



**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΤΙΤΛΟΣ:**

**Ανασκόπηση βιβλιογραφίας για δείκτες που προκύπτουν  
από το Λειτουργικό Έλεγχο της Αναπνοής του εξεταζόμενου  
ασθενούς και τις Δοκιμασίες Εκτίμησης της παρουσίας  
Φλεγμονής στους ανώτερους αεραγωγούς, που να  
συσχετίζονται με τη διάγνωση Συνδρόμου Αποφρακτικής  
Υπνικής Άπνοιας**

**ΜΑΡΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2023**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο ύπνος αποτελούσε και αποτελεί ακόμα ένα μυστήριο για τον ιατρικό κόσμο. Από τα πρώτα φοιτητικά μου χρόνια και μέσα από τις βαθύτερες αναζητήσεις των νευρολογικών μηχανισμών που προκαλούν την επέλευση και ακολούθως συντήρηση του ύπνου με την παρότρυνση του τότε διδασκάλου μου, ο ύπνος αποτέλεσε για μένα ένα κόσμο ανεξερεύνητο. Ακολούθησε η περίοδος της ειδικότητας στην πνευμονολογία σε ένα κεντρικό νοσοκομείο των Αθηνών όπου αποκόμισα εμπειρίες από μια ευρεία γκάμα περιστατικών αναπνευστικών νοσημάτων καθώς και οι μεταπτυχιακές μου σπουδές στην ογκολογία. Παρ' όλα αυτά πάντα ένιωθα ότι οι γνώσεις μου τόσο στις διαταραχές του αερισμού κατά τον ύπνο, που αποτελούν μεγάλο κομμάτι της καθημερινής πρακτικής του πνευμονολόγου, όσο και οι γνώσεις μου γύρω από τη φυσιολογία, την παθοφυσιολογία και τις λοιπές διαταραχές του ύπνου ήταν λιγότερες του επιθυμητού. Ξεκινώντας την πορεία μου ως ειδικός και κοσμώντας το πρώτο μου ιατρείο άρχισα να ψάχνω έργα επιφανών ζωγράφων του 20<sup>ου</sup> αιώνα. Κάπου εκεί συναντήθηκα με το σουρεαλισμό των έργων του Σαλβαδόρ Νταλί, που ως ένας άριστος μαθητής του Freud λάτρευε την υπναγωγική κατάσταση μεταξύ ύπνου και ξύπνιου καθώς τη θεωρούσε ως την πιο δημιουργική κατάσταση του μυαλού. Ο Νταλί πίστευε ότι τα όνειρα και η φαντασία είναι τα κεντρικά στοιχεία της ανθρώπινης σκέψης, εισχωρούσε λοιπόν στο υποσυνείδητο και δημιουργούσε εικόνες. Ο πίνακάς του "The dream" που κοσμεί σήμερα το ιατρείο μου δεν είναι παρά ένα παράθυρο στον παράξενο και συχνά ενοχλητικό κόσμο των ονείρων. Δημιουργεί συναισθήματα σύγχυσης, φόβου, δείχνει την προσπάθεια καταστολής της σεξουαλικής φαντασίωσης και ορμής, τον αγώνα επιβίωσης, όπως ακριβώς τα όνειρα κατά τον ύπνο REM μας προετοιμάζουν υποσυνείδητα για τον αγώνα αντιμετώπισης των κινδύνων κατά την εγρήγορση. Καθώς ο ύπνος REM δεν είναι τίποτα άλλο από μια προετοιμασία για μια αντίδραση φυγής, εξού και ο υψηλότερος τόνος του συμπαθητικού παρά του παρασυμπαθητικού συστήματος κατά τη φάση REM συγκριτικά με τη φάση NREM του ύπνου. Ο πίνακας αυτός αλλά και οι προσωπικές μου αναζητήσεις αποτέλεσαν το έναυσμα ενασχόλησης με τον ύπνο. Οι διδασκάλοι μου όμως, έστω και αν αυτός ο κύκλος του μεταπτυχιακού προγράμματος διενεργήθηκε εξ αποστάσεως λόγω της πανδημίας, υπήρξαν ο λόγος να αγαπήσω κάθε πτυχή των διαταραχών του ύπνου. Η επιλογή του θέματος της διπλωματικής εργασίας έγινε με την πεποίθηση να εμπλέξω και να συνδυάσω τις δύο μεγάλες μου αγάπες, το λειτουργικό έλεγχο και τη φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος με μία από τις συχνότερες διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο, την αποφρακτική υπνική άπνοια.



The Dream, Salvador Dali, 1931

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αποφρακτική υπνική άπνοια αποτελεί συχνή διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο, που χαρακτηρίζεται από διαλείπουσα μερική ή πλήρη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού. Οι δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής, οι οποίες συχνά εκτελούνται κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς, δίδουν πληροφορίες σχετικά με τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος καθώς και την παρουσία φλεγμονής στους αεραγωγούς. **Σκοπός** της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η εντόπιση δεικτών λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού που να αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες διάγνωσης αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Όπως προκύπτει από την ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας τόσο η μείωση των μεσοεκπνευστικών ροών (FEF50, FEF25, MEF25-75) στη σπιρομέτρηση, όσο και η μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας(FRC) και του εκπνευστικού υπολειπόμενου όγκου(ERV), που προκύπτουν κατά την μέτρηση των στατικών όγκων με σωματική πληθυσμογραφία, συσχετίζονται με την διάγνωση και τη βαρύτητα του υποαπνοϊκού συνδρόμου. Συγκεκριμένα οι όγκοι FRC και ERV παρουσιάζουν σημαντική μείωση της απόλυτης τιμής τους σε ασθενείς με και χωρίς ΣΑΥ ανεξαρτήτως βάρους και του BMI(FRC 3,40L vs 3,73L, ERV 1,26L vs 1,56L,  $p < 0,001$ ). Ισχυρή επίσης συσχέτιση προκύπτει μεταξύ δεικτών παλμικής ταλαντωσιμετρίας και αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Συγκεκριμένα ασθενείς με ΣΑΥΑ παρουσιάζουν αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών σε χαμηλές συχνότητες( $Rrs5\%$ )( $Rrs5\%$  120 vs 104,  $p = 0,01$ ), δείκτης που αντανακλά τις αντιστάσεις των περιφερικών αεραγωγών, μειωμένη αγωγιμότητα( $Grs$ ) του αναπνευστικού συστήματος( $Grs$  2,26 vs 2,78 L/s/kPa,  $p < 0,001$ ) και μειωμένες τιμές της παραμέτρου  $Xrs5$ ) ( $Xrs5$  -0,13 vs - 0,08 kPa/L/s), που αντανακλά την ενδοτικότητα του πνεύμονος. Τέλος, τα επίπεδα φλεγμονής στο βρογχικό επιθήλιο, ποσοτικοποιούμενα με τη μέτρηση του εκπνεόμενου NO, φαίνεται να είναι αυξημένα σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια συγκριτικά με υγιείς( $18.40 \pm 9.20$  vs.  $31.30 \pm 13.60$  ppb,  $p < 0.05$ ).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Η αποφρακτική υπνική άπνοια σχετίζεται με επηρεασμένες μηχανικές ιδιότητες της αναπνευστικής αντλίας. Συμβατικές μέθοδοι λειτουργικού ελέγχου όπως η σπιρομέτρηση και η πληθυσμογραφία, αν και μπορούν να προϊδεάσουν, δεν βοηθούν στη διάγνωση του. Αντίθετα μέθοδοι εκτίμησης των συνολικών μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος, δοκιμασίες εκτίμησης της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών και μέτρησης της φλεγμονής στους αεραγωγούς(FeNO) προσφέρουν σημαντικούς προβλεπτικούς δείκτες ΣΑΥΑ.

## ABSTRACT

Obstructive sleep apnea is a common breathing sleep disorder, that is characterized by repetitive upper airway narrowing or collapse during sleep. Pulmonary function tests reflect the physiological properties of the lungs, *e.g.* airflow mechanics, volumes and gas transfer. These tests have been used to predict, diagnose and monitor lung disease as well as to help clinicians explain patient's symptoms. The **purpose** of this study was to reveal the relationship between pulmonary function tests parameters and obstructive sleep apnea, aiming to the use of those parameters as predictive factors for the diagnosis of OSA.

**RESULTS:** According to current data forced expiratory flows (FEF50, FEF25 and maximum forced expiratory flow during the middle half of the FVC-MEF25-75), assessed by spirometry, are decreased in patients with obstructive sleep apnea. Functional residual capacity (FRC) and expiratory reserve volume (ERV) are also significantly decreased in OSA. The aforementioned parameters are shown to be further decreased as the severity of obstructive sleep apnea increases. Respiratory mechanical properties, such as lung elasticity, airway and chest wall resistance, can be well assessed by the impulse oscillation system. Respiratory resistance measured at low frequencies ( $R_{rs5\%}$ ), which reflects the small peripheral airways resistance, is significantly increased ( $R_{rs5\%}$  120 vs 104,  $p=0,01$ ), whereas respiratory conductance ( $G_{rs}$ ) is significantly decreased among OSA patients ( $G_{rs}$  2,26 vs 2,78 L/s/kPa,  $p<0,001$ ). Additionally, airway inflammation which is a common finding in patients with obstructive sleep apnea, can be assessed by measuring the biomarker fractional exhaled nitric oxide (FeNO). Studies have shown that patients with moderate-severe OSA had significantly higher FeNO counts than patients with no-or-mild OSA ( $18.40 \pm 9.20$  vs.  $31.30 \pm 13.60$  ppb,  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Obstructive sleep apnea is highly correlated with alterations of respiratory mechanical properties at the time of diagnosis. This study indicated that relationships exist between pulmonary function tests parameters, FeNO counts and obstructive sleep apnea. These parameters and biomarkers could be used as predictive factors indicating OSA in the future.

**Key words:** obstructive sleep apnea, pulmonary function tests, spirometry, impulse oscillometry, FeNO

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	5
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	9
ΚΥΡΙΩΣ ΜΕΡΟΣ	
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Α. ΟΡΙΣΜΟΙ.....	10
Β. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ.....	12
Γ. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ.....	14
Δ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ.....	16
Δ1. Σπιρομέτρηση.....	17
Δ2. Μέτρηση των αντιστάσεων των αεραγωγών.....	22
Δ3. Δοκιμασίες εκτίμησης της λειτουργίας μικρών αεραγωγών.....	24
Ε. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥΣ...29	
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΔΕΙΚΤΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ	
ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΣΑΥΑ	
Α. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ FEV1 ΚΑΙ ΣΑΥΑ.....	31
Β. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΣΟΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΡΟΩΝ ΚΑΙ ΣΑΥΑ.....	32
Γ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΤΑΤΙΚΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΣΑΥΑ.....	33
Δ. ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ ΚΑΙ ΣΑΥΑ.....	34
Δ1. Συσχέτιση αντιστάσεων αεραγωγών(R), αγωγιμότητας αεραγωγών( $G=1/R$ ) και ΣΑΥΑ.....	34
Δ2. Διατασιμότητα αναπνευστικού συστήματος( $\Delta V/\Delta P$ ) και ΣΑΥΑ.....	37
Ε. ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟ NO( $FeNO$ ) ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥΣ ΚΑΙ ΣΑΥΑ.....	38
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	40
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	41

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αποφρακτική υπνική άπνοια αποτελεί μια διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο, η οποία χαρακτηρίζεται από διαλείπουσα μερική ή πλήρη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο ή ακόμα και αφυπνίσεις σχετιζόμενες με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια απότοκο ατελούς απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο. Η αποφρακτική υπνική άπνοια είναι η συχνότερη διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο. Παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα σε άρρενες μεγάλης ηλικίας, αλλά μπορεί να παρουσιαστεί και σε γυναίκες και παιδιά. Μάλιστα η επίπτωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στο γυναικείο πληθυσμό αυξάνεται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν λαμβάνουν ορμονική υποκατάσταση, αν και τα ποσοστά συγκριτικά με τον αντρικό πληθυσμό, προσαρμοσμένα στην ηλικία και το BMI, παραμένουν χαμηλότερα(1). Σύμφωνα με μελέτες στον αμερικανικό πληθυσμό εκτιμάται ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι 15-30% στον αντρικό πληθυσμό και 10-15% στο γυναικείο πληθυσμό, αν χρησιμοποιηθεί ως ορισμός του ΣΑΥ η παρουσία άνω των 5 υπνοαπανοϊκών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου(AHI $\geq$ 5). Αν όμως χρησιμοποιηθεί ο αυστηρότερος ορισμός του συνδρόμου, δηλ άνω των 5 υπνοαπανοϊκών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου(AHI $\geq$ 5) στη μελέτη ύπνου και παρουσία συμπτωμάτων ΣΑΥ ή άνω των 15 υπνοαπανοϊκών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου(AHI $\geq$ 15) στη μελέτη ύπνου, τότε ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 15% στον αντρικό πληθυσμό και 5% στο γυναικείο πληθυσμό. Σε μία παγκόσμια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 16 χώρες, βρέθηκε ότι 936 εκατομμύρια ενήλικες, ηλικίας 30-69 ετών, γυναίκες και άντρες πάσχουν από αποφρακτική υπνική άπνοια ήπιας, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας, ενώ 425 εκατομμύρια εξ αυτών πάσχουν από μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας αποφρακτική υπνική άπνοια. Ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από αποφρακτική υπνική άπνοια ήταν υψηλότερος στην Κίνα, ενώ ακολουθούσαν κατά φθίνουσα σειρά οι ΗΠΑ, η Βραζιλία και η Ινδία. Συνεπώς η αποφρακτική υπνική άπνοια παρουσιάζει διαφορετική συχνότητα σε διαφορετικές φυλετικές ομάδες. Σε δύο αμερικανικές μελέτες(1995,1997) φάνηκε ότι οι αφροαμερικανοί παρουσίαζαν διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο σε νεότερη ηλικία, ενώ όταν τα δεδομένα προσαρμόστηκαν για την ηλικιακή ομάδα, το φύλο και το BMI, η φυλετική ομάδα των αφροαμερικανών εξακολουθούσε να παρουσιάζει αυξημένο επιπολασμό της νόσου(4,5). Αυτό συνηγορεί με την ύπαρξη γενετικών και συνεπώς ανατομικών χαρακτηριστικών που προδιαθέτουν σε εμφάνιση αποφρακτικής υπνικής άπνοιας σε συγκεκριμένες φυλετικές ομάδες. Σημαντικό είναι να σημειωθεί ότι η επίπτωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αυξάνεται προοδευτικά τις τελευταίες δεκαετίες,

κάτι που συσχετίζεται από σειρά μελετών , με την αυξανόμενη επίπτωση της παχυσαρκίας, της νόσου της γενεάς μας.

Παράγοντες κινδύνου οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι οι εξής:

- **Ηλικία:** Η επίπτωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας κατά την ενήλικη ζωή μέχρι και τα 60-70 έτη όπου παρουσιάζει ομαλοποίηση της συχνότητάς της(7).
- **Φύλο:** Η αποφρακτική υπνική άπνοια είναι δύο με τρεις φορές πιο συχνή στο αντρικό φύλο συγκριτικά με το γυναικείο, αν και ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΑΥΑ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν λαμβάνουν ορμονική υποκατάσταση φαίνεται να προσεγγίζει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου στον αντρικό πληθυσμό(1).
- **Παχυσαρκία:** Ο κίνδυνος εμφάνισης αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, καθώς και σοβαρότητα της νόσου(ήπιο, μέτριο, σοβαρό ΣΑΥΑ) σχετίζεται με το BMI, ανεξαρτήτως φύλου(7). Μάλιστα αύξηση του βάρους κατά 10% αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΥΑ κατά 6 φορές.
- **Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και διαταραχές του ανώτερου αεραγωγού:** Δομικές αλλοιώσεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, όπως για παράδειγμα η κατώτερη εντόπιση του υοειδούς οστού, η υποπλασία ή οπίσθια θέση της κάτω γνάθου, καθώς και η υπερπλασία των μαλακών μορίων των ανώτερων αεραγωγών(υπερτροφία αμυγδαλών, αδενοειδών εκβλαστήσεων, μακρογλωσσία, πάχυνση φαρυγγικών τοιχωμάτων από αυξημένη εναπόθεση λίπους, οίδημα ή φλεγμονή) μειώνουν την εγκάρσια διατομή της φαρυγγικής κοιλότητας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει με τη σειρά του σε απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών στην εισπνοή, κατά την οποία αναπτύσσεται αρνητική πίεση σε αυτούς.
- **Κάπνισμα:** Το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Από μια μελέτη του 1994 φαίνεται ότι οι νυν καπνιστές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο συγκριτικά με τους μη καπνιστές για εμφάνιση αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται με τη βαρύτητα της καπνιστικής συνήθειας(8).
- **Οικογενειακό ιστορικό ροχαλητού ή/και αποφρακτικής υπνικής άπνοιας:** Η παρουσία οικογενειακού ιστορικού ΣΑΥΑ αυξάνει την πιθανότητα διάγνωσης της νόσου. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν τα ανατομικά χαρακτηριστικά του ανώτερου αεραγωγού, την κατανομή του λίπους, τα

αντανακλαστικά και τον τόνο των μυών του φάρυγγος. Μέχρι σήμερα δεν έχει εντοπισθεί κάποια συσχέτιση του συνδρόμου με συγκεκριμένο γονίδιο.

Όπως έχει προαναφερθεί η αποφρακτική υπνική άπνοια χαρακτηρίζεται από επεισόδια διακοπής ή μείωσης της αναπνοής κατά τον ύπνο, απότοκο σύγκλεισης των τοιχωμάτων του φάρυγγος λόγω της αρνητικής πίεσης που αναπτύσσεται ενδοαυλικά κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Ο τερματισμός της άπνοιας συμβαίνει με το arousal, τη μετάβαση δηλαδή σε ένα ελαφρύτερο στάδιο ύπνου ή την πλήρη αφύπνιση. Με την εκδήλωση του arousal, αυξάνεται ο μυϊκός τόνος των διατεινόντων μυών του ανώτερου αεραγωγού με αποτέλεσμα τη μείωση της αντίστασής του και τη διάνοιξη του. Ο αεραγωγός ανοίγει, ακολουθεί αντισταθμιστικός υπεραερισμός, η αναπνευστική προσπάθεια μειώνεται και ο ασθενής προχωρεί σε βαθύτερα επίπεδα ύπνου. Στα βαθύτερα στάδια ύπνου(NREM 2,3, REM) ο τόνος των διατεινόντων μυών του φάρυγγα μειώνεται εκ νέου και ακολουθεί νέο επεισόδιο άπνοιας. Η αλληλουχία αυτή γεγονότων επαναλαμβάνεται συνεχώς κατά τη διάρκεια του ύπνου με αποτέλεσμα κατακερματισμό του ύπνου, κατάργηση των βαθύτερων σταδίων ύπνου και συνεχή εναλλαγή ενεργοποίησης συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η αλληλουχία αυτή γεγονότων οδηγεί σε μία σειρά ημερήσιων και νυκτερινών συμπτωμάτων που υποδηλούν τη νόσο, καθώς και επιπλοκών από διάφορα συστήματα.

Το συχνότερο σύμπτωμα που αναφέρουν οι ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια είναι η ημερήσια υπνηλία, ενώ συχνά οι συνκοιμώμενοι αναφέρουν δυνατό ροχαλητό, επεισόδια πνιγμονής κατά τον ύπνο ή διακοπή της αναπνοής κατά τον ύπνο. Η υπνηλία αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα κατά τη διάρκεια της ημέρας και αρχικά εμφανίζεται μόνο σε παθητικές δραστηριότητες, πχ παρακολούθηση τηλεόρασης, αλλά καθώς η διαταραχή εξελίσσεται η υπνηλία εμφανίζεται όλο και πιο συχνά σε ενεργείς δραστηριότητες, όπως η οδήγηση. Λόγω της προοδευτικής εμφάνισής της και της χρονιότητας της η ημερήσια υπνηλία μπορεί να υποεκτιμηθεί από τους ασθενείς. Επίσης συχνά περιγράφεται ως εύκολη κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας, χρόνια κόπωση, αδυναμία συγκέντρωσης. Τόσο η διάκριση της ημερήσιας υπνηλίας από άλλα συμπτώματα, όσο και η ποσοτικοποίηση της γίνεται με ερωτηματολόγια, με ευρύτερα αποδεκτό το Epworth Sleepiness Scale. Ο κατακερματισμός του νυκτερινού ύπνου έχει σαν αποτέλεσμα μια σειρά γνωσιακών και νευροψυχιατρικών διαταραχών πέραν της ημερήσιας υπνηλίας όπως οι διαταραχές μνήμης, η αδυναμία συγκέντρωσης, η σύγχυση, οι πρωινές κεφαλαλγίες, οι μεταβολές του χαρακτήρα, η μείωση της λίμπιντο, η στυτική δυσλειτουργία. Το δε ροχαλητό αποτελεί το συχνότερο νυκτερινό σύμπτωμα αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, το οποίο μάλιστα έχει ευαισθησία 80-90% για



διάγνωση του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και ειδικότητα 50% καθώς είναι ενδεικτικό απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών. Το ροχαλητό συνήθως προηγείται για αρκετά έτη των άλλων συμπτωμάτων. Άλλα νυκτερινά συμπτώματα τα οποία αναφέρουν οι ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια είναι οι αφυπνίσεις με αίσθημα πνιγμονής, η νυκτουρία, τα επεισόδια γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης κατά τον ύπνο, η νυκτερινή εφίδρωση, ο ανήσυχος ύπνος.

Ο επαναλαμβανόμενος κύκλος ύπνου-απόφραξης αεραγωγού-αφύπνισης και ανάκτησης του αερισμού οδηγεί σε διαλείπουσα υποξυγοναιμία, έντονα αυξημένες εισπνευστικές προσπάθειες έναντι σε ένα κλειστό αεραγωγό και μεγάλες ταλαντώσεις της ενδοθωρακικής πίεσης. Αυτά έχουν σαν αποτέλεσμα δυσавтоνομία με συνεχή εναλλαγή συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού συστήματος και εναλλασσόμενη αιμοδυναμική απόκριση στον ύπνο. Η χρόνια έκθεση σε αυτές τις εναλλαγές αυξάνει το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή, προκαλεί διαταραχή του μεταβολισμού και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα χρόνια καρδιαγγειακά νοσήματα που αποτελούν τις κυριότερες επιπλοκές του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Η αποφρακτική υπνική άπνοια έχει συσχετισθεί με καρδιακές αρρυθμίες, αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσο, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, πνευμονική υπέρταση και αιφνίδιο θάνατο. Οι επιπλοκές αυτές υπερθεματίζουν τόσο την αναγκαιότητα επαρκούς ιατρικής εκπαίδευσης και ενημέρωσης των ασθενών ώστε τα συμπτώματα της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας να αναγνωρίζονται νωρίς, όσο και την αναγκαιότητα άμεσης διάγνωσης και θεραπείας του συνδρόμου προς αποφυγή των επιπλοκών αυτών.

Η διάγνωση του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας βασίζεται στη λήψη ενός καλού ιστορικού με αναφορά στα συμπτώματα κατά τον ύπνο και την εγρήγορση, καθώς και τη συγκέντρωση πληροφοριών από τον παρακοιμώμενο. Η φυσική εξέταση θα αναγνωρίσει τυχόν συμβατά σωματομετρικά και ανατομικά χαρακτηριστικά με εκτίμηση του δείκτη μάζας σώματος, της περιμέτρου του τραχήλου και της κοιλιάς, την αναγνώριση τυχόν διαταραχών των ανώτερων αεραγωγών και του προσωπικού κρανίου. Η συνύπαρξη συννοσηροτήτων εκ του ατομικού ιστορικού του ασθενούς που συνδέονται με αποφρακτική υπνική άπνοια αυξάνει την πιθανότητα διάγνωσης του συνδρόμου. Εξέταση εκλογής(gold standard) για τη διάγνωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αποτελεί η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου που περιλαμβάνει την καταγραφή ΗΕΓ, ΗΟΓ, ΗΜΓ, ΗΚΓ, κινήσεων θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος, θέσης σώματος, καταγραφή ροής αέρα, ροχαλητού, οξυμετρίας. Υπό προϋποθέσεις, κυρίως επί απουσία υποψίας συνύπαρξης άλλων διαταραχών του ύπνου πέραν

των αναπνευστικών(παραϋπνίες, κινητικές διαταραχές) και απουσία συννοσηροτήτων(KA, KM) που να δηλώνουν διαταραχές της αναπνοής κατά των ύπνο μη αποφρακτικής αιτιολογίας, η αποφρακτική υπνική άπνοια μπορεί να διαγνωσθεί με διενέργεια μελέτης ύπνου με φορητό καταγραφικό στο σπίτι (μελέτη ύπνου τύπου 3). Πιο συγκεκριμένα η μελέτη ύπνου τύπου 3 ενδείκνυται σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υψηλή κλινική υποψία σοβαρής αποφρακτικής άπνοιας(10).

Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής που γίνεται από τους πνευμονολόγους κατά την εκτίμηση του ασθενούς μπορεί να δώσει πληροφορίες για τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού, τη διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων και την παρουσία φλεγμονής στους αεραγωγούς με τη μέτρηση του εκπνεόμενου NO. Οι ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια όπως είδαμε πιο πάνω χαρακτηρίζονται από ανάπτυξη αυξημένων αντιστάσεων στους αεραγωγούς, μειωμένη ενδοτικότητα των τοιχωμάτων του ανώτερου αναπνευστικού, ενώ η παρουσία φλεγμονής και οιδήματος στους ανώτερους αεραγωγούς αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη αποφρακτικής υπνικής άπνοιας καθώς μειώνει το εύρος του αεραγωγού. Η αναγνώριση ως εκ τούτου δεικτών λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού που να αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες διάγνωσης αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, θα ήταν ένα χρήσιμο εργαλείο κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς με πιθανό υπνοαπνοϊκό σύνδρομο(pretest probability).

**Σκοπός της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης** είναι να εξετάσει, ανατρέχοντας στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, τυχόν συσχέτιση δεικτών που προκύπτουν κατά τη διενέργεια λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού και δεικτών που δεικνύουν παρουσία φλεγμονής στους ανώτερους αεραγωγούς με τη διάγνωση του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.

## **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Ως πηγές αναζήτησης χρησιμοποιήθηκαν το pubmed, google scholar, scopus, Medscape με χρονικά όρια από Ιανουάριο 1980 έως Οκτώβριο 2023, χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά τα εξής: pulmonary function tests, MIF(50), MEF(50):MIF(50), FEV1, FVC, FeNO, OSA, AHI, diagnosis, predictive factor, inflammatory markers. Ελήφθησαν υπόψιν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και δημοσιευμένες οδηγίες διαχείρισης από επαγγελματικές εταιρείες (American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline). Συμπεριλήφθησαν μόνο πλήρεις, αξιολογημένες μελέτες, δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα, με εξαίρεση τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που διατίθενται μόνο σε περίληψη.

## ΚΥΡΙΩΣ ΜΕΡΟΣ

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### A. ΟΡΙΣΜΟΙ

Ως **άπνοια** κατά τη διάρκεια της μελέτης ύπνου ορίζεται η πτώση του σήματος της ροής αέρα κατά άνω ή ίσο του 90%( $\geq 90\%$ ) συγκριτικά με το σήμα προ του καταγραφόμενου γεγονότος, με διάρκεια άνω ή ίση των 10 δευτερολέπτων( $\geq 10\text{sec}$ ). Ο ορισμός της άπνοιας δεν απαιτεί την συνύπαρξη αποκορεσμού, δηλ. πτώσης του καταγραφόμενου κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο. Ως **αποφρακτική** χαρακτηρίζεται η άπνοια που συνοδεύεται από συνεχιζόμενη ή ακόμα και αυξανόμενη αναπνευστική προσπάθεια κατά την απουσία ροής αέρα. Ενώ ως **μικτή άπνοια**, χαρακτηρίζεται η άπνοια που συνοδεύεται από απουσία αναπνευστικής προσπάθειας κατά το αρχικό σκέλος της και παρουσία αναπνευστικής προσπάθειας στο δεύτερο σκέλος της. Οι διεθνείς οδηγίες σκοραρίσματος δεν καθορίζουν συγκεκριμένη διάρκεια για το κεντρικό και αποφρακτικό σκέλος μιας μικτής άπνοιας, οπότε αυτό μπορεί να ποικίλει. Ως **υπόπνοια** κατά τη διάρκεια της μελέτης ύπνου ορίζεται η πτώση του σήματος της ροής αέρα κατά άνω ή ίσο του 30%( $\geq 30\%$ ) συγκριτικά με το σήμα προ του καταγραφόμενου γεγονότος με διάρκεια άνω ή ίση των 10 δευτερολέπτων( $\geq 10\text{sec}$ ), που συνοδεύεται από arousal ή πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο κατά 3%( $\geq 3\%$ ). Ο χαρακτηρισμός των υποπνοιών ως αποφρακτικού ή κεντρικού τύπου, είναι προαιρετικός βάσει του εγχειριδίου σκοραρίσματος του ύπνου και των σχετιζόμενων γεγονότων της Αμερικανικής Ακαδημίας Ύπνου. Μια υπόπνοια όμως μπορεί να χαρακτηριστεί ως αποφρακτική εάν πληρεί τουλάχιστον μία από τις πιο κάτω προϋποθέσεις : α) συνυπάρχει ροχαλητό, β) υπάρχει συν τω χρόνο επιπέδωση του εισπνευστικού σκέλους της καμπύλης ροής του αέρα(nasal pressure), γ) συνυπάρχει παράδοση θωρακοκοιλιακή κίνηση, που δηλοί αναπνευστική προσπάθεια έναντι σε κλειστό ανώτερο αεραγωγό. Ως **RERA**(respiratory effort-related arousals), δηλαδή αφύπνιση σχετιζόμενη με αναπνευστική προσπάθεια, ορίζεται μια ακολουθία αναπνοών που χαρακτηρίζεται από αυξανόμενη αναπνευστική προσπάθεια ή επιπέδωση του εισπνευστικού σκέλους της καμπύλης ροής του αέρα και οδηγεί σε ηλεκτροεγκεφαλική αφύπνιση(arousal), αλλά δεν πληρεί τα κριτήρια υπόπνοιας ή άπνοιας. Η ανακάλυψη των RERAs οδήγησε στη σταδιακή χρήση του δείκτη αναπνευστικής δυσχέρειας(RDI-Respiratory Disturbance Index), εκτός του κλασσικού δείκτη απνοιών-υποπνοιών(AHI-Apnea Hypopnea Index). Ως **υπνοαπνοϊκός δείκτης(AHI)** ορίζεται ο αριθμός των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου ή καταγραφής στην περίπτωση

του φορητού καταγραφικού. Ως RDI ορίζεται ο συνολικός αριθμός απνοιών, υποπνοιών και RERAs ανά ώρα ύπνου.(11)

**Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο** ορίζεται ως η ταυτόχρονη παρουσία συμβατών ημερήσιων και νυκτερινών συμπτωμάτων ΣΑΥΑ και δείκτη απνοιών-υποπνοιών(AHI) μεγαλύτερου ή ίσου του 5. Αυτό διαφέρει από την εργαστηριακώς διεγνωσμένη αποφρακτική υπνική άπνοια στην οποία η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου έχει ως εύρημα την ύπαρξη AHI μεγαλύτερου ή ίσου του 5 χωρίς όμως συμπτώματα. Η εργαστηριακώς επιβεβαιωμένη αποφρακτική υπνική άπνοια χωρίς συμπτώματα και το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας έχουν διαφορετική επίπτωση στο γενικό πληθυσμό.

Ως **σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας** ορίζεται η διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο που πληροί τα δύο πιο κάτω διαγνωστικά κριτήρια με βάση την Τρίτη έκδοση της Διεθνούς Κατηγοριοποίησης των Διαταραχών του Ύπνου της Αμερικανικής Ακαδημίας Υπνολογίας(12): α) Παρουσία ενός ή περισσότερων από τα παρακάτω συμπτώματα: ημερήσια υπνηλία, κόπωση, μη αναζωογονητικός ύπνος, αυπνία, αφυπνίσεις με αίσθημα πνιγμονής, μαρτυρία συνκοιμώμενου που αναφέρει έντονο ροχαλητό ή/και διακοπές της αναπνοής και β) να ισχύει ένα από τα παρακάτω στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ή στη μελέτη ύπνου με φορητή συσκευή καταγραφής: πέντε ή περισσότερα αναπνευστικά αποφρακτικά επεισόδια ανά ώρα ύπνου ή ανά ώρα καταγραφής με φορητή συσκευή, ή δεκαπέντε ή περισσότερα αναπνευστικά αποφρακτικά επεισόδια ανά ώρα ύπνου ή ανά ώρα καταγραφής με φορητή συσκευή. Στα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια που δημοσιεύθηκαν τον Ιούνιο του 2023(13), δεν περιλαμβάνεται στο πρώτο σκέλος των διαγνωστικών κριτηρίων του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας η παρουσία συννοσηροτήτων που να σχετίζονται με ΣΑΥΑ εκ του ατομικού ιστορικού του ασθενούς – δηλαδή αρτηριακής υπέρτασης, διαταραχών διάθεσης, στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, κολπικής μαρμαρυγής, καρδιακής ανεπάρκειας, ΣΔ 2- σε αντίθεση με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Υπνολογίας του 2014(Τρίτη έκδοση).

Η βαρύτητα του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας ορίζεται βάσει του υπνοαπνοϊκού δείκτη. Ήπιο χαρακτηρίζεται το σύνδρομο με AHI 5 έως 15 ανά ώρα ύπνου ή καταγραφής. Μέτριο χαρακτηρίζεται το σύνδρομο με AHI 15 έως 30 ανά ώρα ύπνου ή καταγραφής. Σοβαρό χαρακτηρίζεται το σύνδρομο με AHI 30 και πάνω ανά ώρα ύπνου ή καταγραφής.

## **B. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ**

Ο ύπνος παρόλο που στο παρελθόν είχε θεωρηθεί μια παθητική διαδικασία, σήμερα θεωρείται μια κατάσταση του σώματος κατά την οποία είναι ενεργείς πολλές βιολογικές διαδικασίες. Κατά τον ύπνο μεταβολές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, του τόνου δηλαδή του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος, έχουν ποικίλες επιδράσεις σε διάφορα όργανα, οι οποίες παράλληλα τροποποιούνται από τη συμμετοχή αντιρροπιστικών αντανακλαστικών(14). Ο τόνος του παρασυμπαθητικού συστήματος αυξάνεται έναντι του τόνου του συμπαθητικού στον ύπνο NREM συγκριτικά με την εγρήγορση, ενώ αντίθετα ο τόνος του παρασυμπαθητικού συστήματος είναι χαμηλότερος κατά τον ύπνο REM συγκριτικά με τον ύπνο NREM. Ο τόνος του συμπαθητικού είναι μειωμένος κατά τον ύπνο NREM και μειώνεται σταδιακά περισσότερο με τη μετάβαση σε βαθύτερα στάδια ύπνου. Μάλιστα ο αριθμός των εκφορτίσεων των συμπαθητικών νευρών ανά λεπτό είναι μειωμένος κατά 10-30% κατά τα στάδια 1 και 2 του ύπνου NREM και κατά 30-50% κατά το στάδιο 3 του ύπνου NREM. Κατά τον ύπνο REM η δραστηριότητα του συμπαθητικού είναι κατά κανόνα μεγαλύτερη από το NREM ύπνο, αλλά ποικίλει και χαρακτηρίζεται από ριπές εκφορτίσεων κατά τη διάρκεια διαφόρων φασικών στοιχείων του REM ύπνου, όπως οι ταχείες κινήσεις των οφθαλμών. Οι σημαντικότερες επιπτώσεις από τις μεταβολές στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος μεταξύ εγρήγορσης και ύπνου παρατηρούνται στο καρδιαγγειακό και στο αναπνευστικό σύστημα.

Κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση μειώνονται, κάτι που είναι πιο έκδηλο κατά το βαθύτερο στάδιο του NREM ύπνου(stage 3), τον ύπνο βραδέων κυμάτων. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού είναι της τάξεως του 5-10%, ενώ της μέσης αρτηριακής πίεσης είναι της τάξεως του 10%. Κατά τον ύπνο REM η δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος επανέρχεται σε επίπεδα όμοια με αυτά της εγρήγορσης, με αποτέλεσμα ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση να αυξάνονται. Σημαντικό, αλλά και ενδιαφέρον, να σημειωθεί είναι το γεγονός ότι η συμπαθητική δραστηριότητα κατά τον ύπνο REM ποικίλει. Παρουσιάζει αιχμές με υψηλό καρδιακό ρυθμό, κατά τις οποίες οι απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο αυξάνονται και επί στενώσεων των στεφανιαίων αγγείων οι ανάγκες αυτές δεν δύναται να ικανοποιηθούν. Ο παθοφυσιολογικός αυτός μηχανισμός εξηγεί τη συχνότερη εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά τις πρωινές ώρες που αυξάνεται η διάρκεια του ύπνου REM.

Σημαντικές μεταβολές συμβαίνουν και στην αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι οποίες μάλιστα είναι διαφορετικές στα διάφορα στάδια του ύπνου. Κατά τη μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο NREM και ακολούθως κατά την προοδευτική μετάβαση σε βαθύτερα στάδια ύπνου, ο κατά λεπτό αερισμός προοδευτικά μειώνεται(15). Ο κατά λεπτό αερισμός κατά τη διάρκεια του ύπνου REM είναι μικρότερος από ότι στην εγρήγορση, αλλά συγκριτικά με τον αερισμό κατά τον ύπνο NREM κάποιες μελέτες αναφέρουν ήπια αύξηση και κάποιες άλλες περαιτέρω μείωση του αερισμού κατά τον ύπνο REM. Αυτό αντανακλά την μεταβλητότητα του αερισμού κατά τον ύπνο REM, που ακολουθεί τις αιχμές ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος που οδηγούν σε αύξηση τόσο της αναπνευστικής συχνότητας, όσο και του αναπνεόμενου όγκου. Αρχικά ο NREM ύπνος χαρακτηρίζεται από περιοδική αναπνοή με διακυμάνσεις του εύρους της αναπνοής, που μπορεί να επιμένει μέχρι το στάδιο 2. Κατά τον ύπνο βραδέων κυμάτων παρατηρείται αυξημένη κανονικότητα της αναπνοής με σταθερό εύρος και συχνότητα. Στον δε ύπνο REM παρατηρείται ακανόνιστη αναπνοή, με μεταβολές στο εύρος της και βραχείες περιόδους άπνοιας ή υπόπνοιας.

Η μείωση του αερισμού κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι το αποτέλεσμα μίας σειράς μηχανισμών με κυριότερο την αυξημένη αντίσταση στον ανώτερο αεραγωγό. Η μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο και ακολούθως σε προοδευτικά βαθύτερα στάδια ύπνου, οδηγεί σε μείωση του τόνου των μυών του ανώτερου αεραγωγού, κυρίως του γενειογλωσσικού μυός. Κατά τον ύπνο REM μάλιστα τόσο οι μύες του ανώτερου αεραγωγού όσο και οι μεσοπλευριοί παρουσιάζουν πλήρη ατονία, κάτι που αυξάνει περαιτέρω το έργο της αναπνοής. Οι μύες της αναπνευστικής αντλίας, με κυριότερο εκπρόσωπο το διάφραγμα, δεν επηρεάζονται σημαντικά από το στάδιο του ύπνου σε αντίθεση με τους μύες του ανώτερου αεραγωγού. Οι μύες αυτοί ανταποκρίνονται κυρίως σε χημικά ερεθίσματα( $PO_2$ ,  $PCO_2$ ) μέσω των χημειούποδοχέων.

Κατά τη διάρκεια του ύπνου μεταβάλλεται ο έλεγχος της αναπνοής. Χάνεται η συμπεριφορική, εκούσια παράμετρος και η αναπνοή εξαρτάται από τη λειτουργία του κέντρου της αναπνοής, του κεντρικού βηματοδότη, που εδράζεται σε πυρήνες της γέφυρας και του προμήκους μυελού. Παράλληλα μειώνεται η ευαισθησία των περιφερικών χημειούποδοχέων, οπότε διεγείρονται πιο δύσκολα από την υποξυγοναιμία και την υπερκαπνία. Η αναπνευστική απόκριση στην υποξυγοναιμία και την υπερκαπνία είναι μειωμένη κατά τον ύπνο NREM συγκριτικά με την εγρήγορση, και μειώνεται περαιτέρω κατά τον ύπνο REM. Ως αποτέλεσμα των αλλαγών στον αερισμό και τον έλεγχο της αναπνοής, το  $PCO_2$  αυξάνεται κατά κάποια mmHg κατά τον ύπνο NREM συγκριτικά με τη φυσιολογική του τιμή κατά την εγρήγορση. Η αύξηση αυτή είναι ανάλογη της ευαισθησίας των χημειούποδοχέων του ατόμου κατά την εγρήγορση. Παράλληλα

με την αύξηση του PCO<sub>2</sub>, μειώνεται και το PO<sub>2</sub> κατά τον ύπνο. Σε φυσιολογικά άτομα, στα οποία η τιμή του PO<sub>2</sub> βρίσκεται στο επίπεδο σκέλος της καμπύλης διάστασης της οξυαιμοσφαιρίνης η πτώση του PO<sub>2</sub> δεν οδηγεί σε σημαντικούς αποκορεσμούς κατά τον ύπνο. Αντίθετα σε ασθενείς με επίπεδα PO<sub>2</sub> κατά την εγρήγορση κοντά στο σημείο καμψής της καμπύλης διάστασης της οξυαιμοσφαιρίνης, αυτή η πτώση του PO<sub>2</sub> κατά τον ύπνο μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικό αποκορεσμό. Αυτό εξηγεί γιατί σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια μπορεί να απαιτείται συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου κατά τον ύπνο, αλλά όχι κατά την εγρήγορση.

Μια άλλη σημαντική επίπτωση του ύπνου στον έλεγχο της αναπνοής είναι η αύξηση του απνευστικού ουδού, που είναι η τιμή του PCO<sub>2</sub> στην οποία δεν υπάρχει επαρκές χημικό ερέθισμα για αναπνοή και η αναπνοή παύει, με αποτέλεσμα την άπνοια. Κατά την εγρήγορση το PCO<sub>2</sub> μπορεί να μειωθεί μέχρι και τα 20mmHg, χωρίς να επέλθει άπνοια. Αντιθέτως κατά τον NREM ύπνο η μείωση του PCO<sub>2</sub> σε επίπεδα που πλησιάζουν τα φυσιολογικά κατά την εγρήγορση (38-40mmHg) μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της αναπνοής και απνοϊκό επεισόδιο. Συνεπώς η ήπια αύξηση του PCO<sub>2</sub> που συμβαίνει φυσιολογικά κατά τον ύπνο NREM, όπως προαναφέρθηκε, είναι σημαντική για τη διατήρηση της αναπνοής κατά τον ύπνο. Παράλληλα όμως σε καταστάσεις στις οποίες η αναπνοή πυροδοτείται από την υποξυγοναιμία, όπως για παράδειγμα στην καρδιακή ανεπάρκεια, τότε η μείωση του PCO<sub>2</sub> κάτω από τον απνευστικό ουδό οδηγεί σε απνοϊκά επεισόδια κεντρικής αιτιολογίας(αναπνοή cheyne-stokes).(16, 17)

## **Γ. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ**

Η βατότητα των ανώτερων αεραγωγών και οι παράγοντες που την επηρεάζουν αποτελούν τη βάση της παθογένειας της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Ο ανώτερος αεραγωγός αποτελεί μια εξαιρετικά σύνθετη δομή που συμμετέχει σε διάφορες λειτουργίες, όπως η αναπνοή, η κατάποση και η φώνηση. Εκτείνεται από το οπίσθιο όριο του ρινικού διαφράγματος μέχρι και το λάρυγγα και φείδεται οστέινης ή χόνδρινης στήριξης. Το πρόσθιο τοίχωμα του ανώτερου αεραγωγού αποτελείται από τη μαλακή υπερώα και τη γλώσσα, τα πλάγια τοιχώματα αποτελούνται από τους διατείνοντες φαρυγγικούς μύες, λεμφικό ιστό, παραφαρυγγικό λίπος και τα οπίσθια άκρα της κάτω γνάθου, ενώ το οπίσθιο τοίχωμα του ανώτερου αεραγωγού αποτελείται επίσης από διατείνοντες φαρυγγικούς μύες. Ως εκ τούτου είναι ευένδοτος και ευάλωτος σε μερική ή πλήρη σύγκλειση των τοιχωμάτων του και απόφραξη. Η βατότητα του

ανώτερου αεραγωγού στους υγιείς ενήλικες εξαρτάται από τη συνισταμένη των δυνάμεων που δρουν εκατέρωθεν αυτού κατά τις διάφορες φάσεις του αναπνευστικού κύκλου.

Σε ασθενείς με αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια η απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού παρατηρείται συχνότερα στο επίπεδο του στόματοφάρυγγα και πιο συγκεκριμένα στο επίπεδο της βάσης της γλώσσας και της μαλθακής υπερώας. Το σημείο της απόφραξης ποικίλει ανάμεσα σε διαφορετικούς ασθενείς με υπνική άπνοια, αλλά τείνει να παρουσιάζεται στο ίδιο σημείο σε κάθε επεισόδιο άπνοιας στον ίδιο ασθενή. Οι απνοϊκοί ασθενείς έχουν στενότερο ανώτερο αεραγωγό σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες ανάλογης ηλικιακής ομάδας και BMI τόσο κατά την εγρήγορση όσο και κατά τον ύπνο, κάτι που οφείλεται σε ανατομικούς και νευρομυϊκούς παράγοντες. Ανατομικά οι απνοϊκοί ασθενείς παρουσιάζουν αύξηση των μαλακών μορίων που ενθυλακώνουν τον ανώτερο αεραγωγό, μειώνοντας έτσι τη διάμετρο του ακόμα και κατά την εγρήγορση(18). Έχει παρατηρηθεί ότι στους απνοϊκούς ασθενείς η εγκάρσια διάμετρος του αεραγωγού είναι σημαντικά μειωμένη με σχετική όμως διατήρηση της προσθιοπίσθιας διαμέτρου. Η αλλαγή αυτή του άξονα του αεραγωγού μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη λειτουργία των φαρυγγικών μυών του ανώτερου αεραγωγού και να προδιαθέσει σε απνοϊκά συμβάντα κατά τον ύπνο. Οι απνοϊκοί ασθενείς έχουν μεγαλύτερο μέγεθος γλώσσας και μαλθακής υπερώας, παχύτερα φαρυγγικά τοιχώματα, αυξημένη εναπόθεση λίπους γύρω από το φάρυγγα, με αποτέλεσμα τη μείωση του εύρους του ανώτερου αεραγωγού(19). Απεικονιστικές μελέτες έδειξαν ότι η συνολική εναπόθεση λίπους γύρω από τον ανώτερο αεραγωγό είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με άπνοια, συγκριτικά με υγιείς με ίδιο BMI, υποδηλώνοντας ότι η εναπόθεση λίπους στην περιοχή αυτή συμμετέχει στην παθογένεια της νόσου. Άλλωστε η περίμετρος του τραχήλου αποτελεί σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα ΣΑΥΑ, ο οποίος χρησιμοποιείται σήμερα κατά την αρχική κλινική εκτίμηση των ασθενών. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην μείωση του εύρους του ανώτερου αεραγωγού είναι διάφορες διαταραχές-παραλλαγές της κρανιοπροσωπικής δομής. Για παράδειγμα η υποπλασία και οπίσθια θέση της άνω και κάτω γνάθου, καθώς και η κατώτερη θέση του υοειδούς οστού έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ΣΑΥΑ. Το μειωμένο μήκος της άνω και κάτω γνάθου οδηγεί σε οπίσθια μετατόπιση της γλώσσας και των μαλακών μορίων του φάρυγγα με αποτέλεσμα τη μείωση της φαρυγγικής διαμέτρου. Ο ανώτερος αεραγωγός παραμένει ανοικτός σε άτομα που δεν πάσχουν από ΣΑΥΑ παρά το μειωμένο εύρος του σε μερικές περιπτώσεις, για παράδειγμα λόγω ανατομικών παραλλαγών, λόγω της αντιρροπιστικής δράσης των διατεινόντων μυών του φάρυγγα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι φαρυγγικοί μύες ενεργοποιούνται πριν από τη σύσπαση του διαφράγματος και την ανάπτυξη



αρνητικής πίεσης στον ανώτερο αεραγωγό, ώστε να αποτραπεί η σύγκλειση των τοιχωμάτων του. Αυτή η προστατευτική πρόωμη ενεργοποίηση των διατεινόντων μυών του φάρυγγα δεν παρατηρείται κατά το μεγαλύτερο ποσοστό των αποφρακτικών συμβαμάτων. Ο πιο καλά μελετημένος μυς του ανώτερου αεραγωγού είναι ο γενειογλωσσικός μυς. Δύο νευρομυϊκές διαταραχές έχουν εντοπιστεί όσον αφορά τη λειτουργία του μυός αυτού σε ασθενείς με ΣΑΥΑ: (α) παθολογικό αντανακλαστικό σύσπασης του μυός επί αύξησης της αρνητικής πίεσης των αεραγωγών και ενεργοποίηση μηχανοϋποδοχέων που εδράζονται εκεί και (β) μειωμένη κεντρική ενεργοποίηση του μυός μέσω νευρώνων από τα αναπνευστικά κέντρα της γέφυρας και του προμήκους μυελού.

Συνεπώς η διατήρηση της βατότητας του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο είναι το αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ των δυνάμεων που τείνουν να διατηρήσουν ανοικτό τον αεραγωγό και των δυνάμεων που προκαλούν σύγκλειση του αεραγωγού. Ο ανώτερος αεραγωγός των απνοϊκών ασθενών βρίσκεται σε μεγάλο κίνδυνο σύγκλεισης λόγω αφενός της αυξημένης κυκλοτερώς ασκούμενης πίεσης εκ των εξωαυλικών μαλακών ιστών πέριξ του αεραγωγού και αφετέρου λόγω της αυξημένης αρνητικής πίεσης που αναπτύσσεται ενδοαυτικά κυρίως κατά την εισπνοή, αλλά και κατά το τέλος της εκπνοής. Κατά τον ύπνο η περαιτέρω μείωση της ενεργοποίησης των διατεινόντων μυών του φάρυγγα και η χαλάρωση αυτών, σε συνδυασμό με ανατομικούς και λειτουργικούς παράγοντες, οδηγεί σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού. Η μείωση αυτή της ενεργοποίησης των μυών του φάρυγγα είναι πιο εξεσημασμένη κατά τον REM ύπνο σε σύγκριση με τον NREM, εξού και το γεγονός ότι οι αποφρακτικές άπνοιες είναι συχνότερες κατά το REM στάδιο του ύπνου.

#### **Δ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ**

Οι δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου εκτιμούν την αναπνευστική λειτουργία, με σκοπό την αιτιολογική συσχέτιση της συμπτωματολογίας του ασθενούς και των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης με συγκεκριμένη αναπνευστική νόσο και την παθοφυσιολογία της. Πιο κάτω θα ασχοληθούμε με τις δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου που εκτιμούν τον αερισμό και τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος και στη συνέχεια θα δούμε πώς τα αποτελέσματα των δοκιμασιών αυτών διαφέρουν σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια.

## Δ1. Σπυρομέτρηση

Η σπυρομέτρηση είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη και η πιο σημαντική δοκιμασία των εξετάσεων λειτουργίας του αναπνευστικού, καθώς αποτελεί άριστο και εύχρηστο έμμεσο εκτιμητή των μηχανικών ιδιοτήτων της αναπνευστικής αντλίας. Το όργανο που χρησιμοποιείται για τη διενέργεια σπυρομέτρησης ονομάζεται σπυρόμετρο, που προκύπτει ετυμολογικά από τις λέξεις: σπύρο, δηλαδή αναπνέω, και μετρώ, δηλαδή ποσοτικοποιώ. Η πρώτη σπυρομετρική συσκευή εφευρέθηκε το 1846 από τον Άγγλο χειρουργό John Hutchinson και δεν ήταν παρά ένας βαθμονομημένος κουβάς τοποθετημένος ανάποδα σε στήλη νερού. Ο Hutchinson μετρούσε τον όγκο του αέρα που μπορούσε ο εξεταζόμενος να εκπνεύσει μετά από μία πλήρη εισπνοή και ονόμασε αυτό τον όγκο ζωτική χωρητικότητα(vital capacity-capacity of life), καθώς συσχέτισε τη μείωση του όγκου αυτού με τη θνητότητα. Η μέτρηση όμως της βραδέως εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας από τον Hutchinson δεν ήταν δυνατό να ανιχνεύσει τη συχνότερη λειτουργική διαταραχή του αερισμού, την αποφρακτική συνδρομή. Η ανίχνευση της στένωσης των αεραγωγών με τη σπυρομέτρηση κατέστη δυνατή το 1947, όταν οι Tiffeneau και Pinelli εισήγαγαν τους όρους του βιαίως εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο(FEV1) και το λόγο FEV1/FVC. Στη συνέχεια τα αρχικά σπυρόμετρα με τη στήλη ύδατος αντικαταστάθηκαν από προηγμένες τεχνολογικές κατασκευές(τουρμπίνες, πνευμοταχογράφους) για ακριβέστερη μέτρηση της ροής του αέρα.

Κατά τη σπυρομέτρηση ο ασθενής αναπνέει διαμέσου ενός επιστομίου, με τη μύτη κλειστή με ένα ρινοπίεστρο ώστε να αποφεύγεται η διαφυγή αέρα. Η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη μανούβρα είναι της μέγιστης δυναμικής ή βιαίας εκπνευστικής προσπάθειας που απαιτεί την απότομη και με τη μέγιστη δύναμη των εκπνευστικών μυών εκπνοή, από το επίπεδο της βαθύτατης δυνατής εισπνοής. Ουσιαστικά ο ασθενής εκπνέει από το σημείο της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας(TLC) έως το επίπεδο του υπολειπόμενου όγκου(RV). Οι κυριότερες παράμετροι οι οποίες ελέγχονται κατά τη μέγιστη εκπνευστική προσπάθεια και η σημασία τους θα παρουσιαστούν παρακάτω:

1. Δυναμική ή βιαίως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα(FVC): Είναι ο όγκος του αέρα που εκπνέεται ύστερα από τη βαθύτατη δυνατή εισπνοή μέχρι τη βαθύτατη δυνατή εκπνοή. Η FVC παρουσιάζει υψηλού βαθμού επαναληψιμότητα και μικρή διασπορά. Είναι ένας άριστος εκτιμητής της ικανότητας της αναπνευστικής αντλίας, καθώς είναι ο μέγιστος όγκος αέρα τον οποίο μπορεί να διακινήσει η αναπνευστική αντλία. Η βραδέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα(SVC), μπορεί επίσης να μετρηθεί με το

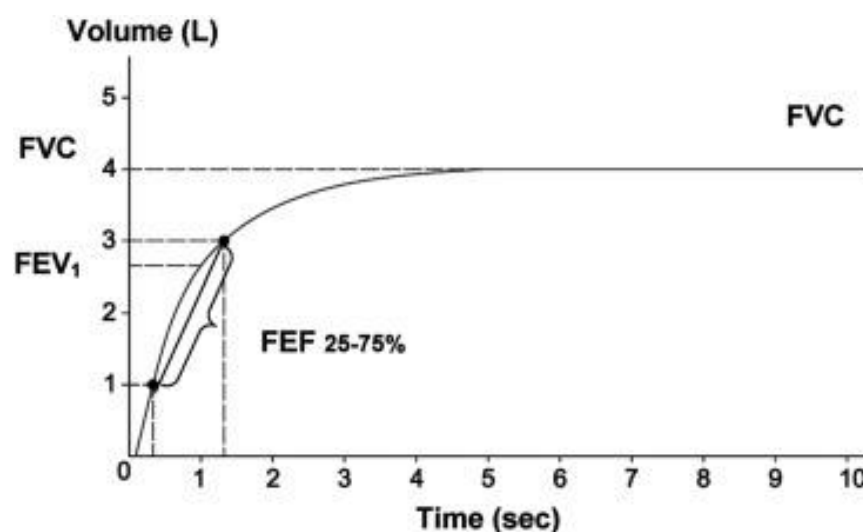
σπιρόμετρο, και αποτελεί τον αργά εκπνεόμενο αέρα από τη θέση της μέγιστης εισπνοής μέχρι τη θέση της μέγιστης εκπνοής. Σε ένα νεαρό ενήλικα οι δύο όγκοι, FVC και SVC, είναι ίσοι. Σε αποφρακτικές όμως διαταραχές η βραδέως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα είναι μεγαλύτερη της βιαίως εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας λόγω πρόωρης σύγκλεισης των μικρών αεραγωγών κατά την εκπνοή, που οφείλεται στην αυξημένη ενδοθωρακική πίεση κατά τη βίαη εκπνοή, με αποτέλεσμα την παγίδευση αέρα. Η εισπνευστική ζωτική χωρητικότητα(IVC-inspiratory vital capacity) είναι η ζωτική χωρητικότητα η οποία προκύπτει κατά την εισπνοή από το επίπεδο του υπολειπόμενου όγκου(RV) μέχρι το σημείο της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας(TLC).

2. Δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο(FEV1): Είναι ο όγκος του αέρα που εκπνέεται κατά το πρώτο δευτερόλεπτο μίας μέγιστης δυναμικής εκπνευστικής προσπάθειας και ισούται περίπου με το 80% της δυναμικά εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας(FVC). Αποτελεί τη σημαντικότερη από τις παραμέτρους οι οποίες μετρώνται κατά τη σπιρομέτρηση, παρουσιάζει τη μικρότερη διασπορά τιμών μεταξύ ομοειδούς φυσιολογικού πληθυσμού και τη μεγαλύτερη επαναληψιμότητα μεταξύ των προσπαθειών ενός ατόμου από όλες της παραμέτρους μίας σπιρομετρήσεως. Ο FEV1 αντανakλά τη μέγιστη μέση ροή με την οποία εκνέεται το πρώτο δευτερόλεπτο της FVC και ελαττώνεται ευθέως και γραμμικώς με την κλινική επιδείνωση της αποφράξεως των αεραγωγών, γι' αυτό και θεωρείται αξιόπιστος εκτιμητής του μεγέθους της αποφράξεως.
3. Ο λόγος FEV1/FVC% αποτελεί την εκατοστιαία αναλογία του FEV1 ως προς την FVC. Φυσιολογικά είναι άνω του 70%, αλλά φθίνει με την αύξηση της ηλικίας κάτι που πιθανότατα οφείλεται στη μείωση των ελαστικών δυνάμεων επαναφοράς του πνεύμονος με την πρόοδο της ηλικίας. Στα παιδιά ο λόγος αυτός είναι μεγαλύτερος και μπορεί να φτάσει μέχρι και το 90%. Ο λόγος FEV1/FVC% είναι πολύ σημαντικός για τη διάκριση των λειτουργικών διαταραχών του αναπνευστικού σε αποφρακτικού και περιοριστικού τύπου. Στις μεν αποφρακτικές διαταραχές ο λόγος αυτός είναι χαμηλός καθώς η μείωση του FEV1 είναι σημαντικά μεγαλύτερη της μείωσης της FVC. Στις δε περιοριστικές διαταραχές ο λόγος είναι είτε φυσιολογικός είτε αυξημένος καθώς η μείωση της FVC είναι είτε ανάλογη είτε μεγαλύτερη της μείωσης του FEV1.
4. Η στιγμιαία ροή η οποία αναπτύσσεται τη στιγμή που έχει εκπνευστεί το 25, 50 και 75% της βιαίως εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας(FVC) συμβολίζεται με FEF25, FEF50 και FEF75 αντίστοιχα. Η μέγιστη μέση ροή με την οποία εκπνέεται το μεσαίο

50% της βιαιώς εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας, δηλαδή από το 25% έως και το 75% της FVC, κατά τη διάρκεια μίας μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας συμβολίζεται με MEF25-75%. Οι ανωτέρω τιμές ροών αντιπροσωπεύουν το σκέλος της καμπύλης ροής-όγκου που είναι ανεξάρτητο της εκπνευστικής προσπάθειας. Αποτελούν ευαίσθητους δείκτες πρώιμης απόφραξης των αεραγωγών που συμβαίνει σε χαμηλούς πνευμονικούς όγκους, όπου λόγω της απώλειας της ελαστικής τάσης επαναφοράς του πνεύμονος οι υπεζωκοτικές πιέσεις γίνονται λιγότερο αρνητικές. Η χρήση των δεικτών αυτών έχει περιοριστεί λόγω του ευρέως φάσματος των φυσιολογικών τιμών τους.

5. Η μέγιστη εκπνευστική ροή(PEF-peak expiratory flow) είναι η μέγιστη ροή αέρα που αναπτύσσεται κατά την εκτέλεση μιας μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας. Η τιμή αυτή εξαρτάται από τη δύναμη της εκπνευστικής προσπάθειας και ανευρίσκεται μειωμένη σε αποφρακτικές κυρίως παθήσεις, σε μειωμένη προσπάθεια και σε μικρότερο βαθμό σε περιοριστικές παθήσεις.

Με τη σπιρομέτρηση παρέχονται δύο τύπου καταγραφών. Το διάγραμμα όγκου-χρόνου ή αλλιώς σπιρογράφημα που αποτελεί και την αρχαιότερη ιστορικά καταγραφή, και το διάγραμμα ή καμπύλη ροής-όγκου. Το σπιρογράφημα παρουσιάζει τον όγκο σε λίτρα στην τεταγμένη και το χρόνο σε δευτερόλεπτα στην τεταγμένη. Η μορφολογία του διαγράμματος όγκου-χρόνου μπορεί να δώσει πληροφορίες τόσο για την ποιότητα της σπιρομέτρησης(διάρκεια), όσο και για την παρουσία αποφρακτικής ή περιοριστικής διαταραχής πριν τον υπολογισμό των τιμών FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC.



Η καμπύλη ροής-όγκου παρουσιάζει στην τεταγμένη τη στιγμιαία ροή σε λίτρα ανά δευτερόλεπτο και στην τεταγμένη τον όγκο σε λίτρα ή ως ποσοστό της ζωτικής χωρητικότητας στο οποίο αναπτύσσεται η καταγραφόμενη ροή. Η καμπύλη ροής-όγκου

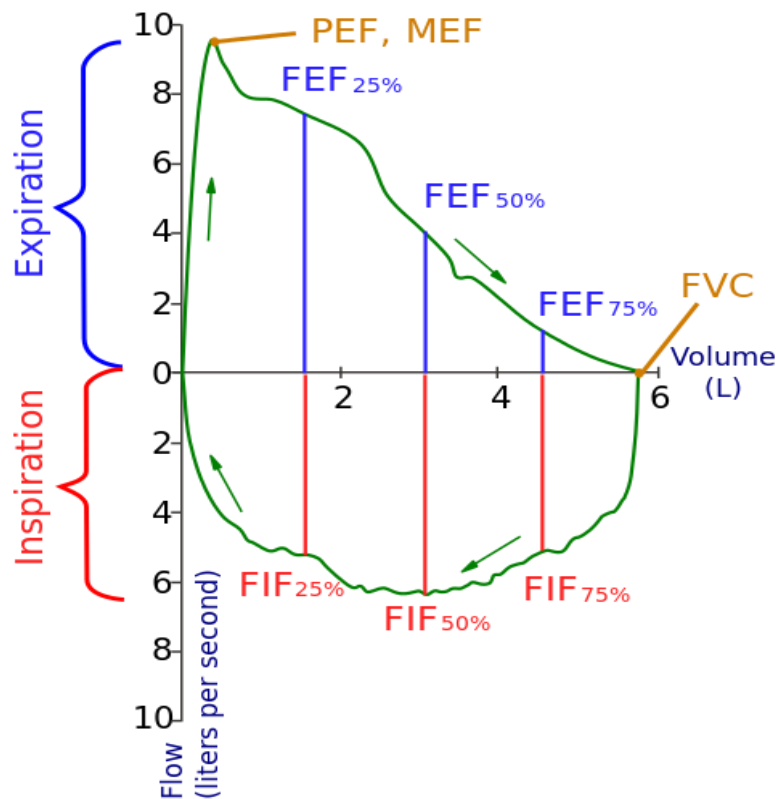
ξεκινά από το επίπεδο της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας με μηδενική εκπνευστική ροή, εμφανίζει μία ταχεία άνοδο μέχρι τη μέγιστη εκπνευστική ροή και μια βαθμιαία φθίνουσα πορεία μέχρι το μηδενισμό της εκπνευστικής ροής στο επίπεδο του υπολειπόμενου όγκου. Η μορφολογία της καμπύλης αυτής δίνει περισσότερες πληροφορίες από το διάγραμμα όγκου-χρόνου, καθώς διαφορετικές λειτουργικές διαταραχές προκαλούν χαρακτηριστικά μορφολογικά πρότυπα. Το κατιόν σκέλος της καμπύλης ροής όγκου ακολουθεί μια σχεδόν γραμμική πορεία και αντιπροσωπεύει τις στιγμιαίως καταγραφόμενες ροές κατά τη μεταβολή του όγκου(FEFs).(20,21)

### **Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΜΙΚΡΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ**

Κατά τη σπιρομέτρηση καταγράφεται η δυναμική ή βίαιη εκπνοή, η οποία σαν φαινόμενο είναι πολύ χρήσιμη για την εκτίμηση της μηχανικής λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος, καθώς κατ' αυτήν αναπτύσσεται αξιόλογη διατοιχωματική πίεση η οποία τείνει να προκαλέσει σύγκλιση των αεραγωγών. Πιο συγκεκριμένα κατά τη δυναμική εκπνοή με τη δράση των εκπνευστικών μυών αυξάνει η ενδοϋπεζωκοτική πίεση και γίνεται θετική. Η θετική ενδοϋπεζωκοτική πίεση ασκείται στις κυψελίδες και τους ενδοθωρακικούς αεραγωγούς. Με την αύξηση της πίεσεως στις κυψελίδες δημιουργείται ροή αέρος από τις κυψελίδες προς το στόμα λόγω της διαφοράς μεταξύ της θετικής πίεσεως των κυψελίδων και της ατμοσφαιρικής πίεσης που υπάρχει στο στόμα. Κατά τη ροή του αέρος από τις κυψελίδες προς το στόμα η αγωγός πίεση, δηλαδή η κυψελιδική, μειούται προοδευτικά κατά μήκος των αεραγωγών λόγω της αντίστασης που προβάλλουν οι αεραγωγοί στη ροή του αέρα. Σε κάποιο σημείο η πίεση εντός των αεραγωγών γίνεται ίση με την πίεση που ασκείται έξω από το τοίχωμα των αεραγωγών και το σημείο αυτό ονομάζεται σημείο ίσης πίεσης. Οι αεραγωγοί από το σημείο αυτό και προς το στόμα μπορεί να συμπιεσθούν και να μειωθεί ο αυλός τους καθώς η διατοιχωματική πίεση που δημιουργείται έχει φορά από έξω προς τα έσω του αυλού τους και τείνει να προκαλέσει σύγκλισή τους. Η ροή του αέρος από το σημείο αυτό προς το στόμα, κατά μήκος δηλαδή του συμπιεσμένου τμήματος του αεραγωγού, δεν εξαρτάται από τη διαφορά των πιέσεων μεταξύ των δύο άκρων του, δηλαδή της κυψελιδικής και ατμοσφαιρικής πίεσης. Η ροή του αέρα σε αυτό το σημείο καθορίζεται από τη διαφορά πίεσεως μεταξύ της εισόδου του συμπιεσμένου αεραγωγού, δηλ της κυψελιδικής πίεσεως, και της πίεσεως που επικρατεί γύρω από τον αεραγωγό, δηλ της υπεζωκοτικής πίεσης. Ο περιορισμός δηλαδή της

ροής κατά τη δυναμική εκπνοή ακολουθεί το μηχανισμό λειτουργίας της συσκευής αντιστάσεως του Starling. Η μόνη δηλαδή αγωγός πίεση για τη μέγιστη εκπνευστική ροή από το σημείο ίσης πίεσης και προς το στόμα όπου στενούνται οι αεραγωγοί, είναι η ελαστική δύναμη επαναφοράς των πνευμόνων. Επί αυξημένων αντιστάσεων των αεραγωγών, όπως για παράδειγμα σε αποφρακτικά νοσήματα, και επί μειωμένης ελαστικότητας όπως πχ στο εμφύσημα, ο περιορισμός της ροής του αέρα λόγω συμπίεσης των αεραγωγών γίνεται περιφερικότερα. Επί αυξημένων αντιστάσεων η ελαστική δύναμη επαναφοράς καταναλώνεται πλησιέστερα προς τις κυψελίδες κατά τη δυναμική εκπνοή.

Η καμπύλη ροής-όγκου κατά τη διάρκεια της μέγιστης εκπνοής και εισπνοής παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τη μηχανική λειτουργία του αερισμού και συγκεκριμένα για τις προβαλλόμενες αντιστάσεις από τους αεραγωγούς στη ροή του αέρα. Η καμπύλη αυτή που εκφράζει, όπως προαναφέρθηκε, τη ροή σε κάθε σημείο της οριζόντιας γραμμής του εκπνεόμενου όγκου έχει ένα ταχέως ανερχόμενο αρχικό τμήμα που φθάνει μέχρι το υψηλότερο σημείο της εκπνευστικής ροής και ακολούθως ένα σχετικά ευθύγραμμο κατερχόμενο τμήμα, συχνά κυρτό προς τα άνω σε φυσιολογικά άτομα, το οποίο φτάνει μέχρι τον RV. Το αρχικό τμήμα της καμπύλης που αντιστοιχεί στα πρώτα 25-30% της FVC, εξαρτάται από την εκπνευστική προσπάθεια και έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία καθώς εξαρτάται περισσότερο από τη μυική προσπάθεια του εξεταζόμενου παρά από τα λειτουργικά



χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου. Η εκπνευστική καμπύλη μετά τη μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF) ακολουθεί ένα αναπαραγωγίμο περίγραμμα καθώς η ροή μειούται ανάλογα με τον όγκο. Το κατιόν αυτό σκέλος της καμπύλης ροής-όγκου είναι ανεξάρτητο της προσπάθειας, δηλαδή για κάθε όγκο υπάρχει μια μέγιστη τιμή ροής, την οποία ο εξεταζόμενος δεν δύναται να υπερβεί παρά την αύξηση της πίεσεως των εκπνευστικών μυών. Οι μέγιστες εκπνευστικές ροές σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους εξαρτώνται από τη μυϊκή προσπάθεια και τις αντιστάσεις, ενώ σε μικρούς πνευμονικούς όγκους από τις αντιστάσεις στους μικρούς αεραγωγούς. Συνεπώς οι μέγιστες εκπνευστι

κές ροές που αντιστοιχούν σε όγκους 25%, 50%, 75% της VC(MEF25,50,75 ή FEF25,50,75) ή στο μέσο τμήμα της VC μεταξύ 25 και 75% αυτής(FEF25-75%), και ευρίσκονται στο κατιόν σκέλος της καμπύλης ροής-όγκου εκφράζουν τις αντιστάσεις των μικρών αεραγωγών.

## **Δ2. Μέτρηση των αντιστάσεων των αεραγωγών**

### **ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ**

Οι αντιστάσεις των αεραγωγών κατά τη ροή του αέρος οφείλονται στην τριβή μεταξύ των μορίων του αέρος και στην τριβή των μορίων του αέρος με τα τοιχώματα των αεραγωγών. Οι αντιστάσεις των αεραγωγών συνεπώς εκφράζουν την πτώση της πίεσης ανά μονάδα ροής αέρος και μετρώνται σε cmH<sub>2</sub>O/Lsec ή σε kPa/L( $R=\Delta P/V$ ). Εάν η ροή είναι μικρή η κίνηση του αέρος γίνεται παράλληλα με τα τοιχώματα του σωλήνος και το είδος αυτό της ροής αποκαλείται γραμμική. Όταν η ροή του αέρος αυξηθεί αναπτύσσεται αστάθεια του ρεύματος ροής και σχηματισμός στροβίλων, κάτι που συμβαίνει στις διακλαδώσεις των αεραγωγών. Σε υψηλές ροές αέρος επέρχεται πλήρης αποδιοργάνωση του ρεύματος ροής και η ροή γίνεται στροβιλώδης. Το είδος της ροής καθορίζεται από τον αριθμό Reynolds με βάση τον τύπο  $Re=2r\upsilon d/\eta$ , όπου  $r$  η ακτίνα του σωλήνος,  $\upsilon$  η ταχύτητα,  $d$  η πυκνότητα και  $\eta$  η γλοιότητα του ρευστού. Στροβιλώδης ροή συμβαίνει όταν ο αριθμός του Reynolds υπερβαίνει τις 2000. Αυτό σημαίνει ότι στο αναπνευστικό στροβιλώδης ροή εμφανίζεται στην τραχεία, όπου η ταχύτητα ροής του αέρος είναι υψηλή και η διάμετρος μεγάλη, ενώ γραμμική ροή συμβαίνει μόνο στους πολύ μικρούς αεραγωγούς με διάμετρο κάτω των 2mm όπου ο αριθμός Reynolds είναι πολύ μικρός. Στο μεγαλύτερο μέρος του βρογχικού δένδρου η ροή του αέρος είναι μεταβατική. Επί γραμμικής ροής η σχέση πίεσεως και ροής περιγράφεται από το νόμο του Poiseuille και παρέχεται από τον τύπο  $V=P\pi^4/8\eta l$ . Ως εκ τούτου οι αντιστάσεις επί γραμμικής ροής παρέχονται από τον τύπο  $R=8\eta l/\pi^4$  και εξαρτώνται από τη γλοιότητα του αέρος( $\eta$ ), το μήκος

του σωλήνος(1) και από την τέταρτη δύναμη της ακτίνας του σωλήνος. Οι αντιστάσεις δηλαδή εξαρτώνται από τις φυσικές ιδιότητες του αερίου και τις διαστάσεις του σωλήνος. Συγκεκριμένα οι αντιστάσεις είναι ευθέως ανάλογες του μήκους του σωλήνος και αντιστρόφως ανάλογες της τέταρτης δύναμης της ακτίνας του σωλήνος.

### **Εντόπιση-Κατανομή των αντιστάσεων των αεραγωγών**

Μεγάλο μέρος των αντιστάσεων των αεραγωγών εντοπίζεται στους ανώτερους αεραγωγούς(ρίνα, στόμα, φάρυγγα, λάρυγγα), αλλά και στην τραχεία. Το μεγαλύτερο μέρος εκ του υπόλοιπου των αντιστάσεων των αεραγωγών οφείλεται στους μέσου μεγέθους βρόγχους από τους λοβαίους, τμηματικούς, ύποτμηματικούς μέχρι και τους βρόγχους 7<sup>ης</sup> γενεάς. Το μεγαλύτερο μέρος των αντιστάσεων στη ροή του αέρος προβάλλεται από τους τμηματικούς βρόγχους. Η ροή στους αεραγωγούς αυτούς είναι στροβιλώδης ή μεταβατική οπότε παρατηρείται μεγαλύτερη τριβή των μορίων του αέρος με τα τοιχώματα των αεραγωγών. Αντίθετα στους μικρούς περιφερικούς αεραγωγούς με διάμετρο μικρότερη των 2mm, η ροή είναι γραμμική και οι αεραγωγοί αυτοί συμμετέχουν με μικρό ποσοστό(περί το 20%) στις συνολικές αντιστάσεις των αεραγωγών. Αυτό εξηγεί γιατί οι μικροί αεραγωγοί μπορεί να νοσούν χωρίς να φαίνεται από τη μέτρηση των αντιστάσεων των αεραγωγών. Εκείνο που έχει ενδιαφέρον για τους μικρούς αεραγωγούς είναι η απότομη και μεγάλη αύξηση της συνολικής επιφάνειας διατομής του αυλού των αεραγωγών στη θέση αυτή που έχει σαν συνέπεια τη σημαντική μείωση της ταχύτητας ροής του αέρος στους μικρούς αεραγωγούς.

### **Παράγοντες που καθορίζουν τις αντιστάσεις των αεραγωγών**

1. Πνευμονικός όγκος: Οι βρόγχοι συγκρατούνται από την ακτινική έλξη του περιβάλλοντος πνευμονικού ιστού και η διάμετρός τους αυξάνεται όταν ο πνεύμονας εκπτύσσεται. Με την ελάττωση του πνευμονικού όγκου οι αντιστάσεις των αεραγωγών αυξάνονται. Μάλιστα η σχέση της αγωγιμότητας των αεραγωγών, που είναι το αντίστροφο της αντίστασης, και του πνευμονικού όγκου είναι σχεδόν γραμμική.
2. Τόνος των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων: Σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων οδηγεί σε μείωση της διαμέτρου των αεραγωγών και αύξηση της αντίστασής τους.
3. Πυκνότητα και γλοιότητα του εισπνεόμενου αερίου



## ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΝ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ

Όπως έχει προαναφερθεί η αντίσταση των αεραγωγών ισούται με το λόγο της αγωγού πίεσεως προς τη ροή του αέρος ( $R = \Delta P / V$ ). Η  $\Delta P$  εκφράζει τη πτώση της πίεσεως καθ' όλο το μήκος των αεραγωγών από το στόμα μέχρι τις κυψελίδες και ισούται με τη διαφορά της κυψελιδικής πίεσεως και της πίεσεως στο στόμα. Η μέτρηση της ροής του αέρος στο στόμα με σκοπό τον υπολογισμό της αντιστάσεως των αεραγωγών γίνεται με εφαρμογή ενός πνευμοταχογράφου στο στόμα, όπως και η μέτρηση της πίεσης στο στόμα. Η μέτρηση της κυψελιδικής πίεσης όμως δεν μπορεί να γίνει άμεσα οπότε υπολογίζεται με διάφορους τρόπους. Ο υπολογισμός της κυψελιδικής πίεσης μπορεί να γίνει με: α) διοισοφάγειο καθετήρα και μέτρηση της οισοφαγικής πίεσεως, β) με το σωματικό πληθυσμογράφο. Όπως προαναφέρθηκε όμως, καθώς οι μικροί αεραγωγοί συμμετέχουν ελάχιστα στη συνολική αντίσταση των αεραγωγών συχνά όταν πάσχουν οι μέτρηση των αντιστάσεων των αεραγωγών δεν έχει σαν αποτέλεσμα παθολογικά αυξημένες τιμές. Μια πιο ευαίσθητη και νέα μέθοδος μέτρησης του συνόλου των πνευμονικών αντιστάσεων, συμπεριλαμβανομένου των αντιστάσεων των μικρών αεραγωγών, είναι η παλμική ταλαντωσιμετρία που θα αναλυθεί παρακάτω.

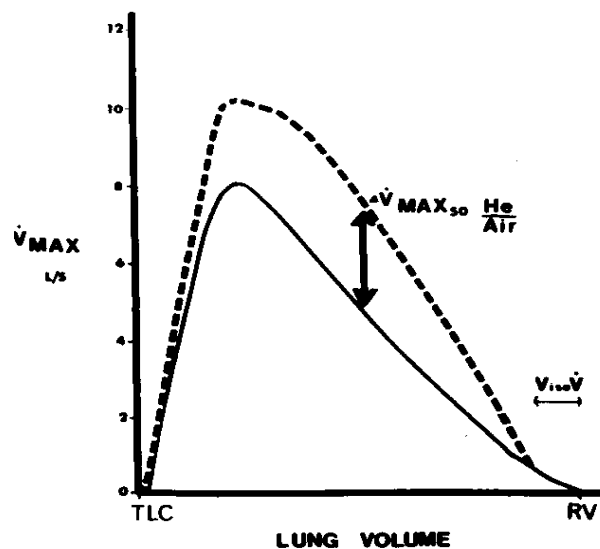
### Δ3. Δοκιμασίες εκτίμησης λειτουργίας μικρών αεραγωγών

Μικροί αεραγωγοί ορίζονται ως οι αεραγωγοί με διάμετρο μικρότεροι των 2mm. Οι μικροί αεραγωγοί ακόμα και όταν πάσχουν δεν δίδουν γρήγορα συμπτώματα, σημεία ή παθολογικές συνήθειες δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου, γι' αυτό και αποκαλούνται σιωπηλή ζώνη του πνεύμονος. Η αποκάλυψη της αποφράξεως τους μπορεί να γίνει με τις εξής δοκιμασίες:

#### 1. Καμπύλη ροής-όγκου αναπνέοντας μίγμα ηλίου-οξυγόνου

Ο ασθενής εκτελεί τρεις τουλάχιστον εισπνευστικές VC με μίγμα ηλίου(He) 80% και οξυγόνου(O<sub>2</sub>) 20%, προκειμένου να επιτευχθεί σε σημαντικό βαθμό η απομάκρυνση του αζώτου(N<sub>2</sub>) από τους πνεύμονες. Ακολούθως εκτελείται δυναμική εκπνοή με τη μέθοδο της μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας και λαμβάνονται οι καμπύλες ροής-όγκου με την εισπνοή του μίγματος He-O<sub>2</sub> και ατμοσφαιρικού αέρα. Οι δύο καμπύλες τοποθετούνται με τέτοιο τρόπο ώστε να συμπίπτουν στον άξονα του όγκου. Με την αναπνοή του μίγματος He-O<sub>2</sub>, η πυκνότητα του εισπνεόμενου αέρος μειώνεται κατά 35% εκείνης του ατμοσφαιρικού αέρα. Έτσι κατά τη διάρκεια μίας δυναμικής εκπνοής η μείωση της αγωγού πίεσης, που φυσιολογικά παρατηρείται από τις κυψελίδες μέχρι το σημείο ίσης πίεσης, είναι μικρότερη στους μεγάλους

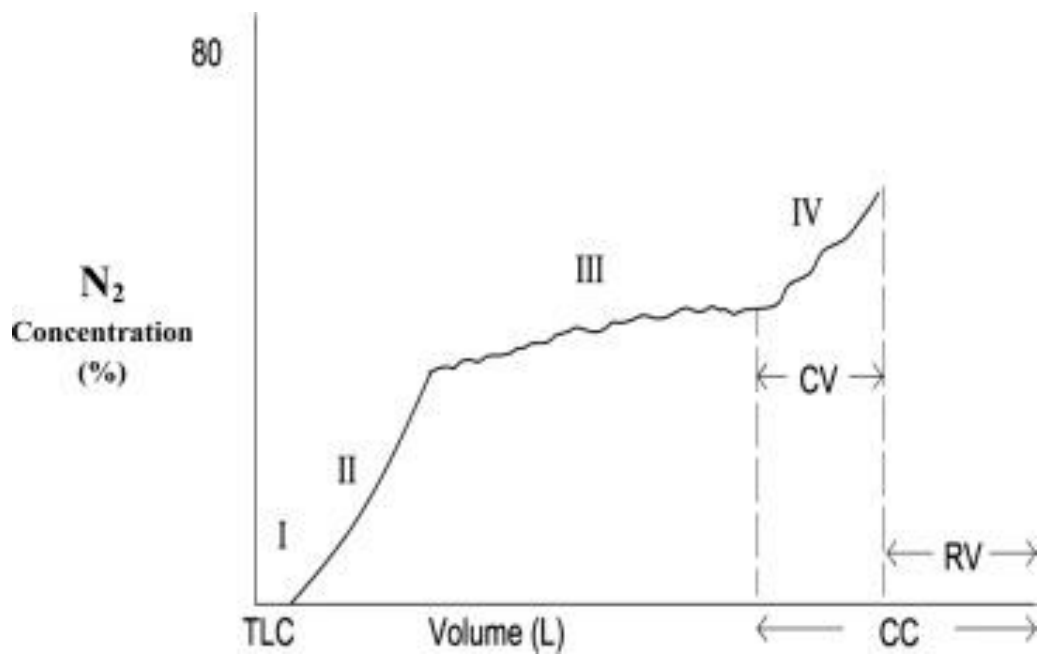
αεραγωγούς από ότι όταν αναπνέεται ατμοσφαιρικός αέρας. Στους μεγάλους αεραγωγούς λόγω υψηλών ροών αέρος και μικρής επιφάνειας κάθετου διατομής τους, παρατηρείται στροβιλώδης ροή η οποία επηρεάζεται από την πυκνότητα του αερίου. Στους μικρούς αεραγωγούς, που έχουν μεγάλη συνολική επιφάνεια κάθετου διατομής του αυλού τους, η ροή του αέρος είναι γραμμική και ανεξάρτητη της πυκνότητας του αναπνεόμενου αερίου. Οι καμπύλες ροής όγκου που λαμβάνονται μετά από αναπνοή ατμοσφαιρικού αέρα και μίγματος He-O<sub>2</sub> σε φυσιολογικά άτομα διαφέρουν μεταξύ τους λόγω της διαφοράς στην πυκνότητα των δύο μιγμάτων. Με την εισπνοή μίγματος He-O<sub>2</sub> επιτυγχάνονται υψηλότερες ροές κατά το αρχικό και μέσο τμήμα της καμπύλης ροής-όγκου σε σύγκριση με την καμπύλη που προκύπτει κατά την εισπνοή ατμοσφαιρικού αέρα, γιατί σε αυτό το τμήμα η ροή είναι στροβιλώδης και εξαρτάται από την πυκνότητα του αερίου. Ενώ στο επόμενο τελικό τμήμα της καμπύλης FV οι δύο καμπύλες με μίγμα He-O<sub>2</sub> και ατμοσφαιρικού αέρα συμπίπτουν, γιατί η ροή είναι γραμμική και δεν εξαρτάται από την πυκνότητα του αερίου. Οι διαφορές των δύο καμπύλων εκτιμώνται με τη μέτρηση της διαφοράς της ροής στο 50% ( $\dot{V}_{MAX50}$ ) και στο 75% ( $\dot{V}_{MAX75}$ ) της εκπνευσθείσας VC. Ο όγκος στον οποίο οι δύο καμπύλες συμπίπτουν ονομάζεται όγκος ίσης ροής (Volume IsoV). Σε υγιή άτομα οι αντιστάσεις των αεραγωγών μειώνονται σημαντικά όταν αναπνέουν μίγμα He-O<sub>2</sub> σε σύγκριση με ατμοσφαιρικό αέρα, οπότε παρατηρούνται υψηλότερες ροές και η  $\dot{V}_{MAX50}$  είναι υψηλή. Σε άτομα με νόσο μικρών αεραγωγών οι αντιστάσεις οφείλονται κυρίως στους μικρούς αεραγωγούς, όπου η ροή είναι γραμμική και ανεξάρτητη της πυκνότητας του αερίου, οπότε οι εκπνευστικές ροές δεν αλλάζουν σημαντικά είτε εισπνέουν μίγμα He-O<sub>2</sub> είτε εισπνέουν ατμοσφαιρικό αέρα. Σε αυτούς τους ασθενείς η  $\dot{V}_{MAX50}$  είναι μικρότερη συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα.(21,22)



## **2. Αζωτογράφημα ή δοκιμασία μίας αναπνοής οξυγόνου και αναλύσεως της συγκέντρωσης του εκπνεόμενου αζώτου**

Για την εκτέλεση του αζωτογραφήματος ο ασθενής παραγγέλλεται αρχικά να εκπνεύσει μέχρι τον υπολειπόμενο όγκο(RV) και ακολούθως εισπνέει οξυγόνο 100% μέχρι το επίπεδο της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας(TLC). Ακολουθεί βραδεία μέγιστη εκπνοή από τη θέση TLC μέχρι τον RV και μετρώνται οι συγκεντρώσεις του αζώτου στον εκπνεόμενο αέρα, οπότε προκύπτει η καμπύλη συγκεντρώσεως εκπνεόμενου αζώτου(κάθετος άξονας) και όγκου(οριζόντιος άξονας). Η καμπύλη που προκύπτει έχει τέσσερις φάσεις. Η φάση I αποτελεί το αρχικό τμήμα της εκπνοής που αντιπροσωπεύει τον όγκο αέρα που προέρχεται από το νεκρό χώρο, έχει περιεκτικότητα 100% O<sub>2</sub> και μηδενική περιεκτικότητα σε N<sub>2</sub>. Ακολουθεί μια βραχεία φάση απότομης αύξησης της συγκεντρώσεως του αζώτου, η φάση II, που αντιπροσωπεύει μίγμα αερίου από το νεκρό χώρο και τις κυψελίδες. Η φάση III αντιπροσωπεύει τον εκπνεόμενο αέρα από τις κυψελίδες. Λόγω της ανομοιόμορφης κατανομής του αερισμού η κατανομή του N<sub>2</sub> κατά το τέλος της εισπνοής δεν είναι η ίδια σε όλη την έκταση των πνευμόνων. Πιο συγκεκριμένα στην αρχή της εισπνοής κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας εισπνοής 100% O<sub>2</sub>, ο όγκος αέρος του νεκρού χώρου με περιεκτικότητα σε N<sub>2</sub> 79% εισέρχεται στις ανώτερες ζώνες των πνευμόνων. Αυτό οφείλεται σε απόφραξη των μικρών αεραγωγών στις κατώτερες περιοχές του πνεύμονος σε θέση RV λόγω της επίδρασης της βαρύτητος στην ενδοϋπεζωκοτική πίεση. Καθώς όμως η εισπνοή συνεχίζεται οι μικροί αεραγωγοί στις κατώτερες περιοχές των πνευμόνων ανοίγουν και οι κυψελίδες τους λαμβάνουν μεγαλύτερο μέρος εισπνεόμενου οξυγόνου 100% από τις ανώτερες περιοχές. Αυτό γιατί όπως γνωρίζουμε από τη φυσιολογία ο αερισμός των κατώτερων περιοχών είναι μεγαλύτερος συγκριτικά με τον αερισμό των ανώτερων περιοχών του πνεύμονος λόγω μεγαλύτερης μεταβολής του όγκου των κυψελιδικών μονάδων κατά την εισπνοή. Έτσι λοιπόν κατά το τέλος της εισπνοής οι ανώτερες περιοχές των πνευμόνων περιέχουν αέριο με μεγαλύτερη συγκέντρωση αζώτου σε σχέση με τις κατώτερες περιοχές. Ακολουθεί η εκπνοή κατά την οποία εκπνεούν πρώτα οι κατώτερες περιοχές που έχουν μικρότερη συγκέντρωση N<sub>2</sub> και καθώς συνεχίζεται η εκπνοή προοδευτικά κλείνουν οι μικροί αεραγωγοί στις κατώτερες περιοχές και εκπνέουν οι ανώτερες περιοχές που περιέχουν αέρα με μεγαλύτερη συγκέντρωση N<sub>2</sub>. Έτσι προκύπτει η μικρή κλίση που έχει η φάση III της καμπύλης συγκεντρώσεως εκπνεόμενου N<sub>2</sub> και εκπνεόμενου όγκου. Η κλίση της φάσεως III προσδιορίζεται μεταξύ 70% VC και της αρχής της φάσεως IV και εκφράζεται σε διαφορά πυκνότητας αζώτου( $\Delta\%N_2/L$ ). Η φυσιολογική τιμή της είναι μικρότερη ή ίση του 1,5%. Στο τελευταίο

τμήμα της εκπνεόμενης VC παρατηρείται μία απότομη αύξηση της συγκεντρώσεως του αζώτου, η φάση IV της καμπύλης. Κατά τη φάση αυτή έχει επέλθει πλήρης απόφραξη των μικρών αεραγωγών βάσει των δυνάμεων που ασκούνται σ' αυτούς και των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων και ο αέρας που εκπνέεται προέρχεται μόνο από τις ανώτερες περιοχές των πνευμόνων που παρουσιάζουν αυξημένη περιεκτικότητα σε N<sub>2</sub>. Ο όγκος εκπνεόμενου αέρος στον οποίο τελειώνει η φάση III και αρχίζει η φάση IV, ονομάζεται όγκος σύγκλεισης και εκφράζεται ως επί τοις εκατό της ζωτικής χωρητικότητας(CV/VC%). Η δε χωρητικότητα σύγκλεισεως ορίζεται ως το άθροισμα του όγκου σύγκλεισεως και του υπολειπόμενου όγκου (CC=CV+RV) και εκφράζεται ως επί τοις εκατό της TLC. Ο λόγος CC/TLC% έχει μικρότερη διακύμανση και μεταβάλλεται σημαντικά σε απόφραξη των αεραγωγών, λόγω συνύπαρξης παγίδευσης αέρα και αυξημένου RV, οπότε θεωρείται πιο ευαίσθητος δείκτης νόσου των μικρών αεραγωγών. Η σύγκλειση των αεραγωγών, που εξαρτάται από τη διατασιμότητα του τοιχώματός τους και τη διατοιχωματική πίεση που εφαρμόζεται σ αυτούς βάσει των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονος, συμβαίνει στο επίπεδο των μικρών αεραγωγών διαμέτρου 1-2mm. Συνεπώς ο όγκος σύγκλεισης και οι δείκτες που προκύπτουν από τον υπολογισμό του, αποτελούν ευαίσθητες μεθόδους ανίχνευσης πρώιμης νόσου των μικρών αεραγωγών. Να σημειωθεί ότι ακόμα και σε περιορισμένη βλάβη των μικρών αεραγωγών παρατηρείται αύξηση του όγκου σύγκλεισης, αύξηση της χωρητικότητας σύγκλεισεως, αύξηση του λόγου CC/TLC% και αύξηση της κλίσης της φάσης III.(22)



### 3. Παλμική ταλαντωσιμετρία

Η δοκιμασία της παλμικής ταλαντωσιμετρίας συνιστάται στην εφαρμογή αλληπάλληλων, εναλλασσόμενης κατεύθυνσης ώσεων πίεσης διάρκειας 30-40msec πάνω στην ήρεμη αναπνοή του εξεταζόμενου. Οι ώσεις συνίστανται σε μεταβολές της πίεσης, οι οποίες δημιουργούνται από την παλινδρομική κίνηση της μεμβράνης που εμπεριέχει το μεγάφωνο της γεννήτριας εξαναγκασμένων ταλαντώσεων. Οι ώσεις πίεσης διοχετεύονται στην αναπνευστική οδό του εξεταζόμενου καθώς εκείνος αναπνέει ήρεμα και εξαναγκάζουν το σύνολο των ανατομικών δομών του αναπνευστικού του αναπνευστικού συστήματος σε ταλαντωτική κίνηση. Οι εξαναγκασμένες ταλαντώσεις ακολουθούνται από μεταβολές της ροής και πίεσης οι οποίες καθορίζονται τόσο από τα χαρακτηριστικά των ώσεων πίεσης, όσο και από την ελαστικότητα, την αδράνεια και τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Από τους χαρακτήρες της πίεσης και ροής υπολογίζεται η εμπέδηση του αναπνευστικού συστήματος, η οποία εμπεριέχει σαν έννοια όλες τις μηχανικές ιδιότητες του συστήματος. Η ολική εμπέδηση του αναπνευστικού συστήματος εκφράζει το συνολικό μηχανικό φορτίο-εμπόδιο που υπερνικείται κάθε στιγμή της αναπνευστικής κίνησης. Οι συνιστώσες της εμπέδησης είναι α) η αντίσταση( $R_{rs}$ ) και β) η άεργος αντίσταση( $X_{rs}$ ). Η συνιστώσα της αντίστασης περιλαμβάνει τις αντιστάσεις των αεραγωγών, την ιστική-παρεγχυματική συνιστώσα των πνευμονικών αντιστάσεων και τις αντιστάσεις του θωρακικού τοιχώματος. Η άεργος αντίσταση εμπεριέχει α)την αδρανειακή συνιστώσα, που αποτελεί τις δυνάμεις αδράνειας του αναπνευστικού συστήματος που προκύπτουν από την κίνηση της στήλης αέρα στους κεντρικούς αεραγωγούς και την κίνηση του συνόλου της ιστικής μάζας του αναπνευστικού συστήματος, β)τη συνιστώσα που αντιπροσωπεύει τις ελαστικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος(24). Συμπερασματικά οι παράμετροι της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος που μπορεί να εκτιμηθούν με την ταλαντωσιμετρία είναι: 1) οι κεντρικές( $R_c$ ) και περιφερικές( $R_p$ ) αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος που περιλαμβάνουν τις αντιστάσεις των ανώτερων και περιφερικών αεραγωγών, του θωρακικού τοιχώματος και της ιστικής μάζας του πνεύμονος, 2)η διατασιμότητα των εξωθωρακικών αεραγωγών( $C_{extrathoracic}$ ), 3)η διατασιμότητα του τραχειοβρογχικού δένδρου( $C_{bronchial}$ ), 4)η πνευμονική διατασιμότητα ( $C_{lung}$ ), 5)η διατασιμότητα του θωρακικού τοιχώματος( $C_{cw}$ ), 6)η αδράνεια της στήλης αέρα και της ιστικής μάζας του αναπνευστικού συστήματος( $I_{rs}$ ). Από την υπάρχουσα γνώση υποδεικνύεται ότι οι παραμέτροι της εμπέδησης, όπως εκτιμώνται με από την παλμική ταλαντωσιμετρία, εκφράζουν διαφορετικές και λεπτότερες παραμέτρους της αναπνευστικής φυσιολογίας από τις κλασικές μεθόδους, όπως η σπιρομέτρηση και η πληθυσμογραφία.

Πρόσφατες δημοσιεύσεις κατέδειξαν το σημαντικό ρόλο της παλμικής ταλαντωσιμετρίας στην πρόωμη ανίχνευση απόφραξης των μικρών αεραγωγών σε ηπίως συμπτωματικούς καπνιστές με διατηρημένους όγκους στην σπιρομέτρηση(25). Άλλη μελέτη έδειξε σημαντική νόσο των μικρών αεραγωγών σε συμπτωματικούς ασθενείς με φυσιολογικές δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού, εκτιμώντας τις παραμέτρους Rrs5, Rrs20, Fres, Xrs5(26).

#### **Ε. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥΣ**

Η εκτίμηση και παρακολούθηση της φλεγμονώδους διεργασίας που επιτελείται στους αεραγωγούς μπορεί να γίνει με επεμβατικές και μη επεμβατικές μεθόδους. Ιδανική μέθοδο ελέγχου της φλεγμονής των αεραγωγών αποτελεί η μέτρηση κυττάρων και μεσολαβητών από βιοψίες πνευμονικού παρεγχύματος ή/και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL). Η μέθοδος αυτή όμως είναι επεμβατική και δύσκολα μπορεί να εφαρμοστεί στην κλινική πράξη. Αντίθετα μη επεμβατικές μέθοδοι όπως η μελέτη των κυττάρων και μεσολαβητών της φλεγμονής στο αίμα, στα πτύελα και τον εκπνεόμενο αέρα είναι πιο απλές και εύχρηστες. Η μέτρηση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου αποτελεί μια εύκολη, μη επεμβατική δοκιμασία εκτίμησης της παρουσίας φλεγμονής στους αεραγωγούς με ευρεία χρήση στην παρακολούθηση φλεγμονωδών νοσημάτων των αεραγωγών όπως το βρογχικό άσθμα.

#### **Μέτρηση του εκπνεόμενου NO(FeNO) ως δείκτης φλεγμονής των αεραγωγών**

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) παράγεται σε διάφορα κύτταρα των αεραγωγών από την L-αργινίνη με τη δράση τριών ισομερών των συνθετασών του μονοξειδίου του αζώτου (NOS). Η NOS παράγεται στα μακροφάγα, τα επιθηλιακά και γενικά σε όλα τα φλεγμονώδη κύτταρα μετά από την επίδραση φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1β, TNF-a, INF-γ). Παρά το γεγονός ότι η ακριβής κυτταρική προέλευση του NO δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως υποστηρίζεται ότι η κυριότερη πηγή του στο κατώτερο αναπνευστικό είναι τα επιθηλιακά κύτταρα των μεγάλων αεραγωγών. Η μέτρηση του εκπνεόμενου NO με τη μέθοδο της άμεσης μονήρους εκπνοής (single-breath-on-line: SBOL) αποτελεί τη μέθοδο εκλογής (gold- standard). Ο ασθενής αναπνέει ατμοσφαιρικό αέρα, που περιέχει χαμηλές συγκεντρώσεις NO, ήρεμα για 5 λεπτά. Στη συνέχεια εισπνέει μέχρι την ολική ζωτική χωρητικότητα (TLC) και αμέσως εκπνέει με σταθερή ροή 50mL/sec, μέχρι να επιτευχθούν σταθερές τιμές του εκπνεόμενου NO για τουλάχιστον 2 δευτερολέπτα κατά τη διάρκεια εκπνοής διάρκειας τουλάχιστον 4 δευτερολέπτων. Η δοκιμασία θεωρείται αξιόπιστη όταν ληφθούν 3 μετρήσεις με απόκλιση μικρότερη του 10%. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ATS τιμές FeNO μεγαλύτερες του 50ppb

είναι ενδεικτικές ηωσινοφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών, ενώ τιμές μικρότερες του 25ppb το αντίθετο. Τιμές μεταξύ 25ppb και 50ppb αποτελούν τη γκρίζα ζώνη και πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα του ασθενούς(23).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΔΕΙΚΤΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΣΑΥΑ**

Η πρώτη παράμετρος λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού η οποία μελετήθηκε για πιθανή συσχέτιση με αποφρακτική υπνική άπνοια, ήταν η σπιρομέτρηση και οι καμπύλες που προκύπτουν από αυτή. Για χρόνια η μόνη ισχυρή συσχέτιση που είχε προκύψει ήταν η οδοντωτή παρυφή του καντιόντος σκέλους της καμπύλης μέγιστης εκπνευστικής ροής-όγκου, με ή χωρίς τη συνύπαρξη μειωμένων εκπνευστικών ροών(FEF). Η μορφολογία αυτή της καμπύλης ροής-όγκου συσχετίστηκε μάλιστα με μειωμένη βατότητα του ανώτερου αεραγωγού κατά την ενδοσκόπηση του ανώτερου αναπνευστικού με εύκαμπτο λαρυγγοσκόπιο κατά την εγρήγορση σε ασθενείς που παρουσιάζουν τεκμηριωμένα αποφρακτικά επεισόδια κατά τον ύπνο(27). Στη συνέχεια εκτιμήθηκαν παράμετροι της καμπύλης ροής-όγκου που θα μπορούσαν να προβλέψουν απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών. Σε αυτό το πλαίσιο σε μία μελέτη του 1989 συγκρίθηκε ο λόγος της μέγιστης εκπνευστικής ροής στο 50% της ζωτικής χωρητικότητας προς τη μέγιστη εισπνευστική ροή στο 50% της ζωτικής χωρητικότητας(FEF50%/FIF50%) ως μέτρο απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών σε ασθενείς που ροχαλίζαν με και χωρίς υπνοαπνοϊκό σύνδρομο αποφρακτικής αιτιολογίας στη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου. Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν προέκυψε μεταξύ του λόγου FEF50%/FIF50% και της παρουσίας ή όχι αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Σε μεταγενέστερη μετανάλυση των αποτελεσμάτων δεν προέκυψε συσχέτιση του δείκτη αυτού ούτε με τη βαρύτητα της άπνοιας και τον υπνοαπνοϊκό δείκτη(AHI)(28). Σε μεταγενέστερη μελέτη του 1999 τεκμηριώθηκε περαιτέρω η απουσία συσχέτισης του λόγου των μέσων εκπνευστικών και εισπνευστικών ροών με τη διάγνωση αποφρακτικού υπνοαπνοϊκού συνδρόμου. Παράλληλα διαπιστώθηκε συσχέτιση της μείωσης της μέγιστης εισπνευστικής ροής στο 50% της ζωτικής χωρητικότητας(FIF50%) με το ροχαλητό είτε συνυπάρχει είτε όχι τελικά αποφρακτική υπνική άπνοια(29). Αυτό καταδεικνύει ότι οι ασθενείς που ροχαλίζουν παρουσιάζουν αυξημένες αντιστάσεις στους ανώτερους αεραγωγούς, χωρίς όμως απαραίτητα αυτό να είναι συνώνυμο της παρουσίας και υπνοαπνοϊκών συμβάντων.

#### **A. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ FEV1 ΚΑΙ ΣΑΥΑ**

Σε μια μελέτη 374 ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν με αποφρακτική υπνική άπνοια ήπιας, μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας(42% με ήπιο ΣΑΥΑ, 23% με μέτριο ΣΑΥΑ και 35% με σοβαρό



ΣΑΥΑ) μελετήθηκαν οι δείκτες λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού. Διαπιστώθηκε αρνητική στατιστικά σημαντική συσχέτιση του βιαίως εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο κατά τη σπιρομέτρηση(FEV1) με το δείκτη απνοιών-υποπνοιών(AHI). FEV1 με εκατοστιαία αναλογία κάτω του 100%της προβλεπόμενης τιμής για τον εκάστοτε ασθενή διαπιστώθηκε ότι αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα σοβαρού ΣΑΥΑ με AHI άνω του 30/ώρα (odds ratio 1.7). Αυτό όμως δεν ισχύει για FEV1 κάτω του 60% της προβλεπόμενης τιμής. Φάνηκε αντίθετα ότι η μεγάλη μείωση του FEV1 κάτω του 60% της προβλεπόμενης τιμής σε συνδυασμό με την αύξηση του υπολειπόμενου όγκου(RV >180% της προβλεπόμενης τιμής) είχε αρνητική συσχέτιση με τη διάγνωση αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Πιθανολογείται συνεπώς ότι η παγίδευση αέρα αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για εμφάνιση αποφρακτικής υπνικής άπνοιας(30). Ο FEV1 παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τη βαρύτητα του υπνοαπνοϊκού συνδρόμου, καθώς έχει δειχθεί ότι μειώνεται προοδευτικά με την επιδεινούμενη βαρύτητα του συνδρόμου, την αύξηση δηλαδή του υπνοαπνοϊκού δείκτη(AHI). Το ίδιο ισχύει και για το λόγο του βιαίως εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο ως προς τη ζωτική χωρητικότητα. Ο λόγος FEV1/VC παρουσιάζει σημαντική μείωση, που οφείλεται κυρίως σε μείωση του αριθμητή(FEV1), με την αύξηση του υπνοαπνοϊκού δείκτη AHI και ως εκ τούτου την επιδείνωση του συνδρόμου(31, 32).

## **B. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΣΟΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΡΟΩΝ(FEF50, FEF25, MEF25-75) ΚΑΙ ΣΑΥΑ**

Σημαντική συσχέτιση προκύπτει μεταξύ των μεσοεκπνευστικών ροών και της παρουσίας αποφρακτικής αιτιολογίας υπνοαπνοϊκού συνδρόμου. Συγκεκριμένα έχει δειχθεί μείωση τόσο των εκπνευστικών ροών όταν έχει εκπνευσθεί το 50% και 25% της ζωτικής χωρητικότητας(FEF50, FEF25) όσο και της μέγιστης μεσοεκπνευστικής ροής(MEF25-75) με την αύξηση του υπνοαπνοϊκού δείκτη(AHI) που προκύπτει από τη μελέτη ύπνου. Οι εκπνευστικές ροές παρουσιάζουν σημαντική διαφορά μεταξύ απνοϊκών και υγιών ατόμων, αλλά παρουσιάζουν περαιτέρω μείωση με την επιδεινούμενη βαρύτητα του συνδρόμου(31, 32).

## Γ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΤΑΤΙΚΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΣΑΥΑ

Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την επίδραση των στατικών πνευμονικών όγκων στις αντιστάσεις των ανώτερων αεραγωγών, που καθορίζουν ουσιαστικά το πόσο ευένδοτος για σύγκλειση είναι ο φάρυγγας κατά την εισπνοή. Οι Heinzer et al έδειξαν ότι η αύξηση του πνευμονικού όγκου πάνω από την λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα(FRC) με την εφαρμογή αρνητικής εξωθωρακικής πίεσης προκαλεί σημαντική μείωση των αποφρακτικών υπνοαπνοϊκών γεγονότων σε ασθενής με ΣΑΥΑ κατά το NREM ύπνο(33). Παράλληλα οι Samuel et al έδειξαν ότι ο τελοεκπνευστικός όγκος των πνευμόνων(EELV) συσχετίζεται αντιστρόφως με την κριτική πίεση σύγκλεισης των ανώτερων αεραγωγών(Pcrit) κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου. Η κριτική πίεση στην οποία προκαλούνταν σύγκλειση των ανώτερων αεραγωγών μειωνόταν, γινόταν δηλαδή πιο αρνητική, όσο μεγάλωνε ο υπολειπόμενος τελοεκπνευστικός όγκος των πνευμόνων(34). Τα πιο πάνω περιγραφέντα φαινόμενα είναι πιο έκδηλα σε παχύσαρκους ασθενείς οι οποίοι λόγω περιοριστικού συνδρόμου αναπνέουν σε μικρούς όγκους με αποτέλεσμα αύξηση των αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών που έχουν έτσι την τάση να συγκλείονται ευκολότερα κατά την εισπνοή. Μελέτη μέτρησης πνευμονικών όγκων σε ασθενείς γυναίκες και άντρες με και χωρίς αποφρακτική υπνική άπνοια, κατέδειξε μείωση τόσο της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας(FRC) όσο και του εκπνευστικού υπολειπόμενου όγκου(ERV) στην ομάδα των ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια και στα δύο φύλα, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς αποφρακτική υπνική άπνοια. Σε περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής δείχθηκε ότι η μείωση των πνευμονικών αυτών όγκων στους ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια ήταν ανεξάρτητη του BMI, αλλά σχετιζόταν αντιστρόφως με τη βαρύτητα του συνδρόμου βάσει του AHI(35). Συνηγορητικά ήταν και τα αποτελέσματα των Appelberg et al, οι οποίοι κατέγραψαν χαμηλότερο εκπνευστικό υπολειπόμενο όγκο(ERV) σε ασθενείς με ροχαλητό και αποφρακτικές άπνοιες κατά τη μελέτη ύπνου με φορητό καταγραφικό. Σε περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής προέκυψε στατιστικά σημαντική και ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ ERV, δείκτη αποφρακτικών απνοιών(AI) και δείκτη αποκορεσμού(ODI) κατά τη μελέτη ύπνου (36). Προς την ίδια κατεύθυνση και σε πολύ πιο πρώιμο χρονικά στάδιο οι Zehra-Lancner et al εκτίμησαν την πνευμονική λειτουργία 170 παχύσαρκων ατόμων με ροχαλητό με ή χωρίς αποφρακτική υπνική άπνοια και κατέγραψαν σημαντική μείωση της FRC και ακόμα πιο μεγάλη μείωση της ERV στους υπνοαπνοϊκούς ασθενείς(31). Σε αυτό το σημείο να αναφέρουμε ότι η παχυσαρκία, που αποτελεί συχνό χαρακτηριστικό των ατόμων με αποφρακτική υπνική άπνοια, έχει συσχετισθεί με μειωμένους

στατικούς πνευμονικούς όγκους, μειωμένη FRC και ακόμα περισσότερο μειωμένη ERV, λόγω μειωμένης ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος. Η μειωμένη αυτή ενδοτικότητα σε άλλες μελέτες αποδίδεται σε μείωση της διατασιμότητας του θώρακα λόγω παχυσαρκίας και σε άλλες μελέτες αποδίδεται σε μειωμένη ενδοτικότητα του πνεύμονος(37, 38). Στη μελέτη των Abdeyrim et al, τα αποτελέσματα της οποίας έχουν ήδη αναφερθεί, δεικνύεται ότι η μείωση της FRC και της ERV είναι μεν πιο εξεσημασμένη σε παχύσαρκους ή υπέρβαρους ασθενείς με ΣΑΥΑ συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ΣΑΥΑ, αλλά σε περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων η αντιστρόφως ανάλογη σχέση που προκύπτει μεταξύ της μείωσης των FRC, ERV και του ΑΗΙ είναι ανεξάρτητη του δείκτη μάζας σώματος(35). Επομένως η παχυσαρκία δεν μπορεί να θεωρηθεί ως η μόνη αιτία μείωσης των πνευμονικών όγκων σε ασθενείς με ΣΑΥΑ. Αντίθετα οι μελέτες υποστηρίζουν μεταβολές των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονος στους ασθενείς αυτούς που οδηγούν τελικά σε μείωση του εκπνευστικού υπολειπόμενου όγκου και της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας.

## **Δ. ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ ΚΑΙ ΣΑΥΑ**

### **Δ1. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ(R), ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ(G=1/R) ΚΑΙ ΣΑΥΑ**

Πρόσφατες μελέτες δεικνύουν συσχέτιση των αυξημένων αντιστάσεων των αεραγωγών και δη των περιφερικών αεραγωγών με το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Σε μια μελέτη δημοσιευμένη το 2017, στην οποία συμμετείχαν 118 ασθενείς, οι αντιστάσεις των αεραγωγών μετρούμενες με πληθυσμογράφο και παλμική ταλαντωσιμετρία ήταν υψηλότερες σε ασθενείς στους οποίους διαγνώσθηκε αποφρακτική υπνική άπνοια με πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου συγκριτικά με ασθενείς χωρίς αποφρακτική υπνική άπνοια, αφού αποκλείστηκαν βέβαια οι ασθενείς με αποφρακτικά νοσήματα(ΧΑΠ, άσθμα) ώστε το δείγμα να είναι πιο ομοιογενές. Μάλιστα όταν έγινε προσαρμογή των ομάδων ασθενών όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος(BMI) και την καπνιστική συνήθεια, βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση των μετρούμενων με παλμική ταλαντωσιμετρία αντιστάσεων των αεραγωγών σε χαμηλές συχνότητες(Rrs5%) με τη διάγνωση αποφρακτικής υπνικής άπνοιας(Rrs5% 120 vs 104, p=0,01). Γνωρίζοντας ότι οι αντιστάσεις των αεραγωγών που μετρούνται κατά την ταλαντωσιμετρία σε χαμηλές συχνότητες αντανακλούν την αύξηση των αντιστάσεων στους περιφερικούς κυρίως αεραγωγούς, προκύπτει η θέση ότι η αποφρακτική υπνική άπνοια πιθανά

συνδέεται με αυξημένες αντιστάσεις στους μικρούς αεραγωγούς που με τη σειρά τους επηρεάζουν τους αναπνευστικούς όγκους, την ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος και τις αντιστάσεις των ανώτερων αεραγωγών(39).

Εντυπωσιακά ήταν τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης(2021) του Πανεπιστημίου Κρήτης, στην οποία εκτιμήθηκαν οι αντιστάσεις των μικρών αεραγωγών με την εισπνοή μίγματος He 80%-O<sub>2</sub> 20% σε άτομα με υπνοαπνοϊκό σύνδρομο ήπιας, μέτριας και σοβαρής βαρύτητας, τα οποία είχαν φυσιολογικούς δείκτες λειτουργίας μικρών αεραγωγών στην απλή σπιρομέτρηση(MFEF25-75, MEF50). Οι Γιανναδάκη et al έδειξαν ότι ο όγκος ίσης ροής(Volume IsoV) ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια συγκριτικά με υγιείς ενήλικες, ανεξαρτήτως BMI. Όπως έχει προαναφερθεί με την εισπνοή μίγματος He-O<sub>2</sub> επιτυγχάνονται υψηλότερες ροές κατά το αρχικό και μέσο τμήμα της καμπύλης ροής-όγκου σε σύγκριση με την καμπύλη που προκύπτει κατά την εισπνοή ατμοσφαιρικού αέρα, γιατί σε αυτό το τμήμα η ροή είναι στροβιλώδης και εξαρτάται από την πυκνότητα του αερίου, ενώ στο επόμενο τελικό τμήμα της καμπύλης FV οι δύο καμπύλες με μίγμα He-O<sub>2</sub> και ατμοσφαιρικού αέρα συμπίπτουν, γιατί η ροή είναι γραμμική και δεν εξαρτάται από την πυκνότητα του αερίου. Σε υγιή άτομα οι αντιστάσεις των αεραγωγών μειώνονται σημαντικά όταν αναπνεύουν μίγμα He-O<sub>2</sub> σε σύγκριση με ατμοσφαιρικό αέρα, ενώ σε άτομα με υψηλές αντιστάσεις στους μικρούς αεραγωγούς, όπου η ροή είναι γραμμική και ανεξάρτητη της πυκνότητας του αερίου, οι εκπνευστικές ροές δεν αλλάζουν σημαντικά είτε εισπνέουν μίγμα He-O<sub>2</sub> είτε εισπνέουν ατμοσφαιρικό αέρα οπότε ο εκπνεόμενος όγκος στον οποίο οι δύο καμπύλες ροής-όγκου συναντώνται, δηλ ο όγκος ίσης ροής, είναι μεγαλύτερος. Ουσιαστικά επί μείωσης της διαμέτρου των μικρών αεραγωγών, η γραμμική ροή συμβαίνει σε μεγαλύτερους πνευμονικούς όγκους. Η μελέτη αυτή συνεπώς δείχνει ότι η λειτουργία των μικρών αεραγωγών, της σιωπηλής αυτής ζώνης του πνεύμονος, είναι επηρεασμένη σημαντικά σε άτομα με αποφρακτική υπνική άπνοια ακόμα και πριν επηρεαστούν οι σπιρομετρικοί δείκτες εκτίμησης της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών(40). Κατά τον κύκλο απόφραξης ανώτερου αεραγωγού-αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας έναντι σε ένα κλειστό αεραγωγό-αφύπνισης-διάνοιξης αεραγωγού και επανόδου της αναπνοής συμβαίνουν μεγάλες μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης. Αυτές οι διακυμάνσεις της διατοιχωματικής πίεσης των αεραγωγών μεταφέρονται κατά μήκος ολόκληρου του βρογχικού δένδρου και μπορούν να προκαλέσουν περιοδική σύγκλειση των μικρών μεμβρανωδών βρογχιολίων. Αυτοί οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι σύγκλεισης και διάνοιξης των μικρών αεραγωγών κατά τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια άπνοιας οδηγούν σε φλεγμονή και αυξημένο οξειδωτικό στρες

στο τοίχωμα των μικρών αεραγωγών με αποτέλεσμα προοδευτική καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος στις θέσεις αυτές. Ο μηχανισμός αυτός πρόκλησης βλάβης στους μικρούς περιφερικούς αεραγωγούς έχει δειχθεί σε πειραματικά ζωικά μοντέλα από τον D Angelo et al σε μία μελέτη δημοσιευμένη το 2002(41).

Σε άτομα με αποφρακτική υπνική άπνοια παρατηρείται μειωμένη αγωγιμότητα(Grs) του αναπνευστικού συστήματος, όπως αυτή υπολογίζεται με τη μέθοδο των εξαναγκασμένων ταλαντώσεων κατά την ταλαντωσιμετρία, σε συνδυασμό με αυξημένες συνολικές αντιστάσεις(Rrs) του αναπνευστικού συστήματος. Μάλιστα η μείωση της αγωγιμότητας του αναπνευστικού(Grs, sGrs) παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τον υπνοαπνοϊκό δείκτη(AHI) και τη βαρύτητα του ΣΑΥΑ (31). Η δε συσχέτιση της ειδικής αγωγιμότητας(sGrs) και του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας που προέκυψε ήταν πιο ισχυρή από τη συσχέτιση μεταξύ εκπνευστικών ροών(FEF) και ΣΑΥΑ. Επειδή η μειωμένη αγωγιμότητα του αναπνευστικού συστήματος σε υπνοαπνοϊκούς ασθενείς θα μπορούσε να αποδοθεί σε μείωση των πνευμονικών όγκων λόγω παχυσαρκίας, χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης της ειδικής αγωγιμότητας(sGrs), δηλ η μετρούμενη αγωγιμότητα ανά μονάδα όγκου λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας – Grs/FRC, οπότε τα εν λόγω αποτελέσματα που συζητώνται ήταν ανεξάρτητα του BMI των ασθενών. Βάσει αυτού προέκυψε ότι ο δείκτης sGrs, που εκφράζει την αγωγιμότητα του αναπνευστικού συστήματος, συσχετίζεται ανεξάρτητα με τον υπνοαπνοϊκό δείκτη(AHI) και ως εκ τούτου έχει ισχυρή προβλεπτική αξία για τη διάγνωση αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Κατά τη μετανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής επιχειρήθηκε συσχέτιση των δεικτών της ταλαντωσιμετρίας και της σπιρομέτρησης σε υπνοαπνοϊκούς ασθενείς. Βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της μείωσης της ειδικής αγωγιμότητας(sGrs) του αναπνευστικού συστήματος και της μέγιστης εκπνευστικής ροής όταν έχει εκπνευστεί το 50% της ζωτικής χωρητικότητας(FEF50). Από τη σχέση αυτή προκύπτει ότι η μείωση της αγωγιμότητας του αναπνευστικού συστήματος σε υπνοαπνοϊκούς ασθενείς οφείλεται κυρίως σε αύξηση των αντιστάσεων των μικρών, περιφερικών αεραγωγών και σύγκλιση αυτών. Οι Abdeyrim et al χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της παλμικής ταλαντωσιμετρίας σε μεταγενέστερο στάδιο(2015) έδειξαν μείωση των παραμέτρων της αγωγιμότητας(Grs και sGrs) και αύξηση των αντιστάσεων στο σημείο 0(R0), κατά την εφαρμογή δηλαδή κυμάτων μηδενικής συχνότητας, σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια συγκριτικά με υγιείς(35).

## **Δ2. ΔΙΑΤΑΣΙΜΟΤΗΤΑ(ΔV/ΔP) ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΑΥΑ**

Οι Bijaoui et al σε μια μελέτη ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια εκτίμησαν τις διαφορές στις μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονος και του ανώτερου αεραγωγού κατά τα απνοϊκά γεγονότα. Ανέφεραν ότι κατά την αναπνευστική προσπάθεια απέναντι σε ένα κλειστό ανώτερο αεραγωγό κατά τις άπνοιες καταγράφηκε σημαντική αύξηση της συνολικής αντίστασης και μείωση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος, τα οποία αναστρέφονταν με τον τερματισμό της άπνοιας. Η αυξημένη συνολική αντίσταση αποδόθηκε κατά βάση σε σύγκλιση του ανώτερου αεραγωγού σε αυτή τη μελέτη, κάτι που σε μεταγενέστερες μελέτες αμφισβητείται(42). Μεταγενέστερες μελέτες με τη χρήση παλμικής ταλαντωσιμετρίας, που δύναται να εκτιμήσει βάσει της συχνότητας των κυμάτων που εκπέμπονται αν οι μετρήσεις του παράγοντα  $X_{rs}$  που προκύπτουν οφείλονται σε μεταβολή των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονος ή του θωρακικού τοιχώματος, ανέτρεψαν τα πιο πάνω αποτελέσματα. Κατά την ταλαντωσιμετρία ο παράγοντας  $X_{rs}$ , που εμπεριέχει τις έννοιες της διατασιμότητας και αδράνειας του αναπνευστικού συστήματος, μπορεί να συσχετιστεί με τις μετρούμενες συνολικές αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος κατά την εκπομπή κυμάτων διαφορετικών συχνοτήτων, που με τη σειρά τους εκφράζουν τις περιφερικές και κεντρικές αντιστάσεις. Έτσι συνάγονται αποτελέσματα που αφορούν την αιτιολογική συσχέτιση των μεταβολών των ελαστικών ιδιοτήτων του πνεύμονος σε υπνοαπνοϊκούς ασθενείς και των αντιστάσεων των περιφερικών αεραγωγών όπως θα αναφερθεί παρακάτω.

Σε κατάσταση ηρεμίας η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα(FRC) αποτελεί το σημείο ισορροπίας μεταξύ των ελαστικών δυνάμεων επαναφοράς του πνεύμονος και των δυνάμεων που τείνουν να εκπτύξουν το θωρακικό τοίχωμα. Μεταβολές τόσο των ελαστικών ιδιοτήτων του πνεύμονος όσο και του θωρακικού τοιχώματος οδηγούν σε μεταβολές της FRC. Σε ασθενείς με ΣΑΥΑ η παράμετρος  $X_{rs5}$  συσχετίστηκε με τη μείωση της FRC μέχρι και 32%. Η παράμετρος  $X_{rs}$ , που μετράται με την παλμική ταλαντωσιμετρία(IOS) αντανακλά το άθροισμα της ενδοτικότητας του πνεύμονος και του θωρακικού τοιχώματος, ενώ η παράμετρος αυτή μετρούμενη στις χαμηλές συχνότητες( $X_{rs5}$ , 5Hz) θεωρείται ότι αντανακλά ενδοτικότητα, ή το αντίστροφό της την ελαστικότητα, του πνεύμονος. Οι τιμές της παραμέτρου  $X_{rs5}$  βρέθηκαν μειωμένες, δηλαδή πιο αρνητικές, σε ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια. Συνεπώς οι ασθενείς με ΣΑΥΑ παρουσίαζαν αύξηση της ελαστικής δύναμης επαναφοράς του πνεύμονος και μειωμένη ενδοτικότητα αυτού. Χαμηλές τιμές της παραμέτρου  $X_{rs5}$  συσχετίστηκαν με αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις, μετρούμενες με τις παραμέτρους τις

ταλαντωσιμετρίας R0 και R5, και με τη βαρύτητα του υπνοαπνοϊκού συνδρόμου βάσει του υπνοαπνοϊκού δείκτη(35). Από τα πιο πάνω αποτελέσματα προκύπτει ότι η πνευμονική διατασιμότητα-ενδοτικότητα μειώνεται προοδευτικά όλο και περισσότερο με την αυξανόμενη βαρύτητα του αποφρακτικού υπνοαπνοϊκού συνδρόμου, γεγονός που οδηγεί σε σημαντική μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας(FRC), αναπνοή σε χαμηλούς όγκους και αυξημένες αντιστάσεις στους περιφερικούς αεραγωγούς και στον ανώτερο αεραγωγό.

Στη βιβλιογραφία βρέθηκαν βέβαια και αρνητικές μελέτες που αναφέρουν ότι κανένας δείκτης εκ του λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού δεν μπορεί να συσχετισθεί με ΣΑΥΑ και να χρησιμοποιηθεί ως προβλεπτικός αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Μια τέτοια μελέτη έχει δημοσιευθεί το 2003. Μελετήθηκαν 1296 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε πολυυπνογραφία και λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού που περιελάμβανε σπιρομέτρηση, πληθυσμογραφία και μέτρηση διαχυτικής ικανότητας. Στη συνέχεια η ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες με βάση την παρουσία ή μη υπνικής άπνοιας και τη βαρύτητα του συνδρόμου, δηλ. μη απνοϊκοί(AHI <10/ώρα), ήπιο ΣΑΥΑ(AHI 10-30/ώρα), μέτριο ΣΑΥΑ(AHI 30-50/ώρα), σοβαρό ΣΑΥΑ(AHI >50). Καμία εκ των ομάδων ασθενών δεν παρουσίασε συσχέτιση οιαδήποτε δείκτη λειτουργικού ελέγχου με σπιρομέτρηση, πληθυσμογραφία και μέτρηση DLCO που να μπορεί να σχετιστεί με στατιστική σημαντικότητα είτε με τη διάγνωση αποφρακτικού υπνοαπνοϊκού συνδρόμου είτε με τη βαρύτητα αυτού(43). Σε παλαιότερη μελέτη του 1990 ενώ ο αριθμός των αποφρακτικών άπνοιών κατά τον ύπνο συσχετίστηκε με τις εκατοστιαίες τιμές του κατά λεπτό αερισμού(MVV), της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας(TLC), της βιαίως εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας(FVC) και οι αντιστάσεις των ανώτερων αεραγωγών συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τις εκατοστιαίες τιμές των μεσοεκπνευστικών ροών(FEF25-75%), οι σχέσεις αυτές σε επακόλουθες μεταναλύσεις αποδόθηκαν στην παχυσαρκία(44).

## **E. ΕΚΠΝΕΟΜΕΝΟ ΝΟ(FeNO) ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥΣ ΚΑΙ ΣΑΥΑ**

Τα επίπεδα φλεγμονής στο βρογχικό επιθήλιο φαίνεται να είναι αυξημένα σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας συγκριτικά με υγιείς. Οι Rouatbi et al(2010)

μέτρησαν το εκπνεόμενο NO σε 48 παχύσαρκους ασθενείς, εκ των οποίων 23 είχαν διαγνωσθεί με αποφρακτικό υπνοαπνοϊκό σύνδρομο. Στους υπνοαπνοϊκούς ασθενείς τα επίπεδα εκπνεόμενου NO ήταν σημαντικά υψηλότερα συγκριτικά με τους παχύσαρκους ασθενείς χωρίς ΣΑΥΑ(32). Σε μια μεταγενέστερη μετανάλυση του 2017 οι Zhang et al αναφέρουν ότι τα επίπεδα FeNO είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ΣΑΥΑ συγκριτικά με υγιείς. Μάλιστα τα επίπεδα εκπνεόμενου NO αυξάνονται περαιτέρω στους ασθενείς με ΣΑΥΑ μετά από ολονύκτιο ύπνο, δείχνοντας έτσι ότι ο πυροδοτικός παράγοντας αύξησης τους σχετίζεται με τα απνοϊκά επεισόδια κατά τον ύπνο. Παράλληλα στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι τα επίπεδα εκπνεόμενου NO, και συνεπώς η φλεγμονή στο βρογχικό επιθήλιο, μειώνονται μετά από ένα χρονικό διάστημα θεραπείας του ΣΑΥΑ με CPAP(45). Σε μια μελέτη των Dang-Th-Mai et al έγινε προσπάθεια συσχέτισης της βαρύτητας του ΣΑΥΑ με το FeNO. Δείχθηκε ότι τα επίπεδα εκπνεόμενου NO δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων ασθενών με ήπιο, μέτριο και σοβαρό ΣΑΥΑ. Όταν όμως χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές διάκρισης του εκπνεόμενου NO που προέρχεται από τους κεντρικούς αεραγωγούς(J'AWNO) και τους κυψελιδικούς αεροχώρους(CANO), τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά. Το μεν εκπνεόμενο NO που προερχόταν από τους κεντρικούς αεραγωγούς ήταν σημαντικά αυξημένο σε ασθενείς με σοβαρό αποφρακτικό υπνοαπνοϊκό σύνδρομο, ενώ το κλάσμα του εκπνεόμενου NO που προερχόταν από τις κυψελίδες ήταν αυξημένο σε ήπιο και μέτριο ΣΑΥΑ και μειωμένο σε σοβαρό ΣΑΥΑ(46). Τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ουδός(cut-off point) ώστε το FeNO να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης ΣΑΥΑ είναι υπό διερεύνηση. Μια πολύ πρόσφατη μελέτη δημοσιευμένη τον Σεπτέμβριο του 2023, επιβεβαιώνει ότι τα επίπεδα FeNO ανευρίσκονται σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με μέτριο-σοβαρό ΣΑΥΑ συγκριτικά με ασθενείς χωρίς άπνοια ή με ήπιο ΣΑΥΑ και θέτει ως πιθανό όριο του FeNO σαν βιοδείκτη ΣΑΥΑ τα 15bbp. Αυτό γιατί μικρότερη πιθανότητα διάγνωσης μέτριου ή σοβαρού αποφρακτικού υπνοαπνοϊκού συνδρόμου στον πληθυσμό της μελέτης βρέθηκε ότι είχαν ασθενείς κάτω των 50 ετών με επίπεδα FeNO χαμηλότερα του 15ppb(47). Συμπερασματικά από αυτή τη μελέτη φαίνεται ότι το εκπνεόμενο NO θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης προβλεπτικός αποφρακτικού υπνοαπνοϊκού συνδρόμου σε νεαρούς ασθενείς κάτω των 50 ετών με cut off point τα 15ppb. Ο ουδός των επιπέδων εκπνεόμενου NO χρήζει βεβαίως περαιτέρω μελέτης. Υπέρ της μείωσης του ορίου αυτού είναι και προγενέστερη μελέτη που χρησιμοποίησε ως cut off point τα 25ppb. Σ αυτή τη μελέτη η μέση τιμή FeNO σε ασθενείς με διεγνωσμένο ΣΑΥΑ ήταν 7,08 ppb(2,66-23,33) και δεν τεκμηριώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση βαρύτητας ΣΑΥΑ και επιπέδων FeNO(48). Οι Sy Duuong-Quyet al πρότειναν τη χρήση του CANO, δηλαδή του κλάσματος του εκπνεόμενου



NO που αντιστοιχεί στις κυψελίδες, με όριο τα 4,1 ppb σαν screening test για ΣΑΥΑ σε συμπτωματικούς ασθενείς, καθώς η μελέτη τους παρουσίασε ειδικότητα 93,3% για πρόβλεψη ΣΑΥΑ στην ομάδα αυτή των ασθενών(49). Τα αυξημένα αυτά επίπεδα φλεγμονής που παρουσιάζουν οι ασθενείς με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο αποδίδονται στις επαναλαμβανόμενες διακοπές της αναπνοής και τη διαλείπουσα υποξυγοναιμία που προκύπτει από αυτές, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένο οξειδωτικό στρες, απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών και φλεγμονή

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Φαίνεται ότι το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας σχετίζεται στενά με τις μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονος και τους πνευμονικούς όγκους. Από σειρά μελετών φάνηκε ότι οι ελαστικές ιδιότητες των πνευμόνων ασθενών με ΣΑΥΑ είναι επηρεασμένες. Συγκεκριμένα οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μειωμένη ενδοτικότητα/διατασιμότητα του πνεύμονος. Οι αυξημένες ελαστικές δυνάμεις επαναφοράς του πνεύμονος οδηγούν σε μείωση των πνευμονικών όγκων, κυρίως FRC και ERV. Η αναπνοή σε μικρούς πνευμονικούς όγκους οδηγεί σε αυξημένες αντιστάσεις των αεραγωγών, ιδιαίτερα των περιφερικών αλλά και του ανώτερου αεραγωγού που γίνεται πιο ευένδοτος και ευάλωτος σε σύγκλιση κατά την γένεση αρνητικών ενδοαυλικών πιέσεων στην αρχή της εισπνοής. Στο πλαίσιο αυτό γίνεται αντιληπτό ότι συμβατικές μέθοδοι λειτουργικού ελέγχου όπως η σπιρομέτρηση, αν και μπορούν να δώσουν έμμεσα πληροφορίες για τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος και να προϋδεάσουν για τη διάγνωση αποφρακτικού υπνοαπνοϊκού συνδρόμου, δεν βοηθούν στη διάγνωση του ΣΑΥΑ. Αντίθετα μέθοδοι εκτίμησης των συνολικών μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος(ταλαντωσιμετρία) και δοκιμασίες εκτίμησης της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών(ταλαντωσιμετρία, καμπύλη ροής-όγκου αναπνέοντας μίγμα ηλίου-οξυγόνου), που φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη παθοφυσιολογία του συνδρόμου, προσφέρουν σημαντικούς προβλεπτικούς δείκτες ΣΑΥΑ. Επίσης λόγω των αυξημένων επιπέδων φλεγμονής στους αεραγωγούς ατόμων με αποφρακτική υπνική άπνοια, η μέτρηση του εκπνεόμενου NO θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντικό προβλεπτικό βιοδείκτη ΣΑΥΑ υπό προϋποθέσεις(συμπτωματικοί νεαροί ασθενείς, απουσία άλλης αναπνευστικής νόσου, χαμηλό cut off point) .

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):608.
2. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006. Epub 2013 Apr 14.
3. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A . *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687. Epub 2019 Jul 9.
4. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K . *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jan;155(1):186-92.
5. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R . *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):1946.
6. Snoring and breathing pauses during sleep: interview survey of a United Kingdom population sample reveals a significant increase in the rates of sleep apnoea and obesity over the last 20 years - data from the UK sleep survey. Lechner M, Breeze CE, Ohayon MM, Kotecha B . *Sleep Med.* 2019;54:250. Epub 2018 Oct 9.
7. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. *Sleep Med.* 2010 May;11(5):441-6. Epub 2010 Apr 1.
8. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. *Arch Intern Med.* 1994;154(19):2219.
9. The genetics of sleep apnea. Redline S, Tishler PV . *Sleep Med Rev.* 2000 Dec;4(6):583-602.
10. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479. Epub 2017 Mar 15.

11. AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.5
12. International Classification of Sleep Disorders Third Edition (ICSD-3)
13. International Classification of Sleep Disorders Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR)
14. Autonomic regulation during sleep and wakefulness: a review with implications for defining the pathophysiology of neurological disorders. Anne M. Fink,<sup>1</sup> Ulf G. Bronas,<sup>1</sup> Michael W. Calik<sup>1</sup> Clin Auton Res. 2018 Dec; 28(6): 509–518
15. Breathing during sleep in normal middle-aged subjects. J Krieger<sup>1</sup>, N Maglasiu, E Sforza, D Kurtz. Sleep 1990 Apr;13(2):143-54
16. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders, Fourth Edition, Vol2
17. Κλινική πνευμονολογία, Δ.Πολυζογόπουλος, Βλ.Πολυχρονόπουλος, Β Έκδοση, Γ Τόμος
18. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. R J Schwab<sup>1</sup>, K B Gupta, W B Gefer, L J Metzger, E A Hoffman, A I Pack. Am J Respir Crit Care Med 1995 Nov;152(5 Pt 1):1673-89.
19. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. Richard J Schwab<sup>1</sup>, Michael Pasirstein, Robert Pierson, Adonna Mackley, Robert Hachadoorian, Raanan Arens, Greg Maislin, Am J Respir Crit Care Med 2003 May
20. Φυσιολογία της αναπνοής, J.West, 6<sup>η</sup> έκδοση
21. Κλινική πνευμονολογία, Δ.Πολυζογόπουλος, Βλ.Πολυχρονόπουλος, Β Έκδοση, Α Τόμος
22. Techniques for assessing small airways function: Possible applications in asthma and COPD, Konstantinos Katsoulis <sup>a</sup>, Konstantinos Kostikas <sup>b</sup>, Theodore Kontakiotis <sup>c</sup>
23. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (F<sub>ENO</sub>) for Clinical Applications, Raed A. Dweik, Peter B. Boggs, Serpil C. Erzurum, Charles G. Irvin, Margaret W. Leigh, Jon O. Lundberg, Anna-Carin Olin, Alan L. Plummer, and D. Robin Taylor
24. Εξαναγκασμένες ταλαντώσεις στην εφαρμοσμένη φυσιολογία της αναπνοής Θεωρητική βάση. Ανδρέας Σ. Λάμπας<sup>1</sup>, Άννα Τζώρτζη<sup>1,2</sup>, Παναγιώτης Κ. Μπεχράκης. Περιοδικό ΠΝΕΥΜΟΝ σ.19-37. VOL. 26. No 4. 10-12/2013

25. Detection of small airways disease by impulse oscillometry among smokers and non-smokers with normal spirometry. K Malu, J Mullerpattan, A Mahashur. *European Respiratory Journal* 2022 60: 4064; DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.4064
26. Small Airway Dysfunction by Impulse Oscillometry in Symptomatic Patients with Preserved Pulmonary Function. Hwa-Yen Chiu<sup>1</sup>, Yi-Han Hsiao<sup>2</sup>, Kang-Cheng Su<sup>2</sup>, Yu-Chin Lee<sup>3</sup>, Hsin-Kuo Ko<sup>4</sup>, Diahn-Warng Perng<sup>5</sup> *Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jan;8(1):229-235.e3.
27. Flow-volume curves reflect pharyngeal airway abnormalities in sleep apnea syndrome. B R Tammelin, A F Wilson, B B Borowiecki, J F Sassin *Am Rev Respir Dis.* 1983 Oct;128(4):712-5
28. Flow-volume curves in snoring patients with and without obstructive sleep apnea. V Hoffstein, S Wright, N Zamel. *Am Rev Respir Di.* 1989 Apr;139(4):957-60
29. Inspiratory flow-volume curve in snoring patients with and without obstructive sleep apnea. V M Amado<sup>1</sup>, A C Costa, M Guiot, C A Viegas, P Tavares *Braz J Med Biol Res.* 1999 Apr;32(4):407-11
30. Obstructive Sleep Apnea severity and lung function. Maria Alvarenga Santos, Margarida Aguiar, Vânia Sacramento, Sílvia Rodrigues, Sofia Furtado. *European Respiratory Journal* 2018 52: PA2522
31. Pulmonary Function in Obese Snorers with or without Sleep Apnea Syndrome. FRANÇOISE ZERAH-LANCNER, FRÉDÉRIC LOFASO, ANDRÉ COSTE, FRÉDÉRIC RICOLFI, FRANÇOISE GOLDENBERG, and ALAIN HARF. *ATS JOURNALS. VOL 156. ISSUE 2. September 04, 1996*
32. The Ventilatory and Diffusion Dysfunctions in Obese Patients with and without Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. Sonia Rouatbi<sup>1,2</sup>, Ines Ghannouchi<sup>1,2</sup>, Rim Kammoun<sup>1</sup>, Helmi Ben Saad<sup>1,2</sup> *J Obes.* Feb 10;2020:8075482).
33. Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. R C Heinzer<sup>1</sup>, M L Stanchina, A Malhotra, A S Jordan, S R Patel, Y-L Lo, A Wellman, K Schory, L Dover, D P White. *Thorax* 2006 May;61(5):435-9
34. Effect of end-expiratory lung volume on upper airway collapsibility in sleeping men and women. Samuel B. Squier, Susheel P. Patil, Hartmut Schneider, Jason P. Kirkness, Philip L. Smith, and Alan R. Schwartz *J Appl Physiol.* 2010 Oct; 109(4): 977–985
35. Impact of obstructive sleep apnea on lung volumes and mechanical properties of the respiratory system in overweight and obese individuals. Arikin Abdeyrim, Yongping

- Zhang, Nanfang Li, Minghua Zhao, Yinchun Wang, Xiaoguang Yao, Youledusi Keyoumu, Ting Yin . BMC Pulmonary Medicine volume 15, Article number: 76 (2015)
36. Lung volume and its correlation to nocturnal apnoea and desaturation. J Appelberg, G Nordahl, C Janson *Respir Med.* 2000 Mar;94(3):233-9
  37. Effects of obesity on respiratory resistance F Zerah<sup>1</sup>, A Harf, L Perlemuter, H Lorino, A M Lorino, G Atlan *Chest.* 1993 May;103(5):1470-6.
  38. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. P Pelosi<sup>1</sup>, M Croci, I Ravagnan, S Tredici, A Pedoto, A Lissoni, L Gattinoni . *Anesth Analg.* 1998 Sep;87(3):654-60)
  39. Lung function in patients with obstructive sleep apnoea. Marija Vukoja, Dragana Milicic, Aleksandar Bokan, Ilija Andrijevic, Ivan Kopitovic. *ERJ Open Research* 2017 3: P14
  40. Small airways' function in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome K. Giannadaki<sup>a,b</sup>, S. Schiza<sup>a,b</sup>, G. Vavougiou<sup>c</sup>, V. Ladopoulos<sup>d</sup>, N. Tzanakis<sup>a,b</sup>, N. Siafakas<sup>a,b</sup> . *Pulmonology Journal.* Vol27. Issue3. Pg 208-214(May-June 2021)
  41. Low-volume ventilation causes peripheral airway injury and increased airway resistance in normal rabbits Edgardo D'Angelo<sup>1</sup>, Matteo Pecchiari, Paolo Baraggia, Marina Saetta, Elisabetta Balestro, Joseph Milic-Emili. *J Appl Physiol.* 2002 Mar;92(3):949-56
  42. Mechanical properties of the lung and upper airways in patients with sleep-disordered breathing. Eve L Bijaoui<sup>1</sup>, Victoria Champagne, Pierre F Baconnier, R John Kimoff, Jason H T Bates *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Apr 15;165(8):1055-61
  43. Pulmonary function and sleep apnea. Victor Hoffstein , Zoe Oliver. *Sleep Breath.* 2003 Dec;7(4):159-65
  44. Pulmonary Function in Obstructive Sleep Apnea. John L. Stauffer, David P. White, Clifford W. Zwillich. *Chest J.* Vol. 97. Issue 2. P302-3027. Feb1990).
  45. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in patients with obstructive sleep apnea. A meta-analysis. Dongmei Zhang, MD, Jinmei Luo, MD, Yixian Qiao, MD, Yi Xiao, MD,\* Rong Huang, MD, and Xu Zhong, MD. *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar; 96(12): e6429
  46. Exhaled Nitric Oxide as a Surrogate Marker for Obstructive Sleep Apnea Severity Grading: An In-Hospital Population Study. Khue Dang-Thi-Mai<sup>1</sup>, Nhat-Nam Le-Dong<sup>2</sup>, Vu Le-Thuong<sup>1</sup>, Ngoc Tran-Van<sup>1</sup>, Sy Duong-Quy<sup>3,4</sup>. *Nat Sci Sleep.* 2021 Jun 14;13:763-773

47. Fractional exhaled nitric oxide—a possible biomarker for risk of obstructive sleep apnea in snorers. Eva Kiaer, PhD, MD, Andreas Ravn, MD, Poul Jennum, DMSc, MD, Christian Prætorius, MD, Roland Welinder, MD, Steffen Ørntoft, MD, Christian von Buchwald, DMSc, MD, Vibeke Backer, DMSc, MD. Published Online:September 14, 2023<https://doi.org/10.5664/jcsm.10802>
48. Oxydative stress in obstructive sleep apnea: Value of fractional exhaled nitric oxide measurement. Selma Mkaddem, Samira Aouadi, Khadija Ayed, Imen Sahnoun, Sonia Maalej, Saloua Jameleddine, Leila Douik-Elgharbi. *European Respiratory Journal* 2018 52: PA2533
49. Study of Exhaled Nitric Oxide in Subjects with Suspected Obstructive Sleep Apnea: A Pilot Study in Vietnam Sy Duong-Quy,<sup>1,2</sup> Thong Hua-Huy,<sup>2</sup> Huyen-Tran Tran-Mai-Thi,<sup>3</sup> Nhat-Nam Le-Dong,<sup>4</sup> Timothy J. Craig,<sup>5</sup> and Anh-Tuan Dinh-Xuan<sup>2</sup>