφαρυγγικών τοιχωμάτων, της γλώσσας και των μαλακών ιστών, του ελέγχου της αναπνοής και των γενετικών παραγόντων κατανομής λίπους και εμφάνισης παχυσαρκίας⁴⁴.

Κλινική εικόνα

Τα συχνότερα νυκτερινά συμπτώματα του ΣΑΑΥ είναι το ροχαλητό και οι άπνοιες, οι οποίες αντανακλούν το παθογενετικό υπόστρωμα της νόσου, την απόφραξη δηλαδή του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο και την παροξυσμική του κατάρρευση. Οι ασθενείς αναφέρουν ροχαλητό που αρχίζει, συνήθως, πολλά χρόνια πριν. Το ροχαλητό βαθμιαία επιδεινώνεται και αρχίζουν να εμφανίζονται οι πρώτες άπνοιες, οι οποίες παρουσιάζονται σαν παύσεις του ροχαλητού διάρκειας λίγων δευτερολέπτων, οι οποίες λύνονται με την απότομη επανέναρξή του. Οι παύσεις αυτές της αναπνοής βαθμιαία αυξάνονται σε αριθμό και χρονική διάρκεια και μπορεί να υπερβαίνουν το ένα λεπτό. Ο ύπνος είναι συνήθως ανήσυχος, με απότομες κινήσεις κορμού και άκρων και ενίοτε παρουσιάζονται πλήρεις αφυπνίσεις με σύντομη έντονη αίσθηση δύσπνοιας ή αίσθηση πνιγμονής^{16,45}. Τα φαινόμενα αυτά γίνονται αντιληπτά από τους συντρόφους των ασθενών. Πρόσθετα νυκτερινά

συμπτώματα αποτελούν οι εφιδρώσεις⁴⁶, η νυκτουρία⁴⁷, οι αναγωγές γαστρικού περιεχομένου⁴⁸, η υπνομιλία, ακόμα και η υπνοβασία. Χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι ότι οι κλινικές εκδηλώσεις του ποικίλλουν ανάλογα με τη βαρύτητα των απνοιών^{16,45}.

Η υπνηλία αποτελεί το σημαντικότερο ημερήσιο σύμπτωμα του συνδρόμου και οφείλεται στον κατακερματισμό του ύπνου λόγω των επαναλαμβανόμενων ηλεκτροεγκεφαλογραφικών αφυπνίσεων που συνήθως επέρχονται μετά τις άπνοιες και τις υπόπνοιες. Ακόμα και αν η υπνηλία στα αρχικά στάδια της νόσου εμφανίζεται σε ελαφρά μορφή, με την πάροδο του χρόνου ενδεχομένως να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό την επαγγελματική και κοινωνική ζωή του πάσχοντος^{49,50}. Οι ασθενείς ξυπνούν το πρωί με ξηροστομία και πρωινή κεφαλαλγία, ενώ μπορεί να παρουσιάσουν έλλειψη συγκέντρωσης, έκπτωση της μνήμης, της ικανότητας συγκέντρωσης και της παρατηρητικότητας, με συνέπεια να επηρεάζεται αρνητικά η εργασιακή τους απόδοση και η ποιότητα ζωής τους⁵¹. Η προσπάθεια του ασθενούς να υπερνικήσει την υπνηλία και τη λοιπή του συμπτωματολογία μπορεί να οδηγήσει σε ευερεθιστότητα, άγχος, ψυχολογική κατάπτωση και κατάθλιψη⁵². Τέλος, μπορεί να παρουσιαστεί ελάττωση της libido⁵³, καθώς και έκπτωση της ακουστικής οξύτητας⁵⁴.

Συσχετισμός με συστηματικά νοσήματα

Η νοσηρότητα του ΣΑΑΥ σχετίζεται κυρίως με το καρδιαγγειακό σύστημα καθώς, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς που εμφανίζουν το σύνδρομο εμφανίζουν διπλάσια συχνότητα αρτηριακής υπέρτασης, ισχαιμικής καρδιακής νόσου, καρδιακών αρρυθμιών και εγκεφαλικών αγγειακών επεισοδίων⁵⁵.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΑΑΥ δεν εκδηλώνουν αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της ημέρας παρά τη βαριά υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια του ύπνου τους. Οι

ασθενείς, όμως, στους οποίους συνυπάρχει κάποιος επιπρόσθετος παράγοντας, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή η παχυσαρκία, μπορεί να πρωτοεμφανίζονται με έκδηλη δύσπνοια κατά την προσπάθεια ή σε ηρεμία, καθώς και με σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας⁵⁶.

Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί συσχέτιση του συνδρόμου με εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, μεταβολικού συνδρόμου⁵⁷, υποθυρεοειδισμού⁵⁸, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενδοκράνιας υπέρτασης⁵⁹, νευροεκφυλιστικών νοσημάτων όπως η νόσος Alzheimer⁶⁰ και η νόσος Parkinson⁶¹, καθώς και αυξημένου δείκτη θνησιμότητας⁶².

Διάγνωση

Η κύρια μέθοδος διάγνωσης του ΣΑΑΥ γίνεται στα κατά τόπους Εργαστήρια Ύπνου με την πολυπνογραφία (polysomnography), η οποία αποτελεί μία πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου, η οποία διενεργείται καθόλη τη διάρκεια της νύχτας και είναι παρακολουθούμενη από εξειδικευμένο προσωπικό. Η πολυπνογραφία περιλαμβάνει την ταυτόχρονη καταγραφή και ανάλυση πολλαπλών παραμέτρων κατά την διάρκεια του ύπνου. Κατά τη διενέργειά της, καταγράφεται ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτροοφθαλμογράφημα, ηλεκτρομυογράφημα, ηλεκτροκαρδιογράφημα, επαγωγική πληθυσμογραφία, διενεργείται παλμική οξυμετρία και καταγραφή της ροής του αέρα⁶³.

Θεραπεία

Η θεραπεία του ΣΑΑΥ περιλαμβάνει τη χρησιμοποίηση συντηρητικών μεθόδων, όπως είναι η απώλεια βάρους, η αποφυγή αλκοόλ και ηρεμιστικών χαπιών, καθώς και η διακοπή του καπνίσματος⁶⁴. Η εφαρμογή, όμως, συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (ΡΑΡ:

Positive Airway Pressure) κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής, αλλά και την πιο συχνά επιλεγόμενη μέθοδο για την αντιμετώπιση ασθενών με μέτριο – σοβαρό, αποφρακτικού τύπου συνδρόμου απνοιών / υποπνοιών^{65,66}. Η συνεχής ροή αέρα αυξάνει την πίεση του αέρα στο φάρυγγα, ωθώντας τη μαλακή υπερώα να κινηθεί προς τα εμπρός ενάντια στη γλώσσα, με αποτέλεσμα ο ανώτερος αεραγωγός να μην καταρρέει. Συνήθως εφαρμόζεται συνεχής θετική πίεση ανώτερων αεραγωγών με ρινική μάσκα (N – CPAP: Nasal – Continuous Positive Airway Pressure), και επί αποτυχίας αυτής διαφασική (BiPAP), στην οποία εφαρμόζεται διαφασική πίεση στον αεραγωγό με χαμηλότερη την εκπνευστική πίεση. Η BiPAP προτείνεται σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών, όπως όταν χρειάζεται υψηλή πίεση στη CPAP και ο ασθενής δεν την ανέχεται διότι αισθάνεται δυσκολία να εκπνεύσει. Η BiPAP μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί επί συνύπαρξης κεντρικού υποαερισμού, ή σε περιπτώσεις κάποιων περιοριστικών διαταραχών των πνευμόνων ή συνδρόμων υποαερισμού με ημερήσια υπερκαπνία.

Η ρινική μάσκα μπορεί να αντικατασταθεί με στοματορινική μάσκα ή ρινικούς καθετήρες διαφόρων τύπων, εάν αυτό εξυπηρετεί καλύτερα τον ασθενή. Η βασική αρχή όμως παραμένει η ίδια, δηλαδή η εφαρμοζόμενη θετική πίεση λειτουργεί ως αέρινος νάρθηκας των ανώτερων αεραγωγών με παθητική διάταση και εμποδίζει την απόφραξη, ενώ παρατηρείται και μεταβολή των πνευμονικών όγκων.

Η θεραπευτική εφαρμογή CPAP ακολουθεί προηγούμενη διάγνωση με πλήρη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου⁶⁷, κατά τη διάρκεια της οποίας γίνεται και ο καθορισμός της ελάχιστης αποτελεσματικής πίεσης η οποία εξασφαλίζει τη βατότητα των ανώτερων αεραγωγών και τη συνέχεια του ύπνου. Η διαδικασία της ρύθμισης της άριστης πίεσης στη μάσκα ονομάζεται τιτλοποίηση, κατά τη διάρκειά της οποίας αυξάνεται σταδιακά η εφαρμοζόμενη πίεση (ή και μειώνεται ορισμένες φορές), μέχρι να διαπιστωθεί η τιμή της ελάχιστης δυνατής πίεσης.

Ενώ η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών συνιστάται σε ΣΑΑΥ μέτριας και μεγάλης βαρύτητας, μπορεί να εφαρμοστεί ακόμα και σε ήπιας μορφής νόσο, εάν τα συμπτώματα είναι έντονα. Προτείνεται, λοιπόν, στους ασθενείς στους οποίους ο δείκτης ΑΗΙ είναι μεγαλύτερος από 15 επεισόδια / ώρα ύπνου ανεξαρτήτως συμπτωματολογίας, ή όταν είναι μεγαλύτερος από 5 επεισόδια / ώρα ύπνου και συνυπάρχει υπνηλία⁶⁸. Σκοπός της θεραπείας είναι η βελτίωση της υποκειμενικής υπνηλίας, της ποιότητας ζωής, καθώς και της ανθιστάμενης αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς στους οποίους συνυπάρχει υψηλή αρτηριακή πίεση. Η παρακολούθηση των ασθενών είναι μακροχρόνια, ακόμα και όταν δεν υπάρχουν προβλήματα εφαρμογής της μάσκας ή του μηχανήματος, προκειμένου να ελέγχεται η συμμόρφωση σε αυτήν.

Στις επιπλοκές της θεραπείας με CPAP, οι οποίες συνήθως είναι ήπιες και αντιμετωπίζονται εύκολα⁶⁹, συμπεριλαμβάνονται η διαφυγή αέρα από το στόμα καθώς και η διαφυγή αέρα γύρω από τη μάσκα στα σημεία επαφής με το δέρμα και η οποία μπορεί να προκαλέσει υπεραιμία επιπεφυκότα, ξηροφθαλμία, επιπεφυκίτιδα, ξηρότητα δέρματος, ερυθρότητα, ακόμα και εξέλκωση του δέρματος. Άλλα συμπτώματα είναι η αίσθηση ξηρότητας στους ανώτερους αεραγωγούς, ρινικής απόφραξης ή καταρροής, η ρινορραγία, η αεροφαγία και η αδυναμία εφαρμογής της μάσκας λόγω κλειστοφοβίας ή μη ανεκτού επιπέδου θορύβου.

Πιο ριζικές μέθοδοι αντιμετώπισης της νόσου αποτελεί η χειρουργική αντιμετώπιση των ανατομικών κωλυμάτων, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο, όπως μπορεί να συμβεί με την αμυγδαλεκτομή ή την σταφυλο-υπερώιο-φαρυγγοπλαστική⁷⁰.

Σύνδρομο «Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο» και οφθαλμός

Το ΣΑΑΥ έχει συσχετιστεί με ποικίλες οφθαλμολογικές παθήσεις σε διάφορες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας. Η διακοπή της ροής του αέρα κατά τη διάρκεια των απνοιών οδηγεί σε διαλείπουσα υποξαιμία, υπερκαπνία, αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, υπέρταση, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων, φλεγμονή και οξειδωτικό στρες⁷¹.

Ένα από τα πιο συχνά οφθαλμολογικά ευρήματα που ανευρίσκεται σε άτομα που πάσχουν από το ΣΑΑΥ είναι το «floppy eyelid syndrome»^{72,73,74}, το οποίο παρατηρείται συχνότερα στον οφθαλμό που βρίσκεται στο πλάι όπου συνηθίζει να κοιμάται ο ασθενής, έχει συσχετιστεί με χρόνια τρίψιμο βλεφάρων, ενώ το προσβεβλημένο βλέφαρο παρουσιάζει ελαττωμένο αριθμό ινιδίων ελαστίνης στον ταρσό⁷² και αυξημένη δραστηριότητα μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) στο συνδετικό ιστό των βλεφάρων⁷³. Εκτός, όμως, από το σύνδρομο αυτό, μπορεί να παρατηρηθούν και άλλες νόσοι των βλεφάρων όπως είναι η πτώση του άνω βλεφάρου, το εκτρόπιο, η τριχίαση⁷⁴ και η βλεφαροχάλαση⁷⁵. Επιπρόσθετα, διάφορες νόσοι της οφθαλμικής επιφάνειας εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, όπως είναι η στική κερατοπάθεια, η θηλώδης επιπεφυκίτιδα⁷⁵, η νηματοειδής κερατοπάθεια, οι υποτροπιάζουσες αποπτώσεις του κερατοειδικού επιθηλίου⁷⁶ και ο κερατόκωνος^{76,77}. Η αιτιολογία του αυξημένου επιπολασμού του ΣΑΑΥ σε άτομα που πάσχουν από κερατόκωνο δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Πιθανολογούνται τα αυξημένα επίπεδα και η αυξημένη δραστηριότητα των MMPs, τα οποία παίζουν ουσιαστικό ρόλο στη λέπτυνση του κερατοειδούς και στην εξέλιξη της εκτασίας, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που δημιουργούνται λόγω της διαλείπουσας υποξίας και της επανοξυγόνωσης, καθώς και το χρόνια τρίψιμο των βλεφάρων κατά τη διάρκεια του ύπνου⁷⁷.

Η παροδική, χρόνια υποξία και οι αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις που παρατηρούνται στο ΣΑΑΥ μπορεί να οδηγήσουν σε ελάττωση της πίεσης αιματώσεως της οπτικής θηλής και ελαττωμένη οξυγόνωση του οπτικού νεύρου⁷⁸. Το γεγονός αυτό

ενοχοποιείται για τη συσχέτιση του ΣΑΑΥ με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας και γλαύκωμα φυσιολογικής πίεσης, ενώ έχει επίσης βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της άπνοιας και της βαρύτητας των αλλοιώσεων του οπτικού πεδίου⁷⁹. Η μη αρτηριτιδικού τύπου πρόσθια ισχαιμική οπτικοπάθεια, καθώς και το οίδημα της οπτικής θηλής λόγω αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης⁸⁰ εμφανίζονται, επίσης, συχνότερα σε ασθενείς με ΣΑΑΥ.

Το ΣΑΑΥ παρουσιάζει συσχετίσεις και με νόσους του αμφιβληστροειδούς. Ο αμφιβληστροειδής μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στο οξειδωτικό στρες λόγω της υψηλής τάσης οξυγόνου σε αυτόν και λόγω της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία⁸¹. Έτσι, η κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια και η απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς⁸² εμφανίζονται επίσης συχνότερα σε άτομα με ΣΑΑΥ. Υπάρχουν μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν ότι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι χειρότερης πρόγνωσης σε άτομα με σύνδρομο υπνικής άπνοιας, όπως επίσης ότι το σύνδρομο συνδέεται με μη ανταπόκριση σε θεραπεία με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες σε ηλιακή εκφύλιση ωχράς κηλίδας⁸³. Η υπέρταση, από την άλλη μεριά, η οποία συνδέεται πολύ στενά με το ΣΑΑΥ και πολύ συχνά συνυπάρχει με αυτό, αποτελεί η ίδια παράγοντα κινδύνου για πολυάριθμες οφθαλμολογικές παθήσεις, όπως είναι η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια και χοριοειδοπάθεια καθώς και η οπτική νευροπάθεια⁸⁴.

Ωστόσο, η ενδεχόμενη επίδραση του ΣΑΑΥ στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς, το οποίο είναι επίσης ευάλωτο στο οξειδωτικό στρες⁸⁵, δεν έχει διερευνηθεί μέχρι σήμερα εκτενώς.

Ο ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΗΣ ΧΙΤΩΝΑΣ

Εισαγωγικά στοιχεία

Ο κερατοειδής χιτώνας αποτελεί έναν υψηλού επιπέδου οργάνωσης, διαφανής, ανάγγειος ιστός, ο οποίος προστατεύει τα ευαίσθητα εσωτερικά ανατομικά στοιχεία του οφθαλμού. Προέρχεται από κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας που μετατρέπονται σε μεσεγγυματικά και αποτελεί το πρόσθιο 1/6 τμήμα του εξωτερικού χιτώνα του οφθαλμού, ο οποίος συμβάλλει στη δομική ακεραιότητα του οφθαλμού. Ενώνεται με το σκληρό με μία μεταβατική ζώνη, το σκληροκερατοειδές όριο.

Ο υγιής κερατοειδής, με τη μοναδική του σύνθεση, αποτελεί το σημαντικότερο διαθλαστικό μέσο της οπτικής οδού, το οποίο εστιάζει το ορατό φως πάνω στον αμφιβληστροειδή⁸⁶. Η διαθλαστική του ισχύς προσεγγίζει το 70% της συνολικής διαθλαστικής δύναμης του οφθαλμού. Το πάχος του κερατοειδούς είναι περίπου 520μm στο κέντρο και σταδιακά αυξάνεται προς την περιφέρεια, φτάνοντας εκεί τα 700-900μm⁸⁷.

Σημαντικό ρόλο στη γενική υγεία και στιλπνότητα του κερατοειδούς παίζει η προκεράτιος δακρυϊκή στιβάδα, η οποία απλώνεται με το μηχανισμό του βλεφαρισμού. Έτσι, ανωμαλίες των βλεφάρων ή των μυών μπορούν να επηρεάσουν την κατάσταση της επιφάνειας του οφθαλμού.

Ο κερατοειδής χιτώνας αποτελείται από πέντε διακριτές στιβάδες, οι οποίες διαθέτουν διαφορετικά χαρακτηριστικά. Έτσι, αποτελείται από το επιθήλιο, τη μεμβράνη του Bowman, το στρώμα, τη μεμβράνη του Descemet (δεσκεμέτειος μεμβράνη) και το ενδοθήλιο, ενώ το 2013 περιγράφηκε η παρουσία μίας επιπλέον στιβάδας του κερατοειδούς, η προ-δεσκεμέτειος μεμβράνη⁸⁸, η ύπαρξη της οποίας αμφισβητείται από αρκετούς ερευνητές⁸⁹.

Η διαφάνειά του κερατοειδούς οφείλεται κυρίως στην ειδική διάταξη των κυττάρων και των κολλαγόνων ινών μέσα σε μία θεμέλια ουσία από όξινους βλεννοπολυσακχαρίτες, στην απουσία αγγείων και λεμφαγγείων, στην απουσία μυελίνης γύρω από τα νεύρα του κερατοειδούς και στην κατάσταση σχετικής αφυδάτωσης του κερατοειδούς⁹⁰. Οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν την ενυδάτωση του κερατοειδούς, και κατά συνέπεια τη διαφάνειά του είναι η λειτουργία ως φραγμών του ενδοθηλίου και του επιθηλίου, η πίεση εξοίδησης του στρώματος, η μεταφορά ιόντων δια του επιθηλίου και του ενδοθηλίου, η ενδοφθάλμια πίεση και η εξάτμιση ύδατος από την επιφάνεια του κερατοειδούς^{90,91}.

Στοιχεία ανατομικής του κερατοειδούς

Το επιθήλιο του κερατοειδούς

Το επιθήλιο του κερατοειδούς είναι πλακώδες, μη κερατινοποιημένο και ενεργεί ως ο κύριος προστατευτικός φραγμός του κερατοειδούς. Καλύπτεται από ένα λεπτό στρώμα δακρύων πάχους 7 μm, το οποίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την εξομάλυνση της πρόσθιας επιθηλιακής επιφάνειας, καθώς και για τη διαθλαστική ικανότητα του οφθαλμού. Έχει πάχος περίπου 50μm, περίπου δηλαδή το 10% του συνολικού πάχους του κερατοειδούς, και αποτελείται από 5-6 στιβάδες κυττάρων. Το επιθήλιο παχύνεται στην περιφέρεια του κερατοειδούς και στο σκληροκερατοειδές όριο συνέχεται με το επιθήλιο του επιπεφυκότα.

Η επιφανειακή, μη κερατινοποιημένη στιβάδα του επιθηλίου αποτελείται από 2 σειρές αποπλατυσμένων κυττάρων, τα οποία έχουν επίπεδο πυρήνα και λιγότερα κυτταρικά οργάνυλια. Τα κύτταρα αυτά διαθέτουν μικρολάχνες, οι επεκτάσεις των οποίων αυξάνουν την επιφάνεια σύνδεσης μεταξύ των κυττάρων αυτών και της δακρυϊκής στιβάδας με την οποία βρίσκονται σε επαφή. Οι συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων είναι πολύ ισχυρές και δεν επιτρέπουν τη διείσδυση των δακρύων. Τα κύτταρα αυτά γηράσκουν και αποπίπτουν και

αντικαθίστανται από νεότερα που προέρχονται από την μεσαία στιβάδα του επιθηλίου. Η στιβάδα αυτή αποτελείται από 2-3 στίχους κυπελλοειδών κυττάρων (wing cells), τα οποία ενώνονται με τα υποκείμενα βασικά κύτταρα με δεσμοσώματα και μεταξύ τους με δεσμοσωμάτια και ασθενείς συνδέσεις (gap junctions). Η βασική στιβάδα του επιθηλίου αποτελείται από 1 στίχο κυλινδρικών κυττάρων με ωοειδή πυρήνα μετατοπισμένο προς την επιφάνειά τους, κάθετο με αυτήν και με αυξημένες μιτώσεις. Τα κύτταρα αυτά επικάθηνται σε βασική μεμβράνη που εκκρίνεται από αυτά τα ίδια. Η σύνδεση κυττάρων με τη βασική μεμβράνη και τους υποκείμενους ιστούς γίνεται με ημιδεσμοσώματα και χαλαρές συνδέσεις. Χάρη σε αυτήν την σύνδεση αποτρέπεται η αποκόλληση του επιθηλίου, ενώ σε βλάβη της βασικής στιβάδας μπορεί να προκύψουν διαταραχές στην ανάπτυξη του επιθηλίου. Η βασική μεμβράνη αποτελείται από κολλαγόνο τύπου IV και πάχους $0,05\mu\text{m}^2$. Η λεία επιφάνεια του κερατοειδούς εξαρτάται από την αντικατάσταση των επιφανειακών κυττάρων, τα οποία συνεχώς αποπίπτουν και απάγονται με το στρώμα των δακρύων. Τα βασικά κύτταρα γίνονται ενδιάμεσα και τα ενδιάμεσα επιφανειακά. Πηγή για δημιουργία βασικών κυττάρων αποτελούν βλαστικά κύτταρα (stem cells) τα οποία βρίσκονται σε μία ζώνη εύρους 0,5-1mm γύρω – γύρω στην περιφέρεια του κερατοειδή. Ο χρόνος για την πλήρη αναγέννηση του επιθηλίου του κερατοειδούς είναι περίπου 7 ημέρες, πολύ μικρότερος από ότι σε άλλους επιθηλιακούς ιστούς. Στην περίπτωση, όμως, που έχει θιγεί η βασική μεμβράνη με τα ημιδεσμοσωμάτια, η πλήρης αποκατάσταση μπορεί να διαρκέσει ακόμα και μήνες⁹⁰. Το επιθήλιο παίρνει το απαραίτητο σε αυτό οξυγόνο κυρίως από τα τριχοειδή του κερατοειδούς ή από το διαλυμένο στην προκεράτια δακρυϊκή στιβάδα οξυγόνο.

Η μεμβράνη του Bowman

Η μεμβράνη του Bowman σχηματίζει το πρόσθιο όριο του στρώματος του κερατοειδούς, το οποίο έχει πάχος 8-14 μm και αποτελείται από τυχαία προσανατολισμένα ινίδια κολλαγόνου τύπου I που περιβάλλονται και υποστηρίζονται από ένα στρώμα

πρωτεογλυκανών. Αποτελεί μία σκληρή ακυτταρική στιβάδα μεταξύ του επιθηλίου και του στρώματος, η οποία εάν καταστραφεί δεν μπορεί να αναγεννηθεί⁹⁰. Παρέχει στήριξη στα επιθηλιακά κύτταρα και δρα ως φραγμός για το υποκείμενο στρώμα. Μετά από βλάβη δεν αποκαθίσταται και επουλώνεται με ινώδη ιστό, σχηματίζοντας ουλή. Περιέχει λεπτά ανοίγματα για το πέρασμα των νεύρων του κερατοειδούς στο επιθήλιο⁹².

Το στρώμα ή θεμέλια ουσία του κερατοειδούς

Το μεγαλύτερο μέρος του κερατοειδούς είναι το στρώμα, το οποίο είναι ένας πυκνά διασυνδεδεμένος διαφανής συνδετικός ιστός και έχει πάχος περίπου 450μm, περίπου δηλαδή το 90% του συνολικού πάχους του κερατοειδούς⁹³. Δομείται από διάμεση ουσία και κύτταρα. Η διάμεση ουσία αποτελείται από πετάλια ινιδίων κολλαγόνου. Η περιεκτικότητα του στρώματος σε κολλαγόνο είναι περίπου 71%. Οι κολλαγόνες ίνες, οι οποίες είναι κατά κύριο λόγο τύπου I, παρέχουν μεγάλη αντοχή στον κερατοειδή, σχηματίζουν λοξά προσανατολισμένα πετάλια στο πρόσθιο 1/3 του στρώματος και παράλληλα προσανατολισμένα πετάλια στα οπίσθια 2/3. Τα ινίδια αυτά είναι ομοιόμορφα σε μέγεθος και η διάταξή τους είναι τέτοια, ώστε να παρεμποδίζεται η διάχυση του φωτός⁹⁴. Υπάρχουν κάποιες ελαστικές ίνες, ιδίως στα βαθύτερα στρώματα, ενώ μεταξύ των πεταλίων βρίσκονται δύο τύποι κυττάρων, τα κερατοκύτταρα και τα μεταναστευτικά κύτταρα, τα οποία είναι άμορφα λεμφοκύτταρα. Τα κερατοκύτταρα βρίσκονται διασπαρμένα ανάμεσα στα πετάλια του στρώματος, σε μεγαλύτερη πυκνότητα στο πρόσθιο στρώμα, ενώ αποτελούν διαφοροποιημένους μεσεγχυματικούς ινοβλάστες που είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή των μακρομορίων της εξωκυττάριας ουσίας και ενζύμων⁹⁵. Η διάμεση στηρικτική ουσία του στρώματος περιέχει πρωτεογλυκάνες (γλυκοπρωτεΐνες) και γλυκοζαμινογλυκάνες, οι οποίες συμβάλλουν στη ρύθμιση της ενυδάτωσης και των δομικών ιδιοτήτων του κερατοειδούς, καθώς και τη διατήρηση της διαφάνειας του κερατοειδούς.

Η προ-Δεσκεμέτειος μεμβράνη

Πρόσφατα περιγράφηκε η προ-Δεσκεμέτειος μεμβράνη (pre-Descemet) ή στιβάδα του Dua (Dua's layer), η οποία είναι μία ακυτταρική στιβάδα αποτελούμενη κυρίως από κολλαγόνα ινίδια τύπου 1, πάχους περίπου 10,15μm και βρίσκεται ανάμεσα στο στρώμα και τη δεσκεμέτειο μεμβράνη του κερατοειδούς⁸⁸. Ωστόσο, η ύπαρξή της ως ξεχωριστής ανατομικής οντότητας αμφισβητείται από άλλους ερευνητές, οι οποίοι υποστηρίζουν ότι αποτελεί το οπίσθιο τμήμα του στρώματος⁸⁹.

Η Δεσκεμέτειος μεμβράνη

Η Δεσκεμέτειος μεμβράνη (μεμβράνη του Descemet) αποτελεί μία παχιά βασική μεμβράνη η οποία βρίσκεται στο οπίσθιο όριο του στρώματος. Συντίθεται από το ενδοθήλιο του κερατοειδούς και αποτελείται από δύο στιβάδες. Η πρόσθια στιβάδα παραμένει σταθερού πάχους κατά τη διάρκεια της ζωής περίπου στα 3μm, ενώ η οπίσθια στιβάδα παρουσιάζει λεπτή κοκκώδη υφή που παχύνεται με την πρόοδο της ηλικίας, με ένα ρυθμό περίπου 1-2μm ανά δεκαετία. Έτσι, κατά τη γέννηση έχει πάχος περίπου 3μm, ενώ στην ενήλικη ζωή φτάνει τα 10μm. Η μεμβράνη αυτή συνδέεται με ημιδεσμοσώματα με το ενδοθήλιο, όχι όμως και με το στρώμα, γι' αυτό και μπορεί να διαχωριστεί χειρουργικά σχετικά εύκολα από αυτό. Αποτελείται από κολλαγόνα ινίδια τύπου IV και VIII και γλυκοπρωτεΐνες, ενώ παρουσιάζει ισχυρές ελαστικές ιδιότητες⁹⁶. Παρουσιάζει μεγάλη ανθεκτικότητα σε τραυματισμούς, στη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων και άλλες παθολογικές καταστάσεις. Στην περιφέρεια, κοντά στο σκληροκερατοειδές όριο, καταλήγει σε μία πάχυνση από κολλαγόνο συνδετικό ιστό που ονομάζεται γραμμή του Schwalbe.

Το ενδοθήλιο του κερατοειδούς

Το ενδοθήλιο του κερατοειδούς είναι από φυσιολογικής απόψεως η πιο σημαντική στιβάδα του κερατοειδούς. Μοιάζει με μωσαϊκό «δίκην κηρήθρας» και βρίσκεται σε επαφή με το υδατοειδές υγρό. Εμβρυολογικά, με την έναρξη του σχηματισμού του κερατοειδούς χιτώνα μεταναστεύουν κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας σχηματίζοντας μία μονή στιβάδα κυβοειδών κυττάρων. Τα κύτταρα αυτά αποπλατύνονται σταδιακά και δημιουργούνται στενές συνδέσεις ανάμεσά τους. Απαρτίζεται από περίπου 350.000-500.000 κύτταρα, ομοιόμορφα κατανεμημένα, στην πλειονότητά τους εξαγωνικού σχήματος, πάχους 4-6μm, εύρους περίπου 20μm και επιφάνειας περίπου 250μm².

Τα κυτταρικά όρια των ενδοθηλιακών κυττάρων συμπλέκονται και υπερκαλύπτονται δημιουργώντας μία πτυχωτή εμφάνιση, ενώ οι πυρήνες προκαλούν χαμηλά, επίπεδα εξογκώματα και πινοκυτταρικά κυστίδια σαν μικρά εντυπώματα. Στην περιφέρεια του κερατοειδούς τα ενδοθηλιακά κύτταρα γίνονται βαθμιαία πιο ανώμαλα, με περισσότερες πτυχές, καθώς τελικά συγχωνεύονται με το ενδοθήλιο από το διηθητικό ηθμό της γωνίας. Το φυσιολογικό ενδοθηλιακό κύτταρο είναι κυβοειδές σε εγκάρσια τομή, περιέχει ένα μεγάλο επιμήκη πυρήνα και διαθέτει τα χαρακτηριστικά οργανίδια των κυττάρων που σχετίζονται με ενεργό μεταφορά και πρωτεϊνική σύνθεση και έκκριση. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα περιέχουν πολλά μιτοχόνδρια και επομένως παρουσιάζουν υψηλό μεταβολισμό. Αποτελούν τα κύτταρα του κερατοειδούς με τη μεγαλύτερη μεταβολική ενεργότητα και οι αντλίες ιόντων που περιέχουν λειτουργούν συνεχώς⁹⁷.

Πολύ σημαντικός είναι ο ρόλος του ενδοθηλίου στη διατήρηση του στρώματος σε κατάσταση σχετικής αφυδάτωσης. Οι διακυτταρικές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του ενδοθηλίου δημιουργούν ένα σημαντικό φραγμό, ο οποίος περιορίζει την εισροή νερού και διαλυμένων ουσιών από το υδατοειδές υγρό στο υδρόφιλο στρώμα, το οποίο λόγω της σύνθεσής του από γλυκοζαμινογλυκάνες μπορεί να απορροφήσει μεγάλες ποσότητες υγρού^{98,99}. Το ενδοθήλιο όμως ρυθμίζει και την ενεργητική αφυδάτωση του κερατοειδούς

μέσω της ενεργητικής μεταφοράς ιόντων όπως το Na^+ από το στρώμα στο υδατοειδές υγρό. Το νάτριο μεταφέρεται στα κύτταρα της επιφάνειας μέσω διαύλων και εξωθείται στο διάμεσο χώρο μέσω μίας αντλίας. Η διαφορά ωσμωτικότητας που δημιουργείται ανάμεσα στο στρώμα και το ενδοθήλιο του κερατοειδούς απομακρύνει τα υγρά προς το υπερτονικό ενδοθήλιο⁹². Η καρβονική ανυδράση και η Na^+/K^+ -ATPάση που βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες του ενδοθηλίου είναι τα κύρια ένζυμα της αντλίας⁹¹.

Από πλευράς, λοιπόν, φυσιολογίας ο ενδοθηλιακός φραγμός θεωρείται ως μία ημιδιαπερατή μεμβράνη που διαθέτει μία ενεργό αντλία¹⁰⁰. Η δυναμική ισορροπία μεταξύ του φραγμού και της ενεργούς αντλίας ρυθμίζει την ενυδάτωση του κερατοειδούς, ώστε το ενδοθήλιο να διατηρεί την αναλογία του στρωματικού υγρού στο 78% και το μέσο πάχος του κερατοειδούς στα $520\mu\text{m} \pm 2 \mu\text{m}$, εξασφαλίζοντας έτσι τη διαφάνεια του κερατοειδούς. Προϋπόθεση είναι η παρουσία μίας άθικτης ενδοθηλιακής στιβάδας. Αν το ενδοθήλιο έχει υποστεί βλάβη ή έχει διασπαστεί, αναπτύσσεται οίδημα του κερατοειδούς.

Κύριοι παράγοντες, απαραίτητοι για τη θρέψη του κερατοειδούς είναι η γλυκόζη και το οξυγόνο, ενώ τα προϊόντα του μεταβολισμού που πρέπει να απομακρύνονται είναι κυρίως το γαλακτικό οξύ και το διοξείδιο του άνθρακα⁹¹. Το οξυγόνο είναι απαραίτητο για την υποστήριξη του μεταβολικού ρυθμού του επιθηλίου και του ενδοθηλίου, ο οποίος είναι αρκετά υψηλότερος σε σχέση με αυτόν του στρώματος. Σε περιπτώσεις υποξίας δημιουργείται οίδημα στον κερατοειδή εξαιτίας της μειωμένης δραστηριότητας, λόγω της ανεπαρκούς οξυγόνωσης του ενδοθηλίου, αλλά και λόγω της πτώσης του pH η οποία προκαλείται από την αύξηση της συγκέντρωσης γαλακτικού και ανθρακικού οξέος. Στις καταστάσεις αυτές οι αγγειακές αγκύλες του σκληροκερατοειδούς ορίου εμφανίζονται διευρυμένες και συμφορημένες, ενώ υπάρχει τάση για νεοαγγείωση¹⁰¹.

Το ενδοθήλιο του κερατοειδούς έχει περιορισμένη ικανότητα να διαιρείται και να αντικαθιστά τα γερασμένα ή τα τραυματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα κυβοειδή κύτταρα του ενδοθηλίου πρακτικά δεν ανανεώνονται ή ανανεώνονται σε πολύ μικρό βαθμό αφού δεν

έχουν την δυνατότητα αναπαραγωγής *in vivo*. Έτσι, ενώ η πυκνότητα των κυττάρων του ενδοθηλίου του κερατοειδούς σε βρέφη ηλικίας 2 μηνών έχει αναφερθεί να φτάνει έως και τα 5.624 κύτταρα/mm², με μέσο όρο τα 4.252 κύτταρα/mm² κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της ζωής, στους ενήλικες η πυκνότητα είναι περίπου 2.500-3.000 κύτταρα/mm². Ο ταχύς ρυθμός με τον οποίο μειώνεται η πυκνότητα των κυττάρων του κερατοειδούς επιβραδύνεται σε μείωση κατά περίπου 0,6% ετησίως κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής σε έναν φυσιολογικό κερατοειδή χιτώνα¹⁰².

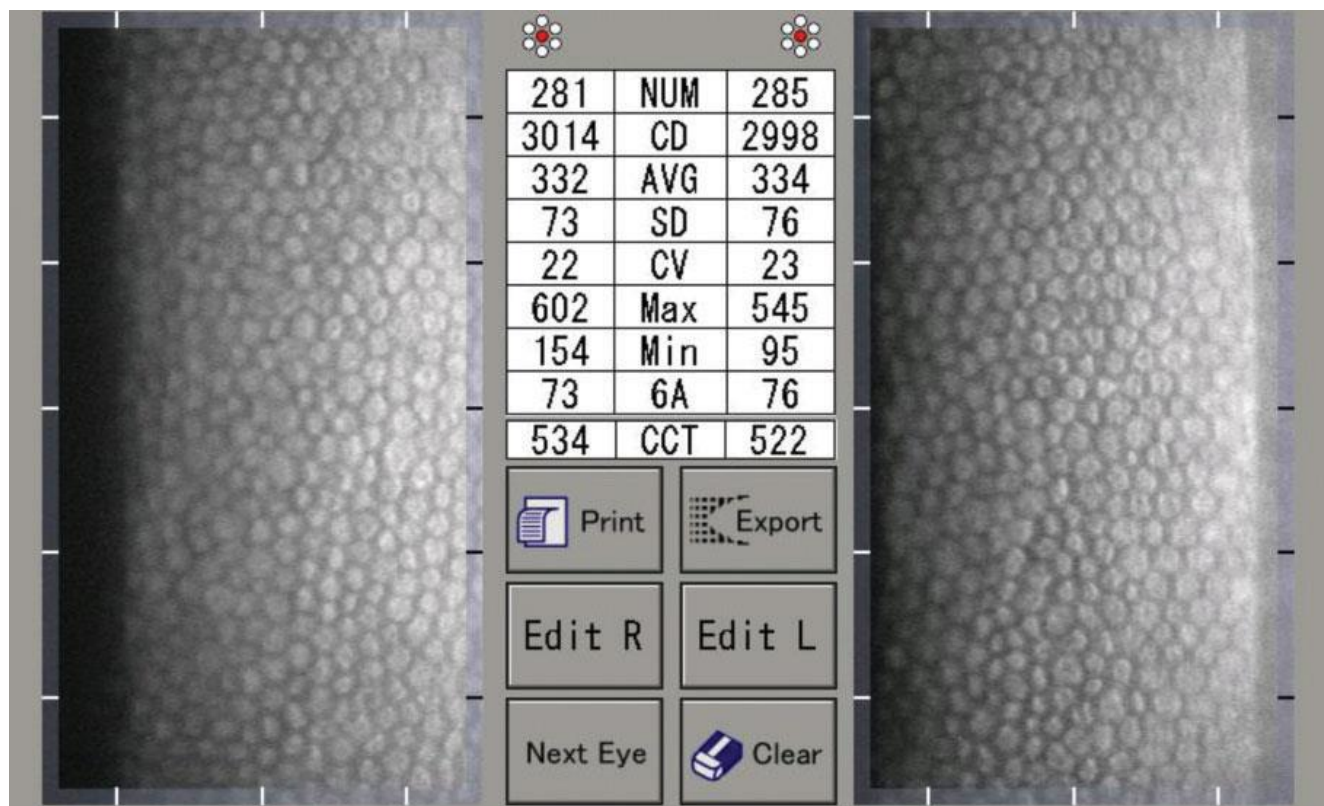
Παρά την απώλεια του αριθμού των ενδοθηλιακών κυττάρων, διατηρείται το φυσιολογικό πάχος και η διαφάνεια του κερατοειδούς, έως ότου η πυκνότητα των κυττάρων μειωθεί σε μερικές εκατοντάδες κύτταρα/mm², οπότε και μπορεί να παρατηρηθεί απώλεια της ισορροπίας διάχυσης στον κερατοειδή¹⁰³. Αυτό συμβαίνει διότι το ενδοθήλιο έχει μία εξαιρετική ικανότητα να μεγεθύνει, να ξαναοργανώνει και να μεταναστεύει τα κύτταρά του ώστε να διατηρείται σφιχτή παράθεση γειτονικών κυττάρων και μία συνεχή μονοστιβάδα που ρυθμίζει την είσοδο του υδατοειδούς υγρού μέσα στο στρώμα^{104,105}. Προκειμένου να καλυφθεί η απώλεια κυττάρων σε περίπτωση βλάβης τα ενδοθηλιακά κύτταρα είτε μεταναστεύουν είτε αυξάνονται σε μέγεθος. Τα κύτταρα που περιβάλλουν ένα έλλειμμα μεγεθύνονται και απλώνουν για να το γεμίσουν και να αποκαταστήσουν την ενδοθηλιακή στιβάδα, μιας και η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων στην περιφέρεια είναι υψηλότερη από ότι στο κέντρο. Τα κύτταρα αυτά που σε πρώτη φάση καλύπτουν τη βλάβη δεν έχουν πλήρως φυσιολογική λειτουργία. Ως αποτέλεσμα, το μέσο κυτταρικό μέγεθος γίνεται μεγαλύτερο σε περιοχές τραύματος. Έτσι, άλλα κύτταρα μεγαλώνουν σε απάντηση στην ηλικία ή σε ασθένεια, ενώ άλλα παραμένουν στο ίδιο μέγεθος και σταδιακά η αρχική ομοιογένεια του πληθυσμού γίνεται ετερογένεια¹⁰⁶.

Τα κύτταρα που έχουν τη μεγαλύτερη επιφάνεια σε σχέση με την περίμετρό τους είναι αυτά με το εξαγωνικό σχήμα και αποτελούν ένδειξη της ομαλής κατανομής της επιφανειακής τάσης των κυττάρων. Η ιδανική στιβάδα κερατοειδικού ενδοθηλίου αποτελείται κατά 100% από κύτταρα εξαγωνικού σχήματος, παρόλα αυτά τα εξαγωνικά κύτταρα ενός φυσιολογικού

κερατοειδούς αναμένεται να είναι το 60-70% του συνολικού αριθμού των κυττάρων. Το φυσιολογικό ενδοθήλιο απαρτίζεται, επίσης, από κύτταρα διαφορετικού μεγέθους. Έτσι, τα ενδοθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν δύο σημαντικά στοιχεία, τον πλειομορφισμό, δηλαδή την ποικιλία στο σχήμα τους και τον πολυμεγαθισμό, δηλαδή την ικανότητα να αυξάνονται σε μέγεθος. Έτσι, καθώς ο αριθμός των ενδοθηλιακών κυττάρων ελαττώνεται με την ηλικία, τη φλεγμονή, τον τραυματισμό ή λόγω παθήσεων όπως η δυστροφία του Fuchs, τα εναπομείναντα κύτταρα «απλώνουν» ώστε να καλύψουν το κενό που προκύπτει από την καταστροφή των κυττάρων, αυξάνουν σε μέγεθος και χάνουν το εξαγωνικό τους σχήμα^{102,107}. Ο πλειομορφισμός εκφράζει τη διακύμανση των ενδοθηλιακών κυττάρων ως προς τον αριθμό των πλευρών και το σχήμα τους¹⁰⁸. Καθώς η τυπική απόκλιση (Standard Deviation) του μέσου όρου του μεγέθους των κυττάρων αυξάνεται, η ακρίβεια της μέτρησης του αριθμού των κυττάρων ελαττώνεται. Κατά συνέπεια, η αύξηση του πολυμεγαθισμού συνεπάγεται και ελάττωση της ακρίβειας της μέτρησης του μέσου μεγέθους των κυττάρων. Ο πολυμεγαθισμός προσδιορίζεται από την τιμή “coefficient of variation (CV)” και είναι ο λόγος της τυπικής απόκλισης του μεγέθους των κυττάρων προς το μέσο όρο του μεγέθους τους ($CV = SD / \text{average cell area}$)¹⁰⁹. Οι φυσιολογική τιμή του CV ενός υγιούς κερατοειδούς σε έναν νεαρό ενήλικα αναμένεται να είναι γύρω στο 25% ¹¹⁰ (εικόνα 1).

Ο πολυμεγαθισμός και ο πλειομορφισμός, λοιπόν, αυξάνεται φυσιολογικά με την ηλικία¹⁰⁷, μετά από τραύματα του οφθαλμού ή χρήση φακών επαφής, καθώς και στις ενδοθηλιοπάθειες. Η μακροχρόνια χρήση φακών επαφής μπορεί να προκαλέσει πολυμεγαθισμό, συνήθως όμως χωρίς συνοδό ελάττωση της πυκνότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η ποιοτική αυτή μεταβολή του ενδοθηλίου φαίνεται να προκαλείται λόγω υποξίας και μπορεί να σχετίζεται με ελάττωση του pH του στρώματος, γεγονός που επίσης επηρεάζει τον κυτταρικό μεταβολισμό¹¹¹. Διαφοροποιήσεις, όμως, της μορφολογίας του κερατοειδικού ενδοθηλίου έχουν παρατηρηθεί και σε ποικίλες συστηματικές νόσους όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης¹¹², η ουρική αρθρίτιδα¹¹³, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια¹¹⁴, όπως επίσης και σε χρόνιες αναπνευστικές νόσους^{115,116} όπως η χρόνια αναπνευστική

πνευμονοπάθεια, το βρογχικό άσθμα, ο καρκίνος του πνεύμονα και η διάμεση πνευμονική ίνωση.



Εικόνα 1. Εικόνα κατοπτρικού μικροσκοπίου του κερατοειδικού ενδοθηλίου του δεξιού (R) και αριστερού (L) οφθαλμού ενός υγιούς ενήλικα ηλικίας 30 ετών. Παρατηρούμε τα ομοιόμορφα, εξαγωνικά κύτταρα, την υψηλή τιμή της πυκνότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων (ECD: 3014 κύτταρα/mm², 2998 κύτταρα/mm² σε δεξιό και αριστερό οφθαλμό αντίστοιχα), τη χαμηλή τιμή του συντελεστή μεταβλητότητας του μεγέθους των κυττάρων (CV: 22%, 23% σε δεξιό και αριστερό οφθαλμό αντίστοιχα) και την υψηλή τιμή του ποσοστού των εξαγωνικών κυττάρων (Hex: 73%, 76% αντίστοιχα).

Η αγγείωση του κερατοειδούς χιτώνα

Ο κερατοειδής χιτώνας είναι μία ανάγγειος δομή, ωστόσο στην περιφερική του μοίρα διεισδύουν τριχοειδείς αγκύλες ανάμεσα στο επιθήλιο και στο στρώμα, οι οποίες προέρχονται από τις πρόσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες. Οι αγκύλες αυτές των τριχοειδών συνενώνονται σχηματίζοντας το επιχείλιο αγγειακό δίκτυο, το οποίο παρέχει θρεπτικά υλικά και καταλήγει στα λεμφαγγεία του επιπεφυκότα.

Εκτός, όμως, από τα τριχοειδή του σκληροκερατοειδικού ορίου τα οποία παρέχουν θρέψη κυρίως τις περιφερικές μοίρες του κερατοειδούς, σημαντικό ρόλο παίζει και η διάχυση θρεπτικών συστατικών από το υδατοειδές υγρό, καθώς και από τη στιβάδα των δακρύων⁹⁹.

Η νεύρωση του κερατοειδούς χιτώνα

Ο κερατοειδής διαθέτει πλούσια αισθητική νεύρωση από το οφθαλμικό νεύρο, το οποίο είναι ο πρώτος κλάδος του τριδύμου, διαμέσου των μακρών και των βραχέων ακτινοειδών νεύρων. Προς την σκληροκερατοειδή στεφάνη γίνονται εγκάρσιες αναστομώσεις που σχηματίζουν τελικά το κυκλοτερές περικεράτριο πλέγμα. Τα νεύρα εισέρχονται στο στρώμα περίπου στο μέσο τρίτο του πάχους του κερατοειδούς και διατρέχουν προς τα εμπρός και κεντρικά δίνοντας κλάδους που νευρώνουν το πρόσθιο και μέσο στρώμα, αφού χάσουν πρώτα το έλυτρο μυελίνης τους. Ανάμεσα από τη μεμβράνη του Bowman και το πρόσθιο στρώμα σχηματίζεται το υποεπιθηλιακό νευρικό πλέγμα. Στη συνέχεια της πορείας τους τα νεύρα διαπερνούν τη μεμβράνη του Bowman και σχηματίζουν το υποβασικό νευρικό πλέγμα παρέχοντας νεύρωση στη βασική στιβάδα του επιθηλίου, ενώ συνεχίζουν την πορεία τους στο επιθήλιο και απολήγουν ανάμεσα στα επιφανειακά

επιθηλιακά κύτταρα. Η μεμβράνη του Descemet και η στιβάδα του ενδοθηλίου δεν έχουν νεύρωση. Απώλεια της αισθητικότητας του κερατοειδούς χιτώνα οδηγεί σε διαταραχές της μεταβολικής λειτουργίας των επιθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα την απόπτωση των κυττάρων⁹⁹.

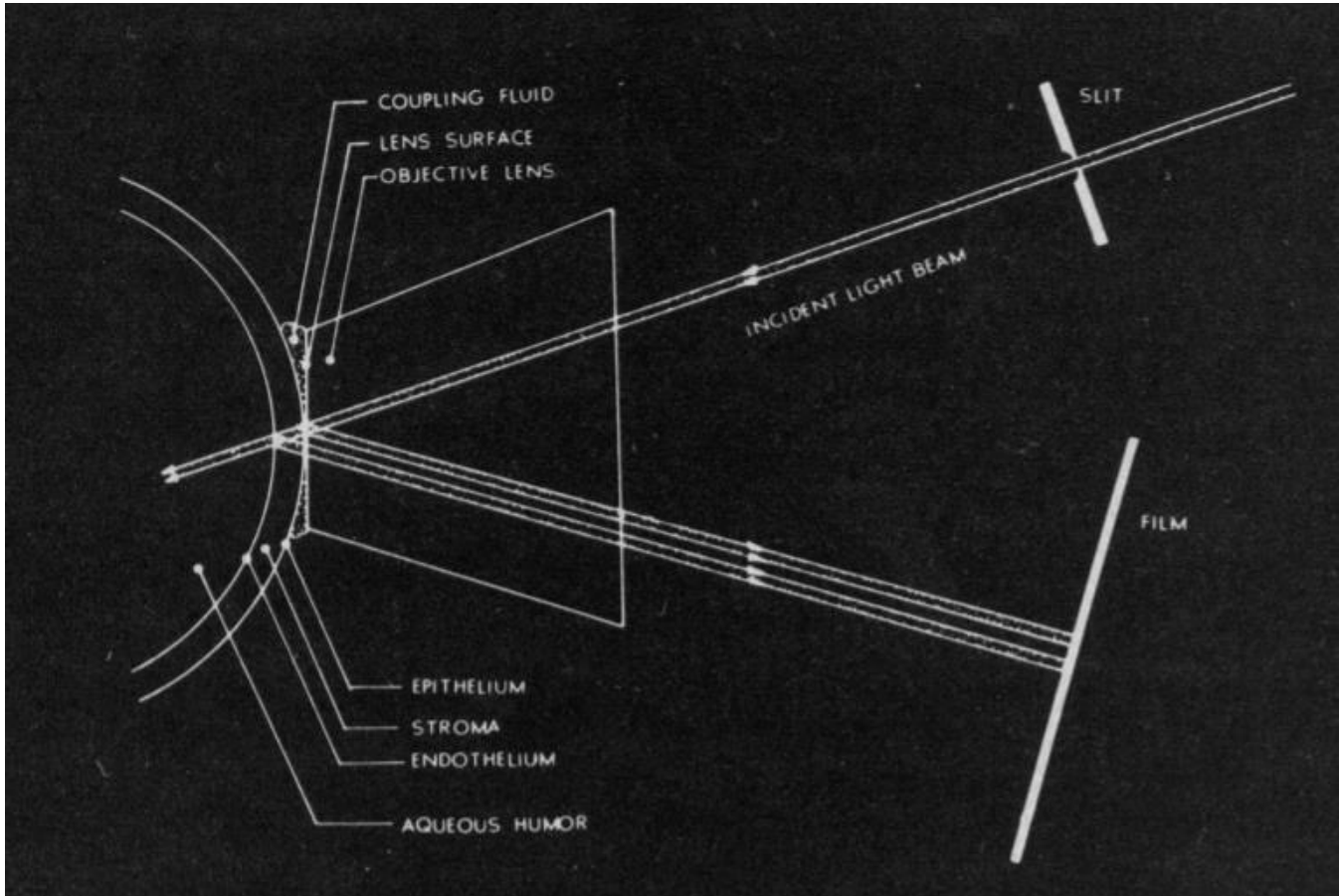
Ενδοθηλιοσκόπηση

Το ενδοθηλιοσκόπιο (corneal specular microscope) είναι ένα μικροσκόπιο ανακλώμενου φωτός, το οποίο χρησιμοποιείται για να καταγραφεί η εικόνα του κερατοειδικού ενδοθηλίου. Το μικροσκόπιο αυτό προβάλλει φως προς τον κερατοειδή, το μεγαλύτερο ποσοστό του οποίου μεταδίδεται προς το υδατοειδές υγρό. Καθώς η φωτεινή δέσμη του κατοπτρικού μικροσκοπίου περνάει μέσα από τον κερατοειδή, συναντάει μία σειρά από ενδοεπιφάνειες μεταξύ οπτικά διαφορετικών περιοχών. Σε κάθε μία από αυτές τις επιφάνειες κάποιο φως ανακλάται πίσω προς το μικροσκόπιο και κάποιο μεταδίδεται βαθύτερα μέσα στον κερατοειδή. Από το φως που προσκρούει στην οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς, το μεγαλύτερο μέρος μεταδίδεται προς το υδατοειδές υγρό. Επειδή, όμως, ο δείκτης διάθλασης των ενδοθηλιακών κυττάρων (δ.δ 1,376) είναι διαφορετικός από το δείκτη διάθλασης του υδατοειδούς υγρού (δ.δ. 1,336), κάποιο από το φως ανακλάται πίσω στον κερατοειδή. Αυτό είναι το 0,022% του φωτός που προβάλλεται και όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά του δείκτη διάθλασης ανάμεσα σε δύο περιοχές, τόσο μεγαλύτερο είναι και το ποσό και η ένταση του ανακλώμενου φωτός. Ενδοκερατοειδικές οπτικές επιφάνειες όπως είναι η επιφάνεια μεταξύ επιθηλίου και στιβάδας του Bowman ή μεταξύ στρώματος και μεμβράνης του Descemet, επίσης ανακλούν φως αλλά το ποσοστό του ανακλώμενου φωτός δεν μπορεί να μετρηθεί γιατί ο δείκτης διάθλασης των διαφορετικών αυτών στιβάδων του κερατοειδούς δεν έχει ποτέ υπολογιστεί. Αναμφίβολα όμως οι τιμές των μετρήσεων αυτών είναι πολύ μικρές και οι ενδοκερατοειδικές ανακλάσεις αγνοούνται¹¹⁷.

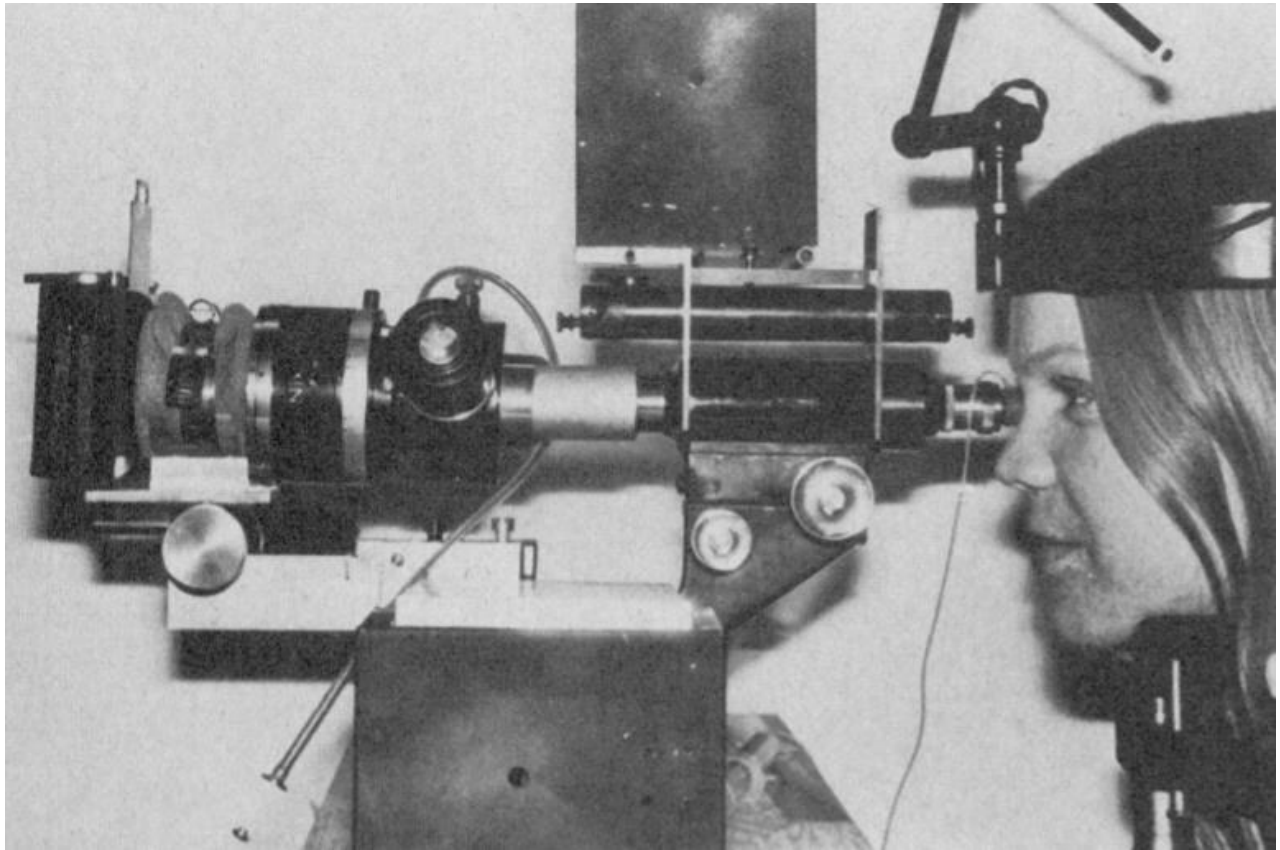
Σε φυσιολογικούς οφθαλμούς, όλο το ποσό του ανακλώμενου φωτός, ανακλάται κατοπτρικά διότι η γωνία πρόσπτωσης είναι ίση με τη γωνία ανάκλασης του φωτός. Μόνο ένα αμελητέο ποσοστό του ανακλώμενου φωτός ανακλάται προς άλλη κατεύθυνση. Στη συνέχεια, το κατοπτρικά ανακλώμενο φως συλλέγεται από τον αντικειμενικό φακό του μικροσκοπίου και έτσι σχηματίζεται η εικόνα του κερατοειδικού ενδοθηλίου, η εικόνα δηλαδή του επιπέδου εκείνου όπου είναι εστιασμένο το μηχάνημα¹¹⁷ (εικόνα 2).

Σε έναν παθολογικό κερατοειδή με ανώμαλη οπίσθια επιφάνεια ένα σημαντικό μέρος του φωτός που προσπίπτει διαχέεται αντί να ανακλάται, με αποτέλεσμα την ελάττωση της έντασης του κατοπτρικά ανακλώμενου φωτός. Παρόμοια, σε έναν οιδηματώδη ιστό, όπως μπορεί να συμβεί με το στρώμα του κερατοειδούς, ελαττώνεται η ένταση του ανακλώμενου φωτός διότι αυξάνει η ένταση του διαχεόμενου φωτός.

Όλα τα σύγχρονα ενδοθηλιοσκόπια βασίζονται στο εργαστηριακό κατοπτρικό μικροσκόπιο που σχεδίασε ο Maurice το 1968¹¹⁸, το οποίο παρείχε μεγάλη μεγέθυνση της εικόνας του φωτός που ανακλώνταν από το κερατοειδικό ενδοθήλιο εξορυγμένων ματιών κουνελιών. Οι Hoefle και συνεργάτες¹¹⁹ έδειξαν, στη συνέχεια, τη χρησιμότητα του εργαλείου που είχε σχεδιάσει ο Maurice εκτιμώντας το κερατοειδικό ενδοθήλιο εξορυγμένων, άθικτων, ανθρώπινων ματιών όταν αυτά προορίζονταν ως δότες για ολικού πάχους κερατοπλαστική. Οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι το μηχάνημα μπορούσε να προσδιορίσει το πάχος του κερατοειδούς μετρώντας την απόσταση που διασχίζει το φως και προσλαμβάνεται από τον αντικειμενικό φακό του μικροσκοπίου μετά από διαδοχικές εστιάσεις στην πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του κερατοειδούς. Μετά από κατάλληλες τροποποιήσεις, το 1975 παρουσιάστηκε το πρώτο ενδοθηλιοσκόπιο κατάλληλο για in vivo κλινική χρήση¹²⁰ (εικόνα 3), απ' όπου ξεκίνησε η τεχνική της κλινικής ενδοθηλιοσκόπησης όπως είναι σήμερα γνωστή.



***Εικόνα 2.** Αρχή λειτουργίας κατοπτρικού μικροσκοπίου επαφής, όπου διακρίνεται η ακτίνα πρόσπτωσης και η ακτίνα ανάκλασης του φωτός, αφού διαπεράσει από έναν αντικειμενικό φακό που εφάπτεται του κερατοειδούς. Το μεγαλύτερο ποσοστό του φωτός διαπερνά τον κερατοειδή προς το υδατοειδές υγρό του οφθαλμού¹¹⁷.*



***Εικόνα 3.** Το πρώτο ενδοθηλιοσκόπιο για *in vivo* κλινική χρήση, το οποίο διαθέτε αντικειμενικό φακό ο οποίος εφάπτονταν πάνω στο επιθήλιο του κερατοειδούς του ασθενούς¹²⁰. Το ενδοθηλιοσκόπιο αυτό ήταν τροποποίηση του πρώτου κατοπτρικού μικροσκοπίου που παρουσιάστηκε από τον Maurice.*

Τα ενδοθηλιοσκόπια μπορεί είτε να εφάπτονται στον κερατοειδή του ασθενούς είτε όχι. Στην πρώτη περίπτωση, η χρησιμοποίηση ενός φακού επαφής, ο οποίος επιπεδώνει την επιφάνεια του κερατοειδούς είναι απαραίτητη. Αυτό προϋποθέτει την ενστάλλαξη αναισθητικού κολλυρίου, τη χρησιμοποίηση οφθαλμικής γέλης ως επιφάνεια επαφής μεταξύ του φακού και του κερατοειδικού επιθηλίου και ο οφθαλμός ακινητοποιείται. Τα

μικροσκόπια που δεν προϋποθέτουν τη χρησιμοποίηση φακού επαφής χρησιμοποιούν τεχνολογία αυτόματης εστίασης¹⁰⁹ και είναι αυτά που χρησιμοποιούνται ευρέως στη σύγχρονη εποχή.

Για να περιγραφεί με ακρίβεια η φυσιολογική γήρανση ή η απάντηση του ενδοθηλίου σε ασθένεια ή τραύμα, πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν μας τρεις μεταβλητές, οι οποίες καταγράφονται με τη βοήθεια της ενδοθηλιοσκόπησης. Αυτές είναι: α) το μέγεθος του ενδοθηλιακού κυττάρου, με τον όρο της κυτταρικής πυκνότητας ανά 1 mm² (ECD: Endothelial Cell Density), β) η έκταση του κυτταρικού μεγέθους, με τον όρο του συντελεστή μεταβλητότητας του μεγέθους των κυττάρων (CV: Coefficient of Variation) και γ) η ετερογένεια / ασυμμετρία του πληθυσμού των κυττάρων, με τον όρο του συντελεστή εξαγωνικότητας (% Hex), ο οποίος εκφράζει το ποσοστό των εξαγωνικών κυττάρων. Έτσι, με τη βοήθεια της ενδοθηλιοσκόπησης, μπορεί να καταγραφεί ο βαθμός της ενδοθηλιακής βλάβης σαν μία ελάττωση του αριθμού και της πυκνότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων, σαν μία αύξηση του μεγέθους του κάθε κυττάρου, σαν μία αύξηση της ανομοιομορφίας του μεγέθους των κυττάρων, καθώς και σαν ελάττωση του ποσοστού των εξαγωνικών κυττάρων¹⁰⁹.

Συνοψίζοντας, ο όρος πολυμεγαθισμός περιγράφει τη διακύμανση, και επομένως την ετερογένεια στο μέγεθος των κυττάρων, ενώ ο πλειομορφισμός την απόκλιση της μορφολογίας των κυττάρων από το βασικό εξαγωνικό σχήμα, και επομένως την ετερογένεια στο σχήμα των κυττάρων¹¹¹.

Βιβλιογραφία Γενικού Μέρους

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22(5): 667-89.
2. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *ProcAm Thorac Soc.* 2008;5(2):144-153.
3. Iber C, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL, USA, 2007.
4. American Academy of Sleep Medicine. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research, the report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999; 22(5): 667-689.
5. Young T, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328(17): 1230-5.
6. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(9): 1217-39.
7. Hiestand DM, et al. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: Results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. *Chest.* 2006; 130(3): 780-6.

8. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004; 291(16): 2013-6.
9. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154(2 Pt 1): 279-89.
10. Palmer LJ, Redline S. Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2003; 135(2-3): 187-205.
11. Redline S, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(3 Pt 1): 682-7.
12. Lin CC, Tsan KW, Chen PJ. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest*. 1992; 102(6): 1663-7.
13. Hernández-Gordillo D, et al. Sleep apnea in patients with acromegaly. Frequency, characterization and positive pressure titration. *Open Respir Med J*. 2012; 6: 28-33.
14. Rybezyński M, et al. Frequency of sleep apnea in adults with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2010; 105(12): 1836-41.
15. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)*. 2005; 99(6): 2440-50.
16. Sacchetti L, Mangiardi P. 2012. Obstructive Sleep Apnea: Causes, Treatment and Health Implications. 1st edition, Nova Science Publishers.
17. Janfaza P, et al. Surgical Anatomy of the Head and Neck. 1st edition, Harvard University Press.
18. Karakoc O, et al. The upper airway evaluation of habitual snorers and obstructive sleep apnea patients. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2012; 74(3): 136-40.

19. Kuna S, Remmers JE. Anatomy and Physiology of Upper airway Obstruction (2000). In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. WB Saunders.
20. Hudgel DW. The role of upper airway anatomy and physiology in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med.* 1992; 13(3): 383-98.
21. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142(2): 295-300.
22. Fogel RB, et al. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol.* 2005; 564(Pt 2): 549-62.
23. Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis. *Clin Chest Med.* 2010; 31(2): 179-86.
24. Lopez-Jimenez F, et al. Obstructive sleep apnea: Implications for cardiac and vascular disease. *Chest.* 2008; 133: 793-804.
25. Shivalkar B, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(7): 1433-9.
26. Garpestad E, et al. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol (1985).* 1992; 73(5): 1743-8.
27. Alonso-Fernández, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest.* 2005; 127(1): 15-22.

28. Hayakawa T, et al. Changes in cerebral oxygenation and hemodynamics during obstructive sleep apneas. *Chest*. 1996; 109(4): 916-21.
29. Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168(6): 645-58.
30. Tangel DJ, et al. Influences of NREM sleep on the activity of tonic vs inspiratory phasic muscles in normal men. *J Appl Physiol (1985)*. 1992; 73(3): 1058-66.
31. Rechtschaffen A, Kales A (eds). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects, NIH no 204. National Institutes of Health, 1968.
32. Bixler EO, Jacoby JA, Soldatos CR. The sleep laboratory assessment of normal sleep and sleep disorders. In: *Sleep Disorders for Clinical Psychiatrists*, Berlin RM and Soldatos CR (eds) (Psychiatric Medicine) New York: SP Medical and Scientific Books, 1987.
33. Colten HR, Altevogt BM. (2006). *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. Washington (DC): National Academies Press (US).
34. Baker TL. Introduction of sleep and sleep disorders. *Med Clin. North Am*. 1985; 69(6): 1123-52.
35. Townsend RE, Prinz PN, Obrist WD. Human cerebral blood flow during sleep and waking. *J Appl Physiol*. 1973; 35(5): 620-5.
36. Gelir E, et al. The relationship between CPAP usage and corneal thickness. *PLoS One* 2014; 9(1): e87274.

37. Maurice DM. The Von Sallmann Lecture 1996: an ophthalmological explanation of REM sleep. *Exp Eye Res.* 1998; 66(2): 139-45.
38. Findley LJ, et al. Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;87(4):432-6.
39. Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8(2): 199-207.
40. Young T, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162(8): 893-900.
41. Peppard PE, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000; 284(23): 3015-21.
42. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev.* 2003; 7(5): 377-89.
43. Okubo M, et al. Morphologic analyses of mandible and upper airway soft tissue by MRI of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep.* 2006; 29(7): 909-15.
44. Redline S, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151(3 Pt 1): 682-7.
45. Kushida C. 2007. Obstructive Sleep Apnea: Pathophysiology, Comorbidities and Consequences. 1st edition, CRC Press.
46. Mold JW, Goodrich S, Orr W. Associations between subjective night sweats and sleep study findings. *J Am Board Fam Med.* 2008; 21(2): 96-100.

47. Kramer NR, Bonitati AE, Millman RP. Enuresis and obstructive sleep apnea in adults. *Chest*. 1998; 114(2): 634-7.
48. Shepherd K, et al. Mechanisms of nocturnal gastroesophageal reflux events in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2011; 15(3): 561-70.
49. Koutsourelakis I, et al. Determinants of subjective sleepiness in suspected obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2008; 17(4): 437-43.
50. Dostalova S, et al. Sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea - daytime course and impact of nocturnal respiratory events. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012; 33(7): 684-8.
51. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012; 141(6): 1601-10.
52. Ejaz SM, et al. Obstructive sleep apnea and depression: a review. *Innov Clin Neurosci*. 2011; 8(8): 17-25.
53. Margel D, et al. Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction. *Urology*. 2004; 63(3): 545-9.
54. Sheu JJ, Wu CS, Lin HC. Association between obstructive sleep apnea and sudden sensorineural hearing loss: a population-based case-control study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 138(1): 55-9.
55. Hirshkowitz M. The clinical consequences of obstructive sleep apnea and associated excessive sleepiness. *J Fam Pract*. 2008; 57(8 Suppl): S9-16.
56. Αλχανάτης Μάνος. (1998): Διαταραχές Αναπνοής στον Ύπνο: Από τη θεωρία στην κλινική πράξη. Αθήνα. Εκδόσεις Πασχαλίδη.

57. Vgontzas A. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem.* 2008; 114(4): 211-23.
58. Orr WC, Males JL, Imes NK. Myxedema and obstructive sleep apnea. *Am J Med.* 1981; 70(5): 1061-6.
59. Yaggi HK, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005; 353(19): 2034-41.
60. Buratti L, et al. Vascular impairment in Alzheimer's disease: the role of obstructive sleep apnea. *J Alzheimers Dis.* 2014; 38(2): 445-53.
61. Cochen De Cock V, et al. Supine sleep and obstructive sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2015; 16(12): 1497-501.
62. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest.* 1988; 94(6): 1200-4.
63. Αμφιλοχίου Αναστασία. (2003): Πολυπνογραφία. Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.
64. Sánchez AI, et al. CPAP and behavioral therapies in patients with obstructive sleep apnea: effects on daytime sleepiness, mood, and cognitive function. *Sleep Med Rev.* 2009 Jun; 13(3): 223-33.
65. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest.* 2007; 132(3): 1057-72.
66. Sullivan CE, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981; 1(8225): 862-5.

67. Kushida CA, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006; 29(3): 375-80.
68. Kushida CA. Practice parameter for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005; 28(4): 499-521.
69. Shneerson JM. Obstructive sleep apnoeas and snoring. In *Handbook of Sleep Medicine*. Ed. Shneerson JM, Blackwell Science Ltd. 2000. pp 213-4.
70. Riley RW, Powell NB, Li KK, et al. Surgical therapy for obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2000: 913–928.
71. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Re Cardiol*. 2010; 7(12): 677-85.
72. Netland PA, et al. Histopathologic features of the floppy eyelid syndrome. Involvement of tarsal elastin. *Ophthalmology*. 1994; 101(1): 174-81.
73. Schlötzer-Schrehardt U, et al. The Pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology*. 2005; 112(4): 694-704.
74. McNab AA. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1997; 13(2): 98-114.
75. Mojon DS, et al. Eyelid, conjunctival and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology*. 1999; 106(6): 1182-5.

76. Culbertson WW, Tseng SC. Corneal disorders in floppy eyelid syndrome. *Cornea*. 1994; 13(1): 33-42.
77. Pellegrini M, et al. Obstructive Sleep Apnea and Keratoconus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Optom Vis Sci*. 2020; 97(1): 9-14.
78. Bilgin G. Normal-tension glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a prospective study. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14: 27.
79. Batisse J-L, et al. Sleep-related breathing disorders and normal or high-tension glaucoma: 35 patients with polysomnographic recordings. *J Fr Ophthalmol*. 2004; 27(6 Pt 1): 605-12.
80. McNab AA. The eye and sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2007; 11(4): 269-76.
81. Chrysostomou V, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13(1): 12-5.
82. Santos M, Hofmann RJ. Ocular manifestations of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(11): 1345-1348.
83. West SD, Turnbull C. Obstructive sleep apnoea. *Eye (Lond)*. 2018; 32(5): 889-903.
84. Konstantinidis L, Guex-Crosier Y. Hypertension and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016; 27(6): 514-521.
85. Lovatt M, et al. Regulation of Oxidative Stress in Corneal Endothelial Cells by Prdx6. *Antioxidants (Basel)*. 2018; 7(12). pii: E180.
86. Piatigorsky J. Enigma of the abundant water-soluble cytoplasmic proteins of the cornea: the “refraction” hypothesis. *Cornea*. 2001; 20(8): 853-8.

87. Knupp C, et al. The architecture of the cornea and structural basis of its transparency. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2009; 78: 25-49.
88. Dua HS, et al. Human corneal anatomy redefined. a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology.* 2013; 120(9): 1778-85.
89. McKee HD, et al. Re: Dua et al.: Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet layer (Dua's layer) (*Ophthalmology* 2013; 120: 1778-85). *Ophthalmology.* 2014; 121(5): e24-5.
90. Νικόλαος Τρ. Στάγκος. (2002): Κλινική Οφθαλμολογία. Θεσσαλονίκη. University Studio Press..
91. Fischbarg Jorge (Ed.) (2006): The biology of the eye. 4th ed. Elsevier. Amsterdam.
92. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2011; 37(3): 588-98.
93. Klyce RD, Beuerman RW. Structure and function of the cornea. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, et al., eds. The cornea. New York, Churchill Livingstone 1998, pp 3.
94. Leonard Levin, Siv Nilsson, James Ver Hoeve, Samuel Wu, Paul Kaufman, Albert Alm. 2011. Adler's Physiology of the Eye-11th edition. Mosby Elsevier.
95. Maurice DM. The structure and transparency of the cornea. *J Physiol.* 1957; 136(2): 263-86.
96. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100(12): 1942-7.

97. Srinivas SP. Dynamic regulation of barrier integrity of the corneal endothelium. *Optom Vis Sci.* 2010; 87(4): E239-254.
98. Rao GN, Lohman LE, Aquavella JV. Cell size-shape relationships in corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982; 22(2):271-4.
99. Snell RS, Lemp MA. (1998): *Clinical Anatomy of the Eye.* 2nd edition. Blackwell Science Ltd.
100. Stiemke MM, Edelhauser HF, Geroski DH. The developing corneal endothelium: correlation of morphology, hydration and Na/K ATPase pump site density. *Curr Eye Res.* 1991; 10(2): 145-56.
101. Beebe DC. Maintaining transparency: a review of the developmental physiology and pathophysiology of two avascular tissues. *Semin Cell Dev Biol.* 2008; 19(2): 125-33.
102. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997; 38(3): 779-82.
103. Fuchsluger TA, et al. Corneal endothelial cells are protected from apoptosis by gene therapy. *Hum Gene Ther.* 2011; 22(5): 549-58.
104. Van Horn DL, Hyndink RA. Endothelial wound repair in primate cornea. *Exp Eye Res.* 1975; 21(2): 113-24.
105. Honda H, et al. Cell movements in a living mammalian tissue: long-term observation of individual cells in wounded corneal endothelia of cats. *J Morphol.* 1982; 174(1): 25-39.

106. Hoffer KJ, Kraff MC. Normal endothelial cell count range. *Ophthalmology*. 1980; 87(9): 861-6.
107. Yee RW, et al. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res*. 1985; 4(6): 671-8.
108. Szalai E, et al. Evaluation of the corneal endothelium using noncontact and contact specular microscopy. *Cornea*. 2011; 30(5): 567-70.
109. McCarey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ. Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. *Cornea*. 2008; 27(1): 1-16.
110. Nishida T: Cornea. In: Krachmer J, ed. *Cornea Vol. 1 Fundamentals of cornea and external disease*. St. Louis: Mosby, 1997: 17-9.
111. Bourne WM. Corneal endothelium—past, present, and future. *Eye Contact Lens*. 2010; 36(5): 310-4.
112. Larsson LI, et al. Structure and function of the corneal endothelium in diabetes mellitus type I and type II. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114(1): 9-14.
113. Kösekahya P, et al. Corneal Endothelial Morphology and Thickness Changes in Patients with Gout. *Turk J Ophthalmol*. 2019; 49(4): 178-182.
114. Sati A, et al. Corneal Endothelial Alterations in Chronic Renal Failure. *Cornea*. 2016; 35(10): 1320-5.
115. Ishikawa A. Risk factors for reduced corneal endothelial cell density before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2002; 28(11): 1982-92.

116. Soler N, et al. Paraoxonase-1 is associated with corneal endothelial cell alterations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(8): 5852-8.
117. Laing RA, Sandstrom MM, Leibowitz HM. Clinical specular microscopy. I. Optical principles. *Arch Ophthalmol.* 1979; 97(9): 1714-9.
118. Maurice DM. Cellular membrane activity in the corneal endothelium of the intact eye. *Experientia.* 1968; 24(11): 1094-5.
119. Hoefle FB, Maurice DM, Sibley RC. Human corneal donor material. A method of examination before keratoplasty. *Arch Ophthalmol.* 1970; 84(6): 741-4.
120. Laing RA, Sandstrom MM, Leibowitz HM. In vivo photomicrography of the corneal endothelium. *Arch Ophthalmol.* 1975; 93(2): 143-5.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της Διδακτορικής Διατριβής

Το σύνδρομο «Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο» (ΣΑΑΥ) έχει συσχετιστεί με ποικίλες οφθαλμικές παθήσεις, οι οποίες οφείλονται κατά κύριο λόγο σε μηχανικά και αγγειακά αίτια που σχετίζονται με το σύνδρομο¹. Οι συχνότερα παρατηρούμενες οφθαλμικές παθήσεις περιλαμβάνουν το «floppy eyelid syndrome», την πρόσθια ισχαιμική οπτικοπάθεια μη ισχαιμικού τύπου, το οίδημα της οπτικής θηλής λόγω αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης², την κεντρική ορώδη αμφιβληστροειδοπάθεια, την απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς, το γλαύκωμα^{1,2}, τον κερατόκωνο³, καθώς και διαταραχές της οφθαλμικής επιφάνειας⁴.

Πρόσφατες μελέτες έχουν καταγράψει ελάττωση του πάχους της στιβάδας των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς (RNFL) σε άτομα με ΣΑΑΥ⁵⁻¹⁶, όπως επίσης και συσχέτιση της βαρύτητας του συνδρόμου με το πάχος της στιβάδας των γαγγλιακών κυττάρων^{15,17,18}. Λίγοι ερευνητές έχουν μελετήσει την επίδραση του συνδρόμου στο συνολικό πάχος του αμφιβληστροειδούς, με διφορούμενα αποτελέσματα^{11,19,20}. Επιπρόσθετα, το ΣΑΑΥ, όπως και η βαρύτητα αυτού, έχει ευρέως συσχετιστεί με ελάττωση του πάχους του χοριοειδούς²⁰⁻²⁴.

Παρόλο που η επίδραση του συνδρόμου στο οπίσθιο ημιμόριο του οφθαλμού (αμφιβληστροειδής και χοριοειδής) έχει μελετηθεί από αρκετούς μελετητές, η επίδρασή του στο πρόσθιο ημιμόριο, και πιο συγκεκριμένα στον κερατοειδή δεν έχει διερευνηθεί εκτενώς. Πιθανές συσχετίσεις μπορεί να υπάρχουν δεδομένου ότι το ΣΑΑΥ δημιουργεί μία κατάσταση χρόνιας υποξαιμίας στον οργανισμό των πασχόντων, ενώ παράλληλα γνωρίζουμε ότι το οξυγόνο μαζί με τη γλυκόζη είναι οι κύριοι παράγοντες απαραίτητοι για τη θρέψη του κερατοειδούς²⁵. Η έλλειψη εγκατεστημένων απόψεων για την επίδραση του συνδρόμου στις στιβάδες του κερατοειδούς, και πιο συγκεκριμένα στο ενδοθήλιο του

κερατοειδούς αλλά και το πάχος αυτού, αποτέλεσαν το κίνητρο για την εκπόνησης της συγκεκριμένης διατριβής.

Σκοπός αυτής είναι η αναζήτηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ του ΣΑΑΥ και της μορφολογίας του κερατοειδικού ενδοθηλίου, όπως επίσης και του πάχους του κερατοειδούς. Η βαρύτητα της συσχέτισης αυτής πρόκειται να αντιστοιχιστεί με τη βαρύτητα του συνδρόμου, καθώς και με τους επιμέρους παράγοντες που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο. Τέλος, πρόκειται να μελετηθεί η ενδεχόμενη ευεργετική επίδραση της εφαρμογής θεραπευτικής αγωγής στο ενδοθήλιο και την παχυμετρία του κερατοειδούς. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται να γίνει καταγραφή της μορφολογίας του ενδοθηλίου του κερατοειδούς, καθώς και του πάχους του κερατοειδούς μετά από την εφαρμογή μάσκας συνεχούς θετικής πίεσης ανώτερων αεραγωγών (CPAP) κατά τον ύπνο, προκειμένου να διευκρινιστούν τα πιθανά οφέλη από την κατάλληλη εφαρμογή της θεραπείας.

Η γνώση των επιδράσεων του συνδρόμου στο κερατοειδικό ενδοθήλιο δίνει στον ιατρό ένα συγκριτικό πλεονέκτημα για την αντιμετώπιση ασθενών που πάσχουν από το σύνδρομο αυτό και είναι υποψήφιοι για ενδοφθάλμιες επεμβάσεις όπως είναι η φακοθρυψία.

Υλικά και Μεθοδολογία

Η πραγματοποίηση της παρούσας κλινικής έρευνας έγινε μετά από έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας του Γ.Ν.Αθηνών «Γ. Γεννηματάς» και του Γ.Ν. Αττικής «Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμινγκ». Όλοι οι ασθενείς είχαν ενημερωθεί για την έρευνα και υπήρχε έγγραφη συγκατάθεσή τους, βάσει της διακήρυξης του Ελσίνκι (1964) και της τελευταίας τροποποίησής της (Seoul, 2008).

Ασθενείς

Για την πραγματοποίηση της έρευνας αποφασίστηκε να μελετηθούν προοπτικά ασθενείς που είχαν μόλις διαγνωσθεί με το ΣΑΑΥ, και αφού είχαν υποβληθεί σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου σε πιστοποιημένο Εργαστήριο Ύπνου του Γ.Ν. Αττικής «Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμινγκ». Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο πριν την έναρξη της θεραπείας τους με ρινική μάσκα συνεχούς θετικής πίεσης ανώτερων αεραγωγών (N-CPAP). Οι ασθενείς που συμμορφώθηκαν πλήρως με τον τρόπο χρησιμοποίησης της μάσκας, αυτοί δηλαδή που χρησιμοποιούσαν τη μάσκα για 4 ώρες κατά μέσο όρο κάθε βράδυ και για τουλάχιστον 5 ημέρες την εβδομάδα²⁶, υποβλήθηκαν σε δεύτερο πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο. Ο δεύτερος αυτός έλεγχος έγινε αφού είχαν συμπληρωθεί τουλάχιστον 3 μήνες θεραπείας.

Για τις ανάγκες της έρευνας, εξετάστηκαν, επίσης, υγιείς ενήλικες, οι οποίοι εκτιμήθηκαν στο Εργαστήριο Ύπνου από έμπειρους πνευμονολόγους, οι οποίοι έκριναν ότι δεν παρουσίαζαν σημεία και συμπτώματα του ΣΑΑΥ. Ο υγιής αυτός πληθυσμός αποτέλεσε την Ομάδα Ελέγχου.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτελούσαν η παρουσία άλλης συστηματικής νόσου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η ουρική αρθρίτιδα, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο καρκίνος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος, άλλες διαταραχές ύπνου ή η θεραπεία με μάσκα CPAP σε οποιαδήποτε στιγμή κατά το παρελθόν. Αιτία αποκλεισμού από τη μελέτη αποτελούσε επίσης η παρουσία χρόνιων καταστάσεων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την οξυγόνωση, όπως είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η διάμεση πνευμονοπάθεια, το βρογχικό άσθμα, η καρδιακή νόσος και η κεντρική υπνική άπνοια (central sleep apnea). Στη μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν, επίσης, άτομα τα οποία είχαν υποβληθεί σε οποιοδήποτε οφθαλμολογικό χειρουργείο, άτομα με ιστορικό οφθαλμικού τραύματος, ραγοειδίτιδας, γλαυκώματος, νόσου του οπτικού νεύρου, προϋπάρχουσας παθολογίας του κερατοειδούς ή του αμφιβληστροειδούς, ασθενείς με

σύνδρομο ψευδοαποφολίδωσης, υπερμετρωπία μεγαλύτερη από 4 διοπτρίες (D), μυωπία μεγαλύτερη από 5 διοπτρίες (D), αστιγματισμό μεγαλύτερο από 1 διοπτρία (D), καταρράκτη προχωρημένου βαθμού, πτερύγιο, εντρόπιο, τριχίαση, χρήση φακών επαφής, συχνή χρήση οποιουδήποτε κολλυρίου κατά το χρόνο της εξέτασης ή ακόμα και κατά το παρελθόν, και άτομα με ιστορικό λήψης οποιασδήποτε συστηματικής αγωγής που θα μπορούσε να επηρεάσει την οφθαλμική επιφάνεια.

Πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου

Πριν την είσοδό τους στη μελέτη και μετά τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού, οι ασθενείς, προκειμένου να διαγνωστούν με το ΣΑΑΥ, υποβάλλονταν σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου σε πιστοποιημένο Εργαστήριο Ύπνου. Η μελέτη αυτή διενεργούνταν καθόλη τη διάρκεια της νύχτας και παρακολουθούνταν από εξειδικευμένο προσωπικό, ενώ περιλάμβανε:

1. καταγραφή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (ΗΕΓ), ηλεκτροοφθαλμογραφήματος (ΗΟΓ) και ηλεκτρομυογραφήματος (ΗΜΓ) υπογενειδίου μυός για τη σταδιοποίηση του ύπνου,
2. καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας και του καρδιακού ρυθμού,
3. μέτρηση κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με παλμικό οξύμετρο,
4. μικρόφωνο για καταγραφή ήχων τραχείας (ροχαλητό),
5. ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) κάτω άκρων για καταγραφή κινήσεων ποδιών,
6. καταγραφή ροής αέρα σε μύτη-στόμα με ειδικούς αισθητήρες,

7. ειδικές ελαστικές ζώνες θώρακος-κοιλίας για καταγραφή της αναπνευστικής προσπάθειας,
8. καταγραφή της θέσης σώματος.

Τα αποτελέσματα της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης της Ιατρικής του Ύπνου²⁷. Η χρονική διάρκεια που κοιμήθηκε ο ασθενής σε κάθε στάδιο του ύπνου (στάδιο 1, 2, 3 και ύπνος ταχέων οφθαλμικών κινήσεων – REM ύπνος) εκτιμήθηκε σαν ποσοστό της συνολικής διάρκειας του ύπνου. Ο καρδιακός ρυθμός, το ελάχιστο επίπεδο κορεσμού του οξυγόνου στο αίμα (min SaO₂) το οποίο ανιχνεύτηκε κατά τη διάρκεια του ύπνου, η διάρκεια του ύπνου κατά την οποία το ελάχιστο επίπεδο κορεσμού οξυγόνου στο αίμα ήταν κάτω από 90% (διάρκεια με SaO₂ < 90%), η μέση και η μέγιστη διάρκεια απνοιών και υποπνοιών, καθώς και ο δείκτης αφυπνίσεων (arousal index) καταγράφονταν. Δείκτης αφυπνίσεων είναι ο αριθμός αφυπνίσεων ανά ώρα ύπνου. Η άπνοια ορίστηκε ως η ελάττωση της ροής του αέρα κατά 90% για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα²⁷, ενώ υπόπνοια ως η ελάττωση της ροής του αέρα κατά 30% για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα σε συνδυασμό με πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 3% ή μία ηλεκτροεγκεφαλογραφική εμφάνιση αφύπνισης. Ο δείκτης απνοιών / υποπνοιών (AHI: Apnea-Hypopnea Index) υπολογίστηκε ως ο μέσος αριθμός απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα καταγραφόμενου ύπνου. Ο δείκτης αποκορεσμών του οξυγόνου (ODI: Oxygen Desaturation Index) υπολογίστηκε ως ο μέσος αριθμός των αποκορεσμών της αιμοσφαιρίνης κατά τουλάχιστον 3% ανά ώρα ύπνου²⁷. Η διάγνωση του ΣΑΑΥ γινόταν όταν η ύπαρξη κλινικής συμπτωματολογίας συνδυάζονταν με μέσο αριθμό απνοιών και υποπνοιών πάνω από 5 επεισόδια ανά ώρα ύπνου (AHI > 5 επεισόδια/ώρα). Το σύνδρομο χαρακτηριζόταν σαν ήπιας μορφής όταν ο αριθμός των αποφρακτικών επεισοδίων ήταν 5-14,9 ανά ώρα ύπνου, μέτριας μορφής επί παρουσίας 15-29,9 επεισοδίων ανά ώρα ύπνου και σοβαρής μορφής επί παρουσίας 30 ή περισσότερων αποφρακτικών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου²⁸.

Μετά τη διάγνωση του ΣΑΑΥ με τη βοήθεια της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου, γινόταν τιτλοποίηση της θεραπευτικής πίεσης της μάσκας συνεχούς θετικής πίεσης ανώτερων αεραγωγών (CPAP titration), ώστε να επιτευχθούν τα μέγιστα αποτελέσματα για κάθε ασθενή, υπό πολυυπνογραφικό έλεγχο. Η διαδικασία αυτή της ρύθμισης της άριστης πίεσης στη μάσκα CPAP περιλάμβανε τη σταδιακή αύξηση της εφαρμοζόμενης πίεσης, μέχρι να διαπιστωθεί η τιμή της ελάχιστης δυνατής πίεσης η οποία εξασφάλιζε τη βατότητα των ανώτερων αεραγωγών κατά τη συνέχεια του ύπνου. Στόχος ήταν να καταργηθούν οι άπνοιες, οι υπόπνοιες, το ροχαλητό και οι μικροαφυπνίσεις, σε όλα τα στάδια του ύπνου και σε όλες τις θέσεις του σώματος²⁹.

Προκειμένου να γίνει αποδοχή της θεραπείας από τον ασθενή και να γίνει αποτελεσματική εφαρμογή της μάσκας CPAP, γινόταν εκπαίδευση του ασθενούς και της οικογένειάς του από εξειδικευμένο προσωπικό. Εκτός από το σωστό τρόπο χρησιμοποίησης της μάσκας, οι ασθενείς εκπαιδεύονταν στο πώς να ελαχιστοποιούν τις ανεπιθύμητες συνέπειες της χρήσης της μάσκας. Στις επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται η διαφυγή αέρα από το στόμα, καθώς και η διαφυγή αέρα γύρω από τη μάσκα, στα σημεία επαφής με το δέρμα, επιπλοκές από τους ανώτερους αεραγωγούς, δερματικές επιπλοκές, η κλειστοφοβία, η αεροφαγία και ο θόρυβος. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είχαν κατανοήσει πλήρως τις επιμέρους λεπτομέρειες της θεραπείας και ήταν ιδιαίτερα προσεκτικοί όσον αφορά στην κατάλληλο τρόπο χρησιμοποίησης της μάσκας. Για τη σύγκριση των επιμέρους κερατοειδικών παραμέτρων πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας με ρινική CPAP, συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς οι οποίοι είχαν καλή συμμόρφωση με την εφαρμογή της μάσκας, κάνοντας χρήση αυτής για 4 ώρες κατά μέσο όρο κάθε βράδυ, για τουλάχιστον 5 βράδια την εβδομάδα²⁶. Η αντικειμενική μέτρηση της διάρκειας της χρήσης της συσκευής CPAP γινόταν με ενσωματωμένο χρονόμετρο της συσκευής.

Εξεταστικό πρωτόκολλο

Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ καθώς και ο υγιής πληθυσμός που συμμετείχε στη μελέτη, υποβάλλονταν σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση στην Α΄ Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Μετά τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και την καταγραφή της ηλικίας, του φύλου και του δείκτη μάζας σώματος (BMI: Body Mass Index, weight/height^2) των ασθενών, γινόταν διαθλαστικός έλεγχος με καταγραφή της καλύτερα διορθούμενης οπτικής οξύτητας και εξέταση του προσθίου ημιμορίου των οφθαλμών στη σχισμοειδή λυχνία. Η οπτική οξύτητα μετριόταν στον καθιερωμένο πίνακα Snellen με το δεκαδικό σύστημα.

Η μελέτη της μορφολογίας του κερατοειδικού ενδοθηλίου και του πάχους του κερατοειδούς γινόταν στη συνέχεια με ενδοθηλιοσκόπιο τύπου Tomey EM-3000; Tomey Corp. Το ενδοθηλιοσκόπιο αυτό είναι αυτόματο και δεν προϋποθέτει τη χρησιμοποίηση φακού επαφής προκειμένου να γίνει επιπέδωση της επιφάνειας του κερατοειδούς του εξεταζόμενου. Όλες οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο εξεταστή, μεταξύ 11:00 και 12:30, ενώ κάθε ασθενής μετρήθηκε 3 φορές διαδοχικά χρησιμοποιώντας τη μέθοδο σήμανσης του κέντρου κάθε κυττάρου (“center method”). Στην τελική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος των τιμών των 3 αυτών μετρήσεων. Μία μέτρηση θεωρούνταν αποδεκτή όταν είχαν μετρηθεί τουλάχιστον 100 συνεχόμενα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το μικροσκόπιο ήταν προγραμματισμένο να εστιάζει στην κεντρική περιοχή του κερατοειδούς, ενώ η εικόνα που επιλέγονταν από τον εξεταστή αναλύονταν και επεξεργάζονταν από το λογισμικό του μηχανήματος. Καταγράφονταν στη συνέχεια η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων σε 1 mm^2 (ECD: Endothelial Cell Density), ο μέσος όρος του μεγέθους των κυττάρων (AVG: Average Cell Area), το μεγαλύτερο (Max) και το μικρότερο (Min) μέγεθος από τα κύτταρα που είχαν μετρηθεί, η σταθερά απόκλισης του μεγέθους των κυττάρων (SD: Standard Deviation), ο συντελεστής μεταβλητότητας του μεγέθους των κυττάρων (CV: Coefficient of

Variation), το ποσοστό των εξαγωνικών κυττάρων (% Hex) και το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς (CCT: Central Corneal Thickness).

Μετά την ενδοθηλιοσκόπηση των δύο οφθαλμών του κάθε ασθενούς, γινόταν μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης με τονόμετρο επιπέδωσης Goldmann (Haag-Streit AG, Bern, Switzerland) καθώς και δυναμική περιμετρική τονομέτρηση με τονόμετρο Pascal (Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland). Η ενδοφθάλμια πίεση όπως καταγράφεται με το τονόμετρο Pascal επηρεάζεται σε μικρότερο βαθμό από το πάχος του κερατοειδούς, ενώ το τονόμετρο αυτό παρέχει πληροφορίες όχι μόνο για την ενδοφθάλμια πίεση, αλλά και για το οφθαλμικό εύρος παλμού (OPA: Ocular Pulse Amplitude). Το οφθαλμικό εύρος παλμού είναι η διαφορά μεταξύ της συστολικής και διαστολικής ενδοφθάλμιας πίεσης κατά τη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου. Είναι δείκτης της ροής του αίματος στον οφθαλμό, και θα μπορούσε να είναι επηρεασμένο σε άτομα με χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα, καθώς επίσης και στο γλαύκωμα, όπου μειωμένη οφθαλμική αιματική ροή σχετίζεται άμεσα με υποξία και θάνατο των γαγγλιακών κυττάρων³⁰. Στην παρούσα μελέτη, μόνο μετρήσεις με επίπεδο αξιοπιστίας Q1 και Q2 συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Η μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης διενεργήθηκε από τον ίδιο οφθαλμίατρο, μετά από τοπική ενστάλλαξη αναισθητικού κολλυρίου μεταξύ 11:00 και 13:00 και με τη μεσολάβηση τουλάχιστον μισής ώρας μεταξύ των μετρήσεων των δύο διαφορετικών τονομέτρων. Μετά την τονομέτρηση πραγματοποιούνταν μυδρίαση του ασθενούς μετά από ενστάλλαξη κολλυρίου τροπικαμίδης 0,5% και στη συνέχεια βιομικροσκόπηση του οπισθίου ημιμορίου του οφθαλμού.

Ο οφθαλμολογικός αυτός έλεγχος επαναλήφθηκε, με την ίδια μεθοδολογία, στους ασθενείς με ΣΑΑΥ οι οποίοι συμμορφώθηκαν κατάλληλα με τη θεραπεία, μετά από τουλάχιστον 3 μήνες θεραπείας με CPAP.

Στατιστική μελέτη

Αν και εξετάστηκαν και οι δύο οφθαλμοί από κάθε ασθενή, στη στατιστική ανάλυση που ακολούθησε χρησιμοποιήθηκε ένας οφθαλμός από κάθε ασθενή, ο οποίος επιλέχθηκε τυχαία μετά από τη χρήση ειδικής συνάρτησης της εφαρμογής Microsoft Excel η οποία παράγει τυχαίους αριθμούς. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση λογισμικού SPSS 20.0.0 (IBM Corporation, Armonk, NY). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε η τιμή p μικρότερη από 0.05. Τα δημογραφικά δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (SD: Standard Deviation) για τις συνεχείς, ποσοτικές μεταβλητές και ως συχνότητα για τις ποιοτικές, κατηγορικές μεταβλητές. Ο έλεγχος της κανονικής κατανομής των δεδομένων των διαφόρων υποομάδων πραγματοποιήθηκε με το Kolmogorov-Smirnov test. Ο έλεγχος της ομοιογένειας των επιμέρους παραμέτρων των διαφόρων υποομάδων έγινε με το Levene's test. Η σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ της υποομάδας των ασθενών με ΣΑΑΥ πριν την έναρξη της θεραπείας με μάσκα CPAP και της υποομάδας του υγιούς πληθυσμού αναφοράς, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Independent-samples t test. Η σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών μεταξύ των δύο αυτών υποομάδων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Pearson Chi-square test. Η συσχέτιση των παραμέτρων της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου (δηλαδή του ποσοστού του κάθε σταδίου ύπνου, του δείκτη απνοιών / υποπνοιών – AHI, του αποκορεσμού του οξυγόνου - ODI, του ελάχιστου επιπέδου κορεσμού του οξυγόνου στο αίμα - $\min SaO_2$, της διάρκειας του ύπνου κατά την οποία το ελάχιστο επίπεδο κορεσμού οξυγόνου στο αίμα ήταν κάτω από 90%, της μέσης και μέγιστης διάρκειας απνοιών-υποπνοιών καθώς και του δείκτη αφυπνίσεων) των ασθενών με ΣΑΑΥ και των αποτελεσμάτων της ενδοθηλιοσκόπησης, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Pearson correlation test.

Στη συνέχεια, προκειμένου να διερευνηθεί η διαφορά της μορφολογίας του ενδοθηλίου και του πάχους του κερατοειδούς των ασθενών με ΣΑΑΥ πριν και τουλάχιστον

3 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής με μάσκα CPAP, έγινε στατιστική και συγκριτική ανάλυση των κερατοειδικών παραμέτρων των ασθενών αυτών με τη χρήση του Wilcoxon Signed-Rank test. Η συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας της θεραπείας, των παραμέτρων της αρχικής πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου και των διαφορών των κερατοειδικών παραμέτρων της ενδοθηλιοσκοπησης πριν και μετά την έναρξη της αγωγής πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του Spearman Rank correlation test.

Τέλος, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της ενδοφθάλμιας πίεσης, όπως αυτή είχε καταγραφεί με το τονόμετρο Goldmann και Pascal, και του οφθαλμικού εύρους παλμού (OPA), με τις παραμέτρους της αρχικής πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης των ασθενών που έπασχαν από το ΣΑΑΥ, με τη χρήση του Pearson correlation test.

Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν τελικά 58 ασθενείς που είχαν μόλις διαγνωσθεί με το ΣΑΑΥ, 27 εκ των οποίων επανεξετάστηκαν μετά από τουλάχιστον 3 μήνες σωστής εφαρμογής της μάσκας N-CPAP. 40 ασθενείς από αυτούς που προσήλθαν για τον αρχικό έλεγχο (δηλαδή το 69%) ήταν άνδρες και 18 (δηλαδή το 31%) ήταν γυναίκες. Κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης του συνδρόμου, η μέση ηλικία \pm τυπική απόκλιση ήταν $54,9 \pm 11,8$ έτη (εύρος: 29-77 έτη), ενώ ο δείκτης μάζας σώματος ήταν $36,27 \pm 8,04 \text{ kg/m}^2$ (πίνακας 1).

	ΣΑΑΥ (n = 58)	Ομάδα Ελέγχου (n = 58)	τιμή p
* Φύλο, n (%)			
Άνδρες	40 (69)	35 (60,3)	0,3
Γυναίκες	18 (31)	23 (39,7)	
**Ηλικία (έτη)	$54,9 \pm 11,8$ (εύρος: 29-77)	$52,26 \pm 14,29$ (εύρος: 27-83)	0,2
BMI (kg/m²)	$36,27 \pm 8,04$	$27,58 \pm 3,72$	<0,001*

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος, *Chi-square τεστ,
Independent-samples t test, *Στατιστικά σημαντική διαφορά

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΣΑΑΥ πριν την έναρξη της θεραπείας με μάσκα CPAP και της Ομάδας Ελέγχου.

Ένας ασθενής διαγνώστηκε με ήπια μορφή του ΣΑΑΥ (ΑΗΙ: 9,4 επεισόδια/ώρα), 4 ασθενείς διαγνώστηκαν με μέτρια μορφή του ΣΑΑΥ (εύρος ΑΗΙ: 21,4 – 29,7 επεισόδια/ώρα) και 53 ασθενείς διαγνώστηκαν με σοβαρή μορφή του ΣΑΑΥ (εύρος ΑΗΙ: 31,6 – 142 επεισόδια/ώρα). Ο πίνακας 2 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου των 58 ασθενών με ΣΑΑΥ κατά την αρχική διάγνωση του συνδρόμου.

Στάδιο Ύπνου (%)	
Στάδιο 1	79,35 ± 22,88
Στάδιο 2	78,75 ± 14,7
Στάδιο 3	3,83 ± 7,38
REM ύπνος	5,32 ± 5,85
Μέση διάρκεια απνοιών / υποπνοιών (sec)	62,04 ± 80,62
Μέγιστη διάρκεια απνοιών / υποπνοιών (sec)	98,54 ± 137,06
ΑΗΙ (επεισόδια/ώρα ύπνου)	66,08 ± 26 (εύρος: 9,4 – 142)
min SaO₂ (%)	75,67 ± 11,06 (εύρος: 46 – 91)
Διάρκεια με SaO₂ < 90% (min)	36,01 ± 41,14
ODI (επεισόδια/ώρα ύπνου)	55,77 ± 33,62
Δείκτης αφυπνίσεων (αριθμός αφυπνίσεων/ώρα ύπνου)	74,35 ± 22,88
REM: Ταχείες οφθαλμικές κινήσεις, ΑΗΙ: Δείκτης απνοιών/υποπνοιών, SaO ₂ : Κορεσμός οξυγόνου στο αίμα, ODI: Δείκτης αποκορεσμών του οξυγόνου	

Πίνακας 2. Αποτελέσματα πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου των ασθενών με ΣΑΑΥ πριν την έναρξη της θεραπείας με μάσκα CPAP (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση).

Η Ομάδα Ελέγχου αποτελούνταν από 58 υγιείς ενήλικες, ηλικίας $52,26 \pm 14,29$ ετών (εύρος: 27-83 έτη). 35 από αυτούς (δηλαδή το 60,3%) ήταν άνδρες και 23 (δηλαδή το 39,7%) ήταν γυναίκες. Ο δείκτης μάζας σώματος ήταν $27,58 \pm 3,72$ kg/m² (πίνακας 1). Όπως φαίνεται και στον πίνακα 1, η υποομάδα των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΑΑΥ και η Ομάδα Ελέγχου δε διέφεραν σημαντικά όσον αφορά στην ηλικία και το φύλο ($p = 0,2$, $p = 0,3$ αντίστοιχα), ενώ η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος της υποομάδας των ασθενών με ΣΑΑΥ ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη από τη μέση τιμή της υποομάδας των υγιών ενηλίκων ($p < 0,001$). Οι δύο αυτές υποομάδες δε διέφεραν σημαντικά όσον αφορά στην ενδοφθάλμια πίεση όπως αυτή είχε μετρηθεί με το τονόμετρο Goldmann ($p = 0,08$), ούτε όσον αφορά στην καλύτερα διορθούμενη οπτική οξύτητα ($p = 0,5$).

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τη σύγκριση του πάχους του κερατοειδούς καθώς και της μορφολογίας του ενδοθηλίου του κερατοειδούς μεταξύ των ασθενών με ΣΑΑΥ πριν την έναρξη της θεραπείας με CPAP και της Ομάδας Ελέγχου. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο υποομάδων κατά τη σύγκριση της σταθεράς απόκλισης του μεγέθους των κυττάρων – SD, του συντελεστή μεταβλητότητας του μεγέθους των κυττάρων – CV και του ποσοστού των εξαγωνικών κυττάρων – % Hex. Η μέση τιμή του SD και του CV ήταν μεγαλύτερη στην υποομάδα των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με την υποομάδα των υγιών ενηλίκων ($p = 0,01$, $p = 0,002$ αντίστοιχα). Το ποσοστό των εξαγωνικών κυττάρων ανευρέθηκε ότι ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο στην υποομάδα των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΑΑΥ ($p = 0,001$). Η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων – ECD και το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς – CCT ήταν επίσης χαμηλότερα στην υποομάδα των ασθενών με ΣΑΑΥ, ωστόσο η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,33$, $p = 0,13$ αντίστοιχα).

	ΣΑΑΥ (v = 58)	Ομάδα Ελέγχου (v = 58)	τιμή p *
ECD (κύτταρα/mm ²)	2443,19 ± 328,23	2512,19 ± 426,21	0,3
AVG (μm ²)	417,74 ± 65,54	419,03 ± 102,41	0,8
SD	174,69 ± 70,59	144,79 ± 50,49	0,01**
CV (%)	41,12 ± 11,3	35,43 ± 7,28	0,002**
Max (μm ²)	1245 ± 927,86	1056,02 ± 364,02	0,1
Min (μm ²)	105,9 ± 45,45	124,39 ± 79,72	0,1
Hex (%)	45,88 ± 7,23	52,26 ± 11,67	0,001**
CCT (μm)	532,52 ± 39,21	544,17 ± 44,24	0,1

ECD: Πυκνότητα Ενδοθηλιακών κυττάρων, AVG: Μέσο μέγεθος κυττάρων, SD: Σταθερά απόκλισης του μεγέθους των κυττάρων, CV: Συντελεστής μεταβλητότητας του μεγέθους των κυττάρων, Max: Μεγαλύτερο μέγεθος κυττάρων, Min: Μικρότερο μέγεθος κυττάρων, Hex: Ποσοστό εξαγωνικών κυττάρων, CCT: Κεντρικό πάχος κερατοειδούς, *Independent-samples t test, **Στατιστικά σημαντική διαφορά

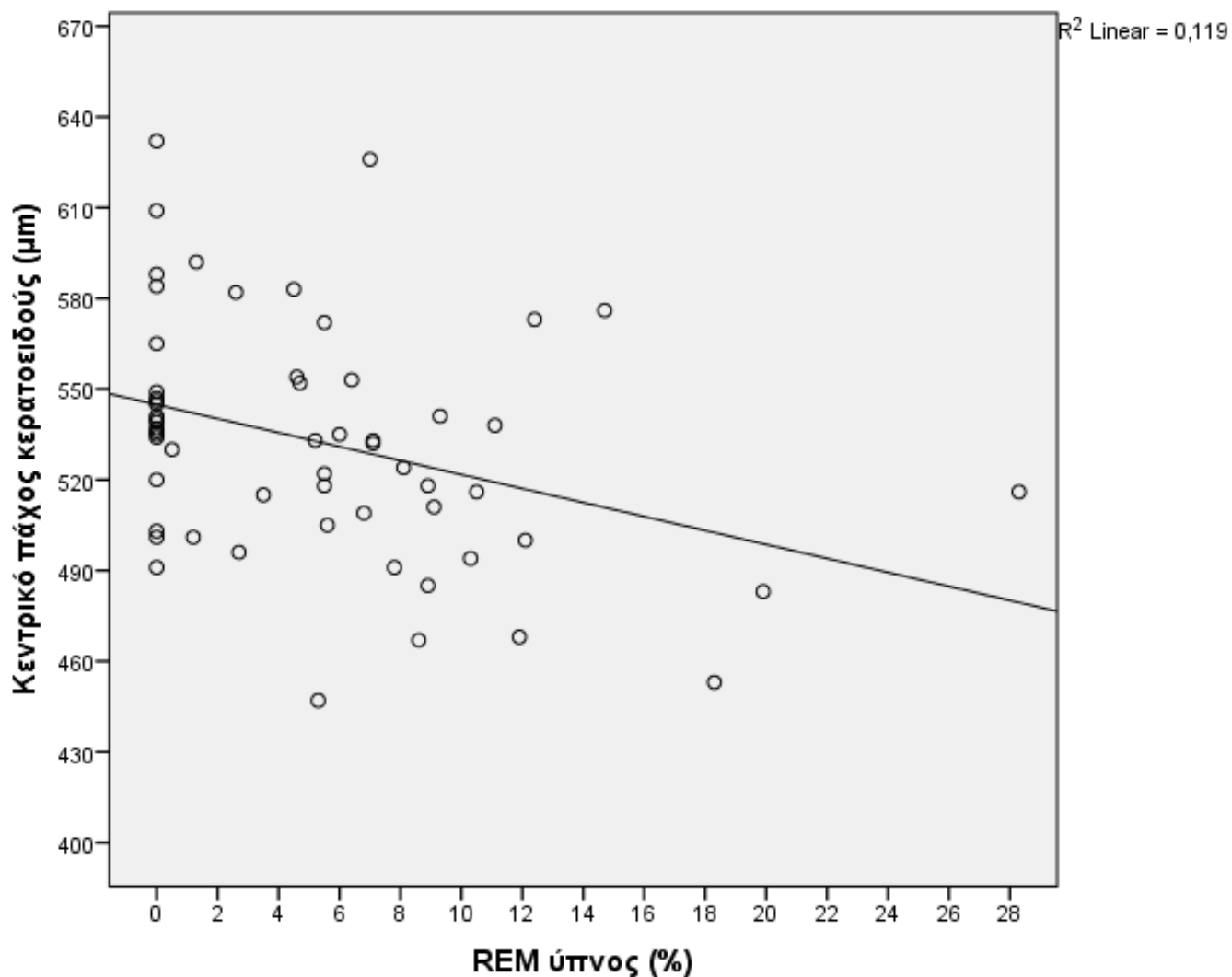
Πίνακας 3. Σύγκριση του πάχους και της μορφολογίας του ενδοθηλίου του κερατοειδούς μεταξύ των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΑΑΥ και της Ομάδας Ελέγχου.

Ο πίνακας 4 παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου και των κερατοειδικών παραμέτρων όπως αυτές προέκυψαν μετά την ενδοθηλιοσκόπηση των ασθενών. Η μόνη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιμέρους παραμέτρων ήταν μεταξύ του ποσοστού του REM ύπνου των ασθενών και της μέσης τιμής του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς ($r = -0,345$, $p = 0,008$). Όσο μικρότερη ήταν η χρονική διάρκεια του REM ύπνου σε σχέση με τη συνολική διάρκεια του ύπνου, τόσο μεγαλύτερο ήταν το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς των ασθενών με ΣΑΑΥ (διάγραμμα 1).

	ECD	AVG	SD	CV	Max	Min	Hex	CCT
Στάδιο 1	<i>r=0,038</i> <i>p=0,7</i>	<i>r=-0,018</i> <i>p=0,8</i>	<i>r=0,001</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=0,011</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=0,01</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=0,095</i> <i>p=0,4</i>	<i>r=-0,017</i> <i>p=0,8</i>	<i>r=0,142</i> <i>p=0,2</i>
Στάδιο 2	<i>r=0,124</i> <i>p=0,3</i>	<i>r=-0,101</i> <i>p=0,4</i>	<i>r=-0,068</i> <i>p=0,6</i>	<i>r=-0,067</i> <i>p=0,6</i>	<i>r=-0,035</i> <i>p=0,7</i>	<i>r=0,253</i> <i>p=0,055</i>	<i>r=0,146</i> <i>p=0,2</i>	<i>r=0,103</i> <i>p=0,4</i>
Στάδιο 3	<i>r=0,119</i> <i>p=0,3</i>	<i>r=-0,125</i> <i>p=0,3</i>	<i>r=-0,138</i> <i>p=0,3</i>	<i>r=-0,118</i> <i>p=0,3</i>	<i>r=-0,014</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=0,028</i> <i>p=0,8</i>	<i>r=0,224</i> <i>p=0,09</i>	<i>r=0,061</i> <i>p=0,6</i>
REM ύπνος	<i>r=-0,088</i> <i>p=0,5</i>	<i>r=0,102</i> <i>p=0,4</i>	<i>r=0,142</i> <i>p=0,2</i>	<i>r=0,156</i> <i>p=0,2</i>	<i>r=0,163</i> <i>p=0,2</i>	<i>r=0,100</i> <i>p=0,4</i>	<i>r=-0,134</i> <i>p=0,3</i>	<i>r=-0,345</i> <i>p=0,008*</i>
Μέση διάρκεια απνοιών	<i>r=0,164</i> <i>p=0,2</i>	<i>r=-0,151</i> <i>p=0,2</i>	<i>r=-0,128</i> <i>p=0,3</i>	<i>r=-0,112</i> <i>p=0,4</i>	<i>r=-0,062</i> <i>p=0,6</i>	<i>r=-0,058</i> <i>p=0,6</i>	<i>r=0,171</i> <i>p=0,2</i>	<i>r=-0,037</i> <i>p=0,7</i>
Μέγιστη διάρκεια απνοιών	<i>r=0,102</i> <i>p=0,4</i>	<i>r=-0,073</i> <i>p=0,5</i>	<i>r=-0,030</i> <i>p=0,8</i>	<i>r=-0,023</i> <i>p=0,8</i>	<i>r=-0,027</i> <i>p=0,8</i>	<i>r=-0,011</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=0,115</i> <i>p=0,3</i>	<i>r=-0,130</i> <i>p=0,3</i>
AHI	<i>r=0,051</i> <i>p=0,7</i>	<i>r=-0,010</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=0,010</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=0,006</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=-0,047</i> <i>p=0,7</i>	<i>r=0,005</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=-0,157</i> <i>p=0,2</i>	<i>r=0,016</i> <i>p=0,9</i>
min SaO₂	<i>r=0,038</i> <i>p=0,7</i>	<i>r=-0,018</i> <i>p=0,8</i>	<i>r=0,001</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=0,011</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=0,010</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=0,095</i> <i>p=0,4</i>	<i>r=-0,017</i> <i>p=0,8</i>	<i>r=0,142</i> <i>p=0,2</i>
Διάρκεια με SaO₂ <90%	<i>r=0,089</i> <i>p=0,5</i>	<i>r=0,072</i> <i>p=0,6</i>	<i>r=0,066</i> <i>p=0,6</i>	<i>r=0,070</i> <i>p=0,6</i>	<i>r=0,055</i> <i>p=0,7</i>	<i>r=0,030</i> <i>p=0,8</i>	<i>r=-0,091</i> <i>p=0,5</i>	<i>r=0,054</i> <i>p=0,7</i>
ODI	<i>r=0,122</i> <i>p=0,3</i>	<i>r=-0,114</i> <i>p=0,4</i>	<i>r=0,053</i> <i>p=0,6</i>	<i>r=0,124</i> <i>p=0,3</i>	<i>r=0,074</i> <i>p=0,5</i>	<i>r=-0,174</i> <i>p=0,1</i>	<i>r=-0,132</i> <i>p=0,3</i>	<i>r=0,094</i> <i>p=0,4</i>
Δείκτης αφυπνίσεων	<i>r=0,094</i> <i>p=0,4</i>	<i>r=-0,048</i> <i>p=0,7</i>	<i>r=0,018</i> <i>p=0,8</i>	<i>r=0,050</i> <i>p=0,7</i>	<i>r=-0,011</i> <i>p=0,9</i>	<i>r=-0,048</i> <i>p=0,7</i>	<i>r=-0,195</i> <i>p=0,1</i>	<i>r=0,031</i> <i>p=0,8</i>

ECD: Πυκνότητα Ενδοθηλιακών κυττάρων, AVG: Μέσο μέγεθος κυττάρων, SD: Σταθερά απόκλισης του μεγέθους των κυττάρων, CV: Συντελεστής μεταβλητότητας του μεγέθους των κυττάρων, Max: Μεγαλύτερο μέγεθος κυττάρων, Min: Μικρότερο μέγεθος κυττάρων, Hex: Ποσοστό εξαγωνικών κυττάρων, CCT: Κεντρικό πάχος κερατοειδούς, REM: Ταχείες οφθαλμικές κινήσεις, AHI: Δείκτης απνοιών/υποπνοιών, SaO₂: Κορεσμός οξυγόνου στο αίμα, ODI: Δείκτης αποκορεσμών του οξυγόνου, r: Pearson correlation coefficient, * Στατιστικά σημαντική διαφορά

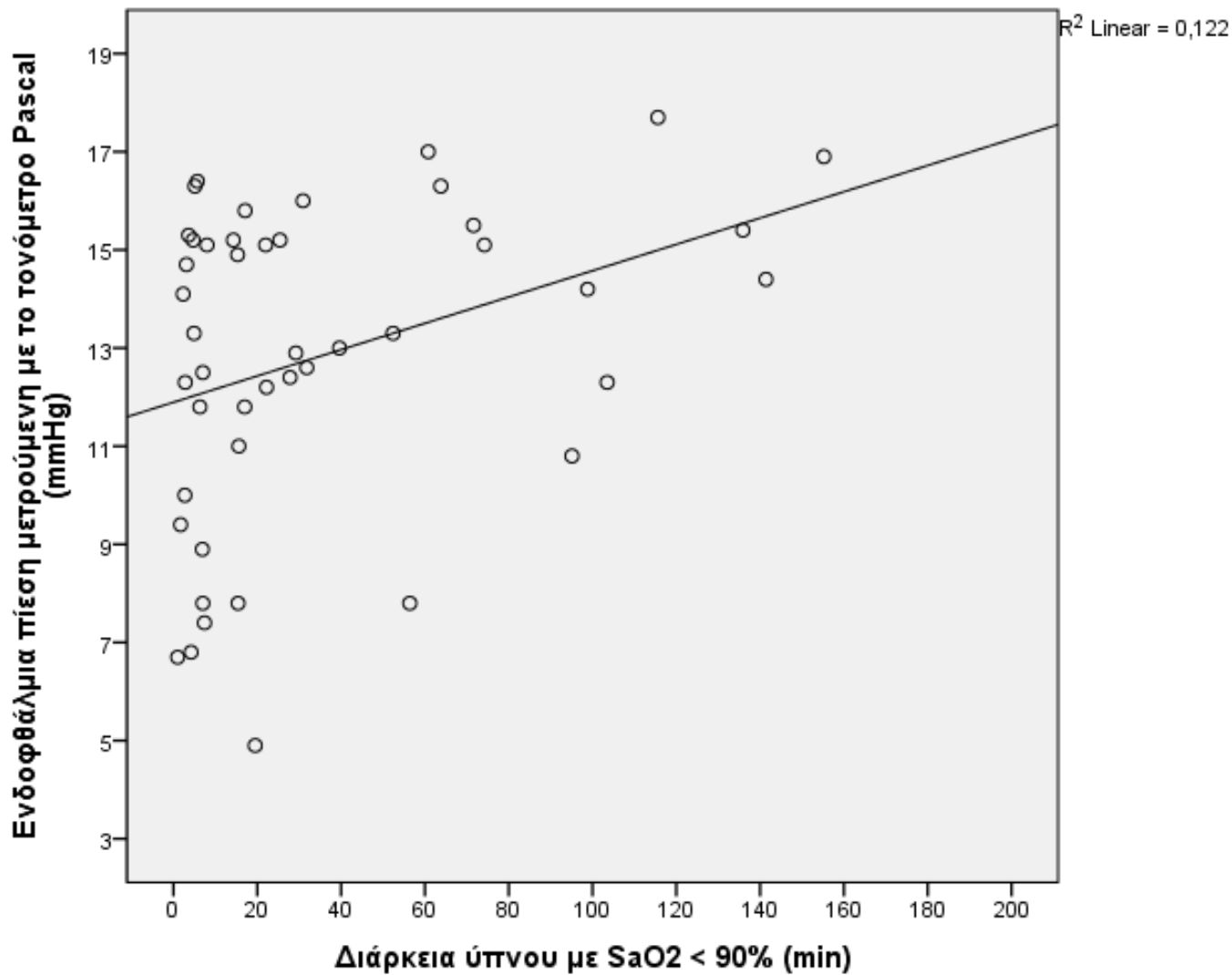
Πίνακας 4. Συσχέτιση των μεταβλητών της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου των ασθενών με ΣΑΑΥ πριν την έναρξη της θεραπείας με μάσκα CPAP και των κερατοειδικών παραμέτρων



Διάγραμμα 1. Συσχέτιση μεταξύ του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς και του ποσοστού του Ύπνου Ταχέων Οφθαλμικών Κινήσεων – REM στους ασθενείς με ΣΑΑΥ. Παρατηρούμε την αρνητική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων, όπως αυτή προέκυψε με τη χρήση του Pearson correlation test ($r = -0,345$, $p = 0,008$).

Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ της ενδοφθάλμιας πίεσης όπως αυτή είχε καταγραφεί με το τονόμετρο Goldmann όπως επίσης και του οφθαλμικού εύρους παλμού (OPA), με τις παραμέτρους της αρχικής πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης των ασθενών που έπασχαν από το ΣΑΑΥ. Ωστόσο, κατά τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της ενδοφθάλμιας πίεσης όπως αυτή είχε καταγραφεί με το τονόμετρο Pascal και τα αποτελέσματα της αρχικής πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης, βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της ενδοφθάλμιας πίεσης και της διάρκειας του ύπνου κατά την οποία το ελάχιστο επίπεδο κορεσμού οξυγόνου στο αίμα είναι κάτω από 90% ($r = 0,350$, $p = 0,1$) (διάγραμμα 2).

Από το σύνολο των 58 νεοδιαγνωσθέντων με ΣΑΑΥ ασθενών, οι 27 εφάρμοσαν επιμελώς τη θεραπεία με μάσκα CPAP για τουλάχιστον 3 μήνες. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης και εφαρμογής της μάσκας CPAP ήταν $9,56 \pm 3,55$ μήνες (εύρος : 3-18 μήνες), με το 25,9% των ασθενών να επανεξετάζεται μετά από 9 μήνες και το 18,5% των ασθενών μετά από 12 μήνες θεραπείας. Ο δείκτης μάζας σώματος των 27 αυτών ασθενών πριν την έναρξη της αγωγής ήταν $38,15 \pm 9,12$ kg/m², ενώ μετά την εφαρμογή της θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος, δηλαδή $37,32 \pm 10,27$ kg/m² ($p = 0,002$). Η ενδοφθάλμια πίεση όπως αυτή είχε καταγραφεί με τονόμετρο Goldmann και Pascal, το οφθαλμικό εύρος παλμού (OPA) και η καλύτερα διορθούμενη οπτική οξύτητα πριν και μετά την έναρξη της θεραπευτική αγωγής δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,3$, $p = 0,4$, $p = 2$, $p = 0,6$ αντίστοιχα). Ο πίνακας 5 παρουσιάζει τις κερατοειδικές παραμέτρους που καταγράφηκαν με το ενδοθηλιοσκόπιο στους 27 ασθενείς με ΣΑΑΥ πριν και μετά την έναρξη της αγωγής με μάσκα CPAP.



Διάγραμμα 2. Συσχέτιση μεταξύ της ενδοφθάλμιας πίεσης όπως αυτή είχε μετρηθεί με το τονόμετρο Pascal, και της διάρκειας του ύπνου κατά την οποία το ελάχιστο επίπεδο κορεσμού οξυγόνου στο αίμα (SaO_2) ήταν κάτω από 90%. Παρατηρούμε τη θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων, όπως αυτή προέκυψε με τη χρήση του Pearson correlation τεστ ($r = 0,350$, $p = 0,1$).

Μετά από τη σωστή εφαρμογή της μάσκας, ο συντελεστής μεταβλητότητας του μεγέθους των ενδοθηλιακών κυττάρων (CV), ο οποίος εκφράζει τον πολυμεγαθισμό του ενδοθηλίου, ελαττώθηκε από $41,70 \pm 8,71$ σε $38,26 \pm 5,83$ ($p = 0,04$) στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης. Αντίστοιχα, παρατηρήθηκε μία βελτίωση στον πλειομορφισμό του ενδοθηλίου, αφού το ποσοστό των εξαγωνικών κυττάρων (% Hex) σημείωσε μία στατιστικά σημαντική αύξηση από $45,81 \pm 8,24$ σε $48,44 \pm 6,56$ ($p = 0,008$).

	Πριν την έναρξη της θεραπείας ($n = 27$)	Μετά την έναρξη της θεραπείας ($n = 27$)	τιμή p^*
ECD (κύτταρα/ mm^2)	$2465,56 \pm 280,31$	$2510,63 \pm 261,70$	0,5
AVG (μm^2)	$411,48 \pm 53,74$	$402,7 \pm 45,24$	0,6
SD	$173 \pm 49,61$	$154,44 \pm 31,34$	0,06
CV (%)	$41,70 \pm 8,71$	$38,26 \pm 5,83$	0,04**
Max (μm^2)	$1266,11 \pm 682,18$	$1026,92 \pm 253,28$	0,2
Min (μm^2)	$102,89 \pm 36,01$	$104,27 \pm 21,38$	0,7
Hex (%)	$45,81 \pm 8,24$	$48,44 \pm 6,56$	0,008**
CCT (μm)	$530 \pm 34,20$	$534,19 \pm 33,51$	0,1

ECD: Πυκνότητα Ενδοθηλιακών κυττάρων, AVG: Μέσο μέγεθος κυττάρων, SD: Σταθερά απόκλισης του μεγέθους των κυττάρων, CV: Συντελεστής μεταβλητότητας του μεγέθους των κυττάρων, Max: Μεγαλύτερο μέγεθος κυττάρων, Min: Μικρότερο μέγεθος κυττάρων, Hex: Ποσοστό εξαγωνικών κυττάρων, CCT: Κεντρικό πάχος κερατοειδούς, * Wilcoxon Signed-Rank test, **Στατιστικά σημαντική διαφορά

Πίνακας 5. Μορφολογία ενδοθηλίου και κεντρικό πάχος κερατοειδούς ασθενών με ΣΑΑΥ πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας με μάσκα CPAP (μέσος χρόνος παρακολούθησης: $9,56 \pm 3,55$ μήνες).

Στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης των ασθενών, η μέση τιμή της πυκνότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων αυξήθηκε κατά 45,07 κύτταρα/mm² ($p = 0,5$), ενώ η μέση τιμή του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς αυξήθηκε κατά 4,19μm ($p = 0,1$), χωρίς ωστόσο αυτές οι διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές.

Ο πίνακας 6 παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της αρχικής πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης καθώς και του χρόνου εφαρμογής της μάσκας με τις διαφορές της μορφολογίας και του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας με μάσκα CPAP. Μία στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση εμφανίστηκε μεταξύ της διάρκειας της θεραπείας και της ελάττωσης του SD ($R_s = 0,499$, $p = 0,008$), του CV ($R_s = 0,566$, $p = 0,002$) και του μεγαλύτερου μεγέθους των ενδοθηλιακών κυττάρων ($R_s = 0,522$, $p = 0,005$). Όσο περισσότερο χρονικό διάστημα εφάρμοζαν οι ασθενείς τη θεραπεία, τόσο βελτιώνονταν ο πολυμεγαθισμός του ενδοθηλίου. Άλλη στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του ποσοστού του σταδίου 1 του ύπνου και της ελάττωσης του CV ($R_s = 0,418$, $p = 0,03$), καθώς και του μεγαλύτερου μεγέθους των κυττάρων ($R_s = 0,512$, $p = 0,005$). Ωστόσο μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του ποσοστού του REM ύπνου και της ελάττωσης του SD ($R_s = -0,430$, $p = 0,02$), του CV ($R_s = -0,459$, $p = 0,01$) και του μεγαλύτερου μεγέθους των ενδοθηλιακών κυττάρων ($R_s = -0,505$, $p = 0,007$). Ασθενείς με μεγαλύτερο ποσοστό σταδίου 1, όπως επίσης και ασθενείς με μικρότερο ποσοστό REM ύπνου, εμφάνισαν μεγαλύτερη βελτίωση όσον αφορά στον πολυμεγαθισμό του ενδοθηλίου, η οποία παρατηρήθηκε μετά την έναρξη της αγωγής. Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ των υπόλοιπων παραμέτρων της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου και των διαφορών που παρατηρήθηκαν στη μορφολογία του κερατοειδικού ενδοθηλίου ή του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς.

	Διαφορά ECD	Διαφορά AVG	Διαφορά SD	Διαφορά CV	Διαφορά Max	Διαφορά Min	Διαφορά Hex	Διαφορά CCT
Διάρκεια θεραπείας	$R_s=-0,180$ $p=0,4$	$R_s=0,166$ $p=0,4$	$R_s=0,499$ $p=0,008^*$	$R_s=0,566$ $p=0,002^*$	$R_s=0,522$ $p=0,005^*$	$R_s=-0,259$ $p=0,2$	$R_s=0,029$ $p=0,9$	$R_s=0,02$ $p=0,9$
Στάδιο 1	$R_s=0,059$ $p=0,7$	$R_s=-0,080$ $p=0,6$	$R_s=0,342$ $p=0,8$	$R_s=0,418$ $p=0,03^*$	$R_s=0,512$ $p=0,005^*$	$R_s=-0,104$ $p=0,6$	$R_s=0,120$ $p=0,5$	$R_s=-0,296$ $p=0,1$
Στάδιο 2	$R_s=0,132$ $p=0,5$	$R_s=0,124$ $p=0,5$	$R_s=-0,038$ $p=0,8$	$R_s=-0,058$ $p=0,7$	$R_s=-0,167$ $p=0,4$	$R_s=0,149$ $p=0,4$	$R_s=0,295$ $p=0,1$	$R_s=-0,082$ $p=0,6$
Στάδιο 3	$R_s=-0,100$ $p=0,6$	$R_s=0,101$ $p=0,6$	$R_s=-0,084$ $p=0,6$	$R_s=-0,112$ $p=0,5$	$R_s=-0,103$ $p=0,6$	$R_s=-0,213$ $p=0,2$	$R_s=-0,314$ $p=0,1$	$R_s=0,331$ $p=0,09$
REM ύπνος	$R_s=0,025$ $p=0,9$	$R_s=-0,022$ $p=0,9$	$R_s=-0,43$ $p=0,02^*$	$R_s=-0,459$ $p=0,01^*$	$R_s=-0,505$ $p=0,007^*$	$R_s=-0,044$ $p=0,8$	$R_s=-0,294$ $p=0,1$	$R_s=0,105$ $p=0,6$
Μέση διάρκεια απνοιών	$R_s=-0,037$ $p=0,9$	$R_s=0,067$ $p=0,7$	$R_s=-0,183$ $p=0,4$	$R_s=-0,231$ $p=0,2$	$R_s=-0,241$ $p=0,2$	$R_s=0,31$ $p=0,1$	$R_s=0,034$ $p=0,9$	$R_s=-0,109$ $p=0,6$
Μέγιστη διάρκεια απνοιών	$R_s=-0,060$ $p=0,8$	$R_s=0,092$ $p=0,6$	$R_s=-0,148$ $p=0,5$	$R_s=-0,2$ $p=0,3$	$R_s=-0,320$ $p=0,1$	$R_s=0,218$ $p=0,3$	$R_s=-0,266$ $p=0,2$	$R_s=0,098$ $p=0,6$
AHI	$R_s=-0,208$ $p=0,3$	$R_s=0,198$ $p=0,3$	$R_s=0,081$ $p=0,7$	$R_s=0,043$ $p=0,8$	$R_s=-0,047$ $p=0,8$	$R_s=0,088$ $p=0,7$	$R_s=0,027$ $p=0,9$	$R_s=-0,198$ $p=0,3$
min SaO₂	$R_s=-0,078$ $p=0,7$	$R_s=0,059$ $p=0,8$	$R_s=0,308$ $p=0,1$	$R_s=0,35$ $p=0,08$	$R_s=0,36$ $p=0,07$	$R_s=-0,198$ $p=0,3$	$R_s=-0,113$ $p=0,6$	$R_s=0,098$ $p=0,6$
Διάρκεια με min SaO₂ < 90%	$R_s=0,064$ $p=0,7$	$R_s=0,092$ $p=0,6$	$R_s=-0,167$ $p=0,4$	$R_s=-0,208$ $p=0,3$	$R_s=-0,246$ $p=0,2$	$R_s=0,215$ $p=0,3$	$R_s=0,038$ $p=0,8$	$R_s=-0,097$ $p=0,6$
ODI	$R_s=-0,190$ $p=0,4$	$R_s=0,178$ $p=0,4$	$R_s=-0,066$ $p=0,8$	$R_s=-0,132$ $p=0,5$	$R_s=-0,167$ $p=0,4$	$R_s=0,268$ $p=0,2$	$R_s=0,026$ $p=0,9$	$R_s=-0,071$ $p=0,7$
Δείκτης αφυπνίσεων	$R_s=-0,281$ $p=0,2$	$R_s=0,279$ $p=0,2$	$R_s=0,105$ $p=0,6$	$R_s=0,061$ $p=0,8$	$R_s=-0,003$ $p=0,9$	$R_s=0,210$ $p=0,3$	$R_s=-0,031$ $p=0,9$	$R_s=-0,119$ $p=0,6$

ECD: Πυκνότητα Ενδοθηλιακών κυττάρων, AVG: Μέσο μέγεθος κυττάρων, SD: Σταθερά απόκλισης του μεγέθους των κυττάρων, CV: Συντελεστής μεταβλητότητας του μεγέθους των κυττάρων, Max: Μεγαλύτερο μέγεθος κυττάρων, Min: Μικρότερο μέγεθος κυττάρων, Hex: Ποσοστό εξαγωνικών κυττάρων, CCT: Κεντρικό πάχος κερατοειδούς, REM: Ταχείες οφθαλμικές κινήσεις, AHI: Δείκτης απνοιών/υποπνοιών, min SaO₂: ελάχιστο επίπεδο κορεσμού οξυγόνου, ODI: Δείκτης αποκορεσμών του οξυγόνου, Rs, Spearman Rank correlation coefficient, * Στατιστικά σημαντική διαφορά

Πίνακας 6. Συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου, των διαφορών της μορφολογίας και του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς πριν και μετά την έναρξη της αγωγής, καθώς και της διάρκειας θεραπείας.

Συζήτηση αποτελεσμάτων

Στην κλινική αυτή μελέτη μελετήσαμε τη μορφολογία του κερατοειδικού ενδοθηλίου και του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς σε ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΑΥ, όπως επίσης και πώς αυτές οι παράμετροι επηρεάζονται μετά από επιτυχή εφαρμογή θεραπείας με μάσκα CPAP. Καταλήξαμε στο ότι αν και οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν παρόμοια πυκνότητα ενδοθηλιακών κυττάρων (ECD) με υγιείς ενήλικες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, εμφανίζουν μεγαλύτερη διακύμανση του μεγέθους των ενδοθηλιακών κυττάρων (CV) και ελαττωμένο ποσοστό εξαγωνικών κυττάρων (% Hex) σε σχέση με υγιή πληθυσμό. Ο αυξημένος πολυμεγαθισμός και πλειομορφισμός που εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί παρουσίασε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση μετά από τουλάχιστον 3 μήνες επιμελούς εφαρμογής της θεραπείας με μάσκα CPAP. Στην εικόνα 1 και 2 παρουσιάζονται δύο περιπτώσεις ασθενών όπου φαίνεται η βελτίωση την οποία παρατηρήσαμε μετά από 5,5 και 11 μήνες αγωγής αντίστοιχα. Παρατηρήσαμε, επίσης, ότι όσο περισσότερο χρονικό διάστημα εφάρμοζαν οι ασθενείς τη θεραπεία, τόσο περισσότερο βελτιωνόταν ο κυτταρικός πολυμεγαθισμός του ενδοθηλίου.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα γίνονται ιδιαίτερα ευάλωτα με την πρόοδο της ηλικίας εξαιτίας της έλλειψης ικανότητας για πολλαπλασιασμό, της αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας λόγω ύπαρξης της αντλίας ιόντων, και της διαρκούς έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία³¹. Η ενδοθηλιοσκόπηση είναι μία μη επεμβατική μέθοδος για την αξιολόγηση του κερατοειδικού ενδοθηλίου και η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων (ECD) αποτελεί τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη παράμετρο για την αξιολόγηση της λειτουργίας του³². Ωστόσο, οι παράμετροι CV και % Hex διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση της μορφολογίας και της σταθερότητάς του. Η παράμετρος CV αποτελεί δείκτη της διακύμανσης του μεγέθους των κυττάρων και περιγράφεται ως πολυμεγαθισμός. Ιδανικά, σε ένα φυσιολογικό κερατοειδή αναμένεται να είναι κάτω από το 30%. Υψηλές τιμές CV έχουν παρατηρηθεί σε άτομα που κάνουν χρόνια χρήση φακών επαφής³³ μετά από

χειρουργείο καταρράκτη και διαμπερή κερατοπλαστική, σε κερατόκωνο, σε φλεγμονές, καθώς και με την πρόοδο της ηλικίας³³. Από την άλλη μεριά, ακόμα και αν το ποσοστό των εξαγωνικών ενδοθηλιακών κυττάρων ιδανικά θα ήταν 100%, σε υγιείς κερατοειδείς αναμένεται να είναι 60-70%³³.

Διαφοροποιήσεις την μορφολογίας του ενδοθηλίου του κερατοειδούς έχουν περιγραφεί σε αρκετές συστηματικές νόσους, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης όπου παρατηρείται χρόνια ενδοκυττάρια συγκέντρωση σορβιτόλης³⁴. Αντίστοιχες μορφολογικές διαφοροποιήσεις έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα λόγω της άθροισης ουρικού οξέος στον κερατοειδή³⁵, καθώς και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια³⁶. Από τη μελέτη του Ishikawa³⁷ προέκυψε ότι άτομα που πάσχουν από χρόνιες πνευμονικές νόσους όπως είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το βρογχικό άσθμα, ο καρκίνος του πνεύμονα και η διάμεση πνευμονική ίνωση, οι οποίοι υπόκεινται σε μία κατάσταση χρόνιας υποξαιμίας, μπορεί να έχουν πυκνότητα ενδοθηλιακών κυττάρων κάτω από 2000 κύτταρα/mm². Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε από τη μελέτη των Soler και συνεργατών³⁸, οι οποίοι απέδειξαν ότι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια έχουν ελαττωμένο ECD, % Hex και CCT, αλλά αυξημένο CV.

Η μόνη μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία που έχει μελετήσει την επίδραση του ΣΑΑΥ στη μορφολογία του κερατοειδικού ενδοθηλίου είναι η μελέτη των Bojarun και συνεργατών³⁹, οι οποίοι μελέτησαν 37 ασθενείς με ΣΑΑΥ και κατέληξαν στο ότι οι παράμετροι ECD και CCT είναι ελαττωμένοι στα άτομα αυτά σε σχέση με υγιείς ενήλικες, ενώ οι παράμετροι CV και το % Hex δεν διαφέρουν σημαντικά από αυτούς. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα της κλινικής μας μελέτης, όπου αν και καταλήξαμε σε μία στατιστικά σημαντική διαφορά στον πολυμεγαθισμό και πλειομορφισμό των κυττάρων, καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στις μετρήσεις του ECD και CCT. Κατά την ανάλυση των δεδομένων μας παρατηρήσαμε μία στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών του SD και CV, και μία στατιστικά σημαντική ελάττωση του ποσοστού % Hex σε ασθενείς με ΣΑΑΥ σε σχέση με την Ομάδα Ελέγχου. Ακόμα και αν οι

τιμές του ECD και CCT ήταν ελαφρώς μικρότερες στους ασθενείς με ΣΑΑΥ, η διαφορά τους από τις τιμές της Ομάδας Ελέγχου δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο ($p = 0,3$, $p = 0,1$ αντίστοιχα). Η αναντιστοιχία μεταξύ των δύο αυτών μελετών θα μπορούσε να αποδοθεί στη διαφορά του αριθμού των εξετασθέντων και τη βαρύτητα του συνδρόμου, αφού οι Bojarun και συνεργάτες μελέτησαν 20 υγιείς και 37 ασθενείς με ΣΑΑΥ, από τους οποίους μόνο οι 15 είχαν διαγνωσθεί με σοβαρής μορφής ΣΑΑΥ, δηλαδή με $AHI > 30$ επεισόδια/ώρα. Αντίθετα, η παρούσα εργασία μελέτησε 58 υγιείς και 58 νεοδιαγνωσθέντες με ΣΑΑΥ, εκ των οποίων οι 53 έπασχαν από σοβαρής μορφής ΣΑΑΥ.

Παρά τις διαφορές στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης με τη μελέτη των Bojarun και συνεργατών³⁹, και οι δύο αυτές εργασίες δείχνουν ότι υπάρχει μία σαφής προσβολή του κερατοειδικού ενδοθηλίου στις περιπτώσεις του ΣΑΑΥ. Θεωρούμε ότι η προσβολή αυτή είναι αποτέλεσμα του οξειδωτικού στρες που επάγεται λόγω της χρόνιας υποξίας, μιας και τα ενδοθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς είναι γνωστό ότι είναι ευάλωτα στο οξειδωτικό στρες⁴⁰. Η χρόνια, διαλείπουσα υποξία, η οποία προκαλείται από τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια άπνοιας και υπόπνοιας είναι μία από τις κυριότερες συνέπειες του ΣΑΑΥ. Το σύνδρομο αυτό ελαττώνει τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς σε περιόδους υποξαιμίας, ενώ αυξάνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου κατά τη διάρκεια της επαναοξυγόνωσης. Η κατάσταση αυτή δημιουργεί μία ανισορροπία μεταξύ των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών και προάγει έτσι το οξειδωτικό στρες⁴¹.

Αξίζει να αναφέρουμε ότι η παρούσα μελέτη κατέδειξε ότι ο αυξημένος πολυμεγαθισμός και πλειομορφισμός που εμφάνισαν οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΑΑΥ παρουσίασε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση μετά από τουλάχιστον 3 μήνες επιμελούς εφαρμογής της θεραπείας με μάσκα CPAP. Στο τέλος δηλαδή του χρόνου παρακολούθησης των ασθενών, και αφού έκαναν την προβλεπόμενη χρήση της μάσκας CPAP για 9,5 μήνες κατά μέσο όρο, παρατηρήσαμε μια ελάττωση της μέσης τιμής του CV και μία αύξηση της μέσης τιμής του % Hex. Από την άλλη μεριά, αν και παρατηρήσαμε μία

αύξηση των τιμών του ECD και CCT μετά την εφαρμογή της θεραπείας, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,5, p = 0,1$). Καταλήξαμε, επίσης, στο ότι η βελτίωση του πολυμεγαθισμού στο τέλος του χρόνου παρακολούθησης ήταν μεγαλύτερη όσο περισσότερο χρονικό διάστημα εφαρμοζόταν η θεραπεία και όσο περισσότερο χρονικό διάστημα διαρκούσε το στάδιο 1 του ύπνου. Αντίθετα, ήταν αρνητικά συσχετισμένη με τη διάρκεια του REM ύπνου, επομένως ο πολυμεγαθισμός βελτιώθηκε περισσότερο σε ασθενείς στους οποίους είχε καταγραφεί μικρότερη διάρκεια REM ύπνου κατά την αρχική πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου.

Η σωστή και επιμελής εφαρμογή της μάσκας CPAP στα άτομα που πάσχουν από το ΣΑΑΥ προάγει την οξυγόνωση και να ελαττώνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος η οποία είναι αυξημένη σε άτομα με ΣΑΑΥ. Έτσι, ελαττώνει την αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό και τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης στον ορό⁴². Υπάρχουν πολλές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία οι οποίες δείχνουν ότι η μακροπρόθεσμη^{43,44,45} (τουλάχιστον 6 μήνες), η μεσοπρόθεσμη⁴⁶⁻⁴⁹ (2 έως 5 μήνες), αλλά ακόμα και η βραχυπρόθεσμη θεραπεία^{49,50} (2 νύκτες) με μάσκα CPAP ελαττώνει το οξειδωτικό στρες και αυξάνει τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας υποδεικνύουν ότι η βελτίωση της υποξαιμίας και της υπερκαπνίας την οποία προκάλεσε η απαιτούμενη προσκόλληση στη θεραπεία, ενδεχομένως ελάττωσε την ευπάθεια του κερατοειδικού ενδοθηλίου στο οξειδωτικό στρες και συνέβαλε στη βελτίωση της λειτουργικότητάς του. Αντίστοιχα με τα δικά μας ευρήματα, έχει παρατηρηθεί μερική αναστρεψιμότητα του αυξημένου πολυμεγαθισμού και πλειομορφισμού που παρατηρείται σε χρόνιους χρήστες φακών επαφής, μετά από διακοπή της χρήσης αυτών, λόγω της καλύτερης οξυγόνωσης του κερατοειδούς⁵¹.

Λίγοι είναι αυτοί που μέχρι σήμερα έχουν μελετήσει την επίδραση της μάσκας CPAP στις οφθαλμικές παραμέτρους. Οι Lin και συνεργάτες⁵² συμπέραναν ότι η μάσκα CPAP βελτιώνει την ευαισθησία του οπτικού πεδίου και αυξάνει το πάχος του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Οι Uslu και συνεργάτες⁵³ κατέδειξαν ότι η μάσκα CPAP οδηγεί σε

αύξηση του πάχους του χοριοειδούς, ενώ οι Répin και συνεργάτες⁴² υποστήριξαν ότι αποκαθιστά τη φυσιολογική διακύμανση της ενδοφθάλμιας πίεσης η οποία διαταράσσεται στο ΣΑΑΥ, πιθανότατα μέσω της ελάττωσης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και των επιπέδων νοραδρεναλίνης. Τέλος, οι Gelir και συνεργάτες⁵⁴ μέτρησαν το πάχος του κερατοειδούς πριν τον ύπνο και 10 λεπτά μετά την αφύπνιση, σε μία υποομάδα ασθενών με διαταραχές ύπνου που υποβλήθηκαν σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου χωρίς την εφαρμογή CPAP και σε μία δεύτερη υποομάδα ασθενών με διαταραχές ύπνου που υποβλήθηκαν σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου με την εφαρμογή CPAP. Είναι γνωστό ότι το πάχος του κερατοειδούς έμμεσα παρέχει πληροφορίες σχετικά με την αντλία του ενδοθηλίου του κερατοειδούς και τη λειτουργία του φραγμού του³². Παρατήρησαν, λοιπόν, μία στατιστικά σημαντική αύξηση του κερατοειδικού πάχους μόνο στην υποομάδα που δεν χρησιμοποίησε τη μάσκα CPAP, υποδηλώνοντας την κακή οξυγόνωση του κερατοειδούς όταν η CPAP δεν εφαρμοζόταν στον ασθενή. Επιπρόσθετα, υπολόγισαν το “REM density value”, το οποίο προκύπτει από τη συχνότητα των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων κατά τη διάρκεια του REM ύπνου και παρατήρησαν ότι η τιμή αυτή ήταν αυξημένη στην υποομάδα που δεν χρησιμοποίησε CPAP. Για το λόγο αυτό υπέθεσαν, αν και δεν κατέληξαν σε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, ότι ο μικρής διάρκειας REM ύπνος ίσως οδηγεί σε μια αύξηση του πάχους του κερατοειδούς.

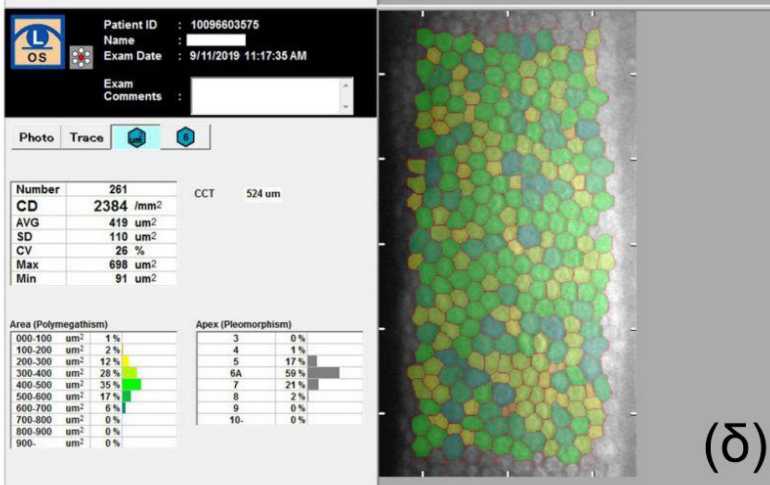
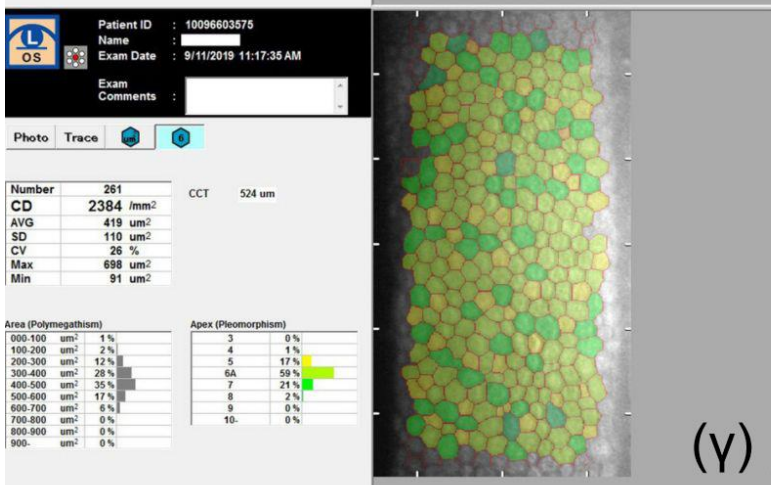
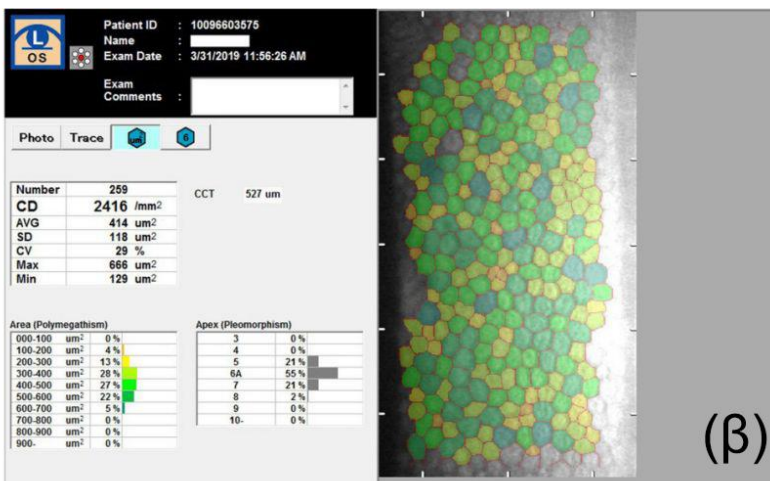
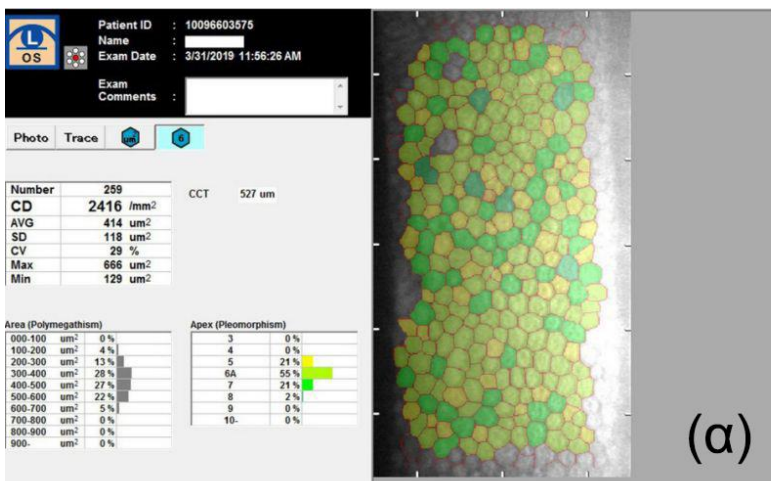
Η υπόθεση των Gelir και συνεργατών⁵⁴ έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, αφού αποδείξαμε ότι υπάρχει μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του CCT και του ποσοστού του REM ύπνου. Αν και έχει προταθεί στο παρελθόν ότι ο ύπνος REM συμβάλλει στην καλύτερη οξυγόνωση του κερατοειδούς μέσω των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων, οι οποίες αναδύουν το υδατοειδές υγρό και δημιουργείται έτσι ροή υδατοειδούς υγρού μέσα στον πρόσθιο θάλαμο⁵⁵, είναι η πρώτη φορά που αυτή η συσχέτιση αποδεικνύεται στατιστικά. Ωστόσο, δεν παρατηρήσαμε στατιστικά σημαντική διαφορά του CCT σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με άλλες μελέτες^{39,56,57}, όπου παρατηρήθηκε λέπτυνση του κερατοειδούς σε άτομα

με ΣΑΑΥ. Η λέπτυνση αυτή αποδόθηκε στις μακροχρόνιες επιπτώσεις της χρόνιας υποξαιμίας και υπερκαπνίας στις επιμέρους στιβάδες του κερατοειδούς, στις οποίες πιθανώς συμπεριλαμβάνεται το υποξικό οίδημα και η οξέωση του στρώματος, η νεοαγγείωση, οι αλλαγές στο σχήμα και τελικά η λέπτυνση του κερατοειδούς^{56,57}. Αξίζει να αναφέρουμε επίσης ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ που είχαν μεγαλύτερο ποσοστό REM ύπνου, με συνέπεια να βιώνουν μεγαλύτερες σε διάρκεια και με συνοδό χαμηλότερο κατώτερο κορεσμό αιμοσφαιρίνης άπνοιες, επωφελήθηκαν λιγότερο από την εφαρμογή της θεραπείας όσον αφορά στη βελτίωση του πολυμεγαθισμού του ενδοθηλίου.

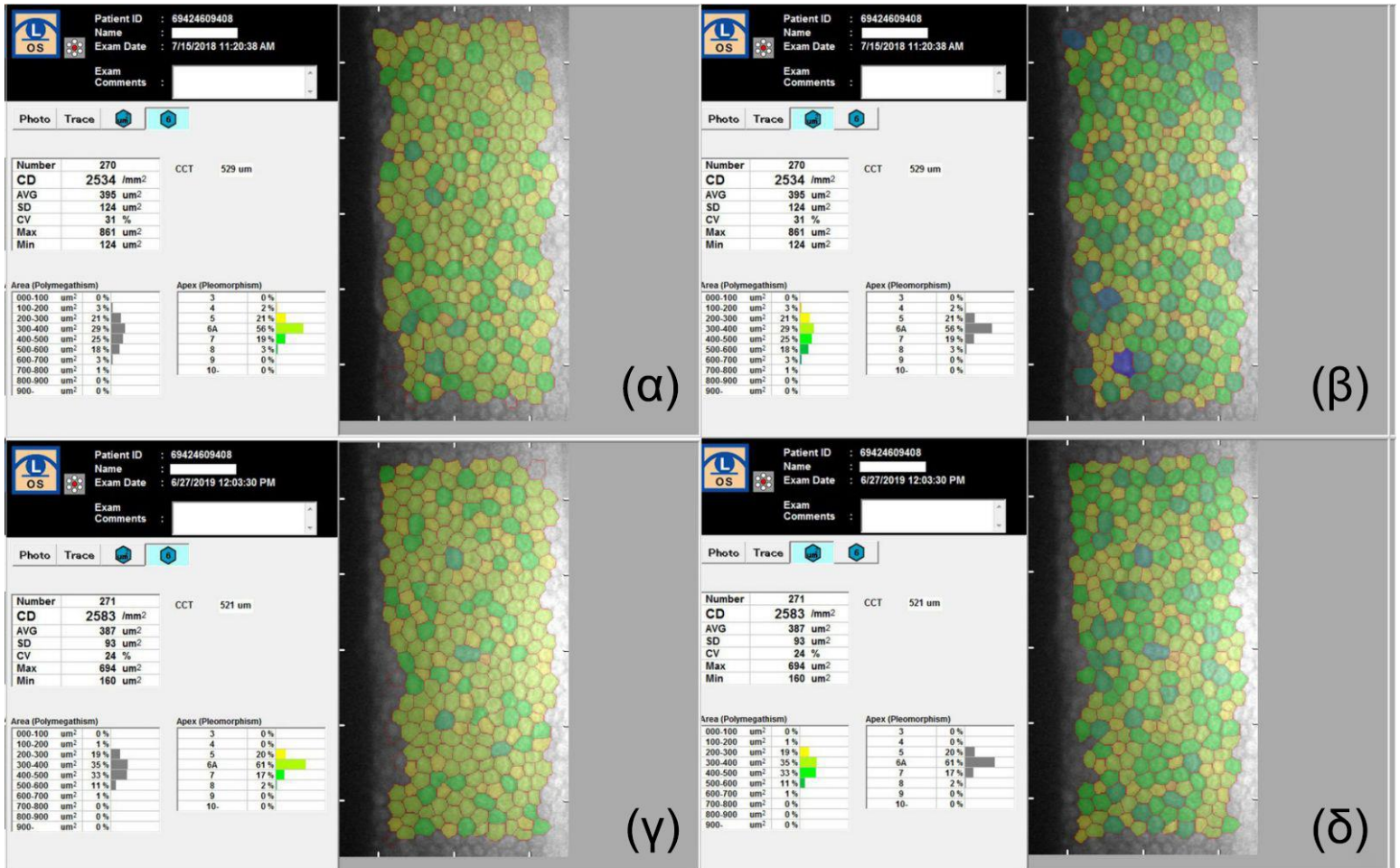
Επιπρόσθετα, αυτή είναι η πρώτη μελέτη η οποία έδειξε ότι υπάρχει μία θετική συσχέτιση μεταξύ της ενδοφθάλμιας πίεσης μετρούμενης με το τονόμετρο Pascal και της διάρκειας του ύπνου κατά την οποία ο κορεσμός του οξυγόνου στο αίμα είναι κάτω από 90%. Μεγαλύτερη διάρκεια ταυτίζεται με μεγαλύτερες περιόδους υποξαιμίας και η γραμμική συσχέτισή της με το ύψος της ενδοφθάλμιας πίεσης ίσως σχετίζεται με τον αυξημένο επιπολασμό του γλαυκώματος σε ασθενείς με ΣΑΑΥ⁵⁸⁻⁶³.

Όσον αφορά στους “περιορισμούς” της παρούσας μελέτης, ένας βασικός περιορισμός ήταν η αδυναμία συσχέτισης των επιμέρους κερατοειδικών παραμέτρων με τη χρονική διάρκεια έκθεσης στην υποξαιμία. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το ΣΑΑΥ είναι μία υποδιαγνωσμένη νόσος εξαιτίας της άγνοιας των ασθενών και της δυσκολίας τους να προσδιορίσουν τη χρονική στιγμή της έναρξης των συμπτωμάτων. Επιπλέον, οι ασθενείς της Ομάδας Ελέγχου που μελετήσαμε δεν υποβλήθηκαν σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου προκειμένου να αποκλειστεί το ενδεχόμενο να πάσχουν από το ΣΑΑΥ, λόγω της πολυδάπανης και χρονοβόρου διαδικασίας. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς αυτοί εξετάστηκαν ενδελεχώς από έμπειρους πνευμονολόγους του Εργαστηρίου Ύπνου προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα να πάσχουν από το σύνδρομο. Άλλοι περιορισμοί της συγκεκριμένης κλινικής μελέτης είναι η έλλειψη μετρήσεων της ενδοφθάλμιας πίεσης με το τονόμετρο Pascal στην Ομάδα Ελέγχου, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να γίνει σύγκριση των τιμών αυτών με την υποομάδα των πασχόντων από το ΣΑΑΥ. Επιπρόσθετα, ο

πληθυσμός των ασθενών που επανεκτιμήθηκαν μετά την εφαρμογή της μάσκας CPAP ήταν σχετικά μικρός. Αυτό οφείλεται στη δυσκολία να ανευρεθούν ασθενείς των οποίων η διάγνωση είχε γίνει σε διαπιστευμένο Εργαστήριο Ύπνου, δεν έπασχαν από συνυπάρχοντα νοσήματα και οι οποίοι έκαναν πιστή εφαρμογή της μάσκας, χωρίς αυτή να συνοδεύεται από επιπλοκές της θεραπείας.



Εικόνα 1. Εικόνα κατοπτρικού μικροσκοπίου του κερατοειδικού ενδοθηλίου ασθενούς με ΣΑΑΥ πριν και μετά την έναρξη αγωγής με μάσκα CPAP. (α, β) Μορφολογία ενδοθηλίου πριν την έναρξη της αγωγής, με ποσοστό Hex στο 55% και CV στο 29%. (γ, δ) Μορφολογία ενδοθηλίου του ίδιου ασθενούς μετά την εφαρμογή της μάσκας για 5,5 μήνες. Παρατηρούμε ότι το ποσοστό Hex αυξήθηκε στο 59% και το CV ελαττώθηκε στο 26%. Με τη βοήθεια της χρωματικής κλίμακας πάνω στη φωτογραφία του ενδοθηλίου μπορούμε να αντιληφθούμε πιο εύκολα τη βελτίωση του πολυμεγαθισμού και πλειομορφισμού του ενδοθηλίου του συγκεκριμένου ασθενούς μετά την εφαρμογή της θεραπείας.



Εικόνα 2. Εικόνα κατοπτρικού μικροσκοπίου του κερατοειδικού ενδοθηλίου ενός άλλου ασθενούς με ΣΑΑΥ, ο οποίος παρουσίασε μεγαλύτερες διαφορές πριν και μετά την έναρξη αγωγής με μάσκα CPAP. **(α, β)** Μορφολογία ενδοθηλίου πριν την έναρξη της αγωγής, με ποσοστό Hex στο 56% και CV στο 31%. **(γ, δ)** Μορφολογία ενδοθηλίου του ίδιου ασθενούς μετά την εφαρμογή της μάσκας για 11 μήνες. Παρατηρούμε ότι το ποσοστό Hex αυξήθηκε στο 61% και το CV ελαττώθηκε στο 24%. Η χρωματική κλίμακα μας βοηθάει να αντιληφθούμε πιο εύκολα τη βελτίωση του πολυμεγαθισμού και πλειομορφισμού του ενδοθηλίου του συγκεκριμένου ασθενούς μετά την εφαρμογή της θεραπείας.

Συμπεράσματα

Η παρούσα κλινική μελέτη καταδεικνύει ότι το ΣΑΑΥ επηρεάζει τη μορφολογία του ενδοθηλίου του κερατοειδούς των ασθενών, αφού παρατηρήθηκε, για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία, μία αύξηση του πολυμεγαθισμού και του πλειομορφισμού του ενδοθηλίου τους. Η αύξηση αυτή δε φάνηκε να επηρεάζεται από τη βαρύτητα του συνδρόμου, όπως αυτή προσδιορίζεται με βάση το δείκτη απνοιών / υποπνοιών – ΑΗΙ. Η παρατήρηση αυτή συνιστά ένδειξη για εκτενή έλεγχο της στιβάδας του ενδοθηλίου σε άτομα που πάσχουν από ΣΑΑΥ, ιδίως όταν επίκειται κάποια ενδοφθάλμια χειρουργική επέμβαση.

Ωστόσο, η αύξηση του συντελεστή μεταβλητότητας του μεγέθους των κυττάρων (CV) και η ελάττωση του ποσοστού των εξαγωνικών κυττάρων (% Hex) των ασθενών αυτών, φαίνεται να αναστρέφεται μερικώς μετά από πιστή εφαρμογή της θεραπείας με μάσκα CPAP για τουλάχιστον 3 μήνες. Αυτό οφείλεται, πιθανότατα, στην καλύτερη οξυγόνωση που επιτυγχάνεται με τη βοήθεια της αγωγής, η οποία βελτιώνει με τη σειρά της την υποξαιμία και υπερκαπνία, καθώς και τις συνυπάρχουσες επιπλοκές τους, στους ασθενείς με ΣΑΑΥ.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας υποδεικνύουν, επίσης, κάποιου είδους επίδραση των επιμέρους σταδίων του ύπνου στις παραμέτρους του κερατοειδούς, οι οποίες όμως χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης προκειμένου να διευκρινιστεί η κλινική τους σημασία.

Περίληψη

Σκοπός: Η μελέτη της μορφολογίας του κερατοειδικού ενδοθηλίου και του κεντρικού πάχους του κερατοειδούς σε ασθενείς που πάσχουν από το Σύνδρομο «Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο» (ΣΑΑΥ), καθώς και η εκτίμηση της συσχέτισης αυτών των κερατοειδικών παραμέτρων με τη βαρύτητα του συνδρόμου. Επιπρόσθετα, σκοπός ήταν να αξιολογηθεί η επίδραση της μάσκας συνεχούς θετικής πίεσης ανώτερων αεραγωγών (CPAP) στη μορφολογία και το πάχος του κεντρικού κερατοειδούς.

Μέθοδος: Στη μελέτη συμμετείχαν 58 ασθενείς που μόλις είχαν διαγνωσθεί με το ΣΑΑΥ και 58 υγιείς ενήλικες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου που αποτέλεσαν την Ομάδα Ελέγχου. Υποβλήθηκαν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο και ενδοθηλιοσκόπηση με κατοπτρικό μικροσκόπιο. Συγκρίθηκαν η πυκνότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων (ECD), ο συντελεστής μεταβλητότητας του μεγέθους των κυττάρων (CV), το ποσοστό των εξαγωνικών κυττάρων (% Hex) και το κεντρικό πάχος του κερατοειδούς (CCT) μεταξύ των δύο υποομάδων. Έγινε, επίσης, συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της ενδοθηλιοσκόπησης και των παραμέτρων της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ που είχαν άριστη εφαρμογή της θεραπείας με μάσκα CPAP, υποβλήθηκαν σε δεύτερη οφθαλμολογική εξέταση μετά την έναρξη της αγωγής και έγινε σύγκριση των κερατοειδικών παραμέτρων τους πριν και μετά τη θεραπεία.

Αποτελέσματα: Οι παράμετροι ECD και CCT δεν είχαν σημαντική διαφορά μεταξύ των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΑΑΥ και της Ομάδας Ελέγχου ($p = 0,3$, $p = 0,1$ αντίστοιχα). Στην ομάδα των ασθενών με ΣΑΑΥ, ο δείκτης CV βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερος ($p = 0,002$), ενώ ο δείκτης % Hex σημαντικά μικρότερος ($p = 0,001$) απ' ότι στην Ομάδα Ελέγχου. Μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του CCT και του ποσοστού του REM ύπνου ($p = 0,008$). Είκοσι επτά (27) από τους ασθενείς με ΣΑΑΥ

επανεξετάστηκαν μετά από $9,56 \pm 3,55$ μήνες (εύρος: 3-18 μήνες) εφαρμογής της θεραπείας με μάσκα CPAP. Στους ασθενείς αυτούς, ο συντελεστής CV, ο οποίος αντικατοπτρίζει τον πολυμεγαθισμό των κυττάρων, παρουσίασε σημαντική ελάττωση ($p = 0,04$), ενώ ποσοστό % Hex, το οποίο αντικατοπτρίζει τον πλειομορφισμό των κυττάρων, παρουσίασε σημαντική αύξηση ($p = 0,008$) μετά την έναρξη της αγωγής.

Συμπεράσματα: Μεγαλύτερος πλειομορφισμός και πολυμεγαθισμός του ενδοθηλίου του κερατοειδούς ανευρέθηκε σε ασθενείς με ΣΑΑΥ σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες. Τα χαμηλότερα ποσοστά REM ύπνου, τα οποία είναι συχνά σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, ίσως σχετίζονται με μία αύξηση του πάχους του κερατοειδούς, το οποίο είναι ενδεικτικό κακής οξυγόνωσης του κερατοειδούς. Ωστόσο, η καλύτερη οξυγόνωση κατά τη διάρκεια του ύπνου που οφείλεται στη σωστή εφαρμογή της μάσκας CPAP, είχε μία σημαντική επιρροή στο κερατοειδικό ενδοθήλιο αφού βελτιώθηκε ο πολυμεγαθισμός και ο πλειομορφισμός του.

Abstract

Purpose: To investigate corneal endothelial morphometry and pachymetry in patients newly diagnosed with Obstructive Sleep Apnea – Hypopnea Syndrome (OSAHS) and to determine the correlation between these parameters and OSAHS severity. Our study also aimed to evaluate the effects of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) therapy on central endothelial morphology and corneal thickness.

Methods: Fifty-eight (58) patients recently diagnosed with OSAHS and a paired, age- and gender-matched control group (CG) of 58 healthy individuals were enrolled. A detailed ophthalmologic examination and specular microscopy measurement was performed for all participants. Endothelial cell density (ECD), coefficient of variation of cell area (CV), hexagonal cell appearance ratio (% Hex) and central corneal thickness (CCT) were compared between the groups. The specular microscopy results of the OSAHS group were correlated with the polysomnographic variables of each individual. The OSAHS patients who showed good compliance with CPAP treatment were re-evaluated after the commencement of CPAP therapy and their corneal values were compared with their pre-CPAP values.

Results: ECD and CCT did not significantly differ between the newly diagnosed OSAHS patients and the CG ($p = 0,3$, $p = 0,1$ respectively). CV was significantly higher ($p = 0,002$), whilst the Hex ratio was significantly lower ($p = 0,001$) in the OSAHS group. A significant negative correlation was observed between CCT and the REM sleep percentage ($p = 0,008$). Twenty-seven (27) OSAHS patients were re-examined after $9,56 \pm 3,55$ months (range: 3-18 months) of good adherence to CPAP treatment. Their CV values, indicating polymegathism, showed a statistically significant decrease ($p = 0,04$), whereas the Hex ratio, indicating pleomorphism, showed a statistically significant increase ($p = 0,008$) after the commencement of the treatment.

Conclusions: Greater pleomorphism and polymegathism of the corneal endothelium was observed in patients with OSAHS when compared to healthy subjects. Low percentage of REM sleep, usually found in OSAHS patients, may correlate with an increase in corneal thickness, an indicator of poor corneal oxygenation. However, better oxygenation during sleep resulting from increased CPAP compliance had a significant influence on corneal endothelium, providing an improvement in corneal polymegathism and pleomorphism.

Βιβλιογραφία Ειδικού Μέρους

1. Santos M, Hofmann RJ. Ocular Manifestations of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2017; 13(11): 1345-1348.
2. Dhillon S, et al. Sleep-disordered breathing and effects on ocular health. *Can J Ophthalmol.* 2007; 42(2): 238-43.
3. Gupta PK, et al. Prevalence 24 of sleep apnea in patients with keratoconus. *Cornea.* 2012; 31(6): 595-9.
4. Mojon DS, et al. Eyelid, conjunctival and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology.* 1999; 106(6): 1182-5.
5. Findik H, et al. The relation between retrobulbar blood flow and posterior ocular changes measured using spectral-domain optical coherence tomography in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Ophthalmol.* 2019; 39(5): 1013-1025.
6. Lee SSY, et al. Associations between Optic Disc Measures and Obstructive Sleep Apnea in Young Adults. *Ophthalmology.* 2019; 126(10): 1372-1384.
7. Calvo P, et al. Retinal nerve fiber layer thickness alterations in patients with obstructive sleep apnea. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2012; 87(1): 1-2.
8. Lin PW, et al. Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(4):585–593.

9. Shiba T, et al. Relationship between severity of obstructive sleep apnea syndrome and retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(6):1202–1208.
10. Zengin MO, Tuncer I, Karahan E. Retinal nerve fiber layer thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome: one year follow-up results. *Int J Ophthalmol*. 2014; 7(4): 704–708.
11. Casas P, et al. Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 251(6):1625–1634.
12. Kargi SH, et al. Retinal Nerve Fibre Layer Measurements Are Reduced in Patients With Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. *Eye (Lond)*. 2005; 19(5): 575-9.
13. Sagiv O, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measurements by optical coherence tomography in patients with sleep apnoea syndrome. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 42: 132-138.
14. Moghimi S, et al. Retinal Nerve Fiber Thickness Is Reduced in Sleep Apnea Syndrome. *Sleep Med*. 2013; 14(1): 53-7.
15. Huseyinoglu N, et al. Optic Disc and Retinal Nerve Fiber Layer Parameters as Indicators of Neurodegenerative Brain Changes in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep Breath*. 2014; 18(1): 95-102.
16. Xin C, et al. Changes of Visual Field and Optic Nerve Fiber Layer in Patients With OSAS. *Sleep Breath*. 2015; 19(1): 129-34.
17. Kara N, et al. Peripapillary retina nerve fiber layer thickness and macular ganglion cell layer thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eye (Lond)*. 2018; 32(4): 701-706.

18. Abdullayev A, et al. Investigation of the Presence of Glaucoma in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome Using and Not Using Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Turk J Ophthalmol*. 2019; 49(3): 134-141.
19. Ferrandez B, et al. Macular Retinal Ganglion Cell Layer Thickness Is Not Reduced in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Ophthalmic Res*. 2016; 56(2): 85-91.
20. Xin C, et al. Retinal and choroidal thickness evaluation by SD-OCT in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS). *Eye (Lond)*. 2014; 28(4): 415-21.
21. Kara S, et al. Evaluation of choroidal thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arq Bras Oftalmol*. 2014; 77(5): 280-284.
22. Ekinçi M, et al. Choroidal Thickening in Patients with Sleep Apnea Syndrome. *Neuroophthalmology*. 2014; 38(1): 8-13.
23. Karalezli A, et al. Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome: a comparative study. *Int J Ophthalmol*. 2014; 7(6): 1030-4.
24. Yazgan S, et al. Peripapillary Choroidal Thickness and Retinal Nerve Fiber Layer in Untreated Patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome: A Case-Control Study. *Curr Eye Res*. 2017; 42(11): 1552-60.
25. Fischbarg Jorge (Ed.) (2006): The biology of the eye. 4th ed. Elsevier. Amsterdam.
26. Antic NA, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011; 34(1): 111-9.

27. Iber C, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. American Academy of Sleep Medicine. Westchester, IL, USA, 2007.
28. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22(5): 667-89.
29. Loube DI, et al. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest*. 1999; 115(3): 863-6.
30. Willekens K, et al. Review on dynamic contour tonometry and ocular pulse amplitude. *Ophthalmic Res*. 2015; 55(2): 91-8.
31. Jurkunas UV. Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy Through the Prism of Oxidative Stress. *Cornea* 2018; 37(1): S50-S54
32. de Sanctis U, et al. Corneal endothelium evaluation with 2 noncontact specular microscopes and their semiautomated methods of analysis. *Cornea* 2006; 25(5): 501-6.
33. González-Méijome JM, et al. Two single descriptors of endothelial polymegethism and pleomorphism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 248(8): 1159-66.
34. Larsson LI, et al. Structure and function of the corneal endothelium in diabetes mellitus type I and type II. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114(1): 9-14.
35. Kösekahya P, et al. Corneal Endothelial Morphology and Thickness Changes in Patients with Gout. *Turk J Ophthalmol*. 2019; 49(4): 178-182.

36. Sati A, et al. Corneal Endothelial Alterations in Chronic Renal Failure. *Cornea* 2016; 35(10):1320-5.
37. Ishikawa A. Risk factors for reduced corneal endothelial cell density before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2002; 28(11): 1982-92.
38. Soler N, et al. Paraoxonase-1 is associated with corneal endothelial cell alterations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(8): 5852-8.
39. Bojarun A, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Corneal Morphological Characteristics. *Cornea* 2019; 38(12): 1576-1581.
40. Lovatt M, et al. Regulation of Oxidative Stress in Corneal Endothelial Cells by Prdx6. *Antioxidants (Basel)* 2018; 7(12). pii: E180.
41. West SD, Turnbull C. Obstructive sleep apnoea. *Eye (Lond)* 2018 May; 32(5):889-903.
42. Pépin JL, et al. Frequent loss of nyctohemeral rhythm of intraocular pressure restored by nCPAP treatment in patients with severe apnea. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128(10): 1257-63.
43. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(7): 934-9.
44. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27(1): 123-8.

45. Barceló A, et al. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnea. *Eur Respir J*. 2000; 16(4): 644-7.
46. Hernández C, et al. Effects of nasal positive airway pressure treatment on oxidative stress in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42(3): 125-9.
47. Minoguchi K, et al. Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J*. 2006; 28(2): 378-85.
48. Alonso-Fernández A, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomized trial. *Thorax* 2009; 64(7): 581-6.
49. Schulz R, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162 (2 Pt): 556-70.
50. Carpagnano GE, et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2003; 124 (4): 1386-92.
51. Odenthal MT, et al. Long-term changes in corneal endothelial morphology after discontinuation of low gas-permeable contact lens wear. *Cornea* 2005; 24(1): 32-8.
52. Lin PW, et al. Effects of CPAP for patients with OSA on visual sensitivity and retinal thickness. *Sleep Med*. 2020; 67: 156-163.
53. Uslu H, et al. Effect of Therapy on Choroidal Thickness in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018; 49(11): 846-851.

54. Gelir E, et al. The relationship between CPAP usage and corneal thickness. *PLoS One* 2014; 9(1): e87274.
55. Maurice DM. The Von Sallmann Lecture 1996: an ophthalmological explanation of REM sleep. *Exp Eye Res.* 1998; 66(2): 139-45.
56. Ekinçi M, et al. Is there a relationship between sleep apnea and central corneal thickness? *Curr Eye Res.* 2013; 38(11): 1104-9.
57. Koseoglu HI, et al. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on corneal thickness. *Int Ophthalmol.* 2016; 36(3): 327-33.
58. Mojon DS, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology.* 1999; 106(5): 1009-12.
59. Sergi M, et al. Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Glaucoma* 2007; 16(1): 42-6.
60. Lin PW, et al. Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *J Glaucoma.* 2011; 20(9): 553-8.
61. Karakucuk S, et al. Ocular blood flow in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246(1): 129-34.
62. Bendel RE, et al. Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea—a cross-sectional case series. *Eye (Lond).* 2008; 22(9): 1105-9.
63. Onen SH, et al. High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(6): 638-41.

***Δημοσιεύσεις περιεχομένου Διδακτορικής Διατριβής σε διεθνή
περιοδικά***

1. Chalkiadaki E, Andreanos K, Florou C, Droutsas K, Maniou C, Amfilochiou A, Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C. Corneal Endothelial Morphology and Thickness Alterations in Patients With Severe Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Cornea*. 2021 Jan; 40(1): 73-77. doi: 10.1097/ICO. 0000000000002373.
2. Chalkiadaki E, Andreanos K, Karmiris E, Mani A, Kastanakis E, Amfilochiou A, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Georgalas I. Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment for Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome on Corneal Morphological Characteristics. *Cornea*. 2020 Nov 16. doi: 10. 1097/ICO. 0000000000002581. Online ahead of print.