

(123)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΤΑΥΡΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ
ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ**

**Νικόλαου Κ Μάρκου
Πνευμονολόγου**

Διδακτορική Διατριβή

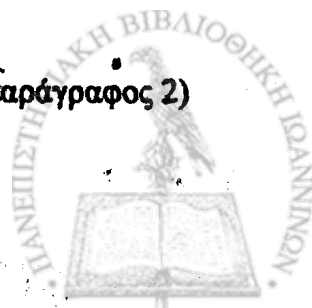
Ιωάννινα

2006



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα».

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



Ημερομηνία αίτησης του κ. Μάρκου Νικολάου: 12-12-2001

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 461^α/19-2-2002

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κωνσταντόπουλος Σταύρος Καθηγητής Παθολογίας-Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Βασιλείου Μιλτιάδης Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας με έμφαση στη φυσιολογία της αναπνοής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 4-6-2003

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 592α/24-10-2006

Ελισάφ Μωϋσής	Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ευαγγέλου Άγγελος	Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κωνσταντόπουλος Σταύρος	Καθηγητής Παθολογίας -Πνευμονολογίας Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος	Καθηγητής Παθολογίας -Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Βασιλείου Μιλτιάδης	Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας με έμφαση στη φυσιολογία της αναπνοής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χαραλαμπόπουλος Κωνσταντίνος	Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας, με έμφαση στην Κλινική-Λειτουργική Φυσιολογία Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Δασκαλόπουλος Γεώργιος	Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 14-12-2006

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Επαμεινώνδας Τσιάνος

Καθηγητής Παθολογίας



Προϊστάμενος της Σχολής

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΡΑΠΤΑΛΑΣ



ΠΡΟΛΟΓΟΣ- ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΝΓΝΜ «Α Φλέμιγκ», με υλικό που προήλθε από την Νεφρολογική Κλινική του ΝΓΝΜ «Α Φλέμιγκ».

Η διατριβή αυτή δεν θα ήταν δυνατό να φτάσει στο τέλος της χωρίς την βοήθεια και υποστήριξη πολλών συναδέλφων και φίλων. Ευχαριστώ θερμά τους παρακάτω:

- τον κ Αναστάσιο Δαμιανό, διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΓΝΝΜ «Α. Φλέμιγκ», στο Εργαστήριο Ύπνου της οποίας εκπονήθηκε το πειραματικό μέρος της διατριβής, για την αμέριστη υποστήριξή του.
- τον καθηγητή κ Σταύρο Κωνσταντόπουλο, καθώς και τα υπόλοιπα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής για την ανάθεση του θέματος, την ανεκτίμητη συμβολή τους στον σχεδιασμό της μελέτης, όπως επίσης και για τις παρατηρήσεις τους κατά την συγγραφή της παρούσας εργασίας.
- τον κ Βαλσαμάκη Χατζηκωνσταντίνου, Διευθυντή του Νεφρολογικού Τμήματος του ΠΓΝΑ «Ευαγγελισμός» για το ενδιαφέρον και για τις χρήσιμες παρατηρήσεις του.
- τον κ Δημοσθένη Βλασσόπουλο, Διευθυντή του Νεφρολογικού τμήματος του ΝΓΝΜ «Α Φλέμιγκ» για την διάθεση των περιστατικών αλλά και την γόνιμη κριτική του.
- το υπόλοιπο ιατρικό προσωπικό του Νεφρολογικού Τμήματος του ΝΓΝΜ «Α Φλέμιγκ», και ιδίως τον συνάδελφο κ Δημήτριο Χατζηγιαννακό, για την εξαιρετική συνεργασία τους.
- τον συνάδελφο και φίλο κ Παύλο Μυριανθέα, για τις παρατηρήσεις του και την βοήθειά του στην ολοκλήρωση της στατιστικής επεξεργασίας.
- της εκλεκτής (και αφάνταστα υπομονετικής) φίλης και συναδέλφου κ Μαρίας Κανακάκη. Επιμελήτριας της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΝΓΝΜ «Α Φλέμιγκ» και Επιστημονικής Υπευθύνου του Εργαστηρίου Ύπνου, χωρίς την συνεργασία της οποίας η εν λόγω μελέτη θα ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθεί
- τον κ Χαράλαμπο Αποστολάκο, Διευθυντή της Β-ΜΕΘ του ΠΓΝΑ «ΚΑΤ» που ενέκρινε την απόσπασή μου στην Πνευμονολογική Κλινική του «Α Φλέμιγκ» χωρίς την οποία η εκπόνηση της διατριβής θα ήταν από προβληματική έως ανέφικτη.



- τον Αναπληρωτή Καθηγητή της Νοσηλευτικής και παλαιότερα Διευθυντή μου στην Β-ΜΕΘ του Νοσοκομείου ΚΑΤ, κ Λεωνίδα Γρηγοράκο, που ενέκρινε την εκπαιδευτική μου άδεια για εκπαίδευση στον ύπνο, στο Εργαστήριο Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου του Leuven, το 2000.
- την νοσηλεύτρια και φίλη κ Άννα Μυτιούδη, που επί χρόνια ασχολείται με το Εργαστήριο Ύπνου ΝΓΝΜ «Α Φλέμιγκ» και η οποία θυσίασε πολλές νύχτες επιβλέποντας τήν καταγραφή των πολυπνογραφημάτων.
- τους δασκάλους μου, Δημήτριο Πολυζωγόπουλο, Νίκο Πουλάκη, Αντώνη Μπάστα και Γεώργιο Μπαλτόπουλο.



Περιεχόμενα

A. Εισαγωγή

α. Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο – Εισαγωγή.....	3
β. Αναπνευστικά συμβάματα στην πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου-ανίχνευση και ορισμοί.....	3
γ. Σύνδρομο διαταραχών αναπνοής στον ύπνο – ορισμοί.....	11
δ. Επιδημιολογία.....	19
ε. Παθογένεια των αποφρακτικών και κεντρικών άπνοιών.....	22
στ. Σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Συμπτώματα και κλινική διάγνωση.....	43
ζ. Σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Ψυχοκοινωνικές συνέπειες και επίδραση στην ποιότητα ζωής	
η. Οι καρδιαγγειακές συνέπειες της υπνικής άπνοιας.....	51
θ. Μηχανισμοί καρδιαγγειακής νοσηρότητας στα πλαίσια ΔΑΥ.....	57
ι. Σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων. Διαταραχή περιοδικής κίνησης των άκρων.....	65
ια. Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.....	70
ιβ. Η παθογένεια των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.....	74
ιγ. Κλινικά χαρακτηριστικά και σημασία των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.....	82
ιδ. Σκοπός της μελέτης.....	88



Β. Ειδικό μέρος

α. Υλικό – μέθοδος.....	91
β. Στατιστική ανάλυση.....	93
γ. Αποτελέσματα.....	93
δ. Συζήτηση.....	100
Συμπεράσματα.....	104
Περίληψη.....	105
Summary.....	106
Συντομογραφίες.....	107
Βιβλιογραφία.....	108



A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της έρευνας που αφορά στην εξέταση της επίδρασης της αλλαγής της δομής της οικονομίας στην ανάπτυξη της χώρας. Η μελέτη αυτή αποτελεί μέρος της προσπάθειας να κατανοηθεί καλύτερα η σχέση μεταξύ της οικονομικής δομής και της ανάπτυξης, καθώς και να προσδιοριστούν οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της χώρας.

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια των δεδομένων που συλλέχθηκαν από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδας, καθώς και από άλλες πηγές που είναι διαθέσιμες στο κοινό.

Η μελέτη αυτή αποτελεί μέρος της προσπάθειας να κατανοηθεί καλύτερα η σχέση μεταξύ της οικονομικής δομής και της ανάπτυξης, καθώς και να προσδιοριστούν οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της χώρας.

Παραπομπές

- Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδας (ΕΣΥΕ), 1997.
- Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδας (ΕΣΥΕ), 1998.
- Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδας (ΕΣΥΕ), 1999.
- Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδας (ΕΣΥΕ), 2000.

Ενδεικτική βιβλιογραφία:

Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδας (ΕΣΥΕ), 1997.

B. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ ΔΟΜΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της έρευνας που αφορά στην εξέταση της επίδρασης της αλλαγής της δομής της οικονομίας στην ανάπτυξη της χώρας. Η μελέτη αυτή αποτελεί μέρος της προσπάθειας να κατανοηθεί καλύτερα η σχέση μεταξύ της οικονομικής δομής και της ανάπτυξης, καθώς και να προσδιοριστούν οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη της χώρας.



A. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ – ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «διαταραχές αναπνοής στον ύπνο» καλύπτει ένα ευρύτατο φάσμα επιμέρους οντοτήτων (πίνακας 1)(1,2). με υψηλό επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό και με ακόμα μεγαλύτερο επιπολασμό σε ειδικούς πληθυσμούς (άτομα με νευρομυικά ή καρδιαγγειακά νοσήματα, νοσηρή παχυσαρκία, κτλ)(3,4). Η ύπαρξη των συνδρόμων αυτών έγινε αντιληπτή μόλις τις τελευταίες δεκαετίες. Ακόμα πιο πρόσφατα, άρχισαν να προκύπτουν ενδείξεις ότι πέρα από την επιδείνωση στην ποιότητα ζωής, οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο (ΔΑΥ) ευθύνονται για σημαντική αύξηση στην νοσηρότητα και θνητότητα και μπορούν να έχουν σοβαρές συνέπειες για την δημόσια υγεία (5,6). Στον πίνακα 2 παρατίθενται τα σημαντικότερα ορόσημα στην μελέτη των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο (6).

Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο είναι αποτέλεσμα α) αποφρακτικών φαινομένων στον ανώτερο αεραγωγό και β) διαταραχών του ελέγχου του αερισμού. Άνάλογα με τον κυρίαρχο μηχανισμό, τα σύνδρομα διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο μπορούν να διακριθούν σε δύο μεγάλες ομάδες: αποφρακτικές και κεντρικές διαταραχές.

- Πρωτοπαθές ροχαλητό
- Σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων ανώτερου αεραγωγού.
- Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο
- Σύνδρομο κεντρικής υπνικής άπνοιας
- Σύνδρομο υποαερισμού κατά τον ύπνο

Πίνακας 1. Το φάσμα των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο (1,2)

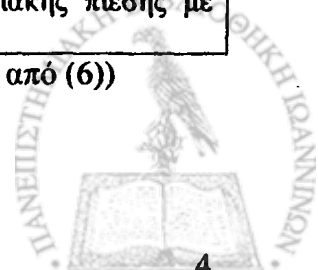
B. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΟΛΥΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΥΠΝΟΥ – ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΙ

Η τεκμηρίωση της διάγνωση των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο προϋποθέτει πολυπαραμετρική καταγραφή ύπνου (polysomnography – άλλες αποδόσεις του όρου στα ελληνικά: «πολυυπνογραφία», «πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου»). Η πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου περιλαμβάνει καταγραφή ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, ηλεκτροοφθαλμογραφήματος, ηλεκτρομυογραφήματος (ΗΜΓρα-

φήματος) υπογενεϊδίου μυός, ΗΜΓραφήματος πρόσθιου κνημιαίου μυός, μίας ηλεκτροκαρδιογραφικής απαγωγής και παλμικής οξυμετρίας. Η ανίχνευση αναπνευστικών συμβαμάτων στην διάρκεια του ύπνου, γίνεται συνήθως με ταυτόχρονη καταγραφή της ροής στην είσοδο του αεραγωγού και της αναπνευστικής

1818, 1854	Περιγραφή, αρχικά από τον Cheyne και ακολούθως από τον Stokes, της αναπνοής Cheyne-Stokes
1956	Περιγραφή κυψελιδικού υποαερισμού σε παχύσαρκους ασθενείς με σύνδρομο Pickwick
1960, 1962	Αναγνώριση περιοδικών διακοπών στην αναπνοή σε ασθενείς με σύνδρομο Pickwick
1965	Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου σε ασθενείς με χαρακτηριστικά συνδρόμου Pickwick και απόδοση των απνοιών σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (αποφρακτική υπνική άπνοια)
1971, 1974	Περιγραφές περιπτώσεων αποτελεσματικής αντιμετώπισης της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας με τραχειοστομία
1972	Διεθνές Συνέδριο για την υπνική άπνοια στο Ρίμινι, με θέμα «υπερυπνία και περιοδική αναπνοή»
1976	Περιγραφή παιδιατρικής υπνικής άπνοιας
1978	Διατύπωση ολοκληρωμένου μοντέλου παθογένεσης της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας
1981	Η ομάδα του Sullivan περιγράφει επιτυχή αντιμετώπιση αποφρακτικής άπνοιας με εφαρμογή ρινικής CPAP
1981	Πρώτη προσπάθεια χειρουργικής αντιμετώπισης των αποφρακτικών απνοιών
1983	Αναγνωρίζεται ο ρόλος του απνευστικού ουδού στην παθογένεια των ΔΑΥ
1985	Αρχίζει να διαδίδεται χάρη σε τεχνικές εξελίξεις, η εφαρμογή της θεραπείας των αποφρακτικών απνοιών με CPAP στην καθημερινή κλινική πράξη
1988	Αναγνωρίζεται ότι οι υπόπνοιοι έχουν την ίδια κλινική σημασία με τις άπνοιοι
1988	Διαπιστώνεται σχέση μεταξύ υπνικής άπνοιας και αυξημένης θνητότητας: ασθενείς με AHI > 20 εμφανίζουν πενταπλάσια θνητότητα στα επόμενα 8 έτη σε σχέση με άτομα με χαμηλότερες τιμές AHI. Η θεραπεία με CPAP ή τραχειοστομία αίρει τον αυξημένο κίνδυνο θανάτου που συνεπάγεται η ύπαρξη σοβαρής αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.
1992	Διαπιστώνεται ότι ασθενείς με αποφρακτικές άπνοιοι έχουν αντιρροπιστική αύξηση του τόνου του γενειογλωσσικού μύ.
1992	Η διαλείπουσα κυκλική υποξία προκαλεί υπέρταση σε πειραματόζωα
1993	Η μεγάλη επιδημιολογική μελέτη του Ουινσκόνσιν αποκαλύπτει τον ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό της υπνικής άπνοιας στον γενικό πληθυσμό
1997	Πειραματική αποφρακτική άπνοια σε σκύλους οδηγεί σε υπέρταση
1998	Διαπιστώνεται ότι μαθητές με κακές σχολικές επιδόσεις έχουν αυξημένο επιπολασμό υπνικής άπνοιας. Η αντιμετώπισή της οδηγεί σε βελτίωση σχολικών επιδόσεων
1999	Τυχαιοποιημένη μελέτη με εφαρμογή υποθεραπευτικής CPAP στην ομάδα ελέγχου, επιβεβαιώνει πέραν κάθε αμφιβολίας την αποτελεσματικότητα της CPAP στην βαρεία αποφρακτική άπνοια
2002	Τυχαιοποιημένη μελέτη διαπιστώνει βελτίωση της αρτηριακής πίεσης με εφαρμογή CPAP σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια

Πίνακας 2. Ορόσημα στην μελέτη της υπνικής άπνοιας (τροποποίηση από (6))



προσπάθειας (1). Τα αναπνευστικά συμβάματα που μπορούν να καταγραφούν σε μία μελέτη ύπνου είναι τριών ειδών: άπνοιες, υπόπνοιες και αφυπνίσεις σχετιζόμενες με αναπνευστική προσπάθεια (Respiratory effort –related arousals - RERA).

Άπνοιες

Ως άπνοια χαρακτηρίζεται προσωρινή διακοπή της ροής διάρκειας 10 τουλάχιστον δευτερολέπτων. Το κριτήριο των 10 δευτερολέπτων αρχικά βασίστηκε στον φυσιολογικό αναπνευστικό ρυθμό των ενηλίκων, οπότε ο χρόνος των 10 sec αντιστοιχεί σε απώλεια περίπου 2 αναπνοών. Οι άπνοιες διακρίνονται περαιτέρω σε α) αποφρακτικές, με προσωρινή διακοπή της ροής παρά την συνεχιζόμενη αναπνευστική προσπάθεια και β) κεντρικές, που χαρακτηρίζονται από διακοπή της ροής και απουσία αναπνευστικής προσπάθειας. Όπως θα φανεί και κατά την συζήτηση της παθογένειας των ΔΑΥ, η διχοτόμηση μεταξύ κεντρικών και αποφρακτικών συμβαμάτων δεν είναι απόλυτη(7).

Υπάρχουν επιπλέον και άπνοιες που αρχικά ξεκινούν ως κεντρικές, αλλά στις οποίες εμφανίζεται στην πορεία αναπνευστική προσπάθεια χωρίς ροή αέρα. Οι άπνοιες αυτές χαρακτηρίζονται ως μεικτές. Προυπόθεση για τον χαρακτηρισμό μίας άπνοιας ως μεικτής, είναι η απουσία αναπνευστικής προσπάθειας κατ' ελάχιστο στο αρχικό 25% της άπνοιας (8). Οι μεικτές άπνοιες αποτελούν παραλλαγή των αποφρακτικών απνοιών: ενώ αρχικά η άπνοια ξεκινά ως κεντρική λόγω έλλειψης εισπνευστικής προσπάθειας, στην συνέχεια, λόγω επισυμβαίνουσας απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, δεν αποκαθίσταται η ροή αέρα παρά την έναρξη εισπνευστικής προσπάθειας. Οι μεικτές άπνοιες αίρονται όπως και οι αποφρακτικές, με άρση της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού με την εφαρμογή CPAP(1,9).

Η διάκριση μεταξύ κεντρικών και αποφρακτικών απνοιών, προϋποθέτει δυνατότητα εκτίμησης της αναπνευστικής προσπάθειας. Αν και το πρότυπο μέτρο αναπνευστικής προσπάθειας είναι η μεταβολή της οισοφάγειας πίεσης, στην πράξη χρησιμοποιούνται συνήθως για αυτό τον σκοπό ζώνες αναπνευστικής προσπάθειας στην κοιλιά και τον θώρακα οι οποίες επιτρέπουν μία αδρή, ημιποσοτική εκτίμηση της δραστηριότητας των αναπνευστικών μυών: σε μηδενική ένδειξη από τις ζώνες αναπνευστικής προσπάθειας, μία άπνοια θεωρείται κεντρική. Η προσέγγιση αυτή φαίνεται ότι μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση των κεντρικών απνοιων: πχ σε μία μελέτη, το 37% των απνοιών που χαρακτηρίστηκαν ως κεντρικές με βάση τις

αναπνευστικές ζώνες, επαναχαρακτηρίστηκαν ως μεικτές ή αποφρακτικές με μέτρηση πιέσεων στον οισοφάγο (9).

Υπόπνοιες

Ως υπόπνοια χαρακτηρίζεται παροδική μείωση της ροής διάρκειας τουλάχιστον 10 δευτερολέπτων. Άπνοιες και υπόπνοιες έχουν την ίδια κλινική σημασία και προσμετρώνται το ίδιο στους δείκτες που περιγράφουν την βαρύτητα του υποαπνοϊκού συνδρόμου [υποαπνοϊκός δείκτης - apnea-hypopnea index (AHI), respiratory disturbance index (RDI)]. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία για τον ακριβή ορισμό της υπόπνοιας και ο ορισμός των υποπνοιών παρά τις προσπάθειες προτυποποίησης παραμένει προβληματικός (1,10,11). Στόν πίνακα 3 παρατίθενται διάφορες προσεγγίσεις στον χαρακτηρισμό των υποπνοιών, χωρίς να υπάρχει πρόθεση εξάντλησης όλων των δυνατών παραλλαγών(12). Η χρήση διαφορετικών ορισμών για τις υπόπνοιες αλλά και διαφορές από εργαστήριο σε εργαστήριο στις τεχνικές που χρησιμοποιούνται για καταγραφή αυτών των συμβαμάτων, έχουν σαν αποτέλεσμα σημαντικές διαφορές στην εκτίμηση του υποαπνοϊκού δείκτη (άν και υπάρχει υψηλή συσχέτιση μεταξύ των με διαφορετικό τρόπο υπολογιζόμενων AHI) (13,14).

- Μείωση κατά τουλάχιστον 50% σε έγκυρο μέτρο της αναπνοής. Αξιολογείται επίσης μείωση μικρότερη του 50%, εφόσον σχετίζεται με αποκορεσμό τουλάχιστον 3% ή μικροαφύπνιση
- Μείωση ροής που συνοδεύεται από αποκορεσμό τουλάχιστον 4% ή μικροαφύπνιση
- Μείωση τουλάχιστον κατά 30% στην θωρακοκυλινδρική κίνηση ή στην ροή, που συνοδεύεται από αποκορεσμό τουλάχιστον 4%
- Μείωση τουλάχιστον κατά 50% της ροής με συνοδό μείωση του κορεσμού.
- Οποιαδήποτε μείωση ροής

Πίνακας 3. Διάφοροι ορισμοί υποπνοιών .

Όλοι οι ορισμοί της υπόπνοιας προϋποθέτουν κάποιου βαθμού παροδική μείωση της ροής. Ωστόσο δεν υπάρχει ομοφωνία για την ελάχιστη μείωση της ροής που συνιστά υπόπνοια. Η απάντηση στο ερώτημα αυτό συναρτάται άμεσα και με τον τρόπο με τον οποίο καταγράφεται η ροή (1). Όλα τα σε κλινική χρήση μέσα αξιολόγησης της ροής στην διάρκεια του ύπνου (θερμικοί αισθητήρες, ζώνες αναπνευστικής προσπάθειας, ρινικοί μορφομετατροπείς πίεσης), επιτρέπουν έμμεση και αδρή μόνο εκτίμηση της ροής. Έχειδειχθεί ότι όλες οι έμμεσες τεχνικές έχουν μειωμένη ακρίβεια στην ανίχνευση υποπνοιών σε σύγκριση με άμεσες μετρήσεις (πνευμοταχογράφος). Λιγότερο ικανοποιητικοί αποδεικνύονται οι θερμικοί αισθητήρες ενώ τα καλύτερα αποτελέσματα φαίνεται ότι δίνει ο συνδυασμός ρινικής πίεσης με ζώνη αναπνευστικής προσπάθειας (15)

Ειδικότερα, οι θερμικοί αισθητήρες δίνουν ποιοτικά και όχι ποσοτικά δεδομένα για την ροή και ενώ έχουν ικανοποιητική ακρίβεια στην ανίχνευση απνοιών, τείνουν να υποεκτιμούν τις υπόπνοιας. Για την κατάδειξη υπόπνοιας με θερμικό αισθητήρα.

- απαιτείται έτσι μία μείωση του σήματος της ροής κατά 30-50% τουλάχιστον (το ακριβές όριο ποικίλλει ανάλογα με το εργαστήριο) (12).

Σε αντίθεση με τους θερμικούς αισθητήρες, η καταγραφή της ρινικής πίεσης με ειδικό μορφομετατροπέα πίεσης που εφαρμόζεται σε ρινικό καθετήρα παρέχει ένα αρκετά ικανοποιητικό ποσοτικό προσδιορισμό της ροής. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή έχει την τάση α) να υποεκτιμά τις χαμηλές ροές, με πρακτική συνέπεια να καταγράφονται κάποιες υπόπνοιας ως άπνοιας (γεγονός που στερείται ιδιαίτερης κλινικής σημασίας) και β) να υπερεκτιμά τις υψηλές ροές. Πολλά εργαστήρια έτσι, όταν χρησιμοποιούν μέτρηση ρινικής πίεσης, καταγράφουν ως υπόπνοια μία πτώση στην πίεση κατά 10-25%. Πλεονέκτημα της ρινικής κάνουλας είναι η δυνατότητα ανίχνευσης περιορισμού της ροής από την επιτάχυνση της κυματομορφής της πίεσης, με αποτέλεσμα αυξημένη ευαισθησία στην ανίχνευση αποφρακτικών συμβαμάτων. Συνήθως η καταγραφή της ρινικής πίεσης δίνει έτσι υψηλότερο AHI από ότι οι θερμικοί αισθητήρες (16). Η χρησιμότητα της ρινικής πίεσης περιορίζεται από το γεγονός ότι στον ύπνο περίπου το 10% των ατόμων αναπνέει από το στόμα: στην περίπτωση αυτή η ρινική πίεση γίνεται αναξιόπιστη. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να ξεπεραστεί ή με χρήση και επιπρόσθετου θερμικού αισθητήρα για την καταγραφή ροής από το στόμα, ή με ρινικό μορφομετατροπέα πίεσης που έχει και στοματική απόληξη (16).

Αν και η παρουσία υπόπνοιας προϋποθέτει μείωση ροής, πρέπει να τονιστεί ότι απομονωμένη μείωση της ροής δεν αποτελεί απαραίτητα παθολογικό εύρημα: στην διάρκεια του ύπνου και ιδίως σε REM ύπνο, μπορούν να παρατηρηθούν σποραδικές διακυμάνσεις στο βάθος της αναπνοής που δεν σχετίζονται με απόφραξη και που δεν συνοδεύονται από φυσιολογικές συνέπειες. Το πρόβλημα επιτείνεται από τις ατέλειες των μεθόδων καταγραφής της ροής, που μπορούν να οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση μίας σχετικά μικρής και χωρίς ιδιαίτερη σημασία μείωσης της ροής. Απαιτείται έτσι για τον χαρακτηρισμό των υποπνοιών, πλην της ύπαρξης μειωμένης ροής η εμφάνιση παθοφυσιολογικών συνεπειών, οι οποίες μπορούν να αφορούν είτε την οξυγόνωση είτε την αρχιτεκτονική του ύπνου. Ωστόσο, ούτε στον ακριβή τρόπο αξιολόγησης των παθοφυσιολογικών συνεπειών μίας μείωσης της ροής δεν υπάρχει ομοφωνία (9,12).

Η Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου, στον ορισμό που έδωσε για τις υπόπνοιες το 1999, απαιτούσε πέρα από μία μείωση της ροής κατά 50% τουλάχιστον, την παρουσία αποκορεσμού (μείωση $SpO_2 \geq 4\%$) ή αφύπνισης. Ένα μειονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι ότι παρά την ύπαρξη σαφούς ορισμού των αφυπνίσεων, υπάρχει στην πράξη σημαντική διαφορά στον χαρακτηρισμό των αφυπνίσεων μεταξύ διαφορετικών εξεταστών (ιδίως στα στάδια I και II του ύπνου και λιγότερο στον βαθύ και REM ύπνο) (17). Δύο χρόνια αργότερα, η Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου όρισε ως υπόπνοια μία μείωση της ροής τουλάχιστον κατά 30%, συνοδευόμενη από πτώση του κορεσμού $\geq 4\%$, χωρίς να περιλαμβάνει το κριτήριο των αφυπνίσεων («υπόπνοια-αποκορεσμός», “Desaturation hypopnea”) (18). Το πλεονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι ότι δίνει πιο αναπαραγώγιμα αποτελέσματα. Ο ορισμός των υποπνοιών με βάση μόνο τον αποκορεσμό, προτιμήθηκε για αυτό τον λόγο στην μεγάλη πολυκεντρική μελέτη Sleep Heart Health Study. Η χρήση του ορισμού αυτού ενισχύθηκε από την διαπίστωση στην Sleep Heart Health Study, ότι ο οριζόμενος με βάση τον αποκορεσμό AHI σχετιζόταν με την παρουσία καρδιαγγειακής νοσηρότητας (19). Ωστόσο, στην μελέτη των Sahar E et al, δεν γινόταν σύγκριση των «υποπνοιών – αποκορεσμών», με εναλλακτικά οριζόμενες υπόπνοιες (19). Μία πρόσφατη μελέτη σε υλικό από την Sleep Heart Health Study, επιχείρησε να καλύψει το κενό αυτό, διερευνώντας τον βαθμό συσχέτισης του οριζόμενου με διαφορετικούς τρόπους AHI, με την παρουσία υπέρτασης. Οι συγκρίσεις αφορούσαν μόνο την χρήση διάφορων συνδυασμών αποκορεσμού και αφυπνίσεων, χωρίς να θίγουν το θέμα της οριακής τιμής (cut-off)

στην μείωση ροής. Προέκυπταν τα παρακάτω συμπεράσματα: α) δεν φαίνεται να υπάρχουν διαφορές όταν για τις υπόπνοιες το όριο αποκορεσμού τίθεται στο 3 ή 4% (εξάλλου, ανάλογα και με τα χαρακτηριστικά του οξυμέτρου, τα κριτήρια του αποκορεσμού μπορεί να τροποποιούνται από εργαστήριο σε εργαστήριο (20)), β) στην ανίχνευση απνοιών μπορεί να αξιολογείται μόνο το σήμα της ροής χωρίς να χρειάζεται η συνεκτίμηση παρουσίας αποκορεσμού ή αφυπνίσεων, γ) η αξιολόγηση των υποπνοιών απαιτεί συνοδά ευρήματα (αποκορεσμός ή αφυπνίσεις) δ) η απαίτηση να συνοδεύεται από αφύπνιση κάθε σύμβαμα που χαρακτηρίζεται ως υπόπνοια, οδηγεί σε λιγότερο ικανοποιητικά αποτελέσματα από ευρύτερο ορισμό που αποδέχεται ως κριτήριο και τον αποκορεσμό, ε) αμιγή μέτρα υποξαιμίας (πχ ποσοστό επί τοις εκατό της ολικής διάρκειας ύπνου με κορεσμό κάτω από 90%, μέσος κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο στην διάρκεια του ύπνου) είναι λιγότερο ικανοποιητικά από τον AHI. (21)

Η συγκριτική αξιολόγηση των ποικίλων κριτηρίων υπόπνοιας που έχουν προταθεί, μπορεί να γίνει επίσης στην βάση της συσχέτισής τους με το κυριότερο σύμπτωμα του ΣΑΑΥ, την παρουσία υπνηλίας στην διάρκεια της ημέρας. Οι Redline S, et al, στο υλικό της Sleep Heart Health Study διαπίστωσαν ότι η χρήση του κριτηρίου της «υπόπνοιας – αποκορεσμού» έδινε μία οριακή υπεροχή στην ικανότητα πρόβλεψης συμπτωματικών αποφρακτικών συμβαμάτων σε σχέση με ορισμό που ελάμβανε υπ' όψιν τόσο τους αποκορεσμούς όσο και τις αφυπνίσεις (14). Ωστόσο, αξιολογήθηκε μία εκδοχή του ευρύτερου ορισμού (με συνεκτίμηση και της πρόκλησης αφύπνισης) ενώ παραλήφθηκαν άλλες ευρύτερα χρησιμοποιούμενες εκδοχές.

Άλλες μελέτες αντίθετα, αφήνουν να φανεί ότι η συνεκτίμηση αφυπνίσεων στον ορισμό της υπόπνοιας, σχετίζεται καλύτερα από το κριτήριο της «υπόπνοιας – αποκορεσμού» με την παρουσία συμπτωματικής (συνοδευόμενης από υπνηλία) νόσου (22,23). Εξάλλου δεν μπορεί να παραβλέπεται το γεγονός, ότι οι αναπνευστικές αφυπνίσεις μπορούν να έχουν σημαντικές συνέπειες τόσο για την ποιότητα ζωής όσο και για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα (24)

Συμπερασματικά, ο γοητευτικής απλότητας ορισμός της «υπόπνοιας-αποκορεσμού» προσφέρει τα πλεονεκτήματα της μεγαλύτερης αντικειμενικότητας και αναπαραγωγιμότητας, γεγονός που οδήγησε στην υιοθέτησή του από το Σύστημα Ιατρικής Περίθαλψης (Medicare) των ΗΠΑ, για την κάλυψη της συνταγογράφησης CPAP για ΣΑΑΥ. Μπορεί ωστόσο να οδηγήσει σε υποεκτίμηση των υποπνοιών,

ιδίως σε άτομα με άριστη ανταλλαγή αερίων. Σε τέτοιες περιπτώσεις συχνά παρατηρείται η ύπαρξη συμπτωματικής αποφρακτικής άπνοιας με σοβαρό κατακερματισμό της αρχιτεκτονικής του ύπνου και αφυπνίσεις αλλά με δυσανάλογα λίγα επεισόδια αποκορεσμού. Η χρήση του κριτηρίου της «υπόπνοιας- αποκορεσμού» σε τέτοιους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση των αποφρακτικών συμβαμάτων, με αποτέλεσμα υποδιάγνωση και υποθεραπεία (25).

Κλείνοντας το ζήτημα του ορισμού των υποπνοιών, έχουμε να παρατηρήσουμε ότι η διάκριση μεταξύ αποφρακτικών και κεντρικών συμβαμάτων μπορεί να επεκταθεί και στις υπόπνοιας, ανάλογα με το αν υπάρχουν ενδείξεις μερικής απόφραξης ή μειωμένης αναπνευστικής προσπάθειας(9). Μία υπόπνοια μπορεί να οριστεί ως κεντρική όταν η μείωση της εισπνευστικής ροής είναι ανάλογη της μείωσης της εισπνευστικής προσπάθειας. Αντίθετα, στις αποφρακτικές υπόπνοιας, η μείωση της ροής συνοδεύεται από αύξηση της εισπνευστικής προσπάθειας(12). Η διάκριση αυτή στην πράξη είναι προβληματική καθώς οι ζώνες της αναπνευστικής προσπάθειας δίνουν μία πολύ αδρή (και σίγουρα όχι ποσοτική) καταγραφή της ύπαρξης ή απουσίας αναπνευστικής προσπάθειας. Νεότερες προσεγγίσεις όπως η μεταβολή του pulse transit time δεν έχουν τύχει προς το παρόν ευρείας εφαρμογής (9,12). Έτσι, εάν επιθυμεί κανείς να διακρίνει τις υπόπνοιας σε αποφρακτικές και κεντρικές, μόνη αξιόπιστη λύση παραμένει η μέτρηση της οισοφάγειας πίεσης (1). Στην πράξη τέτοιες προσεγγίσεις δεν συνηθίζονται και με δεδομένο το ότι τα αποφρακτικά γεγονότα είναι πολύ συχνότερα, κανόνας είναι να θεωρείται ένα αναπνευστικό σύμβαμα ως αποφρακτικό εκτός αν υπάρχει αδιαμφισβήτη απόδειξη για το αντίθετο (1).

Αφυπνίσεις που σχετίζονται με αναπνευστική προσπάθεια (Respiratory effort –related arousals - RERA).

Ορίζονται ως επεισόδια προοδευτικά αυξανόμενης εισπνευστικής προσπάθειας, που χωρίς να εξασφαλίζουν τα διαγνωστικά κριτήρια υπόπνοιας, καταλήγουν σε αφύπνιση. Τα επεισόδια αυτά πρέπει να διαρκούν τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα. Η ανίχνευση μικροαφυπνίσεων σχετιζόμενων με αναπνευστική προσπάθεια προϋποθέτει οισοφάγειο καθετήρα (1). Σε απουσία οισοφάγειου καθετήρα, ισχυρή ένδειξη τέτοιων επεισοδίων είναι η εμφάνιση αφυπνίσεων των οποίων προηγείται περιορισμός της εισπνευστικής ροής στην κυματομορφή της ρινικής πίεσης. Συνήθως

οι RERA συνοδεύονται από προοδευτικά επιτεινόμενο ροχαλητό που διακόπτεται από την αφύπνιση (8,9). Η καταγραφή αυτών των συμβαμάτων δεν αποτελεί γενικευμένη πρακτική. Ωστόσο οι Hosselet JJ et al έδειξαν ότι η ενσωμάτωση στον υπνοαπνοικό δείκτη και συμβαμάτων περιορισμού της εισπνευστικής ροής που συνοδεύονται από αφύπνιση εξασφάλιζε μεγαλύτερη ικανότητα διάκρισης των ατόμων με ημερήσια υπνηλία από οποιαδήποτε άλλη προσέγγιση (22).

Γ. ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ - ΟΡΙΣΜΟΙ

Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο (ΣΑΑΥ) (Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) ορίζεται ως μερική ή πλήρης απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στην διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα αποφρακτικές (ή και μεικτές) άπνοιες και υπόπνοιες και εμφάνιση συμπτωμάτων (ημερήσια υπνηλία)(1).

- Συνήθη συμπτώματα και σημεία ΣΑΑΥ παρατίθενται στον πίνακα 4 (26). Τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής Ύπνου για το ΣΑΑΥ παρατίθενται στον πίνακα 5 (1). Η ασυμπτωματική παρουσία αποφρακτικών συμβαμάτων δεν αρκεί για να στοιχειοθετήσει την διάγνωση ΣΑΑΥ (4), είναι ωστόσο πιθανό να έχει δυσμενείς φυσιολογικές συνέπειες, που θα συζητηθούν σε επόμενο κεφάλαιο.

Η εκτίμηση της βαρύτητας του ΣΑΑΥ βασίζεται στον υπνοαπνοικό δείκτη (AHI = apnea-hypopnea index) (πίνακας 6) (1). Ως AHI ορίζεται ο αριθμός των αναπνευστικών συμβαμάτων ανά ώρα ύπνου. Το όριο μεταξύ νόσου υψηλής και μέσης βαρύτητας βασίστηκε σε διαπίστωση στο υλικό της Wisconsin Sleep Cohort Study, ότι στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ AHI και υπέρτασης εμφανιζόταν σε $AHI > 30$ (27). Το όριο μεταξύ νόσου ήπιας και μέσης βαρύτητας βασίζεται σε ομοφωνία και όχι σε σκληρά δεδομένα

Η αξιολόγηση της βαρύτητας του ΣΑΑΥ περιλαμβάνει και ένα κλινικό μέρος που αφορά τον βαθμό της ημερήσιας υπνηλίας και τις συνέπειες για την κοινωνική και επαγγελματική ζωή του ασθενούς (πίνακας 7). Την κλινική εκτίμηση της βαρύτητας του ΣΑΑΥ μπορούν να τροποποιήσουν ορισμένα συνοδά χαρακτηριστικά που παρατίθενται στον πίνακα 8 (1)

Τα τελευταία χρόνια έχει επικριθεί η μεγάλη έμφαση στον AHI (αλλά και στους υπόλοιπους δείκτες της πολυπαραμετρικής μελέτης ύπνου) για την διάγνωση και

εκτίμηση της βαρύτητας του ΣΑΑΥ. Η αμφισβήτηση στηρίζεται στην διαπίστωση ότι ο ΑΗΙ έχει μέτρια συσχέτιση με την παρουσία υπνηλίας και μπορεί να δικαιολογήσει σε μικρό μόνο βαθμό την βαρύτητα των συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ. Σύμφωνα με μία προσέγγιση, επισημοποίηση της διάγνωσης ΣΑΑΥ θα έπρεπε να περιλαμβάνει εκτός από παρουσία συμπτωμάτων και θετικής μελέτης ύπνου και θεραπευτικό κριτήριο (ανταπόκριση των συμπτωμάτων σε θεραπευτική εφαρμογή CPAP)(4).

Μείζονα συμπτώματα

- Ημερήσια υπνηλία
- Ροχαλητό
- Διαπιστωμένες άπνοιες στον ύπνο

Ελάσσονα συμπτώματα

- Πρωινοί πονοκέφαλοι
- Χρόνια κόπωση
- Προβλήματα βραχυπρόθεσμης μνήμης
- Νυχτουρία
- Ανικανότητα
- Αυπνία

Πίνακας 4. Συνήθη συμπτώματα και ευρήματα σε ΣΑΑΥ (1,27)

Α. Ένα εκ των κατωτέρω:

- Υπέρμετρη υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας για την οποία δεν υπάρχουν ικανοποιητικότερες εξηγήσεις.
- Δύο τουλάχιστον συμπτώματα που δεν εξηγούνται ικανοποιητικότερα με άλλο τρόπο: α) πνιγμονή (choking) στην διάρκεια του ύπνου ή θορυβώδης και απότομη προσπάθεια εισπνοής με ανοιχτό το στόμα (gasping) β) υποτροπιάζουσες αφυπνίσεις, γ) μη αναζωογονητικός ύπνος, δ) κόπωση στην διάρκεια της ημέρας, ε) διαταραχή συγκέντρωσης.

Β. Πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου που να αποκαλύπτει πέντε ή περισσότερα αποφρακτικά συμβάματα την ώρα στην διάρκεια του ύπνου ($AHI > 5$ /ώρα).

Πίνακας.5 Διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής Ύπνου για την διάγνωση συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (1)

- **Ηπια. νόσος:** 5-15 συμβάματα /ώρα
- **Μέτριας βαρύτητας νόσος:** 15-30 συμβάματα / ώρα.
- **Βαρειά νόσος:** > 30 συμβάματα / ώρα.

Πίνακας 6. Η βαρύτητα ΣΑΑΥ βάσει του ΑΗΙ

- **Ήπια υπνηλία.** Υπνηλία ή ύπνος στην διάρκεια δραστηριοτήτων που δεν απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή (τηλεόραση, διάβασμα, ταξίδι). Μικρή επίδραση στην κοινωνική ζωή και την απασχόληση του ασθενούς.
- **Μέτρια υπνηλία.** Υπνηλία ή ύπνος σε δραστηριότητες που απαιτούν σχετική προσοχή (συναυλίες, συνέδρια, παρουσιάσεις). Μέτρια επίδραση στην κοινωνική ζωή και την απασχόληση του ασθενούς.
- **Βαρειά υπνηλία.** Υπνηλία ή ύπνος σε δραστηριότητες που απαιτούν αυξημένη προσοχή (φαγητό, συζήτηση, περπάτημα, οδήγηση). Μεγάλη επίδραση στην κοινωνική ζωή και την απασχόληση του ασθενούς.

Πίνακας 7. Αξιολόγηση βαρύτητας υπνηλίας

Σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων ανώτερου αεραγωγού. Χαρακτηρίζεται από μικροαφυπνίσεις που οφείλονται σε επεισόδια RERAs που έχουν ως αποτέλεσμα κατακερματισμό του ύπνου και πρόκληση συμπτωμάτων (υπνηλία ή και αυπνία). Συζητείται κατά πόσο το σύνδρομο αυτό αποτελεί απλά παραλλαγή του ΣΑΑΥ που απαιτεί πιο ευαίσθητα μέσα ανίχνευσης ή ριζικά διαφορετική οντότητα (28,29). Στον πίνακα 9 παρατίθενται τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου αυξημένων αντιστάσεων ανώτερου αεραγωγού (1,2) Δεν είναι σαφής ο ακριβής επιπολασμός του συνδρόμου ούτε οι πιθανές του συνέπειες στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

Πρωτοπαθές ροχαλητό. Χαρακτηρίζεται το ροχαλητό που δεν συνοδεύεται από άλλα συμπτώματα ή από αποφρακτικά συμβάματα και διαταραχές στην αρχιτεκτονική του ύπνου. Το 20% των ενηλίκων αναφέρει ροχαλητό, ενώ η συχνότητα αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία. Η συχνότητα είναι μεγαλύτερη σε άνδρες, σε παχύσαρκους και σε εγκύους. Άνδρες άνω των 40 ετών εμφανίζουν πρωτοπαθές ροχαλητό σε ποσοστό 60% (26).

- Ροχαλητό
- Παχυσαρκία
- Αρτηριακή υπέρταση
- Πνευμονική υπέρταση
- Κατακερματισμός του ύπνου
- Διαταραχές καρδιακού ρυθμού στον ύπνο
- Νυχτερινή στηθάγχη
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Επίδραση στην ποιότητα ζωής.
- Αυπνία.

Πίνακας 8. Συνοδά χαρακτηριστικά, που μπορούν να τροποποιήσουν την εκτίμηση της βαρύτητας ΣΑΑΥ

- Ημερήσια υπνηλία
- Μικροαφυπνίσεις σχετιζόμενες με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια (RERAs) ≥ 10 /ώρα.
- AHI < 5 / ώρα.

Πίνακας 9. Κριτήρια διάγνωσης συνδρόμου αυξημένων αντιστάσεων ανώτερου αεραγωγού (1).

Αν και μερικές επιδημιολογικές μελέτες διαπιστώνουν ότι το ροχαλητό συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, οι μελέτες αυτές εμφανίζουν σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα και το ζήτημα παραμένει προς το παρόν ανοιχτό (26). Κατά πάσα πιθανότητα, το πρωτοπαθές ροχαλητό αποτελεί πρόβλημα κυρίως για όσους κοιμούνται στον ίδιο χώρο με τον ασθενή.

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι το πρωτοπαθές ροχαλητό αποτελεί το ένα άκρο ενός φάσματος διαταραχών που σχετίζονται με αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού, με τις αποφρακτικές άπνοιες να καταλαμβάνουν το άλλο άκρο του φάσματος. Υποστηρίζεται έτσι ότι το πρωτοπαθές ροχαλητό μπορεί να αποτελεί πρόδρομο άλλων σοβαρότερων καταστάσεων (ΣΑΑΥ). Ωστόσο, δεν υπάρχει μελέτη που να τεκμηριώνει μία τέτοια εξελικτική πορεία. Εξάλλου μπορεί να υπάρχουν αποφρακτικές διαταραχές της αναπνοής χωρίς ροχαλητό, ενώ χειρουργικές

επεμβάσεις στον ανώτερο αεραγωγό μπορούν να άρουν το ροχαλητό χωρίς να βελτιώσουν απαραίτητα τα αποφρακτικά συμβάματα (26).

Αξίζει πάντως να παρατηρηθεί ότι η παρουσία ροχαλητού είναι πιθανό να συμβάλλει σε συνέργεια και με άλλους παράγοντες στην επίταση αποφρακτικών φαινομένων. Έχει βρεθεί ότι σε άτομα που ροχαλίζουν, οι επαναλαμβανόμενες δονήσεις τραυματίζουν τον ανώτερο αεραγωγό και προκαλούν μορφολογικές αλλοιώσεις της υπερώας (μυική υπερτροφία, ατροφία) που θεωρούνται νευρογενείς. Είναι πιθανό οι μεταβολές αυτές να επηρεάζουν τα αντανακλαστικά του ανώτερου αεραγωγού, οδηγώντας τελικά σε αυξημένη τάση σύμπτωσης των τοιχωμάτων του φάρυγγα και ευνοώντας τα αποφρακτικά συμβάματα (30).

Σύνδρομο κεντρικών απνοιών στον ύπνο (ΣΚΑΥ) (Central sleep apnea – hypopnea syndrome (CSAHS)). Πρόκειται για ετερογενή ομάδα διαταραχών με βασικό χαρακτηριστικό την κυριαρχία των κεντρικών απνοιών(7).

- Διακρίνουμε(1,7):

A. Υπερκαπνική κεντρική άπνοια σε ασθενείς με μειωμένη αναπνευστική ενόρμηση ή με ανεπάρκεια της αναπνευστικής αντλίας στον ύπνο ή και στην εγρήγορση.

B. Μη υπερκαπνική κεντρική άπνοια. Χαρακτηρίζεται από περιοδικές εναλλαγές κεντρικής άπνοιας και υπέρπνοιας. Κοινό χαρακτηριστικό όλων των μορφών μη υπερκαπνικής κεντρικής άπνοιας είναι υψηλή ενίσχυση (gain) του χημικού συστήματος ελέγχου της αναπνοής και η μικρή διαφορά μεταξύ PaCO_2 και απνοϊκού ουδού. Αν και οι κεντρικές άπνοιες συνοδεύονται από μείωση του κορεσμού οξυγόνου, ο βαθμός αποκορεσμού είναι γενικά μικρότερος από ότι στις αποφρακτικές άπνοιες. Στην φάση της υπέρπνοιας μπορεί να παρατηρηθούν και μικροαφυπνίσεις. Διαγνωστικά κριτήρια παρατίθενται στον πίνακα 10. Σε αυτή την ομάδα κεντρικών απνοιών, συγκαταλλέγονται:

- Αναπνοή Cheyne-Stokes. Περιοδική αναπνοή με κεντρικές άπνοιες στα πλαίσια καρδιακής ανεπάρκειας ή σε βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος (από τον φλοιό των εγκεφαλικών ημισφαιρίων έως το επίπεδο της γέφυρας). Διαγνωστικά κριτήρια παρατίθενται στον πίνακα 11, ενώ στον πίνακα 12 παρατίθενται συνοδά χαρακτηριστικά της αναπνοής Cheyne-Stokes.

- Υπνοαπνοϊκό σύνδρομο σε μεγάλο υψόμετρο. Παρατηρείται αύξηση του αερισμού λόγω της έντονης υποξικής διέγερσης της αναπνοής, με αποτέλεσμα

εγκατάσταση περιοδικής αναπνοής στον ύπνο. Στα διαστήματα υποαερισμού παρατηρούνται κεντρικές άπνοιες

- Ιδιοπαθής κεντρική άπνοια. Σχετίζεται με αυξημένη αναπνευστική αντίδραση στο υπερκαπνικό ερέθισμα. Όπως και η αναπνοή Cheyne-Stokes χαρακτηρίζεται από εναλλαγή κεντρικών απνοιών και περιόδων υπεραερισμού, αλλά οι περίοδοι έχουν μικρότερη διάρκεια και η μετάβαση από την κεντρική άπνοια στον υπεραερισμό είναι πύο απότομη από ότι στην αναπνοή Cheyne-Stokes.

Γενικά τα σύνδρομα κεντρικών απνοιών παρατηρούνται συνήθως σε άτομα με υποκείμενα νοσήματα. Ο πραγματικός επιπολασμός τους γίνεται αντιληπτός σε άλλους ιατρικούς χώρους, εκτός εργαστηρίου ύπνου (πχ σε ασθενείς που νοσηλεύονται για άλλα νοσήματα). Το συχνότερα απαντώμενο σύνδρομο μη υπερκαπνικής κεντρικής άπνοιας είναι η αναπνοή Cheyne-Stokes (7).

- Υπνηλία ή συχνές αφυπνίσεις
- 5 ή περισσότερες κεντρικές άπνοιες / ώρα
- $\text{PaCO}_2 < 45 \text{ mmHg}$ στην εγρήγορση

Πίνακας 10. Διαγνωστικά κριτήρια νορμο-/υπο-καπνικής κεντρικής υπνικής άπνοιας (1)

Α. Παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας ή εγκεφαλικού νευρολογικού νοσήματος
Β. Παρουσία τουλάχιστον τριών συνεχόμενων κύκλων μεταβολών του μεγέθους της αναπνοής με χαρακτήρες crescendo-decrescendo. Το decrescendo τμήμα καταλήγει σε κεντρική άπνοια. Μικροαφυπνίσεις μπορούν να παρατηρηθούν στο peak της υπέρπνοιας. Η διάρκεια του κάθε κύκλου είναι συνήθως περίπου 60''.

Γ. Ένα από τα παρακάτω:

- Πέντε ή περισσότερες κεντρικές άπνοιες ή υπόπνοιες την ώρα.
- Η κυκλική crescendo-decrescendo μεταβολή διαρκεί τουλάχιστον 10 συνεχή λεπτά.

Πίνακας 11. Διαγνωστικά κριτήρια αναπνοής Cheyne -Stokes (1)

Σύνδρομο ύπνου-υποαερισμού: Φυσιολογικά στον ύπνο μπορεί να αναμένεται μικρή αύξηση του PaCO_2 (κατά 2-7 mmHg), σε σχέση με τις τιμές PaCO_2 στην εγρήγορση. Σε ορισμένους ασθενείς, είτε με αυξημένο μηχανικό φορτίο αναπνευστικού συστήματος είτε με μειωμένη ισχύ αναπνευστικών μυών είτε τέλος με πρωτοπαθή μείωση της αναπνευστικής ενόρμησης (πίνακας 13) είναι δυνατό να

έχουμε σημαντική μείωση του κυψελιδικού αερισμού την νύχτα, με αποτέλεσμα η αύξηση του PaCO_2 στον ύπνο να είναι σημαντικά μεγαλύτερη (κατά σύμβαση, πάνω από 10 mmHg). Στην περίπτωση αυτή γίνεται λόγος για σύνδρομο ύπνου-υποαερισμού. Τα επεισόδια αυτά είναι συχνότερα και βαρύτερα στον REM ύπνο. Σε πό όψιμο στάδιο οι ασθενείς αυτοί μπορεί να εμφανίσουν και ημερήσια υπερκαπνία (1).

- Περιοδικές μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα, αρτηριακή πίεση και εγκεφαλική κυκλοφορία, που είναι παράλληλες με τις μεταβολές στην αναπνοή.
- Παροδικές μικροαφυπνίσεις επί μέγιστης υπέρπνοιας.
- Υπέρμετρη υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας.
- Αυξημένη απόκριση στο υπερκαπνικό ερέθισμα
- Στην διάρκεια της ημέρας, ελαφρά μειωμένο PaCO_2 (ή στα κατώτερα φυσιολογικά όρια)
- Παρατεταμένος χρόνος κυκλοφορίας.

Πίνακας.12. Συνοδά χαρακτηριστικά της αναπνοής Cheyne-Stokes (1)

- $\text{BMI} > 35 \text{ kg} / \text{m}^2$ (σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού)
- Περιοριστικές διαταραχές εκ του θωρακικού τοιχώματος
- Νευρομυικά νοσήματα
- Βλάβες στελέχους ή αυχενικής μοίρας νωτιαίου μυελού
- Ιδιοπαθής κεντρικός κυψελιδικός αερισμός
- ΧΑΠ
- Υποθυρεοειδισμός

Πίνακας. 13. Καταστάσεις που μπορούν να προδιαθέσουν σε νυχτερινό κυψελιδικό υποαερισμό (1)

- Υπέρμετρη υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας, που δεν εξηγείται με άλλο τρόπο.
- $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ στην διάρκεια της ημέρας.
- Cor pulmonale / πνευμονική υπέρταση
- Ερυθροκύτωση

Πίνακας 14. Κλινική υποψία συνδρόμου ύπνου – υποαερισμού (1)

Στην πράξη κλινική υποψία νυχτερινού κυψελιδικού υποαερισμού γίνεται πιθανή όταν υπάρχει κάποια από τις καταστάσεις του πίνακα 14 (1). Η διάγνωση θεωρείται ότι επιβεβαιώνεται επί κατάδειξης επίμονου αποκορεσμού (συνήθως $> 10\%$) στον ύπνο, που δεν εξηγείται με την παρουσία απνοιών ή υποπνοιών. Συνήθως στην μελέτη ύπνου παρατηρείται σχετικά επιπόλαιο αναπνευστικό πρότυπο χωρίς αποφρακτικά συμβάματα (1,9). Σύνδρομο ύπνου-υποαερισμού δυνατό να συνυπάρχει με υπνοαπνοϊκό σύνδρομο. Στην περίπτωση αυτή, η διάγνωση τίθεται όταν μετά από άρση των αποφρακτικών φαινομένων με CPAP τα επεισόδια υποξυγοναιμίας δεν διορθώνονται (1).

Δ. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο είναι πάρα πολύ συχνές στον γενικό πληθυσμό. Στην μεγάλη σειρά του Wisconsin που αφορούσε 3513 δημόσιους υπαλλήλους ηλικίας 30-60 ετών, το 24% των ανδρών και το 9% των γυναικών είχαν διαταραγμένη αναπνοή στον ύπνο ($AHI > 5/\text{ώρα}$). Τα ποσοστά των ατόμων που εκτός από αυξημένο υπνοαπνοϊκό δείκτη είχαν και υποκειμενική υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας (δηλαδή επίσημο ΣΑΑΥ), ανέρχονταν στο 4% για τους άνδρες και 2% για τις γυναίκες (31). Νεότερες μελέτες επιβεβαιώνουν αυτά τα ποσοστά (32-35).

Προδιαθεσικοί παράγοντες για εμφάνιση ΣΑΑΥ παρατίθενται στον πίνακα 15 (1,36):

- Παχυσαρκία, ιδίως στο άνω μισό του σώματος
- Άρρεν φύλο
- Εμμηνόπαυση
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες – οπίσθια θέση άνω/κάτω γνάθου
- Υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων / αμυγδαλών
- Ρινικά προβλήματα (σκολίωση ρινικού διαφράγματος, αλλεργική ρινίτις)
- Υποθυρεοειδισμός, μεγαλακρία
- Οικογενειακό ιστορικό
- Σύνδρομο Down

Πίνακας 15. Παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση αποφρακτικών συμβαμάτων στον ύπνο(1,36)

Η στενή σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και ΣΑΑΥ επιβεβαιώνεται από τις μεγάλες μελέτες επιπολασμού που έγιναν τα τελευταία χρόνια (31-35). Καθοριστικός παράγων για την εμφάνιση ΣΑΑΥ σε έδαφος παχυσαρκίας φαίνεται ότι είναι η αύξηση του σπλαγχνικού λίπους (37). Αξίζει να σημειωθεί ότι ενώ σε σειρές που αφορούν άτομα από εργαστήριο ύπνου, μέχρι και το 85% των ασθενών με ΣΑΑΥ είναι παχύσαρκοι, σε μελέτες επιπολασμού στον γενικό πληθυσμό, το ποσοστό αυτό είναι χαμηλότερο – στην περιοχή του 60%. Ενδεχομένως μη παχύσαρκα άτομα με ΔΑΥ εμφανίζουν συγκριτικά λιγότερο έντονη υποκειμενική υπνηλία και η πιθανότητα να απευθυνθούν σε εργαστήριο ύπνου είναι έτσι μικρότερη (37). Σε

άνδρες με βαρεία παχυσαρκία ($BMI > 39$), ο επιπολασμός ΣΑΑΥ ανέρχεται σε 40% (37).

Οι μεταβολές βάρους συχνά τροποποιούν την εμφάνιση αποφρακτικών συμβαμάτων. Για παράδειγμα, στον πληθυσμό της Wisconsin cohort study μία αύξηση βάρους κατά 10% συνοδευόταν από αύξηση του AHI κατά 32%, ενώ μείωση βάρους κατά 10%, συνοδευόταν από μείωση του AHI κατά 26%(38). Σε 2968 άτομα που συμμετείχαν στην Sleep Heart Health Study και που επανεκτιμήθηκαν στα 5 έτη, επιβεβαιώθηκε ότι η αύξηση βάρους συνοδεύεται από μεγαλύτερη μεταβολή AHI από ότι η μείωση βάρους. Επιπλέον, για δεδομένη αύξηση βάρους, η αύξηση AHI ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες, ανεξάρτητα από το αρχικό βάρος, την περιφέρεια μέσης, την ηλικία και την εθνικότητα (39).

Ο επιπολασμός του υποαπνοϊκού συνδρόμου είναι 2-3 φορές μεγαλύτερος στους άνδρες. Στην εμμηνόπαυση οι διαφορές αυτές τείνουν να εξαλειφθούν. Αξίζει να σημειωθεί ότι το υποαπνοϊκό σύνδρομο προ της εμμηνόπαυσης αφορά αποκλειστικά παχύσαρκες γυναίκες, ενώ μετά την εμμηνόπαυση, η συχνότητα ανεύρεσης παχυσαρκίας σε γυναίκες και άνδρες με ΣΑΑΥ είναι παραπλήσια. Έχει υποστηριχθεί ότι η επίδραση του φύλου στην εμφάνιση ΣΑΑΥ σχετίζεται με διαφορές στην ανατομία του ανώτερου αεραγωγού αλλά η υπόθεση αυτή έχει αμφισβητηθεί. Ο ρόλος των ορμονικών επιδράσεων δεν είναι σαφής. Ενδιαφέρον έχει ότι αν και ορμονική θεραπεία υποκατάστασης μετεμμηνόπαυσιακά σε κατά τα άλλα υγιείς γυναίκες έχει ευνοϊκή επίδραση στα αποφρακτικά συμβάματα, στους άνδρες, η χορήγηση οιστρογόνων ή προγεστερόνης δεν συνοδεύεται από ανάλογο όφελος. (4,36).

Ο επιπολασμός της ΔΑΥ αυξάνεται με την ηλικία (3,33,35). Ωστόσο η εμφάνιση συμπτωματικών διαταραχών φαίνεται ότι περιορίζεται μετά το 65^ο έτος (33). Σημαντικές διαφορές έχουν παρατηρηθεί μεταξύ μεσηλικών και ηλικιωμένων όσον αφορά τα αποφρακτικά συμβάματα(36): Α) η σχέση με την παχυσαρκία είναι λιγότερο έντονη στην τρίτη ηλικία, ενώ μεταβολές στο βάρος σχετίζονται ασθενέστερα με τον AHI. Β) Παρά τον υψηλό επιπολασμό διαταραχών αναπνοής στον ύπνο στην τρίτη ηλικία, ο ίδιος ο εξεταζόμενος αναφέρει λιγότερο συχνά την παρουσία ροχαλητού Γ) Στην τρίτη ηλικία φαίνεται ότι εξασθενεί η σχέση των αποφρακτικών συμβαμάτων στον ύπνο με υπνηλία, υπέρταση ή διαταραχές νοητικότητας.

Εδώ και χρόνια υφίσταται το ερώτημα κατά πόσο σε ΣΑΑΥ χωρίς αγωγή και με σταθερό BMI, παρατηρείται με τον χρόνο προοδευτική αύξηση του AHI. Πρόσφατα δεδομένα από πενταετή παρακολούθηση ασθενών της Sleep Heart Health Study δίνουν θετική απάντηση (39). Πιθανά αίτια προοδευτικής επιδείνωσης είναι(40): Α) πρόκληση οιδήματος των μαλακών ιστών του φάρυγγα και μειωμένη ικανότητα ανίχνευσης αισθητηριακών ερεθισμάτων στον ανώτερο αεραγωγό, λόγω μηχανικής βλάβης από το ροχαλητό και τις επανειλημμένες αποφράξεις Β) Η εμφάνιση βλάβης ή remodeling των φαρυγγικών μυών και νεύρων από τα επαναλαμβανόμενα αναπνευστικά συμβάματα.

Ο επιπολασμός ΣΑΑΥ πιστεύεται γενικά ότι είναι μεγαλύτερος στους νέγρους, αν και στοιχεία από την Sleep Heart Health Study δεν επαληθεύουν κάτι τέτοιο. Σε άτομα της κίτρινης φυλής παρατηρείται επίσης υψηλός επιπολασμός ΣΑΑΥ παρά το χαμηλότερο σωματικό βάρος – ενδεχομένως, τα ανατομικά χαρακτηριστικά κρανίου-προσώπου ευνοούν τα αποφρακτικά συμβάματα. (3)

- Στην εμφάνιση ΣΑΑΥ δεν αποκλείεται να συμβάλλουν και οικογενείς παράγοντες. Έχει βρεθεί ότι όταν ένας συγγενής πρώτου βαθμού έχει ΣΑΑΥ, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΑΑΥ αυξάνει κατά 1,5-2 φορές(6). Είναι πιθανή η ύπαρξη γενετικής συσχέτισης με το γονίδιο APOε3: έχει βρεθεί ότι μεσήλικες με αυτό το άλληλο, έχουν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΑΑΥ κατά 3,1 φορές (41).

Ε. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ

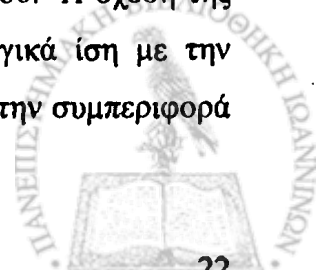
Η διερεύνηση της παθογένειας των ΔΑΥ, εστιάζεται σε δύο κυρίως περιοχές: α) στην βατότητα του ανώτερου αεραγωγού στο επίπεδο του φάρυγγα στην διάρκεια του ύπνου και β) στην σταθερότητα του χημικού ελέγχου της αναπνοής.

Α. Η βατότητα του φαρυγγικού αεραγωγού

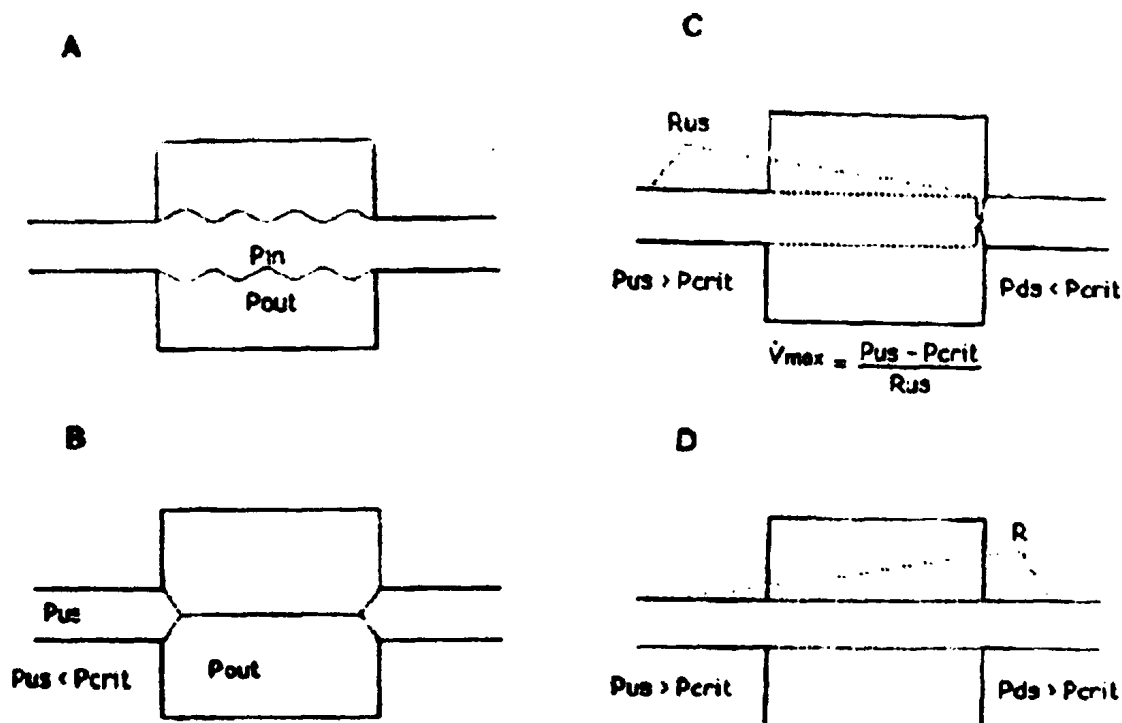
Στους ανθρώπους ο ανώτερος αεραγωγός είναι μία πολύπλοκη δομή που εξυπηρετεί ταυτόχρονα τις λειτουργίες της αναπνοής, της κατάποσης και της φώνησης. Η ανάπτυξη του λόγου στον άνθρωπο προϋποθέτει σημαντική κινητικότητα του λάρυγγα, με αποτέλεσμα την απώλεια της σταθερής υποστήριξης του φαρυγγικού αεραγωγού από ανένδοτες ανατομικές δομές. Ο ανθρώπινος φάρυγγας είναι έτσι ένας συμπίεσιμος σωλήνας στον οποίο ασκείται μία σειρά από ανατομικούς και φυσιολογικούς παράγοντες, που τείνουν να προκαλέσουν σύμπτωση των τοιχωμάτων και απόφραξη. Σύμπτωση των τοιχωμάτων του αεραγωγού μπορεί να παρατηρηθεί είτε στον βελοφάρυγγα (πίσω από την μαλακή υπερώα), είτε στον στοματοφάρυγγα (από το άκρο της μαλακής υπερώας ως την επιγλωττίδα) ή και στα δύο σημεία (40,42).

Η τάση σύμπτωσης του φαρυγγικού αεραγωγού αποτελεί μία καθοριστική παράμετρο για την εμφάνιση αποφρακτικών συμβαμάτων κατά τον ύπνο. Η συμπεριφορά του φαρυγγικού αεραγωγού μπορεί να ερμηνευθεί με βάση το γενικό μοντέλο ροής που παρατηρείται σε συμπίεσιμους αγωγούς που εμφανίζουν χαρακτήρες αντίστασης Starling (σχήμα 1) (43,44). Η εξωαυλική πίεση (P_{out}) τείνει σε αυτές τις περιπτώσεις να προκαλέσει σύμπτωση του αεραγωγού και το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται από την σχέση της P_{out} (η πίεση που ασκείται από τους περιβάλλοντες ιστούς) με την ενδαυλική πίεση P_{in} , δηλαδή από την διατοιχωματική πίεση (σχήμα 1Α).

Σε τέτοιους αγωγούς, καθοριστικό μέγεθος είναι η κρίσιμη πίεση P_{crit} – δηλ η ελάχιστη ενδαυλική πίεση στην οποία παρατηρείται σύμπτωση των τοιχωμάτων του αεραγωγού. Η P_{crit} είναι ίση με την P_{out} στο συμπίεσιμο τμήμα του αεραγωγού και αποτελεί ένα μέτρο της τάσης σύμπτωσης του φαρυγγικού αεραγωγού. Η σχέση της P_{crit} με την πίεση στην είσοδο του αεραγωγού (P_{us} – φυσιολογικά ίση με την ατμοσφαιρική πίεση) και την πίεση στον λάρυγγα (P_{ds}), καθορίζει την συμπεριφορά του φαρυγγικού αεραγωγού (43,44):



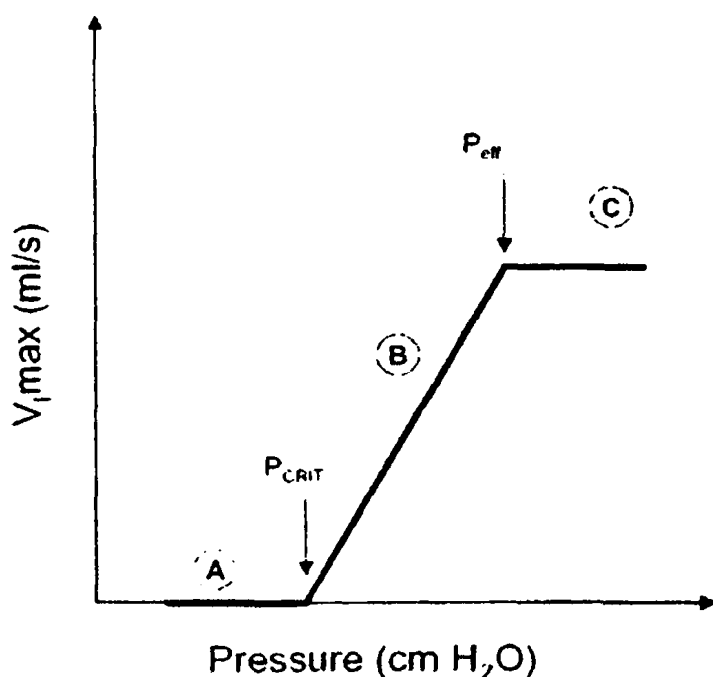
- όταν $P_{us} < P_{crit}$ παρατηρείται μηδενισμός της ροής (αποφρακτικό σύμβαμα) (σχήμα 1B).
- Όταν $P_{us} > P_{crit}$ αλλά $P_{ds} < P_{crit}$ παρατηρείται περιορισμός της εισπνευστικής ροής ("flow limitation") (σχήμα 1C). Στην περίπτωση αυτή, η μέγιστη εισπνευστική ροή (V_{max}), είναι ανεξάρτητη από την P_{ds} (δηλ την εισπνευστική προσπάθεια), ενώ μεταβάλλεται γραμμικά με μεταβολές της P_{us} [ισχύει $V_{max} = (P_{us} - P_{crit}) / R_{us}$]. Η ελάχιστη θετική πίεση στην είσοδο του αεραγωγού στην οποία εξαφανίζεται ο περιορισμός της εισπνευστικής ροής, χαρακτηρίζεται ως P_{eff} και αντιστοιχεί στην ελάχιστη CPAP που εξασφαλίζει την άρση των αποφρακτικών συμβαμάτων.
- Όταν $P_{us} > P_{ds} > P_{crit}$ δεν υπάρχει περιορισμός ροής (Σχήμα 1D). Στην περίπτωση αυτή η ροή καθορίζεται από την εισπνευστική προσπάθεια με βάση τον νόμο του Ohm: $V = (P_{us} - P_{ds}) / R$.



Σχήμα 1. Η ροή σε συμπιέσιμους αγωγούς που εμφανίζουν χαρακτήρες αντίστασης Starling

Εφαρμόζοντας μέσω ρινικής μάσκας στην διάρκεια του ύπνου και για λίγα δευτερόλεπτα κάθε φορά ένα ευρύ φάσμα θετικών και αρνητικών πιέσεων (P_{us}) στην

είσοδο του αεραγωγού είναι δυνατό να καταγράψουμε την σχέση μεταξύ P_{us} και εισπνευστικής ροής. Προκύπτουν με αυτό τον τρόπο πολύτιμες πληροφορίες για την συμπεριφορά του ανώτερου αεραγωγού και υπολογίζεται η P_{crit} . Αρχικά, όταν υπάρχει περιορισμός της ροής ή αποφρακτικά συμβάματα, εφαρμόζεται θετική πίεση στην είσοδο του αεραγωγού μέσω μάσκας CPAP, για άρση τέτοιων φαινομένων. Στην συνέχεια, καθώς ο ύπνος σταθεροποιείται, εφαρμόζονται απότομες και μικρής διάρκειας μειώσεις της πίεσης (20-30 sec) ενώ ταυτόχρονα καταγράφεται η ροή στην είσοδο του αεραγωγού και η εισπνευστική προσπάθεια (με οισοφάγιο μπαλόνι). Με βάση τα δεδομένα αυτά λαμβάνεται καμπύλη που περιγράφει την σχέση της P_{us} με την εισπνευστική ροή (σχήμα 2). Καθώς αυξάνεται προοδευτικά από πολύ αρνητικές (υποατμοσφαιρικές) τιμές η P_{us} , φτάνει κάποια στιγμή που αρχίζει ροή αέρα με την εισπνευστική προσπάθεια. Η P_{us} ακριβώς στο σημείο αυτό είναι η P_{crit} . Στην συνέχεια, στο ανερχόμενο, γραμμικό τμήμα της καμπύλης, με προοδευτική αύξηση της P_{us} έχουμε αύξηση της V_{max} ανάλογη της αύξησης της P_{us} , αλλά ανεξάρτητη από το μέγεθος της εισπνευστικής προσπάθειας (περιορισμός ροής - flow limitation). Στο τρίτο τμήμα της καμπύλης, πέραν ορισμένης P_{us} ($= P_{eff}$) η ροή μεταβάλλεται ανάλογα με την εισπνευστική προσπάθεια χωρίς πλέον περιορισμό ροής (43,45,46).



Σχήμα 2. Η σχέση της πίεσης στην είσοδο του αεραγωγού (P_{us}) με την μέγιστη εισπνευστική ροή (V_{max}).

Η άποψη ότι έντονες αρνητικές πιέσεις στην τραχεία κατά την εισπνοή, μπορούν να ευνοήσουν απόφραξη του φαρυγγικού αεραγωγού αυξάνοντας την διατοιχωματική πίεση ($P_{out} - P_{in}$), δεν είναι συμβατή με το μοντέλο της αντίστασης Starling. Είναι γεγονός ότι οι αρνητικές ενδαυλικές πιέσεις κατά την εισπνευστική προσπάθεια μπορούν να συμβάλλουν στην μείωση του εύρους του αεραγωγού και στην εμφάνιση περιορισμού ροής (συνθήκη 1C σε αντιδιαστολή με την συνθήκη 1D). Ωστόσο, από την στιγμή που εμφανίζεται περιορισμός ροής, η εισπνευστική ροή γίνεται ανεξάρτητη της P_{ds} (συνθήκη 1C). Στην περίπτωση αυτή, οι προοδευτικά αρνητικότερες πιέσεις στην τραχεία (λόγω αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας), παύουν πλέον να συμβάλλουν στην επίταση της σύμπτωσης του ανώτερου αεραγωγού και το πέρασμα από τον απλό περιορισμό ροής στην απόφραξη δεν εξαρτάται από την επίταση της εισπνευστικής προσπάθειας αλλά από την P_{crit} , δηλαδή από τα χαρακτηριστικά και την συμπεριφορά του αεραγωγού και των δομών που τον περιβάλλουν. Οι προοδευτικά αρνητικότερες πιέσεις στην τραχεία που παρατηρούνται επί αποφρακτικών συμβαμάτων, αποτελούν συνέπεια και όχι αίτιο της απόφραξης (44).

Έχει διαπιστωθεί ότι η τιμή της P_{crit} διαφοροποιεί ασθενείς με αποφρακτικές άπνοιες από άτομα με υπόπνοιες ή ροχαλητό αλλά και από απόλυτα φυσιολογικά άτομα. Έτσι, σε άτομα με απουσία περιορισμού της εισπνευστικής ροής στον ύπνο, η P_{crit} είναι έντονα υποατμοσφαιρική (συνήθως $< -8\text{cmH}_2\text{O}$). Σε άτομα με υψηλότερες τιμές P_{crit} (συνήθως -8 με $-4\text{cmH}_2\text{O}$), αρχίζει να παρατηρείται ροχαλητό και περιορισμός της εισπνευστικής ροής, ενώ άτομα με P_{crit} από $-4\text{cmH}_2\text{O}$ μέχρι $0\text{cmH}_2\text{O}$ εμφανίζουν υπόπνοιες. Άπνοιες εμφανίζονται σε θετική (υψηλότερη της ατμοσφαιρικής) P_{crit} , οπότε ισχύει η συνθήκη του σχήματος 1B. Η CPAP σε αυτές τις περιπτώσεις δρά ως P_{us} με στόχο την εξασφάλιση της συνθήκης $P_{us} > P_{ds} > P_{crit}$, ώστε να εξασφαλίζεται η άρση άπνοιών, υποπνοιών και περιορισμού ροής (47-50).

Έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ P_{crit} και σωματικού βάρους. Επιπλέον, η θέση του σώματος μπορεί να επηρεάσει την τιμή της P_{crit} : σε μερικούς ασθενείς, η στροφή από την ύπτια σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση μπορεί να συνοδεύεται από μείωση της P_{crit} από θετική σε υποατμοσφαιρική τιμή. Σε τέτοιες περιπτώσεις παρατηρείται βελτίωση και των αποφρακτικών συμβαμάτων με αλλαγή θέσης («άπνοια θέσης»)(43,44).

Πρέπει να αναφερθεί ότι η P_{crit} είναι ένα σύνθετο και δυναμικό μέγεθος που διαμορφώνεται αφενός από τα φυσικά χαρακτηριστικά του φαρυγγικού αεραγωγού

και αφετέρου από παράγοντες όπως η δραστηριότητα των διατεινόντων τον φάρυγγα μυών και η έλξη του φαρυγγικού αεραγωγού από την τραχεία στην εισπνοή. Η τάση σύμπτωσης του αεραγωγού επηρεάζεται επίσης από τον αναπνευστικό κύκλο: επιδεινώνεται στην εκπνοή και γίνεται εντονότερη στο τέλος της εκπνοής (44,45)

Η μελέτη της συμπεριφοράς του φαρυγγικού αεραγωγού υπό γενική αναισθησία και μυοχάλαση, επιτρέπει τον διαχωρισμό των στατικών (ανατομικών) από τους δυναμικούς (νευρομυικούς, κτλ) παράγοντες που επηρεάζουν την βατότητα του αεραγωγού. Οι στατικές μηχανικές ιδιότητες του παθητικού φάρυγγα έχουν μελετηθεί με τροποποίηση των πιέσεων στην είσοδο του αεραγωγού και με ενδοσκοπική εκτίμηση των ταυτόχρονων μεταβολών του εύρους του φαρυγγικού αεραγωγού. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να μετρηθεί η κριτική πίεση σύγκλεισης (P_{close} = critical closing pressure). Η P_{close} διαφέρει από την P_{crit} γιατί απομονώνει τους ανατομικούς παράγοντες που προδιαθέτουν σε σύμπτωση των τοιχωμάτων του ανώτερου αεραγωγού: είναι πιο αρνητική από την P_{close} και η διαφορά αυτή αντανakλά τον βαθμό της νευρομυικής ενεργοποίησης. Σημαντικές διαφορές στην P_{close} έχουν βρεθεί ανάμεσα σε ασθενείς με αποφρακτικές άπνοιες, άτομα με υπόπνοιες/ροχαλητό, και φυσιολογικά άτομα χωρίς ροχαλητό(51). Επίσης έχει δειχθεί ότι η παχυσαρκία και οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες δρουν συνεργικά για να αυξήσουν την P_{close} του παθητικού φαρυγγικού αεραγωγού, ευνοώντας έτσι αποφρακτικά συμβάματα (52).

Αναμφίβολα, η εμφάνιση αποφρακτικών συμβαμάτων κατά τον ύπνο, ευνοείται από ανατομικούς παράγοντες που μπορούν να σχετίζονται είτε με την διαμόρφωση του περιβάλλοντος οστέινου σκελετού, είτε με την εξωαυλική πίεση που ασκούν οι γύρω μαλακοί ιστοί, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της P_{close} .

Οι περισσότεροι ασθενείς με αποφρακτικές άπνοιες έχουν ανατομικά μικρό φαρυγγικό αεραγωγό, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με μείωση του μήκους της κάτω γνάθου, χαμηλότερη θέση του υιοειδούς οστού ή πιο οπίσθια θέση της άνω γνάθου. Άλλοτε πάλι μπορεί να ευθύνεται ο αυξημένος όγκος της γλώσσας, της μαλακής υπερώας, του παραφαρυγγικού λίπους και των μαλακών ιστών που διαμορφώνουν τα πλάγια τοιχώματα του φάρυγγα. Άλλοι παράγοντες αυξημένης εξωαυλικής πίεσης μπορεί να είναι η ύπαρξη διογκωμένων αμυγδαλών ή αδενοειδών εκβλαστήσεων. Η παχυσαρκία επηρεάζει είτε άμεσα με εναπόθεση λίπους γύρω από τον αεραγωγό είτε τροποποιώντας τον προσανατολισμό και την λειτουργία των φαρυγγικών μυών. Έχει παρατηρηθεί επίσης διαφορά σχήματος: σε άτομα με

αποφρακτική άπνοια ο επιμήκης άξονας του αεραγωγού έχει κατεύθυνση προσθιοπίσθια και όχι πλάγια όπως συμβαίνει σε υγιείς. Έχει υποστηριχθεί ότι αυτή η αλλαγή προσανατολισμού μπορεί να δυσχεράνει την δραστηριότητα των μυών που διατείνουν τον φάρυγγα. Το αυξημένο μήκος του αεραγωγού (μετράται σε κεφαλομετρική α/α ως απόσταση μεταξύ του υιοειδούς ιστού και του επιπέδου της κάτω γνάθου) προδιαθέτει επίσης σε σύμπτωση του αεραγωγού. Επιπλέον, η αγγειακή αιμάτωση, η παρουσία εκκρίσεων και η όλη ιστική μικροδομή μπορούν να επηρεάσουν την βατότητα του φάρυγγα. Η θέση (ύπτια έναντι της πλάγιας κατακεκλιμένης) μπορεί επίσης να επηρεάσει την βατότητα του αεραγωγού: στην ύπτια θέση, η γλώσσα και οι δομές της υπερώας φέρονται προς τα πίσω λόγω της βαρύτητας δημιουργώντας έτσι μία πίο θετική εξωαυλική πίεση (40,42).

- Μύες που επηρεάζουν τη θέση του υιοειδούς οστού (γενειουοειδής, στερνούοειδής)
- Μύες της γλώσσας – γενειογλωσσικός
- Μύες της υπερώας (τείνων την υπερώα, ανελκτήρ της υπερώας).

Πίνακας 16. Οι μύες του φάρυγγα

Ωστόσο, δεν αρκεί πάντα η ανατομική προδιάθεση για να παρατηρηθεί σύμπτωση των τοιχωμάτων του φαρυγγικού αεραγωγού. Η αυξημένη Pclose αντιρροπείται ως ένα σημείο από την συντονισμένη ενεργοποίησή των φαρυγγικών μυών, που διατείνει τον αεραγωγό και ευνοεί την διατήρηση της βατότητάς του (40,42). Οι φαρυγγικοί μύες παρατίθενται στον πίνακα 16. Μερικοί από αυτούς τους μύες, όπως ο γενειογλωσσικός, ενεργοποιούνται κυρίως στην εισπνοή, με μικρότερη δραστηριότητα στην εκπνοή (εισπνευστικό φασικό πρότυπο). Άλλοι είναι τονικοί μύες (πχ ο τείνων την υπερώα) και έχουν το ίδιο επίπεδο δραστηριότητας σε όλο τον αναπνευστικό κύκλο. Η δραστηριότητα των μυών του φάρυγγα (καλύτερα μελετημένη στην περίπτωση του γενειογλωσσικού μυός), υπόκειται σε διάφορες επιδράσεις(40,42):

- Με την έναρξη της εισπνοής και 50-100msec προ της ενεργοποίησης του διαφράγματος, ώσεις από το αναπνευστικό κέντρο του προμήκους ενεργοποιούν τον γενειογλωσσικό μύ (εισπνευστική φασική ενεργοποίηση), με αποτέλεσμα διάταση του ανώτερου αεραγωγού στην εισπνοή.

- Χημικά ερεθίσματα (υποξαιμία, υπερκαπνία) ενισχύουν την δραστηριότητα των μυών του φάρυγγα (πάλι μέσω του αναπνευστικού κέντρου)
- Νευρώνες του ΚΝΣ που ρυθμίζουν το επίπεδο της συνείδησης μέσω μεταβιβαστών (σεροτονίνη, ακετυλχολίνη, ορεξίνη, ισταμίνη και νοραδρεναλίνη), ασκούν τονική διεγερτική επίδραση στους φαρυγγικούς μύες με αποτέλεσμα αύξηση δραστηριότητας στην εγρήγορση και μείωση της δραστηριότητας στον ύπνο.

Έντονα αρνητική ενδαυλική πίεση στον αεραγωγό ερεθίζει μηχανοποδοχείς που βρίσκονται κυρίως στον φάρυγγα. Ακολουθεί μέσω αντανακλαστικού τόξου, με κεντρομόλο οδό το ανώτερο λαρυγγικό νεύρο και με φυγόκεντρο το υπογλώσσιο νεύρο, αυξημένη ενεργοποίηση των μυών που έχουν φασικό εισπνευστικό πρότυπο. Το αντανακλαστικό αυτό αμβλύνεται και εμφανίζει καθυστερημένη απόκριση στον non-REM και ακόμα περισσότερο στον REM ύπνο.

Οι παραπάνω μηχανισμοί εξασφαλίζουν στην διάρκεια της εγρήγορσης αυξημένη δραστηριότητα των φαρυγγικών μυών. Εξασφαλίζεται έτσι η βατότητα του αεραγωγού ακόμα και όταν ο φάρυγγας είναι ανατομικά μικρός ή ασταθής (40,42).

Η παρουσία αποφρακτικής άπνοιας είναι πιθανό να περιορίζει την ικανότητα των φαρυγγικών μυών να ανταποκριθούν ικανοποιητικά σε αρνητικές ενδαυλικές πιέσεις. Πιστεύεται ότι μέσω ο υπεύθυνος μηχανισμός είναι η πρόκληση φλεγμονής και τραύματος στον ανώτερο αεραγωγό λόγω των αποφρακτικών συμβαμάτων, με αποτέλεσμα α) έκπτωση της αισθητικότητας στον φαρυγγικό αεραγωγό (επομένως και της δυνατότητας ανίχνευσης αρνητικών ενδαυλικών πιέσεων), β) απονεύρωση των μυών που διατείνουν τον φάρυγγα, γ) βλάβη των ίδιων των μυών (40).

Στον ύπνο, φυσιολογικά παρατηρείται μείωση της τονικής δραστηριότητας, ενώ η φασική δραστηριότητα των φαρυγγικών μυών δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα. Ειδικότερα, με την έναρξη του ύπνου, σε άτομα χωρίς αποφρακτικά συμβάματα, παρατηρείται αρχικά παροδική μείωση της εισπνευστικής φασικής δραστηριότητας. Μετά από μερικές αναπνοές ωστόσο, η εισπνευστική φασική δραστηριότητα επανέρχεται στα προ του ύπνου επίπεδα ή και σε λίγο υψηλότερα. Ταυτόχρονα, το αντανακλαστικό της αρνητικής ενδαυλικής πίεσης εξασθενεί σημαντικά. Παράλληλα έχουμε μείωση της τονικής δραστηριότητας των φαρυγγικών μυών, που εξασθενεί όλο και περισσότερο καθώς ο ύπνος γίνεται βαθύτερος (σε στάδιο 4 έχει μειωθεί στο 20-30% των επιπέδων αφύπνισης) (40,42).

Η μείωση της δραστηριότητας των φαρυγγικών μυών στην έναρξη του ύπνου είναι αναλογικά πολύ μεγαλύτερη σε ασθενείς με άπνοιες (γιατί αυτά τα άτομα είχαν υπέρμετρη ενεργοποίηση στην διάρκεια της εγρήγορσης). Αυτό έχει ως συνέπεια ο αεραγωγός, που στην εγρήγορση τον διατηρούσε ανοιχτό η αυξημένη ενεργοποίηση των φαρυγγικών μυών, να συμπίπτει κατά τον ύπνο (40).

Τα αποφρακτικά συμβάματα συνοδεύονται α) από υποξία και υπερκαπνία που διαγείρει το αναπνευστικό κέντρο και β) από ερεθισμό των μηχανοποδοχέων του αεραγωγού λόγω των έντονα αρνητικών ενδαυλικών πιέσεων (40,42). Μετά από λίγα λεπτά ύπνου με αποφρακτικά συμβάματα, οι παραπάνω μηχανισμοί οδηγούν σε προοδευτικά αυξανόμενη ενεργοποίηση των διατεινόντων τον φάρυγγα μυών. Η ενεργοποίηση αυτή μπορεί να επαρκεί σε αρκετούς ασθενείς ώστε να περιορίζει τις άπνοιες / υπόπνοιες και να εξασφαλίζει σταθερό ύπνο. Σε άλλα άτομα, οι έντονες εισπνευστικές προσπάθειες κατά τα αποφρακτικά συμβάματα, μπορούν να οδηγήσουν σε αφύπνιση πριν επιτευχθεί επαρκής ενεργοποίηση των διατεινόντων τον φάρυγγα μυών. Με την αφύπνιση αποκαθίσταται παροδικά η βατότητα του αεραγωγού, ο ασθενής ξανακοιμάται και ο κύκλος απνοιών - αφυπνίσεων συντηρείται (53). Ατομικές διαφοροποιήσεις τόσο στον ουδό αφύπνισης (δηλ στην αρνητική οισοφάγεια πίεση που προκαλεί αφύπνιση) όσο και στην ενεργοποίηση και επιστράτευση των φαρυγγικών μυών κατά τον ύπνο, μπορεί να επηρεάζουν το κατά πόσο ένα άτομο με αυξημένη τάση σύμπτωσης του αεραγωγού θα εμφανίσει τελικά αποφρακτικά συμβάματα. Άτομα με χαμηλότερο ουδό αφύπνισης έχουν συνεχείς μεταπτώσεις μεταξύ ύπνου και αφύπνισης (και συνεχή απνοικά συμβάματα). Άτομα με υψηλότερο ουδό αφύπνισης είναι πιθανό ότι μπορεί να προλαβαίνουν να πετύχουν καλύτερη ενεργοποίηση των φαρυγγικών μυών, με αποτέλεσμα να περιορίζονται μετά την σταθεροποίηση του ύπνου οι άπνοιες/ υπόπνοιες (53).

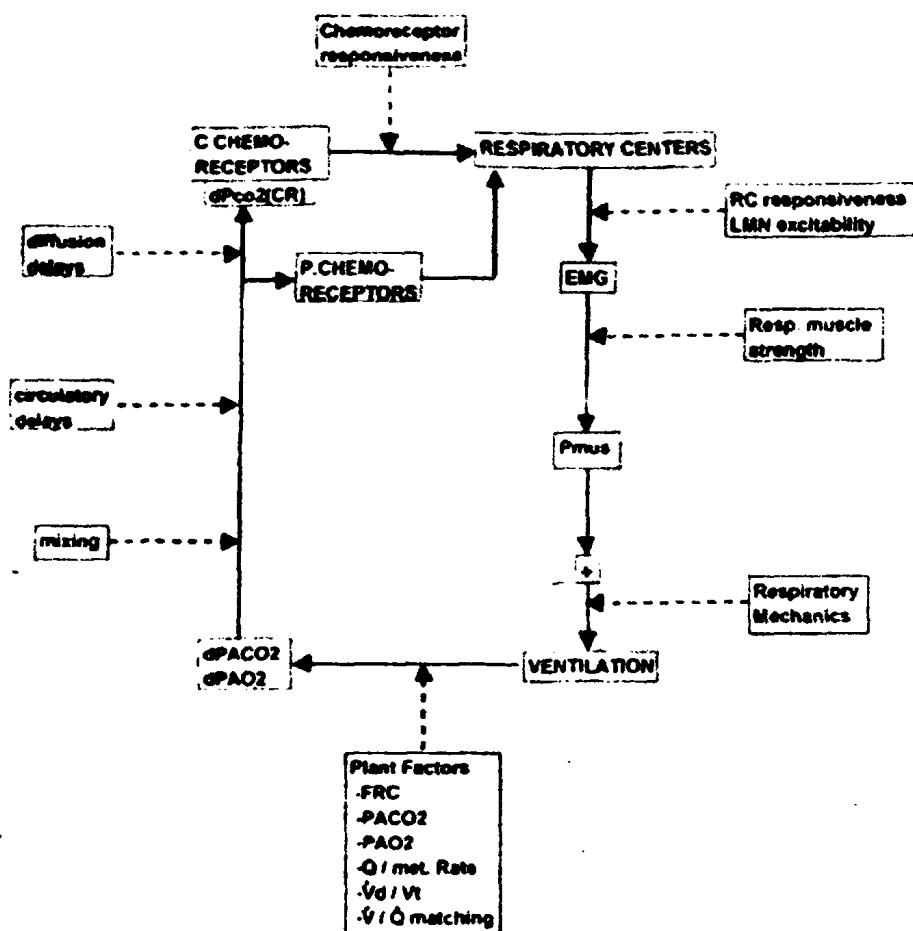
Αν και η βατότητα του αεραγωγού εξαρτάται κυρίως από τους φαρυγγικούς μύες, ένας συμπληρωματικός μηχανισμός είναι η σχέση του μέγεθους του ανώτερου αεραγωγού με τους πνευμονικούς όγκους. Η διάταση του πνεύμονα στην εισπνοή προκαλεί ουραία έλξη του αεραγωγού, που ταυτόχρονα γίνεται λιγότερο ελαστικός και πιο ανένδοτος, οπότε και συμπίπτει δυσκολότερα. Μείωση στους πνευμονικούς όγκους (πχ κατά την μετάβαση από την όρθια σε κατακεκλιμένη θέση ή από την εγρήγορση στον ύπνο), μειώνει την ουραία έλξη και αυξάνει την πιθανότητα σύμπτωσης του αεραγωγού. Αξίζει να παρατηρηθεί ότι ασθενείς με αποφρακτική

άπνοια, επί μεταβολών στους πνευμονικούς όγκους, έχουν μεγαλύτερες μεταβολές στις διαστάσεις του ανώτερου αεραγωγού (40,42).

B. Έλλειψη σταθερότητας του χημικού ελέγχου της αναπνοής

Στην διάρκεια του ύπνου, ο έλεγχος της αναπνοής εξαρτάται σχεδόν αποκλειστικά από το μεταβολικό (χημικό) σύστημα ελέγχου, που είναι ένα τυπικό σύστημα αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης (σχήμα 1). Καθοριστική παράμετρος σε ένα τέτοιο σύστημα είναι η ενίσχυση (gain), που ορίζεται ως ο λόγος της ανταπόκρισης του συστήματος προς την αρχική μεταβολή. Ένα σύστημα με υψηλό gain ανταποκρίνεται γρήγορα και ζωνρά σε μία εκτροπή, ενώ ένα σύστημα με χαμηλό gain, πίο αργά και αδύναμα. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ενίσχυση της αγκύλης (loop gain, LG) του μεταβολικού ελέγχου της αναπνοής παρατίθενται στον πίνακα 17. Σε loop gain < 1, προκαλείται αντίδραση στην εκτροπή, αλλά η αντίδραση αυτή δεν είναι υπερβολική και το σύστημα σύντομα επανέρχεται σε σταθερή κατάσταση. Σε loop gain > 1, τυχόν αναπνευστική εκτροπή οδηγεί σε πάρα πολύ έντονη αντίδραση, με αποτέλεσμα αστάθεια του συστήματος: ο αερισμός αυξάνεται και μειώνεται περιοδικά γιά μεγάλο διάστημα - θεωρητικά επ'άόριστον. Σε άτομα με υψηλό loop gain η αστάθεια της αναπνοής γίνεται έκδηλη κυρίως στον ύπνο, καθώς στην εγρήγορση ο αερισμός επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, με αποτέλεσμα να γίνεται πίο δύσκολη η εμφάνιση κυκλικού αναπνευστικού προτύπου. Η εμφάνιση αναπνευστικής αστάθειας εξαρτάται επίσης από χρονικές υστερήσεις στην αγκύλη της παλίνδρομης ρύθμισης (42,54-56).

Ο τρόπος με τον οποίο ανταποκρίνεται το σύστημα χημικού ελέγχου της αναπνοής σε μία αρχική εκτροπή του αερισμού (με συνακόλουθη μεταβολή του PaCO_2), καθορίζεται από τρείς επιμέρους συνιστώσες (εικόνα 3): α) την μονάδα ανταλλαγής αερίων ("plant"), β) παράγοντες που μεσολαβούν μεταξύ της μονάδας ανταλλαγής των αερίων και των χημειουποδοχέων ("mixing"), και γ) τον έλεγχο που ασκούν οι κεντρικοί και περιφερικοί χημειουποδοχείς στον αερισμό ("controller"). Οι ενισχύσεις των τριών αυτών συνιστωσών διαμορφώνουν την ολική ενίσχυση της αγκύλης παλίνδρομης ρύθμισης (loop gain). (54-56). Θα συζητήσουμε αναλυτικότερα γιά τους παράγοντες που διαμορφώνουν την απόκριση κάθε μίας από αυτές τις συνιστώσες (42,54-56).



Σχήμα 3. Η αγκύλη παλίνδρομης ρύθμισης του χημικού ελέγχου της αναπνοής.

Α. Παράγοντες που σχετίζονται με την μονάδα ανταλλαγής αερίων (plant factors): Η ενίσχυση της μονάδας ανταλλαγής αερίων [plant gain (Gr)] εκφράζει τον βαθμό στον οποίο αλλάζουν οι μερικές τάσεις των αερίων στο φλεβικό πέρασ των πνευμονικών τριχοειδών σε δεδομένη αλλαγή στον κατά λεπτό αερισμό.

Το Plant gain αντιπροσωπεύει την ανταπόκριση του PaCO_2 στις μεταβολές του VE.

Το Gr είναι ευθέως ανάλογο προς το PaCO_2^2 και ισχύει

$$\text{Gr} = \Delta \text{PaCO}_2 / \Delta \text{VE} = \text{PaCO}_2^2 \times (k \times \text{MR}_{\text{CO}_2}) (*)$$

Γραφικά, σε σταθερές συνθήκες, η σχέση μεταξύ του κατά λεπτό αερισμού (VE) και του PaCO_2 για δεδομένο μεταβολικό ρυθμό και για δεδομένη σχέση VD/VT , περιγράφεται από την υπερβολική μεταβολική καμπύλη (σχήμα 4). Το Gr είναι ίσο προς το αντίστροφο της κλίσης της μεταβολικής υπερβολής στο σημείο της τομής της με την ευθεία γραμμή που εκφράζει την απόκριση του αναπνευστικού κέντρου στο CO_2 . Σε ασθενείς με χαμηλό μεταβολικό ρυθμό ή με χαμηλό VD/VT , έχουμε μετατόπιση της μεταβολικής καμπύλης προς τα κάτω.

A. Παράγοντες που τροποποιούν (μειώνουν) το plant gain (Gr)

- Αύξηση FRC
- Μείωση PaCO_2 / PaCO_2
- Αύξηση καρδιακής παροχής
- Αύξηση μεταβολικού ρυθμού
- Αύξηση VD/VT

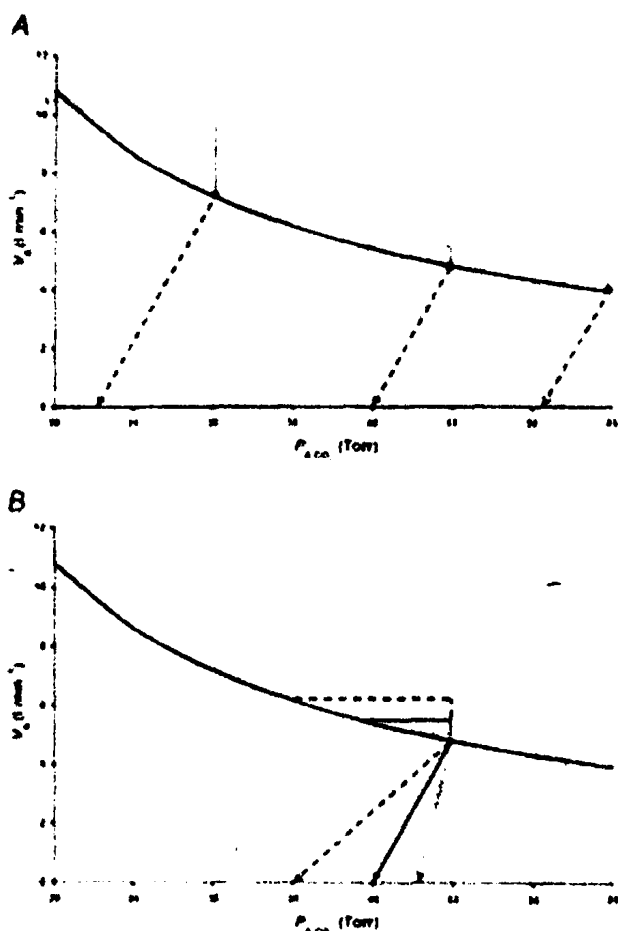
B. Ανάμειξη και διάχυση (G_m): πχ μείωση του θωρακικού όγκου αίματος οδηγεί σε αύξηση του G_m

Γ. Controller gain (G_c) – εξαρτάται από:

- Την απόκριση των χημειοϋποδοχέων και του αναπνευστικού κέντρου
- Την διεγερσιμότητα της κατιούσας κινητικής οδού και των κατώτερων κινητικών νευρώνων που καταλήγουν στους αναπνευστικούς μύες
- Την ισχύ των αναπνευστικών μυών (μειωμένη ισχύς οδηγεί σε μείωση του G_c)
- Την elastance και τις αντιστάσεις ροής του αναπνευστικού συστήματος (αυξημένη elastance ή αντιστάσεις ροής οδηγούν σε χαμηλότερο G_c).

Πίνακας 17. Παράγοντες που τροποποιούν το loop gain

Όπως φαίνεται και από την μεταβολική καμπύλη, ένας υπερκαπνικός ασθενής μπορεί με μικρή αύξηση αερισμού να εμφανίσει συγκριτικά μεγάλη μείωση του PaCO_2 , λόγω του υψηλού plant gain που παρατηρείται σε υπερκαπνικές περιοχές. Ένας τέτοιος ασθενής, με μικρή αύξηση του αερισμού του, μπορεί να μειώσει το PaCO_2 ως το επίπεδο του απνοϊκού ουδού (που είναι αυξημένο επί υπερκαπνίας), με αποτέλεσμα αναπνευστική αστάθεια με κεντρικές άπνοιες (σχήμα 4Α). Ο χαμηλός μεταβολικός ρυθμός έχει επίσης ως συνέπεια υψηλό Gr (μειώνεται το προσαγόμενο στους πνεύμονες CO_2 , και γίνεται πύ εύκολη η απομάκρυνσή του): έτσι ευνοείται πχ η εμφάνιση περιοδικής αναπνοής σε άτομα με υποθυρεοειδισμό. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με διαλύτη οξεικό, η απομάκρυνση CO_2 μέσω του κυκλώματος εξωνεφρικής κάθαρσης, έχει τις ίδιες συνέπειες με την μείωση του μεταβολικού ρυθμού και οδηγεί σε περιοδική αναπνοή λόγω αύξησης του plant gain. Η μείωση της καρδιακής παροχής έχει παρόμοιες συνέπειες με την μείωση του μεταβολικού ρυθμού.



Σχήμα 4. Η σχέση μεταξύ κυψελιδικού αερισμού (V_A) και $P_{A\text{CO}_2}$ με σταθερό V_{CO_2} καταδεικνύεται από την υπερβολική καμπύλη. Οι διακεκομμένες γραμμές στο επάνω διάγραμμα εκφράζουν την υπερκαπνική αναπνευστική ανταπόκριση (ενίσχυση του συστήματος ελέγχου, G_c). Το σημείο στο οποίο η γραμμή της υπερκαπνικής αναπνευστικής ανταπόκρισης συναντά τον άξονα των x ($V_A = 0$), αντιπροσωπεύει τον απνοϊκό ουδό. Στο επάνω διάγραμμα είναι σαφές ότι όσο μεγαλύτερο το αρχικό PCO_2 , τόσο μικρότερη είναι η αύξηση του αερισμού που απαιτείται για την μείωση του PCO_2 στο επίπεδο του απνοϊκού ουδού (υψηλό plant gain). Στο κάτω διάγραμμα φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερη είναι η ανταπόκριση στο υπερκαπνικό ερέθισμα, τόσο μικρότερη είναι η μεταβολή του αερισμού που απαιτείται για την μείωση του PCO_2 στο επίπεδο του απνοϊκού ουδού. Τόσο το υψηλό plant gain όσο και το υψηλό loop gain μπορούν να οδηγήσουν σε αστάθεια του ελέγχου της αναπνοής.

Τα αποθέματα αέρα στους πνεύμονες (που εκφράζονται από την FRC) αμβλύνουν τις συνέπειες από τις μεταβολές του αερισμού, λειτουργώντας ως φίλτρο υψηλών συχνοτήτων (low-pass filter). Συνεπώς, η μείωση της FRC αυξάνει το G_p , καθώς μικρότερη FRC περιορίζει λιγότερο την διακύμανση στις μερικές τάσεις του O_2 και

του CO₂. Για τον ίδιο λόγο, η μείωση της PAO₂ ή της PACO₂ αυξάνει το Gr. Η αύξηση του φυσιολογικού νεκρού χώρου (VD/VT), είναι προφανές ότι μειώνει το Gr. Σε ασθενείς με ασταθές αναπνευστικό πρότυπο, το plant gain επηρεάζεται επίσης από την συχνότητα των περιοδικών μεταβολών στον κατά λεπτό αερισμό: όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια μίας μεταβολής στον αερισμό (και επομένως όσο μικρότερη είναι η συχνότητα της περιοδικής μεταβολής), τόσο μεγαλύτερο είναι το Gr. Αντίθετα, σε μεγάλες συχνότητες, το φίλτρο υψηλών συχνοτήτων (low pass filter) της FRC απορροφά τις κυκλικές μεταβολές του αερισμού και μειώνει το Gr (που είναι έτσι μέγεθος εξαρτημένο από την συχνότητα).

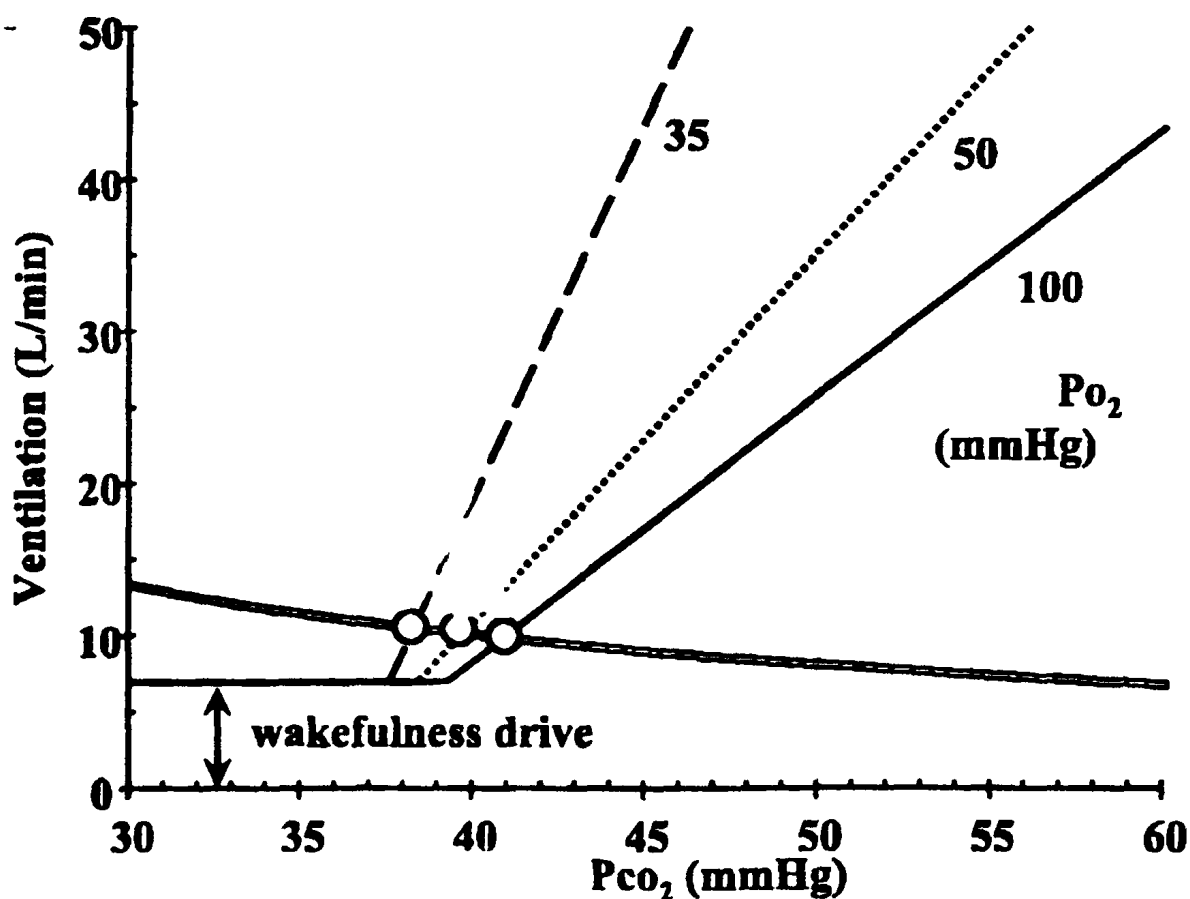
Στον ύπνο το Gr τείνει να αυξηθεί λόγω αύξησης του PaCO₂, μείωσης του μεταβολικού ρυθμού (MR_{CO₂}) και μείωσης της FRC.

B. Παράγοντες που μεσολαβούν μεταξύ των μεταβολών στο μεικτό πνευμονικό τριχοειδικό αίμα και στην ανίχνευση των μεταβολών αυτών από τους χημειουποδοχείς: Τέτοιοι παράγοντες είναι α) η ανάμειξη του τελοτριχοειδικού πνευμονικού αίματος με το αίμα που υπάρχει στην καρδιά και στα μεγάλα αγγεία, η οποία λειτουργεί ως φίλτρο υψηλών συχνοτήτων (low pass filter), β) η μικρή καθυστέρηση που συνεπάγεται η διάχυση του CO₂ από το τριχοειδικό αίμα στους κεντρικούς χημειουποδοχείς του προμήκου, λειτουργεί επίσης ως φίλτρο υψηλών συχνοτήτων (low pass filter). Η σχέση μεταξύ του πνευμονικού τελοτριχοειδικού ΔPCO₂ και του ΔPCO₂ στους χημειουποδοχείς, αποτελεί την ενίσχυση(Gm) που οφείλεται σε παράγοντες ανάμειξης και διάχυσης. Μείωση του θωρακικού όγκου αίματος οδηγεί σε αύξηση του Gm, λόγω μικρότερης δεξαμενής ανάμειξης. Πέρα από την εξασθένιση των μεταβολών στο PCO₂ λόγω ανάμειξης και διάχυσης, η διαδρομή από το φλεβικό άκρο των πνευμονικών τριχοειδών στους χημειουποδοχείς, συνεπάγεται και χρονική καθυστέρηση [(προϊόν όχι μόνο του χρόνου διέλευσης (transit time) μεταξύ πνευμονικών τριχοειδών και χημειουποδοχέων, αλλά και των διαδικασιών ανάμειξης και διάχυσης]. Η συνολική χρονική καθυστέρηση είναι σημαντική παράμετρος, καθώς ορίζει το ποιά πρέπει να είναι η περίοδος (T) της αρχικής μεταβολής στον αερισμό, ώστε να ακολουθεί η εγκατάσταση περιοδικής αναπνοής. Η εγκατάσταση σταθερής περιοδικής αναπνοής είναι συνήθως εφικτή όταν η διάρκεια της αρχικής εκτροπής είναι τέτοια ώστε να εξασφαλίζεται μία διαφορά φάσης γύρω

στις 180° μεταξύ της αρχικής εκτροπής στον αερισμό και της αναπνευστικής ανταπόκρισης σε αυτή την εκτροπή.

Γ. Ο έλεγχος που ασκούν οι κεντρικοί και περιφερικοί χημειουποδοχείς στον αερισμό [controller gain (G_c)]. Το G_c διαμορφώνεται από τις παρακάτω συνιστώσες: α) την αναπνευστική απόκριση των χημειουποδοχέων και του αναπνευστικού κέντρου στις μεταβολές των μερικών τάσεων των αναπνευστικών αερίων, β) την διεγερσιμότητα της κατιούσας κινητικής οδού και των κατώτερων κινητικών νευρώνων που καταλήγουν στους αναπνευστικούς μύες, γ) την ισχύ των αναπνευστικών μυών (μειωμένη ισχύς οδηγεί σε μείωση του G_c), δ) την elastance και τις αντιστάσεις ροής του αναπνευστικού συστήματος (αυξημένη elastance ή αντιστάσεις ροής οδηγούν σε χαμηλότερο G_c).

Το G_c για δεδομένο P_{aO_2} περιγράφεται από την αντίστοιχη ισοξική καμπύλη αναπνευστικής απόκρισης στο CO_2 (σχήμα 5).



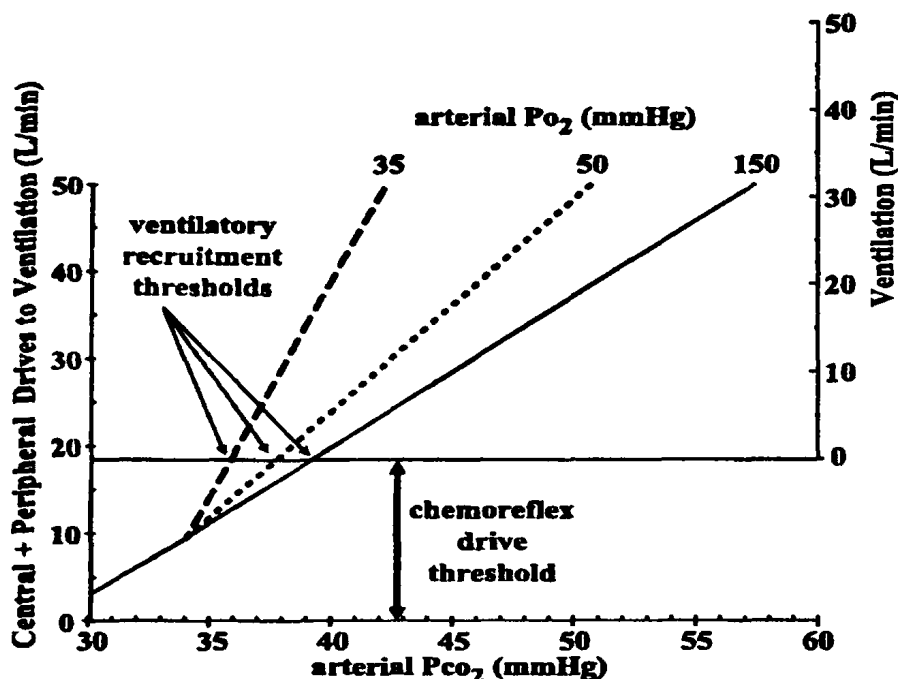
Σχήμα 5. Ισοξικές καμπύλες αναπνευστικής απόκρισης στο CO_2 - οι συνιστώσες που διαμορφώνουν την αναπνευστική ενόρμηση

Στο σημείο αυτό είναι ίσως χρήσιμη μία σύντομη περιγραφή του μοντέλου του χημικού ελέγχου της αναπνοής(57). κατά Duffin J, et al. Στον έλεγχο της αναπνοής υπεισέρχονται τρεις συνιστώσες (σχήμα 5):

- Ένα βασικό επίπεδο αερισμού ανεξάρτητο του PCO_2 (=wakefulness drive)
- Η γραμμική σχέση μεταξύ κατά λεπτόν αερισμού (VE) και PCO_2 , που σε νορμοξικές συνθήκες διαμορφώνεται κυρίως από τους κεντρικούς χημειουποδοχείς.
- Ο ρόλος του PO_2 και των περιφερικών χημειουποδοχέων, που έχει ως αποτέλεσμα την γνωστή υπερβολική σχέση μεταξύ PO_2 και κατά λεπτό αερισμού. Στην πραγματικότητα, η υποξία δεν επηρεάζει άμεσα τον αερισμό, αλλά τροποποιεί (αυξάνει) την κλίση της καμπύλης της αναπνευστικής απόκρισης στο CO_2 (δηλ την ευαισθησία στο CO_2) και μειώνει τον ουδό αναπνευστικής απόκρισης, χωρίς να υπάρχει ανεξάρτητη αναπνευστική ενόρμηση στην υποξία.

Η αναπνευστική ανταπόκριση στο CO_2 είναι έτσι το αποτέλεσμα της αθροιστικής δράσης κεντρικών και περιφερικών χημειουποδοχέων, με τους κεντρικούς χημειουποδοχείς κατά κύριο λόγο υπεύθυνους σε νορμοξικές συνθήκες, και με τους περιφερικούς χημειουποδοχείς να ενεργοποιούνται σε υποξικές συνθήκες. Οι κεντρικοί και περιφερικοί χημειουποδοχείς είναι ενεργοί και σε περιοχές ακραίας υποκαπνίας, αλλά η ενεργοποίησή τους δεν μεταβάλλει τον κατά λεπτό αερισμό παρά όταν ξεπεραστεί ένας ουδός («ουδός αναπνευστικής απόκρισης» - ventilatory recruitment threshold) (σχήμα 6). Ο ουδός αυτός ως έννοια δεν διαφέρει από τον απνοϊκό ουδό παρά μόνο στον τρόπο υπολογισμού και στην υπόλοιπη συζήτηση, οι δύο όροι θα χρησιμοποιούνται ως ισοδύναμοι.

Η αναπνευστική απόκριση στο CO_2 μπορεί να απεικονιστεί ως «βεντάλια» ισοξικών καμπυλών, που η κλίση τους επηρεάζεται από το PO_2 . Οι ισοξικές αυτές καμπύλες έχουν κοινή αφετηρία (ουδός ενεργοποίησης χημειουποδοχέων "chemoreflex drive threshold"), που βρίσκεται χαμηλότερα από τον απνοϊκό ουδό (σχήμα 6). Το σημείο που η ισοξική καμπύλη συναντά την γραμμή του βασικού αερισμού, καθορίζει και την τιμή PCO_2 που αποτελεί τον ουδό αναπνευστικής απόκρισης. Η διαφορά κλίσης μεταξύ υπεροξικής και υποξικής καμπύλης, δίνει ένα μέτρο της ανταπόκρισης των περιφερικών χημειουποδοχέων.



Σχήμα 6. Η αναπνευστική απόκριση στο PCO₂.

Η ολική ενίσχυση (loop gain) του συστήματος αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης είναι το γινόμενο των επιμέρους ενισχύσεων (55,56):

$$\text{Loop gain (LG)} = G_p \times G_m \times G_c.$$

Σε σταθερές συνθήκες, το Loop gain μπορεί να υπολογιστεί ως ο λόγος της κλίσης (S) της αναπνευστικής απόκρισης στο CO₂, προς την κλίση της μεταβολικής υπερβολικής καμπύλης στο σημείο της τομής της με την καμπύλη της αναπνευστικής απόκρισης στο CO₂ (56). Σε σταθερές συνθήκες ισχύει

$$\text{Loop gain} = (S \times PaCO_2^2) / (k \times VCO_2).$$

Οποσδήποτε η εκτίμηση της ενίσχυσης σε δυναμικές συνθήκες (μετρήσεις της αναπνευστικής απόκρισης σε δυναμικές διακυμάνσεις στην συγκέντρωση εισπνεόμενου CO₂) δίνει ακριβέστερη εικόνα του χημικού ελέγχου της αναπνοής σε πραγματικές συνθήκες. Με αυτό τον τρόπο έχει επιβεβαιωθεί ότι μπορεί να προκληθεί περιοδική αναπνοή σε φυσιολογικούς ενήλικες όταν το loop gain αυξάνεται σε περιοχές άνω του 1 (56,58).

Επί αναπνευστικής αστάθειας, η συχνότητα κυκλικής μεταβολής του αναπνευστικού προτύπου, τροποποιεί την συνολική ενίσχυση του συστήματος. Όπως αναφέρθηκε ήδη, τόσο η μονάδα ανταλλαγής των αερίων, όσο και οι παράγοντες που σχετίζονται με ανάμειξη και διάχυση, αφενός συμπεριφέρονται ως φίλτρα υψηλών συχνοτήτων και αφετέρου εμφανίζουν εξάρτηση από την κυκλική συχνότητα των μεταβολών, με τέτοιο τρόπο ώστε το G_p και το G_m να μειώνονται όταν η συχνότητα αυξάνεται.

Έτσι, και το συνολικό LG δεν είναι ένας σταθερό μέγεθος, αλλά εξαρτάται από την συχνότητα (54-56).

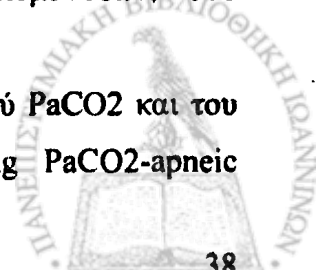
Η συχνότητα των μεταβολών έχει σημασία όχι μόνο λόγω της επίδρασης στην ενίσχυση του συστήματος, αλλά και γιατί μόνο αρχική εκτροπή (ΔVE) που βρίσκεται σε διαφορά φάσης 180° από την αναπνευστική απόκριση ($\Delta VE_{response}$), μπορεί να οδηγήσει σε διαιώνιση της αστάθειας και εγκατάσταση περιοδικής αναπνοής για μεγάλα χρονικά διαστήματα (σε αυτή την περίπτωση, το σύστημα ελέγχου «τρέχει» πάντα πίσω και σε αντίθετη κατεύθυνση από την εκτροπή, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται διόρθωση και σταθεροποίηση). Η κρίσιμη συχνότητα στην οποία η ανταπόκριση $\Delta VE_{response}$ εμφανίζει διαφορά φάσης 180° από την αρχική μεταβολή αερισμού ΔVE , καθορίζεται από την ολική χρονική καθυστέρηση από τον πνεύμονα στους χημειουποδοχείς. Επί σταθερής περιοδικότητας, ο χρόνος διέλευσης (transit time), επηρεάζει την συχνότητα της κυκλικής μεταβολής (54-56).

Αν το LG στην κρίσιμη συχνότητα είναι > 1 , το σύστημα εμφανίζει κυκλική περιοδικότητα με αυτή την συχνότητα. Αντίθετα αν το LG στην κρίσιμη συχνότητα είναι μικρότερο του 1, σταθερή περιοδική αναπνοή δεν είναι δυνατή (το πολύ παρατηρούνται μερικοί κύκλοι προοδευτικά μειούμενης έντασης και ακολουθεί επάνοδος στην ισοροπία). Σε συχνότητες υψηλότερες της κρίσιμης συχνότητας, συνήθως το LG μειώνεται, γεγονός που σταθεροποιεί το σύστημα. Σε χαμηλότερες συχνότητες αντίθετα, το LG είναι μεν υψηλότερο, αλλά η αναπνευστική απόκριση επικαλύπτεται με την αρχική εκτροπή στον αερισμό, με αποτέλεσμα τα δύο φαινόμενα να τείνουν να αλληλοακυρωθούν (55,56).

Στις περισσότερες περιπτώσεις η εμφάνιση περιοδικής αναπνοής είναι αποτέλεσμα υψηλής ενίσχυσης και ασταθούς αναπνευστικού ελέγχου, με τους μηχανισμούς που περιγράφηκαν προηγουμένως (56). Έχει όντωςδειχθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ περιοδικής αναπνοής και ενίσχυσης της απόκρισης στο υπερκαπνικό ή στο υποξαιμικό ερέθισμα (59-62)

Σε άτομα με περιοδική αναπνοή, περιοδικές κεντρικές άπνοιες στον ύπνο εμφανίζονται όταν η ένταση των διακυμάνσεων είναι αρκετά μεγάλη ώστε το ναδίρ του υποαερισμού να οδηγεί σε τιμές $PaCO_2$ χαμηλότερες από τον απνοϊκό ουδό. Μάλιστα όσο περισσότερο αυξάνει η ένταση των κυκλικών διακυμάνσεων, τόσο παρατείνεται το απνοϊκό τμήμα των περιοδικών μεταβολών (56).

Ο ρόλος του απνοϊκού ουδού και η διαφορά μεταξύ του ευπνοϊκού $PaCO_2$ και του απνοϊκού ουδού [«εφεδρεία CO_2 », “ CO_2 reserve” (= resting $PaCO_2$ -apneic

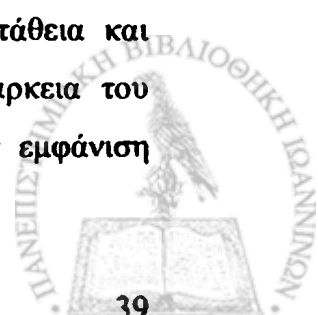


threshold)) αποκτούν έτσι καθοριστική σημασία. Όσο μικρότερη είναι η διαφορά αυτή, τόσο πιο εύκολη γίνεται η εμφάνιση περιοδικής αναπνοής και κεντρικών απνοιών(63).

Ασθενείς με αναπνοή Cheyne –Stokes έχουν τον ίδιο απνοικό ουδό με άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια αλλά χωρίς αναπνοή Cheyne-Stokes. Ωστόσο, λόγω υποκαπνίας, η «εφεδρεία CO₂» στον ύπνο είναι σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με αναπνοή Cheyne-Stokes. Η ύπαρξη σημαντικής αύξησης στην ευαισθησία της αναπνευστικής απόκρισης στο CO₂ σε αναπνοή Cheyne-Stokes, διευκολύνει επίσης την μείωση του αερισμού σε επίπεδα χαμηλότερα του απνοικού ουδού (σχήμα 4B) (64). Οι ασθενείς αυτοί συχνά έχουν ελαφρά υποκαπνία και στην διάρκεια της εγρήγορσης, ενώ δεν παρατηρείται η αναμενόμενη αύξηση στο PETCO₂ με τον ύπνο, ίσως λόγω διεγερσης μηχανοποδοχέων εξ αιτίας της αυξημένης πνευμονικής αγγειακής συμφόρησης στον ύπνο (64,65). Ο παρατεταμένος χρόνος κυκλοφορίας στην καρδιακή ανεπάρκεια ευνοεί την περιοδική αναπνοή (63). Η σχέση της αναπνοής Cheyne-Stokes με υψηλό controller gain, εξηγεί γιατί αναπνοή Cheyne-Stokes παρατηρείται κυρίως στον non-REM και σπάνια στον REM ύπνο (μείωση χημειοευαισθησίας) (63).

Οι ιδιοπαθείς κεντρικές άπνοιες σχετίζονται επίσης με υψηλό controller gain και σχετικά χαμηλό PaCO₂ ακόμα και στην εγρήγορση. Από την άλλη πλευρά, λόγω του ήδη αυξημένου αερισμού και του χαμηλού PaCO₂, οι ασθενείς αυτοί έχουν χαμηλό plant gain (σχήμα 4A). Όταν το υψηλό controller gain υπερνικήσει το χαμηλό plant gain, εμφανίζεται αστάθεια. Όπως και η αναπνοή Cheyne-Stokes έτσι και οι ιδιοπαθείς κεντρικές άπνοιες παρατηρούνται κυρίως στον non-REM ύπνο (55,56).

Στο σημείο αυτό πρέπει να παρατηρηθεί ότι ένα σύστημα με χαμηλό loop gain δεν είναι κατ'ανάγκη σταθερό. Λόγω αδυναμίας επαρκούς αντιρρόπησης, ένα τέτοιο σύστημα μπορεί να επιτρέπει σημαντικές διακυμάνσεις στα αέρια αίματος, που με την σειρά τους μπορούν να οδηγήσουν σε αστάθεια. Τέτοιοι ασθενείς μπορούν να εμφανίζουν παρατεταμένες κεντρικές άπνοιες, που είναι στην πραγματικότητα παρατεταμένες εκπνοές, όσο η αναπνευστική ενόρμηση παραμένει χαμηλότερη από τον ουδό στον οποίο πυροδοτείται εισπνευστική προσπάθεια. Ασθενείς με υπερκαπνία, μπορούν να έχουν με αυτό τον τρόπο αναπνευστική αστάθεια και κεντρικές άπνοιες λόγω απουσίας αναπνευστικής ενόρμησης στην διάρκεια του ύπνου. Το υψηλό λόγω της υπερκαπνίας plant gain διευκολύνει επίσης την εμφάνιση περιοδικής αναπνοής και κεντρικών απνοιών (σχήμα 4A)(56).



Επίσης άτομα με ασταθή ύπνο και συνεχείς εναλλαγές ύπνου-αφυπνίσεων μπορούν να εμφανίσουν περιοδική αναπνοή παρά την ύπαρξη ενός εγγενώς σταθερού συστήματος μεταβολικού ελέγχου της αναπνοής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα σε αφυπνίσεις και περιοδική αναπνοή. Οι αφυπνίσεις, μπορούν να πυροδοτήσουν αύξηση της αναπνευστικής ενόρμησης, με υπεραερισμό και υποκαπνία: έτσι, όταν ξανακοιμάται ο ασθενής, τιμές PCO₂ χαμηλότερες από τον απνοϊκό ουδό οδηγούν σε άπνοια. Συνεχείς κύκλοι αφυπνίσεων – ύπνου, μπορούν να οδηγήσουν με αυτό τον τρόπο σε παρατεταμένη περιοδική αναπνοή, που εξαφανίζεται επί σταθεροποίησης του ύπνου(56). Έτσι εξηγούνται οι άπνοιες που μπορούν ενίοτε να παρατηρηθούν κατά την μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο ('sleep onset apneas').

Ο χημικός έλεγχος της αναπνοής υπεισέρχεται επίσης στην παθογένεια των αποφρακτικών άπνοιών. Παρά την έλλειψη ομοφωνίας (66), έχειδειχθεί ότι ασθενείς με ΣΑΑΥ μπορούν να εμφανίζουν αυξημένη αναπνευστική απόκριση στο CO₂ (μεθοδος Read) (67,68) Με μετρήσεις της αναπνευστικής απόκρισης σε δυναμικές διακυμάνσεις της συγκέντρωσης εισπνεόμενου CO₂ στην διάρκεια της εγρήγορσης, βρέθηκε ότι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν μεγαλύτερο loop gain σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (69).

Οι Mateika JH, et al δεν επιβεβαίωσαν σε άτομα με ΣΑΑΥ αλλαγές στην χημειοευαισθησία κατά την εγρήγορση. Παρατήρησαν ωστόσο υψηλότερο απνοϊκό ουδό (ventilatory recruitment threshold), που μπορεί να προδιαθέτει σε αναπνευστική αστάθεια στον ύπνο (70)

Οι Fuse et al μελέτησαν την μεταβολή της αναπνευστικής απόκρισης στο CO₂ προ του ύπνου και μετά την πρωινή αφύπνιση. Στους ασθενείς με ΣΑΑΥ, δεν υπήρχαν μεταβολές στην κλίση της καμπύλης της αναπνευστικής απόκρισης στην υπερκαπνία και την υποξία, αλλά η πρωινή ανταπόκριση ήταν μετατοπισμένη προς υψηλότερο επίπεδο – έμμεση ένδειξη αύξησης του απνοϊκού ουδού στην διάρκεια της νύχτας (71)

Οι Mahamed et al αντίθετα (72), διαπιστώνουν ότι ενώ η κλίση της υπερκαπνικής απόκρισης ήταν ίδια προ του βραδινού ύπνου σε άτομα με βαρεία ΣΑΑΥ και στην ομάδα ελέγχου, το επόμενο πρωί οι ασθενείς με ΣΑΑΥ είχαν σημαντική αύξηση στην κλίση της καμπύλης χωρίς μεταβολή στον απνοϊκό ουδό. Αντίθετα, στα άτομα χωρίς ΣΑΑΥ δεν υπήρχε μεταβολή στην κλίση το πρωί υπήρχε όμως χαμηλότερος ουδός. Επομένως οι ασθενείς με ΣΑΑΥ κατά την αφύπνιση εμφανίζουν

αποσταθεροποιημένο μεταβολικό σύστημα ελέγχου της αναπνοής και οι ασθενείς χωρίς ΣΑΑΥ με σταθερότερο κεντρικό σύστημα. Πιθανότατα οι μεταβολές αυτές ήταν παρούσες και στην διάρκεια του ύπνου.

Πιό πρόσφατα η άμεση εκτίμηση του loop gain στον ύπνο με εφαρμογή PAV (=proportional assist ventilation), επέτρεψε τελικά την οριστική επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης ότι ο μεταβολικός έλεγχος της αναπνοής συμβάλλει στην εμφάνιση αποφρακτικών συμβαμάτων. Οι Younes M, et al διαπίστωσαν έτσι ότι ασθενείς με βαρύ ΣΑΑΥ έχουν σημαντικά μεγαλύτερο loop gain στην διάρκεια του non-REM ύπνου, από ότι ασθενείς με ήπια νόσο (δεν επιχειρήθηκαν συγκρίσεις με υγιή άτομα) (73). Οι Wellman A, et al επιβεβαιώνουν ότι σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, στην διάρκεια σταθερού non-REM ύπνου, το loop gain σχετιζόταν - άν και όχι ιδιαίτερα ισχυρά - με τον AHI ($r=0,36$). Ωστόσο η συσχέτιση γινόταν πολύ πιό ισχυρή σε ασθενείς με μέτρια τάση σύμπτωσης του αεραγωγού ($-1\text{cm H}_2\text{O} < P_{\text{crit}} < 1\text{cm H}_2\text{O}$). Αντίθετα, σε ασθενείς με ιδιαίτερα ασταθή αεραγωγό ($P_{\text{crit}} > +1\text{ H}_2\text{O}$) ή με σχετικά σταθερό αεραγωγό ($P_{\text{crit}} < -1\text{ H}_2\text{O}$) η παρουσία αποφρακτικών συμβαμάτων δεν σχετιζόταν με το loop gain (74).

Η επίδραση του μεταβολικού ελέγχου της αναπνοής στην βατότητα του φαρυγγικού αεραγωγού, οφείλεται στο ότι η δραστηριότητα των φαρυγγικών μυών παρακολουθεί τις διακυμάνσεις της αναπνευστικής ενόρμησης. Διακυμάνσεις στην αναπνευστική ενόρμηση λόγω αστάθειας του μεταβολικού ελέγχου, συνοδεύονται έτσι από ανάλογες διακυμάνσεις στην αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού, με αποτέλεσμα όταν η αναπνευστική ενόρμηση είναι στο ναδίρ, να ευνοείται απόφραξη (σε κυκλική βάση)(75-80).

Σε ασθενείς με περιοδική αναπνοή και κατάλληλα παθητικά χαρακτηριστικά φάρυγγα, όταν η εισπνευστική ενόρμηση βρίσκεται στο ναδίρ, μπορούν με αυτό τον τρόπο να εμφανίζονται αντί για κεντρικές, αποφρακτικές ή μεικτές άπνοιες. Για παράδειγμα, σε πολλούς ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ΣΑΑΥ παρατηρούνται κύκλοι αποφρακτικής άπνοιας-υπέρπνοιας με crescendo-decrescendo χαρακτηριστικά που θυμίζουν αναπνοή Cheyne-Stokes. Οι ασθενείς αυτοί είχαν πιό παρατεταμένο χρόνο διέλευσης (transit time) από ασθενείς με ΣΑΑΥ χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια και υπήρχε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στον χρόνο διέλευσης και στην περιοδικότητα της κυκλικής μεταβολής (81). Επίσης, περιοδική αναπνοή προκαλούμενη από υποξία (πχ μεγάλο υψόμετρο), μπορεί να οδηγήσει σε

αποφρακτικές υπόπνοιες και άπνοιες σε άτομα που σε νορμοξικές συνθήκες εμφάνιζαν μόνο ροχαλητό (55).

•1

ΣΤ. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ - ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι συνηθέστερες αιτιάσεις ατόμων με ΔΑΥ είναι η παρουσία ροχαλητού στον ύπνο και υπνηλίας στην διάρκεια της ημέρας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ημερήσια υπνηλία είναι εξαιρετικά συχνό σύμπτωμα και στον γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τα στοιχεία του National Sleep Foundation για το 2002, στις ΗΠΑ το 37 % των ενηλίκων εμφάνιζε υπνηλία που επηρέαζε τις καθημερινές δραστηριότητες για τουλάχιστον μερικές ημέρες τον μήνα, ενώ το 16% είχε τέτοια προβλήματα τουλάχιστον μερικές ημέρες κάθε εβδομάδα (82).

Η υπνηλία είναι μία υποκειμενική αιτίαση που δύσκολα αντικειμενοποιείται. Σε μία προσπάθεια ακριβέστερης αξιολόγησης της υπνηλίας, έχουν χρησιμοποιηθεί εξετάσεις που βασίζονται σε ηλεκτροεγκεφαλογραφικά δεδομένα και με τις οποίες εκτιμώνται «φυσιολογικοί» δείκτες υπνηλίας (πίνακας 18)(83). Μία άλλη προσπάθεια αντικειμενοποίησης είναι η βαθμολόγηση της υποκειμενικής υπνηλίας με την κλίμακα υπνηλίας Epworth (ESS), που αξιολογεί όχι τις αιτιάσεις αλλά την συμπεριφορά του ασθενούς: εκτιμάται κατά πόσο ο ασθενής έχει πιθανότητα να αποκοιμηθεί έστω και για λίγα λεπτά σε κάποιες καθημερινές καταστάσεις που ευνοούν τον ύπνο στην διάρκεια της ημέρας(83). Ένα ESS score > 10 θεωρείται ως κριτήριο παθολογικής υπνηλίας (84,85). Μεταφρασμένη στα Ελληνικά εκδοχή της κλίμακας ESS έχει αξιολογηθεί σε ελληνικό πληθυσμό και έχει δείχθει η καλή λειτουργία της, παρά την ύπαρξη πολιτισμικών διαφορών σε σχέση με τις Αγγλοσαξωνικές χώρες(86). Γενικά στις διαταραχές αναπνοής στον ύπνο η υποκειμενική υπνηλία (όπως εκτιμάται με την ESS) επηρεάζεται περισσότερο από την «φυσιολογική» υπνηλία (83)

- Multiple Sleep Latency Test (MSLT): καταγράφεται η ευκολία με την οποία κοιμάται ο ασθενής στην διάρκεια 5 ευκαιριών για ύπνο, κάθε μία από τις οποίες διαρκεί 20 λεπτά.
- Maintenance of Wakefulness Test (MWT): ο εξεταζόμενος προσπαθεί να μείνει ξύπνιος σε συνθήκες που ευνοούν τον ύπνο.

Πίνακας 18. Δοκιμασίες αντικειμενικής αξιολόγησης της «φυσιολογικής» υπνηλίας.

Η ημερήσια υπνηλία είναι το βασικό σύμπτωμα του ΣΑΑΥ και ο κύριος υπεύθυνος για τις επιπτώσεις του συνδρόμου στην ποιότητα ζωής. Ωστόσο, η υπνηλία δεν αποτελεί ούτε ευαίσθητο ούτε ειδικό δείκτη παρουσίας ΔΑΥ. Στο υλικό της Sleep Heart Health Study, μόλις το 46% των ατόμων με $AHI \geq 15$ ανέφερε ημερήσια υπνηλία ή είχε $ESS > 10$ (87). Σε μεγάλη επιδημιολογική μελέτη για τον επιπολασμό των διαταραχών αναπνοής στον ύπνο στον γενικό πληθυσμό, διαπιστώνεται ότι υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας ήταν παρούσα στο 21% των ανδρών και στο 26% των γυναικών με $AHI \geq 5$, αλλά και στο 12% των ανδρών και στο 28% των γυναικών με $AHI < 5$ (35). Στον πίνακα 19 παρατίθενται νοσήματα ή καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας. Άς σημειωθεί ότι και η απλή παχυσαρκία μπορεί να κάνει ημερήσια υπνηλία χωρίς διαταραχές αναπνοής στον ύπνο (88).

- Σύνδρομο ανεπαρκούς διάρκειας ύπνου
- Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο
- Σύνδρομο «ανήσυχων» ποδιών (RLS)
- Σύνδρομο χρόνιου πόνου
- Ναρκοληψία
- Ιδιοπαθής υπερυπνία
- Περιοδική υπερυπνία
- Ακανόνιστο πρόγραμμα ύπνου-αφύπνισης (διαταραχή λόγω εργασίας σε βάρδιες, σύνδρομο καθυστερημένης ή προωθημένης φάσης ύπνου, σύνδρομο jet lag)
- Διαταραχές συναισθήματος (κατάθλιψη)
- Αντίδραση σε καταστάσεις στρες
- Εξάρτηση από ουσίες / κατάχρηση ουσιών
- Φάρμακα
- Καρδιοαναπνευστικά νοσήματα
- Νευρολογικά αίτια: μετατραυματική υπερυπνία, εγκεφαλικοί όγκοι, έμφρακτα, κατά πλάκας σκλήρυνση, εγκεφαλοπάθειες
- Υπερυπνία σχετιζόμενη με την περίοδο (στην αρχή κάθε έμμηνης ρύσης)

Πίνακας 19. Αίτια υποκειμενικής υπνηλίας στην διάρκεια της ημέρας (89,90)

Πρέπει να σημειωθεί ότι επί ΣΑΑΥ, η σχέση ανάμεσα σε ΑΗΙ και μέτρα υποκειμενικής και αντικειμενικής υπνηλίας είναι ασθενής έως μέτρια ($r=0,3-0,5$)(83). Μέτρια συσχέτιση διαπιστώνεται και με άλλους πλην του ΑΗΙ δείκτες της μελέτης ύπνου (91-93). Φαίνεται ότι σημαντικές ατομικές διαφοροποιήσεις έχουν ως αποτέλεσμα ορισμένα άτομα να ανταπεξέρχονται θαυμάσια σε ένα βαθμό κατακερματισμού της αρχιτεκτονικής του ύπνου που σε άλλους μπορεί να προκαλεί βαρειά υπνηλία(94).

Επιπλέον, η παρουσία υπνηλίας σε άτομα με ΔΑΥ συχνά έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία. Έτσι, στο υλικό της Sleep Heart Health Study, η παρουσία αναπνευστικών νοσημάτων, ο περιορισμός της ολικής διάρκειας ύπνου (TST), η απνία, το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS), έφεραν μέρος της ευθύνης για την υπνηλία σε άτομα με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο(87).

Σε άλλες πάλι περιπτώσεις, ο ασθενής έχει τόσο πολύ συνηθίσει σε επίμονη και χρόνια υπνηλία, που δεν έχει σημεία αναφοράς και δεν καταφέρνει να αναγνωρίσει την κατάστασή του ως παθολογική. Εξάλλου, η σημασία που έχει για ένα άτομο μικρός βαθμός υπνηλίας ή μειωμένης διανοητικής διαύγειας, σχετίζεται και με το είδος της απασχόλησης, τις απαιτήσεις διανοητικής απόδοσης καθώς και την ικανότητα αυτοπαρατήρησης του ασθενούς. Άλλοτε πάλι, ο ασθενής μπορεί να έχει εργασία που απαιτεί ιδιαίτερη εγρήγορση και έτσι να καλύπτεται ως ένα σημείο η υπνηλία του (83,89).

Αν και η υπνηλία είναι ένας από τους βασικότερους λόγους που οδηγεί τον ασθενή με ΣΑΑΥ στον γιατρό, μερικοί ασθενείς με ΣΑΑΥ μπορεί να παραπονούνται και για απνία (κυρίως αδυναμία διατήρησης ύπνου), που οφείλεται σε αφυπνίσεις που προκαλούν οι άπνοιες (95,96). Επίσης απνία μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με αναπνοή Cheyne –Stokes (89)

Κόπωση, διαταραχές μνήμης, διαταραχές προσωπικότητας, πρωινοί πονοκέφαλοι, αυτοματική συμπεριφορά, κατάθλιψη, είναι συμπτώματα που μπορεί επίσης να συνοδεύουν ΣΑΑΥ, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν την διαγνωστική αξία τους (89).

Το ροχαλητό είναι πολύ συνηθισμένο σύμπτωμα σε ΔΑΥ, αλλά στερείται ειδικότητας.(89).

Πιο ασυνήθιστα αλλά περισσότερο ειδικά συμπτώματα είναι πνιγμονή (choking) και η θορυβώδης και απότομη προσπάθεια εισπνοής με ανοιχτό το στόμα (gasping) στον ύπνο καθώς και οι διαπιστωμένες από παρευρισκόμενους άπνοιες (89). Σπάνια,

περιγράφεται δραματική αφύπνιση με τον ασθενή να αδυνατεί και μετά την αφύπνιση να αναπνεύσει λόγω επιμένουσας απόφραξης. Ασθενείς με αναπνοή Cheyne –Stokes μπορούν στο peak της υπέρπνoιας να έχουν αφύπνιση και αίσθηση δύσπνοιας (89)

Στην εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας παρουσίας διαταραχών αναπνοής στον ύπνο μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ευρήματα από την αντικειμενική εξέταση καθώς και ανθρωπομετρικά δεδομένα. Καλό δείκτη αποτελεί η περιφέρεια του τραχήλου, που μετράται στο επίπεδο της κρικοειδούς μεμβράνης (89). Επιπλέον σε ασθενείς με ΣΑΑΥ μπορούν να υπάρχουν ευρήματα από τον οπίσθιο στοματοφάρυγγα (89): α) στενός και μικρός στοματοφάρυγγας, β) σταφυλή ογκώδης, μακριά, που ακουμπά στην βάση της γλώσσας κατά την ομιλία, γ) αμυγδαλές που περιορίζουν το άνοιγμα του φάρυγγα. Ωστόσο αυτά τα ευρήματα δεν βοηθούν ιδιαίτερα στην κλινική διάγνωση ΣΑΑΥ. Όταν ελέγχεται ο ανώτερος αεραγωγός με τον εξεταζόμενο ξύπνιο και σε ύπτια θέση, μόνο η μείωση του εύρους του στοματοφάρυγγα (οριζόμενη ως κατάληψη $> 25\%$ του φάρυγγικού χώρου από περιαμυγδαλικούς ιστούς, εξαιρούμενων των αμυγδαλών) παραμένει – αποκλειστικά για τους άνδρες- ως παράγων κινδύνου για ΣΑΑΥ ανεξάρτητα από σωματικό βάρος και περιφέρεια τραχήλου (97). Η εκτίμηση των ανατομικών δομών της κεφαλής και του τραχήλου με κεφαλομετρία, CT ή MRI δεν έχει μελετηθεί στον γενικό πληθυσμό και δεν φαίνεται να έχει προς το παρόν θέση στην αξιολόγηση της κλινικής πιθανότητας ΣΑΑΥ(89).

Στον πίνακα 20 παρατίθεται η σχέση [εκφρασμένη ως likelihood ratio (LR)] των κλινικών χαρακτηριστικών ΣΑΑΥ με την πιθανότητα παρουσίας νόσου. Γενικά ικανοποιητικό θεωρείται ένα διαγνωστικό εύρημα όταν η LR είναι μικρότερη από 0,2 ή μεγαλύτερη από 10. Όπως φαίνεται από τον πίνακα, η διαγνωστική αξία όλων των παραπάνω χαρακτηριστικών είναι περιορισμένη (89). Συγκριτικά η κλινική εντύπωση ενός έμπειρου γιατρού για την ύπαρξη ΣΑΑΥ έχει ευαισθησία και ειδικότητα περί το 60% ενώ η LR της κλινικής εντύπωσης στον γενικό πληθυσμό, ποικίλει ανάλογα με τον βαθμό πιθανότητας της παρουσίας νόσου από 0,5 έως 3,7 (89).

Σε μία προσπάθεια ποσοτικοποίησης της πιθανότητας ΣΑΑΥ έχει προταθεί ο δείκτης της διορθωμένης περιφέρειας τραχήλου (adjusted neck circumference) (98), η οποία υπολογίζεται όταν στην περιφέρεια λαιμού προστεθούν:

- Για υπέρταση: 4 cm
- Για συχνό ροχαλητό: 3 cm

- Για πνιγμονή (choking) ή θορυβώδη και απότομη προσπάθεια εισπνοής με ανοιχτό το στόμα (gasping) στον ύπνο τις περισσότερες νύχτες: 3 cm

Όταν η διορθωμένη περιφέρεια τραχήλου είναι < 43 cm, θεωρείται ότι υφίσταται χαμηλή πιθανότητα ΣΑΑΥ, σε περιφέρεια 43-48 cm ο κίνδυνος θεωρείται μέτριος (αυξημένος κατά 4-8 φορές), ενώ σε περιφέρεια > 48 cm ο κίνδυνος γίνεται πολύ υψηλός (αυξημένος κατά 20 φορές). Ωστόσο, το score αυτό βασίζεται σε ασθενείς που παραπέμπονται σε εργαστήριο ύπνου και δεν έχει αξιολογηθεί σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης καθώς και σε μη Καυκάσιους (89).

Συμπερασματικά, στον γενικό πληθυσμό, θεωρείται ότι υφίσταται υψηλή πιθανότητα ΣΑΑΥ σε άτομα που έχουν τουλάχιστον 2 από τα κάτωθι (98):

- Ροχαλητό
- Υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας.
- Παχυσαρκία ή υπέρταση

ΣΑΑΥ μπορεί επίσης να αναζητηθεί ενίοτε και σε μερικές περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης ή υπερκαπνίας που δεν εξηγούνται με κανένα άλλο τρόπο. Ήπια πνευμονική υπέρταση μπορεί σπάνια να βρεθεί και σε κατά τα άλλα υγιή άτομα με ΣΑΑΥ. Στα άτομα αυτά η θεραπεία με CPAP μπορεί να επιφέρει βελτίωση της μέσης πίεσης πνευμονικής (99). Επίσης σε ασθενείς χωρίς βαρεία ΧΑΠ η παρουσία ΣΑΑΥ μπορεί μερικές φορές να συμβάλλει στην εμφάνιση υπερκαπνίας στην διάρκεια της ημέρας, που αναστρέφεται με CPAP (89). Αξίζει τέλος να αναφερθεί ότι με βάση αναδρομική ανάλυση στοιχείων από το δίκτυο ANTADIR στην Γαλλία, μπορεί ενίοτε να παρατηρηθεί υπερκαπνία και σε άτομα με ΣΑΑΥ και φυσιολογική σπιρομέτρηση. Το εύρημα είναι πίο συνηθισμένο σε παχύσαρκους ασθενείς, χωρίς όμως να είναι αδύνατο και σε απουσία παχυσαρκίας (100). Πολυκυτταραιμία σε ασθενή με αμιγές ΣΑΑΥ είναι ιδιαίτερα ασυνήθιστη και δεν δικαιολογεί διερεύνηση για ΔΑΥ (89)

Σε κάθε περίπτωση, η διάγνωση θα τεκμηριωθεί με πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου. Η έλλειψη ανταπόκρισης των συμπτωμάτων στην CPAP παρά την διόρθωση των αναπνευστικών συμβαμάτων, επιβάλλει διαγνωστική επανεκτίμηση. (89)

Σύμπτωμα / φυσικό χαρακτηριστικό	Βαθμός	LR
Συχνότητα ροχαλητού	≥ 3 νύχτες την εβδομάδα	1,4
Ένταση ροχαλητού	• εξαιρετικά έντονο • πιο έντονο από την ομιλία • έντονο όσο και η ομιλία • ελαφρά εντονότερο από βαρεία αναπνοή	3,6 1,3 0,5 0,3
Διαπιστωμένη από σύντροφο πνιγμονή (choking) ή θορυβώδης και απότομη προσπάθεια εισπνοής με ανοιχτό το στόμα (gasping) στον ύπνο	≥ 3 νύχτες την εβδομάδα	1,9
Άπνοια διαπιστωμένη από σύντροφο		1,5
Νυκτουρία		1,5
Ημερήσια υπνηλία	Ναί Όχι	1,4 0,8
Αύξηση βάρους > 5 κιλά τα τελευταία 2 χρόνια		1,4
Ανικανότητα		3,2
Ευρήματα από φάρυγγα		1,4
Υπέρταση	(επίσης αντιυπερτασική αγωγή, υπέρταση στο παρελθόν)	2,4
BMI > 30		2,3
Περιφέρεια μέσης > 110 cm		3,2
Λόγος μέσης/γοφών > 1		2,8
Περιφέρεια τραχήλου	< 38 cm 38-44 cm > 44 cm	0,5 1,1 4,1

Πίνακας 20. Τα κλινικά χαρακτηριστικά ΣΑΑΥ και η σχέση τους με την πιθανότητα παρουσίας νόσου (89)

Z. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ - ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Η νόσος της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι πρωτίστως διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος, που μπορεί να εκφράζεται με υπνηλία, κόπωση, δυσκολία συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα(91). Ασθενείς με βαρύ

ΣΑΑΥ εμφανίζουν προβλήματα στην προσοχή, στην συγκέντρωση και στην ικανότητα σχεδιασμού, ενώ επηρεάζεται η εγρήγορση και οι λεπτές εκτελεστικές ικανότητες. Η επίδραση στην μνήμη είναι ίσως λιγότερο σημαντική. Η γενική ευφύια και οι λεκτικές δεξιότητες δεν επηρεάζονται επί ΣΑΑΥ (83,101).

Οι συνέπειες του ΣΑΑΥ στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι απότοκες της υποξαιμίας και των διαταραχών αρχιτεκτονικής του ύπνου. Ο κατακερματισμός του ύπνου προκαλεί υποκειμενική και αντικειμενική υπνηλία, επηρεάζει την ψυχοκινητική απόδοση, την διάθεση και τις διανοητικές λειτουργίες. Η ίδια η υπνηλία συμβάλλει στην εμφάνιση προβλημάτων προσοχής και μνήμης. Όσο συχνότερες είναι οι αφυπνίσεις, τόσο μεγαλύτερες οι συνέπειες, ενώ με βάση ορισμένα στοιχεία υποστηρίζεται ότι για να ξεκουράζει ο ύπνος πρέπει τα διάφορα τμήματα αδιάλλειπτου ύπνου να έχουν διάρκεια τουλάχιστον 10 λεπτών το καθένα (24,101). Η υποξαιμία μπορεί να είναι υπεύθυνη για εμφάνιση ελλειμμάτων μνήμης, μειωμένη νοητική ευελιξία, μειωμένη ψυχοκινητική ταχύτητα, ελλείμματα σε εκτελεστικές λειτουργίες και έκπτωση προσοχής και συγκέντρωσης. (101). Αν και πολλά από τα παραπάνω προβλήματα ομαλοποιούνται μετά από 6 μήνες αγωγής με CPAP, οι εκτελεστικές λειτουργίες δεν φαίνεται να βελτιώνονται (102).

Σε βαρύ ΣΑΑΥ έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι μπορεί να υπάρχει και ανοξική εγκεφαλική βλάβη (101). Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι αποκορεσμού/επανοξυγόνωσης μπορούν να προκαλέσουν βλάβη σε νευρώνες του ιππόκαμπου (με πιθανή συνέπεια μαθησιακά προβλήματα) καθώς και σε νευρώνες που σχετίζονται με την εγρήγορση, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για την παραμονή υπολειμματικής υπνηλίας σε μερικούς ασθενείς με ΣΑΑΥ, παρά την επαρκή αγωγή με CPAP (6,101). Αναφέρονται επίσης μεταβολές στην συγκέντρωση μεταβολιτών στην λευκή ουσία του μετωπιαίου λοβού, που σχετίζονταν με τον ΑΗΙ (103). Πάντως, η παρατήρηση ότι το ΣΑΑΥ μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη απώλεια φαιάς ουσίας στην MRI(104) δεν φαίνεται να επιβεβαιώνεται σε νεότερη μελέτη, με αυστηρότερη μεθοδολογία, καλύτερα τεχνικά μέσα και χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου (105)

Περίπου τα 2/3 των ασθενών με ΣΑΑΥ αναφέρουν μειωμένη αποδοτικότητα στην εργασία και δυσκολία στην επιτέλεση καινούργιων καθηκόντων. Αναφέρουν επίσης μείωση του διαθέσιμου χρόνου για ψυχαγωγικές δραστηριότητες και χόμπι, καθώς και αυξημένη δυσχέρεια στις διαπροσωπικές σχέσεις. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί μεγαλύτερη δυσκολία στις καθημερινές δραστηριότητες (καθαριότητα, ψώνια),

περιορισμός ρόλου στο σπίτι και στην δουλειά, μειωμένη ενεργητικότητα και εντονότερη αντίληψη του σωματικού πόνου. Υπάρχει επίσης υψηλός επιπολασμός ήπιας ψυχιατρικής νοσηρότητας (89). Η υπνηλία και οι διανοητικές διαταραχές, οδηγούν σε αύξηση κατά 2,5 φορές του κινδύνου τροχαίων ατυχημάτων (106). Στην εκτίμηση των συνεπειών του ΣΑΑΥ πρέπει να περιληφθεί και ο πολύ υψηλός επιπολασμός στητικής δυσλειτουργίας (στο 30-68%), που έχει πολυπαραγοντική βάση (89).

Η επίδραση του ΣΑΑΥ στην ποιότητα ζωής και την λειτουργικότητα των ασθενών με ΣΑΑΥ, αποτυπώνεται και σε τυποποιημένα ερωτηματολόγια. Το Nottingham Health Profile (NHP) έδειχνε έτσι σε ασθενείς με ΣΑΑΥ σημαντική επιδείνωση σε όλες τις διαστάσεις του ερωτηματολογίου (ενέργεια, πόνο, ποιότητα ύπνου, κοινωνική απομόνωση, φυσική κινητικότητα) εκτός από την συναισθηματική λειτουργία (83). Το SF-36 δείχνει σημαντική επίδραση στην συνολική ποιότητα ζωής σε βαρεία νόσο, ενώ σε ηπιότερη νόσο επηρεάζεται κυρίως η ζωτικότητα (λόγω της υπνηλίας). Η παρουσία υποκειμενικής συμπτωματολογίας σχετίζεται με την διαταραγμένη ποιότητα ζωής του ασθενούς με ΣΑΑΥ(83,107)

Με την θεραπεία του ΣΑΑΥ, πέρα από την υποχώρηση των συμπτωμάτων υπάρχει σημαντική βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους της ποιότητας ζωής, και ιδίως στην ενέργεια, ζωτικότητα και κοινωνική λειτουργία(83)

Η. ΟΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ

Σήμερα είναι πλέον αναμφισβήτητο ότι οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα στον γενικό πληθυσμό. Μεγάλη συγχρονική (cross-sectional) μελέτη επί 6424 ατόμων άνω των 40 ετών, διαπιστώνει ότι ακόμα και ήπια / μέσης βαρύτητας ΔΑΥ, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η σχέση παρέμενε όταν λαμβανόταν υπόψιν η συνύπαρξη γνωστών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (19).

Έχει επίσης καταδειχθεί σχέση ΣΑΑΥ με αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Οι Marin J et al, υπέβαλαν σε πολύχρονη προοπτική παρακολούθηση (μέση διάρκεια 10 έτη), μεγάλη ομάδα ανδρών με υποψία ΣΑΑΥ (οι γυναίκες αποκλείστηκαν από την μελέτη για να αποφευχθεί η συγχυτική επίδραση του φύλου). Διαπιστώθηκε ότι η παρουσία αποφρακτικών συμβαμάτων με AHI > 30/ώρα ή συμπτωματικού ΣΑΑΥ αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση μελλοντικής καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Η εφαρμογή θεραπείας με CPAP σε αυτούς τους ασθενείς, συνοδευόταν από άρση της επιπλέον καρδιαγγειακής επιβάρυνσης (108).

Ενώ οι καρδιαγγειακές επιπτώσεις των σοβαρών ή συμπτωματικών διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο είναι γενικά αποδεκτές, η σημασία των ασυμπτωματικών διαταραχών δεν είναι προς το παρόν ξεκαθαρισμένη. Στην μελέτη των Marin J, et al πάντως, σε άτομα με ΣΑΑΥ ήπιας / μέτριας βαρύτητας χωρίς συμπτωματολογία, η απουσία θεραπευτικής αντιμετώπισης δεν φαινόταν να έχει συνέπειες όσον αφορά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα

Στην συνέχεια, θα συζητήσουμε λεπτομερέστερα για την σχέση των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο με τις διάφορες συνιστώσες της καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

ΣΑΑΥ και υπέρταση

Η συνύπαρξη υπέρτασης και αποφρακτικών συμβαμάτων στον ύπνο και υπέρτασης είναι πολύ συνηθισμένη. Αφενός το 40% των ασθενών με ΣΑΑΥ έχει υπέρταση (109,110) και αφετέρου το 38% των ατόμων με υπέρταση (αλλά μόλις 4% των

νορμοτασικών) εμφανίζει $AHI \geq 5$ (111). Επιπλέον, το ΣΑΑΥ σχετίζεται με απουσία νυχτερινής πτώσης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)(112). Σε αρκετές περιπτώσεις υπέρτασης ανθεκτικής στην φαρμακευτική αγωγή, φαίνεται ότι υποκρύπτονται διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, που η αντιμετώπισή τους μπορεί να συμβάλλει στην ρύθμιση της υπέρτασης (113).

Επιδημιολογικές μελέτες διαπιστώνουν σημαντική σχέση μεταξύ αυξημένου AHI και υπέρτασης αλλά και προοδευτική αύξηση της πιθανότητας υπέρτασης με το πέρασμα από την μία κατηγορία βαρύτητας ΣΑΑΥ σε άλλη (27,35,114, 115). Η σχέση ΣΑΑΥ και υπέρτασης φαίνεται ότι είναι πιο ισχυρή σε νεότερα και λιγότερο παχύσαρκα άτομα (27,115). Ωστόσο οι μελέτες αυτές από την φύση τους δεν επιτρέπουν απάντηση στο ερώτημα αν η ΣΑΑΥ ευθύνεται για την εμφάνιση υπέρτασης.

Πειστική απάντηση στο ερώτημα αυτό έδειξε η προοπτική παρακολούθηση των ατόμων που συμμετείχαν στην Wisconsin Sleep Cohort: διαπιστώθηκε ότι παρουσία διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο σχετιζόταν με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης στα επόμενα 4 χρόνια, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου και μάλιστα σε δόσοεξαρτώμενη σχέση με τον AHI . Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης για $AHI < 5$, $5-15$, και > 15 ήταν αντιστοίχως 1,42, 2,03 και 2,89 (116)

Επιπλέον, από το 2000 και μετά, μία σειρά από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες διερεύνησαν την σχέση ανάμεσα στην θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ και την αρτηριακή πίεση. Οι περισσότεροι μελετητές διαπιστώνουν μείωση της ΑΠ με εφαρμογή CPAP (110, 117-119), αν και δεν λείπουν και αρνητικές μελέτες (120,121). Συνολικά πάντως, φαίνεται ότι σε ασθενείς με βαρύ ΣΑΑΥ και ημερήσια υπνηλία, η αποτελεσματική αντιμετώπιση των αποφρακτικών απνοιών οδηγεί σε σημαντική μείωση της ΑΠ. Το όφελος είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς που έπαιρναν ήδη αντιυπερτασικά κατά την είσοδό τους στην μελέτη(122).

Αξίζει ωστόσο να παρατηρηθεί ότι ενώ οι μελέτες κοόρτης και οι μελέτες ασθενών – μαρτύρων (case-control) δείχνουν σημαντική σχέση ήπιου ΣΑΑΥ με αυξημένη ΑΠ στον γενικό πληθυσμό, από μελέτες παρέμβασης δεν φαίνεται να προκύπτει όφελος για την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από την θεραπεία ατόμων με σχετικά χαμηλό AHI είτε με ελάχιστα συμπτώματα υπνηλίας (120,123,124), αν και χρειάζονται περισσότερα στοιχεία για αυτή την υποομάδα ασθενών(122). Παραμένει επίσης ανοικτό το ερώτημα κατά πόσο η θεραπεία αποφρακτικών συμβαμάτων που δεν συνοδεύονται από υπνηλία μπορεί να περιορίσει γενικότερα την καρδιαγγειακή νοσηρότητα στον γενικό πληθυσμό (125).

ΣΑΑΥ και καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από υψηλό επιπολασμό ΔΑΥ: 11-38% των ασθενών με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια έχουν ΣΑΑΥ και 33-42% εμφανίζουν στον ύπνο αναπνοή Cheyne-Stokes (126-128). Ο επιπολασμός ΔΑΥ είναι αρκετά υψηλός και σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία (129).

Ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία που εμφανίζουν αποφρακτικές άπνοιες, είναι βαρύτεροι ροχαλίζουν περισσότερο και έχουν υψηλότερη ΑΠ από ότι ασθενείς που εμφανίζουν κεντρικές άπνοιες. Αντίθετα, η πιθανότητα κεντρικών απνοιών είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υποκαπνία στην διάρκεια της ημέρας, κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακές αρρυθμίες, χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης και βαρύτερη συμπτωματολογία (NYHA III-IV) (130).

Η αναπνοή Cheyne-Stokes οφείλεται σε αστάθεια του μεταβολικού ελέγχου της αναπνοής και η παθογένειά της έχει αναλυθεί σε προηγούμενη ενότητα. Η αστάθεια του κεντρικού ελέγχου της αναπνοής μπορεί επίσης να ευνοήσει την εμφάνιση αποφρακτικών συμβαμάτων σε ασθενείς με προδιάθεση σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (πχ πίο παχύσαρκα άτομα) (130,131). Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι επίσης πιθανό να συμβάλλει στην εμφάνιση αποφρακτικών συμβαμάτων μέσω κατακράτισης υγρών και πρόκλησης οιδήματος του ανώτερου αεραγωγού (132).

Γενικά θεωρείται ότι οι κεντρικές άπνοιες και η περιοδική αναπνοή μειώνουν την επιβίωση σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (130). Στον πίνακα 21 παρατίθενται μηχανισμοί που μπορούν να προκαλέσουν καρδιαγγειακή επιβάρυνση. Οι μηχανισμοί αυτοί θα συζητηθούν εκτενέστερα σε επόμενη παράγραφο. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε ορισμένους από αυτούς τους μηχανισμούς. Για παράδειγμα, αύξηση προφορτίου και μεταφορτίου λόγω των έντονα αρνητικών ενδοθωρακικών πιέσεων που παρατηρούνται στην διάρκεια αποφρακτικής άπνοιας, επιβαρύνει ιδιαίτερα την ανεπαρκή καρδιά. Η άρση των αποφρακτικών συμβαμάτων βελτιώνει την συστολική λειτουργία με ασθενείς με ΣΑΑΥ και καρδιακή ανεπάρκεια (133,134), ακόμα και σε ασθενείς με σχετικά ήπιο σύνδρομο (134). Δεν είναι γνωστό αν η εφαρμογή CPAP σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με αποφρακτικά συμβάματα και καρδιακή ανεπάρκεια έχει ανάλογα αποτελέσματα.

Αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις, αν και συνήθως λιγότερο εκεσημασμένες, μπορούν να παρατηρηθούν και σε κεντρικές άπνοιες στην φάση του υπεραερισμού και μπορούν επίσης να επιδεινώσουν την καρδιακή λειτουργία. Η συχνά μειωμένη ενδοτικότητα πνευμόνων ή και θωρακικού τοιχώματος, συμβάλλει στην αύξηση της αναπνευστικής προσπάθειας σε αυτά τα άτομα (130,135). Η εφαρμογή CPAP σε ασθενείς με αναπνοή Cheyne-Stokes, πέρα από την σημαντική μείωση του ΑΗΙ και των μικροαφυπνίσεων επιφέρει σημαντική αύξηση στο κλάσμα εξώθησης και μείωση της νορεπινεφρίνης πλάσματος και ούρων (136,137). Ωστόσο στην μεγάλη πολυκεντρική μελέτη CANPAP, η όποια φυσιολογική βελτίωση από την εφαρμογή CPAP δεν συνοδεύονταν από μεταβολές στην ανάγκη νοσοκομειακής νοσηλείας, στην ποιότητα ζωής ή στην επιβίωση (138). Τίθεται έτσι το ερώτημα κατά πόσο εξελίξεις στην θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας (πχ η ευρεία χρήση β-αναστολέων) έχουν αμβλύνει τους μηχανισμούς μέσω των οποίων η αναπνοή Cheyne-Stokes επιδείωνε την πρόγνωση σε καρδιακή ανεπάρκεια (139).

ΣΑΑΥ και αρρυθμίες

Στην διάρκεια του ύπνου μπορούν να παρατηρηθούν βαρεία φλεβοκομβική βραδυκαρδία καθώς και κολποκοιλιακός αποκλεισμός ακόμα και σε κατά τα άλλα ασυμπτωματικά άτομα με αποφρακτικά συμβάματα. Τα φαινόμενα αυτά οφείλονται σε μεσολαβούμενη από χημειουποδοχείς αντανακλαστική αύξηση του παρασυμπαθητικού τόνου, και σχετίζονται με την βαρύτητα του ΣΑΑΥ. Παρατηρούνται στα πλαίσια του «καταδυτικού» αντανακλαστικού (diving reflex), που χαρακτηρίζεται από αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα στα περιφερικά αγγεία και αυξημένη χολινεργική δραστηριότητα στην καρδιά. Χαρακτηριστικό είναι ότι αυτές οι διαταραχές αναστρέφονται με CPAP. Υποστηρίζεται ότι όλοι οι ασθενείς με ασυμπτωματικές νυχτερινές βραδυαρρυθμίες είναι φρόνιμο να κάνουν μελέτη ύπνου, καθώς η αντιμετώπιση υποκείμενου ΣΑΑΥ μπορεί να κάνει περιττή την τοποθέτηση βηματοδότη (140)

Έχει επίσης δειχθεί ότι στον γενικό πληθυσμό το βαρύ ΣΑΑΥ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ταχυαρρυθμιών (κολπική μαρμαρυγή, μη επιμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακές εκτακτοσυστολές), ανεξάρτητο από ηλικία, φύλο, βάρος, παρουσία στεφανιαίας νόσου (141). Η συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής με

ΔΑΥ είναι καλά τεκμηριωμένη (142), ενώ η παρουσία αποφρακτικών συμβαμάτων φαίνεται ότι ευνοεί την υποτροπή της μετά από καρδιομετατροπή (143).

Σε άτομα με υποκείμενα καρδιολογικά νοσήματα έχει διαπιστωθεί ότι το ΣΑΑΥ συχνά πυροδοτεί κοιλιακές αρρυθμίες (140). Έχει ακόμαδειχθεί ότι σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υψηλή συχνότητα κοιλιακών εκτακτοσυστολών στον ύπνο, η θεραπεία συνυπάρχουσας ΣΑΑΥ με CPAP περιορίζει πολύ τις νυχτερινές κοιλιακές έκτακτες (144).

Σε κατά τα άλλα υγιείς ασθενείς με ΣΑΑΥ, η κλινική σημασία των ταχυαρρυθμιών στον ύπνο παραμένει αδιευκρίνιστη. Ωστόσο, ενδιαφέρον έχει η παρατήρηση ότι σε άτομα με ΣΑΑΥ παρατηρείται αύξηση αιφνίδιων θανάτων ανάμεσα στα μεσάνυχτα και τις 6 το πρωί, ενώ αντίθετα σε άτομα χωρίς ΣΑΑΥ, η μεγαλύτερη συχνότητα αιφνίδιων θανάτων παρατηρείται πύ αργά το πρωί, μετά τον ύπνο. Η προφανέστερη εξήγηση είναι ότι το ΣΑΑΥ μπορεί να πυροδοτήσει μοιραίες νυχτερινές κοιλιακές αρρυθμίες(145). Παραμένει ασαφές αν η προυπόθεση για κάτι τέτοιο είναι η παρουσία έστω και σιωπηλής καρδιακής νόσου.

ΣΑΑΥ και στεφανιαία νόσος

Στην συγχρονική ('cross-sectional') μελέτη Sleep Heart Health Study η παρουσία αποφρακτικών συμβαμάτων αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για παρουσία στεφανιαίας νόσου (19). Έχει επίσηςδειχθεί ότι μη αντιμετωπιζόμενη ΣΑΑΥ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένης καρδιαγγειακής θνητότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (146,147). Δεν έχει μελετηθεί προοπτικά κατά πόσο η παρουσία ΔΑΥ μπορεί να συμβάλλει στην μελλοντική εγκατάσταση στεφανιαίας νόσου, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου.

Πάντως οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην εγκατάσταση στεφανιαίας νόσου είτε έμμεσα, μέσω της επίδρασής τους στην αρτηριακή πίεση και στην επιδείνωση του μεταβολικού προφίλ, είτε - όπως θα συζητηθεί παρακάτω - με άμεση προαγωγή της αθηρογένεσης, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου(140).

Επιπλέον, ο αποκορεσμός που συνοδεύει τις άπνοιες μπορεί να προδιαθέσει σε μυοκαρδιακή ισχαιμία. Η υποκαπνία που είναι δυνατό να συνοδεύει τον υπεραερισμό που ακολουθεί απνοϊκό επεισόδιο, μπορεί να επιδεινώσει επίσης την μυοκαρδιακή

οξυγόνωση, μέσω αγγειόσπασμου και μετατόπισης της καμπύλης κορεσμού της αιμοσφαιρίνης προς τα αριστερά (130). Δεν εκπλήσει έτσι το γεγονός ότι σε ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο, βαρύ ΣΑΑΥ μπορεί να πυροδοτήσει οξεία νυχτερινή καρδιακή ισχαιμία με κατάσπαση του ST (ιδίως στον REM ύπνο) (148-150). Κατάσπαση ST στην διάρκεια του ύπνου έχει επίσης παρατηρηθεί σε απουσία κλινικά σημαντικής στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ (107,108). Θεραπεία με CPAP μπορεί να ελέγξει τέτοια νυχτερινά ισχαιμικά επεισόδια (148,151,152).

ΣΑΑΥ και εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια

Από υλικό της Wiskonsin Sleep Cohort Study προκύπτει πέραν αμφιβολίας ότι σε άτομα 30-60 ετών, $AHI > 20$ /ώρα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα παρουσίας εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου. Στο ίδιο υλικό, σε προοπτική παρακολούθηση για τα επόμενα 4 χρόνια, άτομα με $AHI > 20$ /ώρα είχαν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού (άν και σε αυτή την περίπτωση η στατιστική σημαντικότητα εξαφανιζόταν όταν λαμβάνονταν υπόψιν και άλλοι παράγοντες κινδύνου) (153). Επιπλέον, σε άτομα άνω των 50 ετών χωρίς έμφραγμα ή εγκεφαλικό, που είχαν παραπεμφθεί σε εργαστήριο ύπνου, προοπτική παρακολούθηση έδειξε ότι η παρουσία ΣΑΑΥ ήταν ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για εμφάνιση εγκεφαλικού ή θανάτου στα επόμενα χρόνια, παρά το γεγονός ότι το 58% των ασθενών με ΣΑΑΥ ελάμβανε επαρκή αγωγή με CPAP(154).

Οι μηχανισμοί που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια είναι πολυπαραγοντικοί: αυξημένη ενδοκράνια πίεση, μείωση στην εγκεφαλική αιματική ροή, διαταραγμένη εγκεφαλική αυτορρύθμιση, διαταραγμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, αυξημένη αθηρογένεση, αυξημένη θρομβογένεση, υπέρταση. Ο ταυτόχρονος αποκορεσμός ευνοεί επίσης τα ισχαιμικά επεισόδια(140,155).

Θ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΔΑΥ

Μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί για την αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε ασθενείς με ΣΑΑΥ παρατίθενται στον πίνακα 21 (140,156,157) και θα συζητηθούν αναλυτικότερα στην συνέχεια.

- Αύξηση του συμπαθητικού τόνου
- Υπέρταση
- Μηχανικές συνέπειες στην καρδιά και τα μεγάλα αγγεία (αύξηση προφορτίου και μεταφορτίου)
- Αύξηση οξειδωτικού στρες
- Φλεγμονή
- Υπερπηκτικότητα
- Αθηροσκλήρυνση
- Μεταβολική απορρύθμιση

Πίνακας 21. Μηχανισμοί αύξησης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε άτομα με ΣΑΑΥ (140,156,157)

Α.Οι οξείες καρδιαγγειακές συνέπειες ενός αποφρακτικού συμβάματος και οι μηχανισμοί τους

Κατ'αρχήν, ένα αποφρακτικό σύμβαμα, έχει οξείες φυσιολογικές συνέπειες που αφορούν την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα, με αποτέλεσμα α) βραδυκαρδία που επιδεινώνεται προοδευτικά όσο παρατείνεται η άπνοια και που ακολουθείται με την λύση της άπνοιας, από αιφνίδια ταχυκαρδία και β) οξεία αλλά παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, που αποκτά την μέγιστη τιμή της μετά τον τερματισμό της άπνοιας (158).

Η βραδυκαρδία που συνοδεύει τα αποφρακτικά συμβάματα οφείλεται σε μεσολαβούμενη από τους χμειουποδοχείς αντανακλαστική αύξηση του παρασυμπαθητικού τόνου. Ακολουθείται από αιφνίδια ταχυκαρδία με την λύση της άπνοιας, λόγω άρσης της παρασυμπαθητικής επίδρασης και παράλληλης συμπαθητικής ενεργοποίησης. Τα φαινόμενα αυτά παρατηρούνται στα πλαίσια του

«καταδυτικού» αντανakλαστικού (diving reflex), που χαρακτηρίζεται από αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα στα περιφερικά αγγεία και αυξημένη χολινεργική δραστηριότητα στην καρδιά (140,158).

Οι βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενέχονται στην κυκλική διακύμανση της ΑΠ στην διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ είναι η υποξαιμία, οι αφυπνίσεις και οι έντονα αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις λόγω της έντονης εισπνευστικής προσπάθειας έναντι αποφραγμένου αεραγωγού(158).

Ειδικότερα η υποξαιμία προκαλεί οξεία άνοδο της αρτηριακής πίεσης μέσω της προοδευτικά επιτεινόμενης υποξικής διέγερσης των περιφερικών χημειουποδοχέων που έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνει προοδευτικά η συμπαθητική δραστηριότητα καθώς παρατείνεται το αποφρακτικό σύμβαμα (157,158). Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι φαινόμενα αποκορεσμού προκαλούν άμεση αύξηση της πίεσης ακόμα και κατά την εγρήγορση (159). Ωστόσο, ενώ στην εγρήγορση η υποξική διέγερση της συμπαθητικής δραστηριότητας αμβλύνεται με την διάταση του πνεύμονα κατά την εισπνοή, λόγω διέγερσης ενδοθωρακικών μηχανουποδοχέων, επί αποφρακτικών συμβαμάτων στον ύπνο έχουμε εισπνευστική προσπάθεια χωρίς αύξηση του πνευμονικού όγκου και έτσι πιθανότατα η συμπαθητική διέγερση παύει να αντιρροπείται (160).

Οι μέγιστες αγγειοσυσπαστικές συνέπειες της προκαλούμενης από άπνοια υποξίας, εκδηλώνονται μετά το πέρας της άπνοιας, λόγω της καθυστέρησης ανάμεσα σε πνεύμονες και περιφερικούς χημειουποδοχείς. Έτσι εξηγείται και το γεγονός ότι η μέγιστη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (συνήθως στην περιοχή των 240/120 mmHg) παρατηρείται μετά το πέρας του αποφρακτικού συμβάματος (158).

Ωστόσο το γεγονός ότι η χορήγηση οξυγόνου στον ύπνο λίγο επηρεάζει τις αυξήσεις της ΑΠ μετά από άπνοια (161), υποδηλώνει την συμμετοχή και άλλων παραγόντων (υπερκαπνία, αφύπνιση) στις διακυμάνσεις της ΑΠ που συνοδεύουν τα αποφρακτικά συμβάματα(161,162).

Η αφύπνιση με την οποία τερματίζεται το αποφρακτικό σύμβαμα, προάγει επίσης την συμπαθητική δραστηριότητα (163) και συμβάλλει στην οξεία αύξηση της πίεσης κατά τον τερματισμό του απνοϊκού επεισοδίου (161,164-166). Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμα και σε φυσιολογικούς ενήλικες με AHI < 10/ώρα, βαθύτερος ύπνος με λιγότερο κατακερματισμό σχετίζεται με μεγαλύτερη νυχτερινή μείωση της ΑΠ (167). Η επίδραση της ενδοθωρακικής πίεσης είναι ιδιαίτερα σύνθετη. Η ανάπτυξη έντονα αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης λόγω της εισπνευστικής προσπάθειας με

αποφραγμένο αεραγωγό, έχει ως συνέπεια την αύξηση της διατοιχωματικής πίεσης στην αορτή με συνέπεια την ενεργοποίηση των αορτικών τασεουποδοχέων και αντανakλαστική μείωση της συμπαθητικής διέγερσης. Από την άλλη πλευρά, η ταυτόχρονη πτώση του όγκου παλμού λόγω των μεταβολών στις ενδοθωρακικές πιέσεις, καταστέλλει τους καρωτιδικούς τασεουποδοχείς, τείνοντας έτσι να αυξήσει την συμπαθητική δραστηριότητα. Στην αρχική φάση του αποφρακτικού συμβάματος, φαίνεται ότι υπερισχύει η ενεργοποίηση των αορτικών τασεουποδοχέων. Ωστόσο, καθώς παρατείνεται η άπνοια και επιδεινώνεται η υποξαιμία, επικρατεί η αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας, μέσω των περιφερικών χημειουποδοχέων(158).

Επιπλέον, η άρση των έντονα αρνητικών ενδοθωρακικών πιέσεων με το τέλος του αποφρακτικού συμβάματος (και η συνακόλουθη μείωση του μεταφορτίου και αύξηση του προφορτίου), οδηγεί σε απότομη αύξηση του προηγουμένως μειωμένου όγκου παλμού, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο σε αύξηση της ΑΠ με το πέρας της άπνοιας (157).

Η παράλληλη ενεργοποίηση κεντρικών συμπαθητικών νευρώνων που σχετίζονται στενά με τους νευρώνες του αναπνευστικού κέντρου στον προμήκη, αποτελεί ένα άλλο πιθανό μηχανισμό με τον οποίο η αυξημένη αναπνευστική δραστηριότητα κατά τον τερματισμό της άπνοιας μπορεί να συνοδεύεται από περαιτέρω αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας (158). Έμμεση επιβεβαίωση αποτελεί το γεγονός ότι εκούσια περιοδική αναπνοή κατά την εγρήγορση, προκαλεί επίσης μεθαπνοικές κυκλικές αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα, παρά την απουσία υποξίας ή αφυπνίσεων (168).

B. Μόνιμες συνέπειες στην συμπαθητική δραστηριότητα

Συχνή επανάληψη των απνοιών φαίνεται ότι τελικά έχει ένα αθροιστικό αποτέλεσμα με αύξηση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού, και της αρτηριακής πίεσης και με τελική συνέπεια την μόνιμη εγκατάσταση υπέρτασης (158). Στους ασθενείς αυτούς αφενός παρατηρείται χρόνια αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας στον ύπνο (157) και αφετέρου, η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα μπορεί να μεταφερθεί και στην διάρκεια της ημέρας (137,169-173). Σε τέτοιες περιπτώσεις, η θεραπεία με CPAP οδηγεί σε μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας στην διάρκεια της ημέρας (174).

Η μόνιμη αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας είναι πολυπαραγοντική.

Έχει πχ παρατηρηθεί ότι μικρής διάρκειας αλλά συχνή έκθεση σε υποξία, αυξάνει την ευαισθησία των περιφερικών χημειουποδοχέων (καρωτιδικά σωματίδια), με αποτέλεσμα εντονότερη αγγειοσυσπαστική απόκριση στην υποξία (175,176). Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό ενδιάμεσο βήμα ανάμεσα στην έκθεση σε διαλείπουσα υποξία και σε εμφάνιση μόνιμης αύξησης της συμπαθητικής δραστηριότητας (162,177).

Η εμφάνιση μόνιμης υπέρτασης έχει επίσης σχετιστεί με τροποποίηση της δραστηριότητας των τασεουποδοχέων (158). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ενεργοποίηση των τασεουποδοχέων από αύξηση της ΑΠ προκαλεί αντανακλαστική αναστολή της συμπαθητικής δραστηριότητας, αυξάνει τις ώσεις του πνευμονογαστρικού προς την καρδιά, και μειώνει τη καρδιακή συχνότητα. (158). Έχει δειχθεί ότι οι περιφερικοί και κεντρικοί χημειουποδοχείς ασκούν επίδραση στους τασεουποδοχείς. Η ενεργοποίηση των χημειουποδοχέων μπορεί να τροποποιήσει την δραστηριότητα των τασεουποδοχέων (178,179). Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία (180), οι επανειλημμένες νυχτερινές αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε ΣΑΑΥ μπορούν έτσι να αυξήσουν τον ουδό ενεργοποίησης των τασεουποδοχέων, να μετατοπίσουν την καμπύλη δόσης-αποτελέσματος προς υψηλότερες πιέσεις και να μειώσουν την κλίση της καμπύλης ανταπόκρισης (ευαισθησία) (180-183). Η μειωμένη ευαισθησία των τασεουποδοχέων σχετίζεται γενικά με αύξηση του συμπαθητικού τόνου και δικαιολογεί την παραμονή μονιμότερων συνεπειών στον αγγειακό τόνο και στην διάρκεια της ημέρας. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία άρση με CPAP των αναπνευστικών συμβαμάτων προκαλούσε άμεση αύξηση στην ευαισθησία των τασεουποδοχέων και μείωση στον ουδό διέγερσης τους, ενώ συνοδευόταν από μείωση της αρτηριακής πίεσης (184).

Γ. Συστηματική φλεγμονή, υπερπηκτικότητα, συνέπειες για το ενδοθήλιο

Ανεξάρτητα από τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, άτομα με ΣΑΑΥ μπορούν να παρουσιάσουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενεργοποίηση φλεγμονωδών διαδικασιών σε συστηματικό επίπεδο και υπερπηκτικότητα. (122,140,156,158). Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί ενέχονται στην εγκατάσταση καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

Σε άτομα με ΣΑΑΥ έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα διαλυτών μορίων προσκόλλησης και προφλεγμονωδών κυτοκινών, που σχετίζονται με την βαρύτητα της άπνοιας (185-187). Έχει επίσης παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια των πολυμορφοπύρηνων. Τα παραπάνω ευρήματα αναστρέφονται με θεραπεία με CPAP (185-188). Επιπλέον οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν αυξημένα επίπεδα CRP (δείκτης συστηματικής φλεγμονής και ίσως και άμεσος μεσολαβητής αγγειακής δυσλειτουργίας, βλάβης και αθηρογένεσης), που επίσης αναστρέφονται με CPAP (187, 189)

Στα πλαίσια ΣΑΑΥ παρατηρείται επίσης ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που εκφράζεται ως α) αύξηση παραγωγής αγγειοσυσπαστικών και τροφικών παραγόντων όπως η ενδοθηλίνη -1 (190,191) και ο vascular endothelial growth factor (192,193), β) μειωμένη παραγωγή NO (194,195) και γ) μείωση της εξαρτημένης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής (196-199). Η CPAP έχει δείχθει ότι βελτιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (199,200)

Επιπλέον το ΣΑΑΥ συνοδεύεται από αυξημένη συσσώρευση και ενεργοποίηση αιμοπετάλιων (201,202) αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου (203) και μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα (204). Η CPAP εξομαλύνει τα επίπεδα ινωδογόνου (205), όπως και την δραστηριότητα των αιμοπετάλιων (202).

Η υποξία έχει κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση αυτών των διαταραχών. Μέσω ενεργοποίησης παραγόντων μεταγραφής όπως ο hypoxia-inducible factor-1 και ο NF-κΒ, η υποξία προάγει την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν φλεγμονώδεις μεσολαβητές καθώς και παράγοντες όπως η ενδοθηλίνη-1, ο VEGF και ο PDGF. Η υποξία προάγει επίσης την έκφραση μορίων προσκόλλησης και τις αλληλεπιδράσεις πολυμορφοπύρηνων - ενδοθηλίου (leukocyte rolling / endothelial adherence)(122,206). Επιπλέον, τα πολυμορφοπύρηνια των ασθενών με ΣΑΑΥ εμφανίζουν αυξημένη αποδέσμευση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (188, 207). Φαίνεται ότι η διαλείπουσα υποξία που χαρακτηρίζει τις ΔΑΥ έχει σοβαρότερες συνέπειες από μόνιμη υποξία. Η κυκλική αποοξυγόνωση / επανοξυγόνωση που παρατηρείται επί αποφρακτικών συμβαμάτων οδηγεί σε διαταραχές όπως η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και η αύξηση του οξειδωτικού στρες που θυμίζουν σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης (206). Δεν είναι σαφές αν η άρση της υποξίας χωρίς έλεγχο των αποφρακτικών συμβαμάτων αρκεί για την άρση των συνεπειών των αποφρακτικών συμβαμάτων για το ενδοθήλιο.

Δ. Σχέση με αθηροσκλήρυνση

Τα τελευταία χρόνια τρεις έρευνες ασθενών-μαρτύρων (case-controlled) διαπιστώνουν ότι άτομα με βαρύ ΣΑΑΥ εμφανίζουν εντονότερες αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις συγκριτικά με άτομα με παρόμοιους παράγοντες κινδύνου αλλά χωρίς ΣΑΑΥ (208-210). Φαίνεται ότι η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, η ελευθέρωση αγγειοδραστικών και τροφικών παραγόντων και η ενεργοποίηση διαδικασιών φλεγμονής προάγουν αθηροσκλήρυνση σε αυτούς τους ασθενείς. Ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα (211) είναι: α) η σχετική συμβολή της νυχτερινής υποξίας και των αιμοδυναμικών συνεπειών των επαναλαμβανόμενων μικροαφυπνίσεων στην εμφάνιση αθηροσκλήρωσης σε άτομα με ΣΑΑΥ και β) η αναστρεψιμότητα των αθηροσκληρυντικών βλαβών με CPAP.

Ε. Μεταβολικές συνέπειες

Στην προαγωγή της αθηροσκλήρυνσης και την αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας, μπορούν επίσης να συμβάλλουν και οι μεταβολικές συνέπειες του ΣΑΑΥ.

Έχει βρεθεί ότι το ΣΑΑΥ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αντίσταση στην ινσουλίνη, ακόμα και μετά από διόρθωση για το σωματικό βάρος και την σπλαγχνική παχυσαρκία (212-215). Εφαρμογή CPAP μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, κυρίως σε άτομα με ΣΑΑΥ χωρίς ιδιαίτερη παχυσαρκία (215). Επιπλέον, μία μικρή αλλά όχι τυχαιοποιημένη μελέτη έδειχνε σε ένα μικρό δείγμα παχύσαρκων διαβητικών με διαβήτη τύπου 2, βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου με θεραπεία του ΣΑΑΥ(216).

Έχει επίσης δειχθεί επίδραση του ΣΑΑΥ στο λιπιδαιμικό προφίλ, με αύξηση της ολικής χοληστερόλης(217), μείωση της HDL-χοληστερόλης(218), παρουσία δυσλειτουργικής HDL-χοληστερόλης(219).

Έχει τέλος δειχθεί σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου, που είναι ανεξάρτητη από ηλικία, βάρος, κάπνισμα και χρήση οινόπνευματος(220)

Στ. Συνέπειες για το μυοκάρδιο

Τα αποφρακτικά συμβάματα μπορούν να επηρεάσουν με πολλούς μηχανισμούς τόσο την δομή όσο και την λειτουργία του μυοκαρδίου.

Για παράδειγμα, η μακροχρόνια συμπαθητική ενεργοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων, απευαισθητοποίηση β-υποδοχέων, remodeling του μυοκαρδίου. Επιδείνωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου, μπορεί επίσης να προκύψει από τις μηχανικές συνέπειες της πολύ αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης στην καρδιά και τα μεγάλα αγγεία, κατά τις εισπνευστικές προσπάθειες με αποφραγμένο αεραγωγό. Η επακόλουθη αύξηση του προφορτίου (λόγω αύξησης της φλεβικής επανόδου) και μεταφορτίου (λόγω αυξημένης της διατοιχωματικής πίεσης της αριστερής κοιλίας), η ενεργοποίηση του συμπαθητικού και η συστηματική φλεγμονή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορούν να συμβάλλουν στην εγκατάσταση και επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας. Η διαλείπουσα υποξία κατά τον ύπνο, μπορεί επίσης να επηρεάσει άμεσα την συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, να αυξήσει την πίεση πνευμονικής ή να συμβάλλει στην εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια (221).

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΣΑΑΥ αυξημένη συχνότητα υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, που είναι γνωστό ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Ωστόσο, η σχέση ΣΑΑΥ με υπερτροφία αριστερής κοιλίας φαίνεται ότι εξηγείται επαρκώς από την παρουσία υπέρτασης, παχυσαρκίας και αυξημένης ηλικίας, χωρίς να υπάρχει ανεξάρτητη συμβολή των αποφρακτικών συμβαμάτων(222-224). Αξίζει να αναφερθεί ότι σε ασθενείς με ΣΑΑΥ εξάμηνη αγωγή με CPAP μπορεί να αναστρέψει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (224).

Ζ. Μηχανισμοί με τους οποίους επηρεάζει το καρδιαγγειακό η αναπνοή Cheyne-Stokes.

Κλείνοντας το θέμα των μηχανισμών με τους οποίους οι ΔΑΥ μπορούν να προάγουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα, θα κάνουμε μία σύντομη αναφορά στους

μηχανισμούς με τους οποίους μπορεί να επηρεάσει το καρδιαγγειακό ή αναπνοή Cheyne-Stokes.

Η αναπνοή Cheyne-Stokes συνοδεύεται από διακυμάνσεις σε καρδιακή συχνότητα και αρτηριακή πίεση, ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται σε αποφρακτικά συμβάματα. Το γεγονός ότι αυτές οι διακυμάνσεις επιμένουν παρά την χορήγηση οξυγόνου, υποδηλώνει ότι δεν σχετίζονται μόνο με υποξία. Οι αφυπνίσεις συμβάλλουν στα φαινόμενα αυτά, αλλά σε μάλλον μικρό βαθμό. Φαίνεται ότι και η ίδια η περιοδική αναπνοή, συμβάλλει στις περιοδικές διακυμάνσεις της ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας (διακυμάνσεις ανάλογες της αύξησης του αερισμού) (225). Πιθανώς η σχέση αυτή οφείλεται στην επίδραση του αναπνευστικού κέντρου σε συμπαθητικούς νευρώνες που βρίσκονται σε γειτονικές περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (158).

Η αναπνοή Cheyne-Stokes μοιράζεται με τις αποφρακτικές άπνοιες την παρουσία διαλείπουσας υποξίας και αφυπνίσεων, με αποτέλεσμα αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα. Υπάρχουν ωστόσο και διαφορές. Έτσι σε αποφρακτικά συμβάματα οι αποκορεσμοί είναι συχνά βαρύτεροι από ότι σε αναπνοή Cheyne-Stokes. Επιπλέον, στις περιόδους υπεραερισμού της αναπνοής Cheyne-Stokes παρατηρούνται μεν αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις, αλλά δεν έχουν την ένταση που παρατηρείται στην διάρκεια των αποφρακτικών συμβαμάτων (158).

Οι διαφορές αυτές σχετίζονται ενδεχομένως με το περιορισμένο θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια από την θεραπευτική αντιμετώπιση της αναπνοής Cheyne-Stokes με εφαρμογή CPAP (138)

Ι. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ, ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΑΚΡΩΝ

Πρίν προχωρήσουμε στην συζήτηση των διαταραχών της αναπνοής του ύπνου στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ), θεωρήσαμε σκόπιμη μία σύντομη αναφορά σε δύο συγγενικά μεταξύ τους προβλήματα που εντάσσονται στις δυσυπνίες (dysomnias) και που απαντώνται ιδιαίτερα συχνά σε ΧΝΑ, και μπορεί να συμβάλλουν στην διαταραχή της ποιότητας του ύπνου στους χρόνιους νεφροπαθείς: το σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων [restless legs syndrome (RLS)] και την διαταραχή περιοδικής κίνησης των άκρων [Periodic limb movement disorder, (PLMD)].

Σύνδρομο ανήσυχων κάτω άκρων (RLS = Restless legs syndrome)

Το RLS είναι νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ακατανίκητη επιθυμία κίνησης των άκρων, που συνήθως συνοδεύεται από παραισθησίες/δυσαισθησίες με συχνά ασαφή χαρακτήρα («σαν να περπατάνε έντομα», σαν νερό που τρέχει, αίσθηση καύσους, τσιμπήματα, «πιάσιμο», πόνος, αίσθηση ότι ρέει αεριούχο υγρό στις φλέβες). Συνήθως οι δυσαισθησίες αφορούν τα πόδια (ιδίως την γαστροκνημία) άν και μερικοί ασθενείς έχουν συμπτώματα και στα χέρια. Χαρακτηριστική είναι η επιδείνωση των αισθητικοκινητικών χαρακτηριστικών με την ανάπαυση και η ανακούφιση με την κίνηση, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να εμφανίζουν έντονη κινητική ανησυχία. Ενίοτε παρατηρούνται και ακούσια τινάγματα μελών, που στον ύπνο μπορεί να συνεχίζονται ως περιοδικές κινήσεις άκρων (περιοδική κίνηση άκρων παρατηρείται στο 70-80 % των ασθενών με RLS). Συνήθως τα συμπτώματα εμφανίζονται μεταξύ 6 μμ και 4 πμ ενώ ακόμα και στις πιο βαρείες περιπτώσεις επέρχεται ανακούφιση κατά την αυγή. Αυτό το χρονικό πρότυπο είναι ανεξάρτητο από το επίπεδο δραστηριότητας του ασθενούς(226-227).

Η διάγνωση του RLS είναι κλινική και βασίζεται αποκλειστικά στο ιστορικό, ενώ μελέτη ύπνου μπορεί να γίνει για αποκλεισμό άλλων καταστάσεων.

Συνηθέστερη αιτίαση των ασθενών με RLS είναι η αυπνία. Πάνω από 3/4 των ατόμων με RLS έχουν δυσκολία στη επέλευση του ύπνου, ενώ ισάριθμοι περίπου

αναφέρουν νυχτερινές αφυπνίσεις και δυσκολία συνέχισης του ύπνου, λόγω RLS. Κόπωση στη διάρκεια της ημέρας ή υπνηλία, αναφέρονται στο 46,2% των ανδρών και 22,2% των γυναικών με RLS και οφείλονται στην μείωση της ολικής διάρκειας ύπνου (TST = total sleep time), που σε βαριές περιπτώσεις μπορεί να περιορίζεται μόλις σε 3-4 ώρες. Λέγεται πάντως ότι ο βαθμός της υπνηλίας είναι λιγότερο έντονος από ότι σε ασθενείς με ΣΑΑΥ που διαταράσσει σε παρόμοιο βαθμό τον ύπνο (226,227). Τα άτομα με RLS παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα προβλημάτων σε εργασία και κοινωνική ζωή (228).

Η παθογένεια του RLS έχει σχετιστεί με διαταραχές στην ντοπαμίνη και στον μεταβολισμό του σιδήρου (229,230). Ιδιοπαθές RLS είναι πολύ συχνά οικογενές και φαίνεται ότι σχετίζεται με γονιδιακό παράγοντα (231,232)

Ανάλογα με την μελέτη αναφέρεται επιπολασμός του συνδρόμου στον γενικό πληθυσμό από 3-10% (228,233,234). Στην πρόσφατη μελέτη REST, ο επιπολασμός ήταν 5% όταν λαμβανόταν υπόψιν η παρουσία συμπτωμάτων τουλάχιστον άπαξ της εβδομάδας και 2,7% όταν αξιολογούνταν μόνο άτομα με συμπτώματα τουλάχιστον μετρίως ενοχλητικά για δύο τουλάχιστον φορές την εβδομάδα (228). Μία άλλη μελέτη διαπιστώνει ότι το 9,7% των ερωτηθέντων (8% των ανδρών και 11% των γυναικών) στον γενικό πληθυσμό, έχει συμπτώματα για τουλάχιστον μερικές βραδιές την εβδομάδα. (234).

Η διαταραχή είναι συχνότερη σε μεσήλικες και ηλικιωμένους αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και σε παιδιά και εφήβους. Τα συμπτώματα είναι συνήθως πιο βαριά σε μεγαλύτερες ηλικίες. Μπορεί να υπάρχει προοδευτική επιδείνωση ενώ έχουν αναφερθεί και αυτόματες υφέσεις (226,227). Συχνά αναφέρεται εμφάνιση ή επιδείνωση συμπτωμάτων με την εγκυμοσύνη. Με τον τοκετό μπορεί να παρατηρηθεί βελτίωση ή πλήρης υποχώρηση αν και είναι δυνατή η επανεμφάνιση σε μεγαλύτερες ηλικίες (226,227). Καφεΐνη, ανταγωνιστές ντοπαμίνης, πολύ ζεστός καιρός ή παρατεταμένη έκθεση στο κρύο μπορούν να επιδεινώσουν τα συμπτώματα (226,227). Αυξημένος επιπολασμός RLS (> 10%) παρατηρείται σε σιδηροπενία (ακόμα και χωρίς αναιμία), ρευματοειδή αρθρίτιδα και διαβήτη. Αναφέρεται ότι σε άτομα με επίπεδα φερριτίνης μέχρι 45ng/ml, μπορεί να υπάρξει βελτίωση RLS με χορήγηση σιδήρου (226,227).

Πολύ συχνή είναι η παρουσία RLS σε άτομα με ΧΝΑ. Ο επιπολασμός RLS σε ΧΝΑ τελικού σταδίου κυμαίνεται από 14-80 % ανάλογα με την μελέτη (235-243), αν και ένας επιπολασμός 20-40% είναι ίσως πιο ρεαλιστικός (235,239,243). Έχει βρεθεί

σχέση του RLS με τις τιμές ουρίας και κρεατινίνης (237,244). Ασθενείς με ΧΝΑ και RLS ίσως έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν αναιμία (235), αν και στο θέμα αυτό δεν υπάρχει ομοφωνία (239). Δεν έχει βρεθεί σχέση με την παρουσία νευροπάθειας (235) ή τα επίπεδα σιδήρου (239), έχει όμως βρεθεί σχέση με τα επίπεδα παραθορμόνης (239). Δεν φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου μεταξύ ιδιοπαθούς RLS και RLS σε ουραιμία, αν και στην δεύτερη περίπτωση ο αριθμός των PLMS μπορεί να είναι μεγαλύτερος (245). Το RLS σε ΧΝΑ τελικού σταδίου έχει σχετιστεί με χειρότερη ποιότητα ζωής (242) και με αυξημένη θνητότητα (238).

Σύνδρομο περιοδικών κινήσεων άκρων[Periodic limb movement syndrome(PLMS)] - Διαταραχή περιοδικής κίνησης των άκρων [Periodic limb movement disorder,(PLMD)].

Το βασικό χαρακτηριστικό των περιοδικών κινήσεων των άκρων κατά τον ύπνο είναι η επαναληψιμότητα, που συνήθως συνοδεύεται από έντονη περιοδικότητα. Η κίνηση ποικίλει: μπορεί να υπάρχει κάμψη στο ισχίο και γόνατο, ραχιαία κάμψη του πέλματος και του μεγάλου δακτύλου του ποδιού. Κατά κανόνα παρατηρούνται σε NREM ύπνο (ιδίως στα ελαφρότερα στάδια), χωρίς όμως να αποκλείεται η συνέχισή τους και στην διάρκεια της εγρήγορσης ή σε REM ύπνο.

Σε αντίθεση με το RLS που είναι κλινικό εύρημα, η διάγνωση PLMD προϋποθέτει μελέτη ύπνου: θεωρείται ότι υπάρχουν περιοδικές κινήσεις άκρων όταν στο ηλεκτρομυογράφημα των πρόσθιων κνημιαίων μυών, παρατηρείται μία σειρά τουλάχιστον τεσσάρων μυικών συσπάσεων, διάρκειας 0,5-5 δευτερολέπτων με μεσοδιάστημα μεταξύ δύο συσπάσεων που ποικίλει από 4-90 δευτερόλεπτα(246). Οι συσπάσεις μπορούν να συνοδεύονται από αφυπνίσεις. Διάγνωση του συνδρόμου απαιτεί PLMI (periodic limb movement index) > 5 κινήσεις / ώρα. Στον πίνακα 22 παρατίθεται η αξιολόγηση της βαρύτητας του συνδρόμου (246).

Βαρύτητα συνδρόμου	PLMI (κινήσεις/ώρα)
Ήπιο	5 - 25
Μέτριο	25-30
Βαρύ	> 50 (ή PLMAI > 25 / ώρα)

Πίνακας 22. Η βαρύτητα του PLMS. PLMAI (=periodic limb movement-arousal index): PLM συνοδευόμενες από αφύπνιση ανά ώρα ύπνου

Ο επιπολασμός στον γενικό πληθυσμό αυξάνει με την ηλικία: από 6% σε υγιή άτομα 30-50 ετών, υπερβαίνει το 45% σε άτομα άνω των 64 ετών (247-249).

Συχνά η PLMD σχετίζεται με άλλες καταστάσεις. Έτσι, το 1/3 των ατόμων με PLMD εμφανίζει και RLS, ενώ το 70-80 % των ασθενών με RLS έχουν και PLMD (226).

Αναφέρεται επίσης σχέση με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ναρκοληψία (226).

Υψηλή συχνότητα PLMS περιγράφεται και σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου: 50% στην επιλεγμένη ομάδα της Parker K, et al, από την οποία είχαν αποκλειστεί άτομα με RLS ή με συμπτώματα ενδεικτικά ΣΑΑΥ (250). Δεν είναι σαφές κατά πόσο οι περιοδικές κινήσεις σχετίζονται με τον βαθμό της ουραιμίας σε αυτούς τους ασθενείς. Το εύρημα των Hanly PJ et al ότι η νυχτερινή αιμοδιάλυση δεν επιφέρει σημαντική μείωση των περιοδικών κινήσεων παρά την δραματική μείωση της ουρίας (251), περιορίζει την πιθανότητα να υπάρχει σχέση μεταξύ περιοδικών κινήσεων άκρων και βαθμού μεταβολικής διαταραχής.

Σε ασθενείς με ΣΑΑΥ αναφέρεται αυξημένος επιπολασμός PLMS (252) που μπορεί να είναι αυτόματες (οπότε πρόκειται για PLMD) ή επαγόμενες από αναπνευστικά συμβάματα (ψευδο- PLMD)(253). Στην δεύτερη περίπτωση οι περιοδικές κινήσεις αντιπροσωπεύουν στην πραγματικότητα φαινόμενα αφύπνισης μετά από κυκλικά επαναλαμβανόμενα αποφρακτικά συμβάματα(254) και δεν πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στον PLMI(255). Συστήνεται έτσι σε ασθενείς με περιοδικές κινήσεις άκρων και ΣΑΑΥ, η διάγνωση PLMD να τίθεται μετά από άρση των αποφρακτικών συμβαμάτων με CPAP (255). Ωστόσο, η διάκριση δεν είναι πάντα εύκολη: σε μία σειρά 20 ατόμων με απουσία ΣΑΑΥ και με διάγνωση PLMD, η επανάληψη της μελέτης ύπνου με ταυτόχρονη καταγραφή πιέσεων στον οισοφάγο κατέδειξε ότι στο 70% των ατόμων υπήρχε σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων ανώτερων αεραγωγών, και στην υποομάδα αυτή το 63% των σχετιζόμενων με

αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια αφυπνίσεων, συνέπιπτε χρονικά με περιοδικές κινήσεις άκρων (256).

Εξάλλου, σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, μπορεί να εμφανιστούν περιοδικές κινήσεις άκρων μετά από έναρξη θεραπείας με CPAP (252). Η υπόθεση ότι η εφαρμογή CPAP σε τέτοιους ασθενείς αποτελεί ερέθισμα που προάγει PLMD δεν έχει επιβεβαιωθεί(257). Σε ορισμένες περιπτώσεις, φαίνεται ότι η CPAP, σταθεροποιώντας τον ύπνο, επιτρέπει να εμφανιστούν περιοδικές κινήσεις άκρων στο πλαίσιο PLMD. Σε άλλες πάλι περιπτώσεις, υπολειμματικές αφυπνίσεις σχετιζόμενες με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια λόγω μη ικανοποιητικού επίπεδου CPAP, μπορούν να προκαλέσουν δευτερογενείς περιοδικές κινήσεις άκρων (252,258). Σε βαρύ ΣΑΑΥ, οι περιοδικές κινήσεις μπορούν έτσι να αυξηθούν με CPAP λόγω αποκάλυψης συγκαλυμμένου PLMD (και ίσως και από κάποιες υπολειμματικές αφυπνίσεις σχετιζόμενες με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια), ενώ σε ήπιο ΣΑΑΥ μπορούν να μειωθούν λόγω άρσης αφυπνίσεων σχετιζόμενων με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια, καθώς και των ψευδοπεριοδικών κινήσεων άκρων που τις συνοδεύουν(259).

Η κλινική σημασία των PLMS έχει αμφισβητηθεί. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών την τελευταία 10 ετία δεν κατόρθωσε να διαπιστώσει σχέση των PLMS ή PLMSAI με υποκειμενικά ή αντικειμενικά μέτρα υπνηλίας ή απνίας(260,261,262,263,264). Μάλιστα ασθενείς με ήπιο PLMI ή χωρίς PLMS είχαν μεγαλύτερη φυσιολογική υπνηλία (βάσει MSLT) από άτομα με PLMD(260,262). Επίσης, σε ασθενείς με απνία, οι PLMS δεν φαίνεται να είναι ο βασικός υπεύθυνος της διαταραχής (265,266). Επιπλέον οι περιοδικές κινήσεις άκρων δεν φαίνεται να εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα σε άτομα με υπνηλία ή απνία(266)

Σε ασθενείς με ΣΑΑΥ η συνύπαρξη PLMD δεν συμβάλλει στην υποκειμενική ή αντικειμενική υπνηλία, ενώ οι ιδιοπαθείς περιοδικές κινήσεις άκρων δεν φαίνεται να εξηγούν την παρουσία υπολειμματικής υπνηλίας σε άτομα που υποβάλλονται σε αγωγή με CPAP (253).

Αμφισβητείται έτσι η εγκυρότητα του PLMD ως ιδιαίτερης νοσολογικής οντότητας, ανεξάρτητα από άλλες διαταραχές ύπνου (266) και υποστηρίζεται ότι οι περιοδικές κινήσεις άκρων δεν πρέπει να καταγράφονται σε βάση ρουτίνας στην μελέτη ύπνου, καθώς αφενός η κλινική σημασία τους είναι αμφίβολη, ενώ σε περιπτώσεις διαγνωστικής αβεβαιότητας η παρουσία τους μπορεί να συγκαλύψει το πραγματικό πρόβλημα (πχ αφυπνίσεις σχετιζόμενες με αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια)(267)

Αμφισβητείται επίσης η σχέση των περιοδικών κινήσεων των άκρων με την εμφάνιση αφυπνίσεων: σε πρόσφατη μελέτη, οι αφυπνίσεις προηγούνταν της κίνησης στο 49%, ήταν ταυτόχρονες στο 31% και μόλις στο 23% έπονταν της κίνησης (265). Επιπλέον σε άτομα με PLMD οι αφυπνίσεις παραμένουν παρά τον έλεγχο των κινητικών φαινομένων με θεραπεία με L-DOPA (268). Είναι έτσι πιθανό ότι οι περιοδικές κινήσεις άκρων δεν αποτελούν αιτία αφυπνίσεων, αλλά αποτελούν όπως και οι αφυπνίσεις, εκδηλώσεις που μπορεί να συνοδεύουν ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα του τύπου του κυκλικού εναλλασσόμενου προτύπου [cyclic alternating pattern (CAP)], που πιστεύεται ότι βρίσκεται πίσω από πολλά περιοδικά φαινόμενα στην διάρκεια του NREM ύπνου(255)

Πιθανή κλινική σημασία των περιοδικών κινήσεων άκρων προκύπτει μόνο σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου. Έτσι σε μικρή ομάδα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με PLMI > 20/ώρα αλλά χωρίς RLS, η εξασφάλιση ενός αιματοκρίτη > 40% με ερυθροποιητίνη, είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του PLMSI και παράλληλη βελτίωση της φυσιολογικής υπνηλίας (269). Εξάλλου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που παραπέμφθηκαν σε εργαστήριο ύπνου λόγω κακής ποιότητας ύπνου, οι περιοδικές κινήσεις των άκρων αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας, ενώ αντίθετα η ηλικία, διάρκεια αιμοκάθαρσης, εργαστηριακά ευρήματα καθώς και άλλα ευρήματα από την μελέτη ύπνου, δεν σχετίζονταν με την επιβίωση (270,271). Στην μελέτη αυτή η 20μηνια επιβίωση ήταν 50% σε ασθενείς με PLMSI < 20/ώρα ενώ υπερέβαινε το 90% σε ασθενείς με PLMSI $\geq$ 20/ώρα. Ασθενείς με PLMSI > 80/ώρα είχαν διάμεση επιβίωση μόλις 6 μήνες (270). Η ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων είναι προβληματική. Πιθανό οι περιοδικές κινήσεις άκρων σε αυτούς τους ασθενείς να αποτελούν απλά δείκτη μεγαλύτερης συνολικής επιβάρυνσης από την ΧΝΑ. Πιθανό επίσης να σχετίζονται με επίδραση των περιοδικών κινήσεων των άκρων [ή του κυκλικού εναλλασσόμενου προτύπου (cyclic alternating pattern -CAP)] στο αυτόνομο νευρικό σύστημα (272,273).

ΙΑ. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Ιδιαίτερα υψηλός επιπολασμός ΔΑΥ αναφέρεται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται είτε σε αιμοκάθαρση (πίνακας 23) είτε σε περιτοναική κάθαρση (πίνακας 24)(250, 274-284). Πολλές από αυτές τις μελέτες εμφανίζουν σοβαρά μειονεκτήματα: μικρός αριθμός περιστατικών, αντί για πλήρη πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου, περιορισμένη «καρδιοπνευμονική» μελέτη, επιλογή ασθενών με βάση την παρουσία συμπτωμάτων ενδεικτικών ΣΑΑΥ, ψηλά ποσοστά άρνησης υποβολής σε μελέτη ύπνου.

Αν ληφθούν υπόψιν μόνο σειρές στις οποίες γινόταν πλήρης πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου σε διαδοχικούς ασθενείς χωρίς προεπιλογή με βάση την παρουσία συμπτωμάτων ενδεικτικών ΣΑΑΥ, ο επιπολασμός ΔΑΥ φαίνεται να είναι στην περιοχή του 30-71% (250,277,278,282). Η συνύπαρξη και άλλων νοσημάτων πιθανό να ευθύνεται για το πολύ υψηλό 71% που αναφέρουν οι Hanly PJ και Pierratos A (280). Ωστόσο και οι Parker KP, et al (250) που απέκλεισαν από την μελέτη ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα (καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΑΠ, οργανική εγκεφαλοπάθεια, φάρμακα), RLS ή συμπτώματα συμβατά με ΣΑΑΥ, αναφέρουν επίσης υψηλό επιπολασμό ΔΑΥ στην ΧΝΑ (50%).

Ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΔΑΥ σε έδαφος ΧΝΑ τελικού σταδίου έχουν νόσο τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας (280,281,283), ενώ σύμφωνα με άλλους οι περισσότερες περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν ήπια νόσο (250,279,282). Από αυτές τις τελευταίες μελέτες, η σειρά των Parker et al (250), είχε πολύ αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού: αποκλείονταν όχι μόνο άτομα με συνυπάρχοντα νοσήματα αλλά και με συμπτώματα ενδεικτικά ΣΑΑΥ. Εξ άλλου στην σειρά των Kuhlman et al (279), ο υπολογισμός του ΑΗΙ με βάση τον χρόνο κατάκλισης ('time in bed'), αντί της ολικής διάρκειας ύπνου (total sleep time – TST), είναι πιθανό να οδήγησε σε υποεκτίμηση του ΑΗΙ και της βαρύτητας των ΔΑΥ. Απουσιάζει επίσης ομοφωνία όσο αφορά την βαρύτητα των αποκορεσμών, αν και φαίνεται ότι τιμές SpO₂ χαμηλότερες από 80% είναι μάλλον ασυνήθεις (278,280,284). Η σχετική συμβολή αποφρακτικών, κεντρικών και μεικτών συμβαμάτων στις ΔΑΥ που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΧΝΑ αποτελεί αντικείμενο διαφωνίας. Αν και δύο μελέτες αναφέρουν υψηλό επιπολασμό κεντρικών απνοιών (275,276), η

συνολική εντύπωση είναι ότι τα αποφρακτικά συμβάματα είναι πιο συνηθισμένα(250,274,278,281,282). Οι Hanly PJ και Pierratos A αναφέρουν ισότιμη κατανομή κεντρικών, αποφρακτικών και μεικτών συμβαμάτων (280), ενώ οι Parker KP και συν. έχοντας αποκλείσει ασθενείς με άλλα υποκείμενα νοσήματα αναφέρουν σχεδόν αποκλειστικά αποφρακτικά συμβάματα (250). Αν και η συνύπαρξη άλλων διαταραχών όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια θα μπορούσε να ευθύνεται σε ένα βαθμό για την παρουσία κεντρικών απνοιών σε ΧΝΑ τελικού σταδίου, η σπανιότητα με την οποία απαντάται αναπνοή Cheyne-Stokes σε άτομα με ΧΝΑ (280,281) κάνει αυτό το σενάριο λιγότερο πιθανό.

Παράγοντες όπως η εφαρμοζόμενη τεχνική υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (αιμοκάθαρση ή περιτονιακή διάλυση) (278,284) ή ο τύπος του διαλύματος αιμοκάθαρσης (διτανθρακικό έναντι οξεικού)(285) δεν φαίνεται να τροποποιούν την πιθανότητα εμφάνισης ΔΑΥ (άν και η χρησιμοποίηση διαλύματος με οξικό συνοδεύταν από αυξημένη διάρκεια απνοιών). Σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς δεν υπάρχουν επίσης διαφορές στον ΑΗΙ ανάμεσα στη νύχτα που ακολουθεί και εκείνη που προηγείται της αιμοκάθαρσης (276,278), αν και έχει περιγραφεί αύξηση της διάρκειας των αναπνευστικών συμβαμάτων την νύχτα που ακολουθεί την αιμοκάθαρση(276).

Πολύ λίγα είναι γνωστά για την παρουσία ΔΑΥ σε ασθενείς με ΧΝΑ που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης. Οι Kimmel et al (275), περιέλαβαν στην μελέτη τους και 8 άτομα που δεν είχαν ακόμα αρχίσει εξωνεφρική κάθαρση και διαπίστωσαν ότι ΔΑΥ μπορεί να είναι παρατηρηθεί και σε ΧΝΑ προτελικού σταδίου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν πληροφορίες για τον επιπολασμό ΔΑΥ σε αυτούς τους ασθενείς καθώς και για τυχόν σχέση ΔΑΥ με την βαρύτητα της ΧΝΑ. Επιπλέον δεν είναι γνωστό κατά πόσο η παρουσία ΔΑΥ σε ΧΝΑ που δεν απαιτεί εξωνεφρική κάθαρση επηρεάζει την ποιότητα του ύπνου, την εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας καθώς και την νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών. Αν και θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι η έναρξη αιμοκάθαρσης, μπορεί να επιφέρει βελτίωση των ΔΑΥ, τα λίγα διαθέσιμα στοιχεία είναι αντιφατικά (175,278).

Μελέτη	n	Τρόπος διερεύνησης	Επιπολασμός ΔΑΥ
(274)	29*	Μελέτη ύπνου μόνο στους 8 από τους 12 συμπτωματικούς ασθενείς	6 εκ των 8 ασθενών με μελέτη ύπνου (20,7% του συνόλου). Αποφρακτικές άπνοιες
(275)	26	Μελέτη ύπνου. 8 εκ των ασθενών δεν είχαν ξεκινήσει αιμοκάθαρση	Συμπτωματικοί ασθενείς: 22. ΔΑΥ στο 61,54% (73% συμπτωματικών, ουδείς μη συμπτωματικός) 43,75% των ατόμων με ΔΑΥ είχαν κυρίως κεντρικές άπνοιες
(276)	11	Μελέτη ύπνου	54,55%. Κυρίως κεντρικού τύπου.
(277)	15	Μελέτη ύπνου	53%
(279)	77	«Καρδιοπνευμονική» μελέτη ύπνου (Level III) σε 55 άτομα από μία σειρά 77 ασθενών	Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο στο 30,9% (40% των ανδρών και 15% των γυναικών). ΣΥΑ στο 20% των ανδρών και 10% των γυναικών. Λόγω των περιορισμένων παραμέτρων της μελέτης ύπνου δεν ήταν εφικτή η διάκριση κεντρικών από αποφρακτικές άπνοιες
(280)	15	Μελέτη ύπνου	71%. Ισότιμη παρουσία κεντρικών, αποφρακτικών και μεικτών συμβαμάτων. Ένας ασθενής είχε αναπνοή Cheyne-Stokes
(250)	46	Μελέτη ύπνου. Αποκλείονταν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ΧΑΠ, νοσήματα ΚΝΣ, φάρμακα που επηρεάζουν τον ύπνο και συμπτώματα ενδεικτικά ΣΥΑ, RLS, PLM.	50%. Κυρίως αποφρακτικά συμβάματα
(281)	26	26 άτομα σε σύνολο 39 αιμοκαθαιρόμενων δέχθηκαν να υποβληθούν σε μελέτη ύπνου. Δεν αποκλείστηκαν άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα	81%. 15,38% του συνόλου (και 19% των ασθενών με ΔΑΥ) είχε κεντρικές άπνοιες. Κανένας δεν εμφάνιζε αναπνοή Cheyne-Stokes
(282)	45	Μελέτη ύπνου σε ασθενείς μονάδας νεφρού χωρίς επιλογή βάσει συμπτωμάτων. Αποκλείστηκαν ασθενείς με διαβήτη, πνευμονοπάθεια, συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια. 1 ασθενής αρνήθηκε συμμετοχή	31%. Αποφρακτικές άπνοιες

Πίνακας 23 Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο σε χρονίως αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. n= αριθμός ασθενών, * αποκλειστικά άνδρες.

Μελέτη	n	Τρόπος διερεύνησης	Επιπολασμός ΔΑΥ
(277)	15	Μελέτη ύπνου	60%. Κυρίως αποφρακτικά
(283)	81	Μελέτη ύπνου: 18 άτομα από σύνολο 59 συμπτωματικών ασθενών	61% των ασθενών που έκαναν μελέτη ύπνου είχε ΑΗΙ $\geq$ 20.
(284)	17	Ασθενείς που επελέγησαν τυχαία από Νεφρολογικά Τμήματα. Οι 6 έκαναν πλήρη μελέτη ύπνου και οι υπόλοιποι οξυμετρία και καταγραφή ροών.	69% είχε ΔΑΥ

Πίνακας 24 Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο σε ασθενείς με ΧΝΑ που υποβάλλονται σε χρόνια περιτοναϊκή κάθαρση. n= αριθμός ασθενών

ΙΒ. Η ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Με βάση την γνώση που υπάρχει για την παθογένεια των ΔΑΥ στον γενικό πληθυσμό, έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις για την ερμηνεία των ΔΑΥ σε ασθενείς με ΧΝΑ (πίνακας 25). Ωστόσο, για πολλές από αυτές τις υποθέσεις, τα σκληρά δεδομένα από πληθυσμούς χρόνιων νεφροπαθών είναι εξαιρετικά περιορισμένα.

- Οίδημα του ανώτερου αεραγωγού
- Μεταβολές στην δραστηριότητα των φαρυγγικών μυών στον ύπνο
- Καταστολή του ΚΝΣ λόγω της ουραιμίας.
- Αυτόνομη νευροπάθεια της ουραιμίας
- Διαταραχές χημικής ρύθμισης της αναπνοής
- Μεταβολές στα αέρια αίματος και στην οξεοβασική ισορροπία
- Συνύπαρξη καταστάσεων που ευνοούν ΔΑΥ (καρδιακή ανεπάρκεια, διαβήτης)

Πίνακας 25. Μηχανισμοί ΔΑΥ σε ασθενείς με ΧΝΑ

Γιά παράδειγμα ενώ η συμπεριφορά του φαρυγγικού αεραγωγού έχει καθοριστική σημασία στην εμφάνιση διαταραχών αναπνοής στον ύπνο στον γενικό πληθυσμό, τα στατικά και δυναμικά χαρακτηριστικά του φαρυγγικού αεραγωγού σε άτομα με ΧΝΑ παραμένουν άγνωστα. Άν και με δεδομένο τον υψηλό επιπολασμό αποφρακτικών συμβαμάτων σε αυτά τα άτομα, ο ανώτερος αεραγωγός εμφανίζει εξ ορισμού προβληματική βατότητα στον ύπνο, δεν είναι γνωστό άν και σε τι βαθμό η σύμπτωση του φάρυγγα σε χρόνιους νεφροπαθείς σχετίζεται με ανατομικούς παράγοντες, νευρομυικούς παράγοντες ή με αστάθεια του συστήματος μεταβολικού ελέγχου της αναπνοής. Προκαλεί πάντως εντύπωση, το γεγονός ότι η εμφάνιση αποφρακτικών συμβαμάτων στην ΧΝΑ δεν φαίνεται να σχετίζεται με κλασσικούς προδιαθεσικούς παράγοντες φαρυγγικής αστάθειας στον γενικό πληθυσμό (BMI, άρρεν φύλο)(276-278,283).

Ένας μηχανισμός με τον οποίο η ΧΝΑ θα μπορούσε να συμβάλλει στην απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού στον ύπνο, είναι η κατακράτηση υγρών, μηχανισμός που τῶνλάχιστον σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, έχειδειχθεί ότι προκαλεί μείωση της διαμέτρου του ανώτερου αεραγωγού λόγω οιδήματος, με αποτέλεσμα αποφρακτικά συμβάματα (132).

Ένας πρόσθετος παράγων που μπορεί να ευνοήσει αποφρακτικά φαινόμενα, είναι η μείωση των πνευμονικών όγκων που παρατηρείται ενίοτε στην ΧΝΑ (302). Τέτοιες μεταβολές πιστεύεται ότι ευνοούν την σύμπτωση του ανώτερου αεραγωγού μέσω μείωσης της έλξης του από το τραχειοβρογχικό δένδρο (42).

Στην εμφάνιση αποφρακτικών συμβαμάτων πιθανό να συμβάλλει και η ουραιμική μυοπάθεια. Είναι γνωστό ότι στα πλαίσια ΧΝΑ μπορεί να παρατηρηθεί προσβολή σκελετικών μυών (286). Δεδομένα από ουραιμικά πειραματόζωα δείχνουν παρουσία ουραιμικής μυοπάθειας στο διάφραγμα (287), ενώ σε χρονίως αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έχειδειχθεί μείωση της ισχύος και της αντοχής των αναπνευστικών μυών (288-290). Άν και δεν υπάρχουν δεδομένα για τους διατείνοντες τον φάρυγγα μύες, τυχόν μείωση της ισχύος και αντοχής αυτών των μυών θα μπορούσε να δικαιολογήσει την σύμπτωση του φαρυγγικού αεραγωγού στον ύπνο. Εκτός από την μυοπάθεια της ουραιμίας, την ενεργοποίηση των φαρυγγικών μυών θα μπορούσαν επίσης να επηρεάσουν μεταβολές στην σύνθεση νευρομεταβιβαστών στα πλαίσια υποκλινικής ουραιμικής εγκεφαλοπάθειας (291).

Πάντως ο μόνος μηχανισμός για τον οποίο υπάρχουν αποδείξεις ότι πράγματι ενέχεται στις ΔΑΥ της ΧΝΑ, είναι η αστάθεια του συστήματος μεταβολικού ελέγχου

της αναπνοής. Το όλο ζήτημα θα συζητηθεί αναλυτικά στην αμέσως επόμενη ενότητα.

Τέλος, οι ΔΑΥ σε ασθενείς με ΧΝΑ θα μπορούσαν να οφείλονται σε συνύπαρξη άλλων διαταραχών που προδιαθέτουν σε αποφρακτικά και κεντρικά συμβάματα - και ιδίως καρδιακής ανεπάρκειας. Αξίζει να σημειωθεί ότι συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναφερθεί στο 31% των ασθενών με ΧΝΑ κατά την έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης ενώ σε μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 41 μηνών ένα επιπλέον 25% εμφάνισε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (292). Σε μία άλλη σειρά, κατά την έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης το 15% των ασθενών είχε συστολική δυσλειτουργία και το 74% υπερτροφία της αριστερής κοιλίας(293). Ωστόσο η σπανιότητα με την οποία απαντάται περιοδική αναπνοή σε ασθενείς με ΧΝΑ, δημιουργεί επιφυλάξεις για την συμβολή συνυπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας στην εμφάνιση ΔΑΥ.

Πάντως, άσχετα από τους ακριβείς μηχανισμούς, ανακοινώσεις για αναστροφή των ΔΑΥ με μεταμόσχευση νεφρού (294,295) ή με επιθετική νυχτερινή αιμοκάθαρση (251,280), επιβεβαιώνουν ότι οι ΔΑΥ σε ΧΝΑ πυροδοτούνται από παράγοντες σχετιζόμενους με την νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο δεν έχειδειχθεί μέχρι στιγμής σχέση μεταξύ ΔΑΥ και βιοχημικών δεικτών νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου. Επίσης δεν έχει βρεθεί σχέση μεταξύ ΑΗΙ και επιπέδων αιμοσφαιρίνης στην ΧΝΑ (269).

Ο χημικός έλεγχος της αναπνοής σε ασθενείς με ΧΝΑ και η συμβολή του στην εμφάνιση ΔΑΥ

Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενη ενότητα, στον γενικό πληθυσμό η αυξημένη ενίσχυση της αγκύλης του μεταβολικού ελέγχου της αναπνοής είναι ο βασικός μηχανισμός μη υπερκαπνικών κεντρικών απνοιών ενώ μπορεί να συμβάλλει και στην εμφάνιση αποφρακτικών συμβαμάτων: επί ασταθούς αναπνευστικού ελέγχου, η δραστηριότητα των φαρυγγικών μυών αυξομειώνεται, ευνοώντας την σύμπτωση του φαρυγγικού αεραγωγού στο ναδίρ των περιοδικών μεταβολών (42). Έτσι, σε ασθενείς με μέτρια τάση σύμπτωσης του φάρυγγα, που φυσιολογικά θα είχαν σταθερό ανώτερο αεραγωγό στον ύπνο, η αυξημένη ενίσχυση του συστήματος μεταβολικού

ελέγχου και η επακόλουθη αστάθεια, μπορεί να πυροδοτήσει αποφρακτικά συμβάματα (74).

Έχουν ήδη συζητηθεί αναλυτικά οι παράγοντες που τροποποιούν τον μεταβολικό έλεγχο της αναπνοής (πίνακας 17). Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες είναι παρόντες και σε ασθενείς με ΧΝΑ και μπορούν να δικαιολογήσουν τόσο την εμφάνιση κεντρικών όσο και αποφρακτικών συμβαμάτων.

Φαίνεται κατ'αρχήν ότι στην ΧΝΑ μπορούν να παρατηρηθούν μεταβολές στην ανταπόκριση των χημειοποδοχέων και του αναπνευστικού κέντρου στο CO_2 , αν και δεν υπάρχει ομοφωνία για τον χαρακτήρα των μεταβολών αυτών. Οι διαφωνίες που παρατηρούνται στην βιβλιογραφία (296-304) πιθανό να σχετίζονται με διαφορές στον χρόνο μελέτης (πριν ή αμέσως μετά από εξωνεφρική κάθαρση), διαφορές στην μεθοδολογία ή ακόμα με διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών (πχ παρουσία αυτόνομης νευροπάθειας (305).

Δύο παλαιότερες μικρές μελέτες αναφέρουν ότι προ της αιμοκάθαρσης η αναπνευστική απόκριση (μεταβολή του κατά λεπτό αερισμού) στο CO_2 ήταν φυσιολογική (296,297). Ωστόσο η μεταβολή του κατά λεπτό αερισμού σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις CO_2 μπορεί να μην είναι ο καλύτερος δείκτης δραστηριότητας των χημειοποδοχέων επί ΧΝΑ, καθώς σε αυτά τα άτομα μπορούν να παρατηρηθούν μεταβολές στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος, στην ισχύ των αναπνευστικών μυών και στους πνευμονικούς όγκους. Πχ στην μελέτη των Hamilton et al, οι πνευμονικοί όγκοι ήταν στην περιοχή του 80% των προβλεπόμενων. Διόρθωση της αναπνευστικής απόκρισης στο υπερκαπνικό ερέθισμα για την μεταβολή των πνευμονικών όγκων ή μέτρηση των μεταβολών της $P_{0.1}$ στο υπερκαπνικό ερέθισμα θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε πιο αξιόπιστα αποτελέσματα (πιθανότατα αυξημένη ανταπόκριση των χημειοποδοχέων) σε αυτή την μελέτη.

Οι Sebert P et al μέτρησαν τον κατά λεπτό αερισμό, την $P_{0.1}$ και την ανταπόκρισή τους σε διαφορετικές συγκεντρώσεις CO_2 σε σταθερές συνθήκες. Η μελέτη αυτή περιλάμβανε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και ομάδα ελέγχου. Αν και αρχικά οι ασθενείς με ΧΝΑ είχαν χαμηλότερο κατά λεπτό αερισμό και $P_{0.1}$, ο απνοικός ουδός καθώς και η υπερκαπνική απόκριση της $P_{0.1}$ (όχι όμως και του κατά λεπτό αερισμού) ήταν αυξημένα (298).

Από την άλλη πλευρά τρεις μικρές σειρές αναφέρουν μειωμένη αναπνευστική απόκριση στο CO_2 επί ΧΝΑ (299-301), με αύξηση του απνοικού ουδού (299).

Στα 30 λεπτά από το πέρας της αιμοκάθαρσης έχει παρατηρηθεί αύξηση στον απνοϊκό ουδό (που αποδίδεται στην διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης) και αυξημένη αναπνευστική απόκριση στο CO₂, που αποδόθηκε σε ωσμωτικές ανισορροπίες οφειλόμενες στην αιμοκάθαρση. Σε επανεκτίμηση εικοσιτέσσερις ώρες μετά την αιμοκάθαρση, η κλίση της καμπύλης είχε επανέλθει στα βασικά της επίπεδα (296).

Άλλοι ερευνητές ωστόσο δεν αναφέρουν αυξημένη ευαισθησία στο CO₂ αμέσως μετά την αιμοκάθαρση (297,303).

Οι Sebert P et al διαπιστώνουν ότι η αιμοκάθαρση δεν επηρεάζει την κλίση της απόκρισης της P_{0,1} στο υπερκαπνικό ερέθισμα, αλλά μετατοπίζει την καμπύλη προς τα επάνω (298) με αποτέλεσμα χαμηλότερο απνοϊκό ουδό αφενός (γεγονός που ευνοεί σταθερό αναπνευστικό πρότυπο) και μεγαλύτερο κατά λεπτό αερισμό γιά ίδιο PCO₂ αφετέρου (επομένως αυξημένη ενίσχυση).

Πρόσφατη και μεθοδολογικά άψογη μελέτη σε 58 ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση, ξεκαθαρίζει το θέμα των μεταβολών στον χημικό έλεγχο της αναπνοής και τεκμηριώνει την σχέση τους με την εμφάνιση αποφρακτικών συμβαμάτων στον ύπνο (304). Αξίζει να σημειωθεί ότι στην σειρά αυτή, το 66% των ασθενών είχε AHI>10/ώρα, ενώ κανένας δεν εμφάνιζε κεντρικές άπνοιες στον ύπνο. Η εκτίμηση της αναπνευστικής απόκρισης στο CO₂ έγινε με την τροποποιημένη κατά Duffin μέθοδο Read, προ της κατάκλισης και μετά την πρωινή αφύπνιση. Άτομα με αποφρακτικά συμβάματα είχαν μεγαλύτερη απόκριση στο υπερκαπνικό ερέθισμα (εντονότερη δραστηριότητα κεντρικών χημειουποδοχέων) και σημαντικά μεγαλύτερη τιμή στην διαφορά κλίσης μεταξύ υποξικών και υπεροξικών συνθηκών (επομένως και σημαντικά μεγαλύτερη δραστηριότητα περιφερικών χημειουποδοχέων). Διαπιστωνόταν επίσης στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της κλίσης της καμπύλης και του AHI. Αντίθετα, η ευαισθησία σε ασθενείς χωρίς ΔΑΥ δεν διέφερε από της ομάδας ελέγχου. Δεν υπήρχαν διαφορές στον βασικό αερισμό (κάτω από το επίπεδο του απνοϊκού ουδού), στον απνοϊκό ουδό ή στον ρυθμό παραγωγής CO₂ (και επομένως στον μεταβολικό ρυθμό). Δεν υπήρχαν επίσης διαφορές στην επάρκεια της διάλυσης, στις τιμές ουρίας και κρεατινίνης ή στα αέρια αίματος (304). Ανεξάρτητα από την παρουσία ΔΑΥ, διαπιστωνόταν σημαντική μείωση του απνοϊκού ουδού από το βράδυ στο πρωί (επομένως σταθεροποίηση του συστήματος ελέγχου στην διάρκεια της νύχτας), χωρίς σημαντική μεταβολή στην κλίση της καμπύλης αναπνευστικής απόκρισης στο CO₂.

Εξάγεται επομένως το συμπέρασμα ότι η ενίσχυση του κεντρικού συστήματος ελέγχου (controller gain – G_c) είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΧΝΑ που εμφανίζουν αποφρακτικά συμβάματα. Θα είχε ενδιαφέρον να γνωρίζουμε αν αυτή η αύξηση στην ενίσχυση του συστήματος ελέγχου οφειλόταν μόνο σε διαφορές στην ανταπόκριση των χημειουποδοχέων ή αν συνέβαλλαν α) διαφορές στην ισχύ των αναπνευστικών μυών (306) (μεγαλύτερη ισχύς συνεπάγεται υψηλότερο G_c) β) διαφορές στην elastance και τις αντιστάσεις ροής του αναπνευστικού συστήματος που μπορούν να παρατηρηθούν σε ΧΝΑ (306) (μικρότερη elastance ή αντιστάσεις ροής συνεπάγονται μεγαλύτερο G_c)

Η συνολική ενίσχυση (loop gain) της αγκύλης παλίνδρομης ρύθμισης θα μπορούσε να επηρεαστεί επίσης από μία σειρά άλλων παραγόντων: α) Αύξηση του θωρακικού όγκου αίματος λόγω κατακράτησης υγρών με αποτέλεσμα μείωση του G_m , β) μείωση FRC με αποτέλεσμα αύξηση G_p , γ) μεταβολές σε P_aCO_2 λόγω αντιρρόπησης αναπνευστικών διαταραχών OBI με αποτέλεσμα μεταβολές του G_p προς την ίδια κατεύθυνση.

Θα μπορούσαν οι μεταβολές στην χημειοευαισθησία να σχετίζονται με την παρουσία μεταβολικών εκτροπών της οξεοβασικής ισορροπίας στα πλαίσια της ΧΝΑ; Τουλάχιστον σε άτομα χωρίς ουραιμία, έχει βρεθεί ότι χρόνιες μεταβολές OBI δεν επηρεάζουν ουσιωδώς την κλίση της απόκρισης στο υπερκαπνικό ερέθισμα(307,308) αλλά οδηγούν σε μεταβολές του απνοικού ουδού. Η μεταβολική οξέωση προκαλεί έτσι μετατόπιση προς τα αριστερά της καμπύλης αναπνευστικής απόκρισης στο CO_2 (μείωση απνοικού ουδού), με ανεπαίσθητη μεταβολή της ευαισθησίας. (308-309). Η κλινική εμπειρία από την χρήση ακεταζολαμίδης στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, επιβεβαιώνει ότι παρά την πρόκληση υπεραερισμού και υποκαπνίας, η μεταβολική οξέωση οδηγεί σε σταθεροποίηση του μεταβολικού ελέγχου της αναπνοής και του αναπνευστικού προτύπου(310). Η σταθεροποίηση είναι αποτέλεσμα της αύξησης της «εφεδρείας CO_2 », λόγω μεγαλύτερης μείωσης του απνοικού ουδού, από ότι του P_aCO_2 .

Δεν είναι γνωστό, αν η ουραιμική οξέωση έχει σταθεροποιητική δράση στο αναπνευστικό πρότυπο ανάλογη της οξέωσης της ακεταζολαμίδης. Πάντως υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις σε παλιές μελέτες ότι επί παρουσίας ουραιμικής οξέωσης έχουμε μικρότερη ευαισθησία των κεντρικών χημειουποδοχέων στο CO_2 από ότι σε άτομα με ανάλογη οξέωση χωρίς ουραιμία (301,302).

Η υποκαπνία, συχνό εύρημα σε άτομα με ΧΝΑ, μπορεί θεωρητικά να ευνοήσει μέσω μείωσης της διαφοράς μεταξύ PaCO_2 -απνευστικού ουδού, την αστάθεια του ελέγχου της αναπνοής (όπως έχει άλλωστε παρατηρηθεί και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (63-65). Ωστόσο, το τελικό αποτέλεσμα για τον έλεγχο της αναπνοής καθορίζεται από την μεταβολή της «εφεδρείας CO_2 » ($= \text{PaCO}_2 - \text{απνοικός ουδός}$). Η εφεδρεία CO_2 μπορεί να εμφανίζει αύξηση στην ΧΝΑ ακόμα και επί υποκαπνίας, λόγω των συνεπειών της μεταβολικής οξέωσης που συνήθως συνυπάρχει, στον απνοικό ουδό (309). Σημασία για την σταθερότητα του συστήματος επί υποκαπνίας έχει και η μετατόπιση σε περιοχές της μεταβολικής καμπύλης με μικρότερη κλίση και συνεπώς με μικρότερο plant gain: αυτό από μόνο του λειτουργεί σταθεροποιητικά (σχήμα 4Α). (309).

Αν και το PaCO_2 και το pH θα μπορούσαν να επηρεάσουν με πολλούς τρόπους της σταθερότητα του αναπνευστικού προτύπου στην ΧΝΑ, οι πληροφορίες για τυχόν σχέση της παρουσίας υποκαπνίας ή ουραιμικής οξέωσης με την εμφάνιση ΔΑΥ σε αυτούς τους ασθενείς είναι εξαιρετικά φτωχές. Οι Kimmel et al μελέτησαν την σχέση μεταξύ αερίων αίματος και ΔΑΥ σε 11 από τους ασθενείς της σειράς τους αλλά δεν διαπίστωσαν σχέση μεταξύ PaCO_2 στην εγρήγορση και AHI (275).

Η παρουσία υποκαπνίας είναι επίσης υπεύθυνη για το ασταθές αναπνευστικό πρότυπο με συνοδές κεντρικές άπνοιες κατά την εγρήγορση, που έχει παρατηρηθεί στην διάρκεια αιμοκάθαρσης με διάλυμα που περιέχει οξικό (311). Δεν έχει γνωστό αν αυτές οι μεταβολές παραμένουν για κάποιο διάστημα και μετά το πέρας της αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, καθώς δεν υπάρχουν διαφορές στην εμφάνιση και βαρύτητα ΔΑΥ με χρήση διαφορετικών διαλυμάτων αιμοκάθαρσης (285), το ασταθές αναπνευστικό πρότυπο που παρατηρείται στην διάρκεια της αιμοκάθαρσης με οξικό θα πρέπει μάλλον να θεωρηθεί τελείως παροδικό φαινόμενο χωρίς επιπτώσεις στον ύπνο.

Ουραιμική νευροπάθεια, διαταραχές σε σύνθεση νευροματαβιβαστών και υποκλινική ουραιμική εγκεφαλοπάθεια (291) μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον έλεγχο της αναπνοής και να μειώσουν τον τόνο των μυών του ανώτερου αεραγωγού.

Περισσότερα στοιχεία υπάρχουν για την αυτόνομη νευροπάθεια. Το 43% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών αναφέρεται ότι εμφανίζει αυτόνομη νευροπάθεια, που μπορεί να σχετίζεται είτε με την ουραιμία είτε με διαβήτη που συνυπάρχει (312). Σε άτομα χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, είναι γνωστό ότι αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να επηρεάσει την χημειοευαισθησία (313) ευνοώντας την εμφάνιση ΔΑΥ (314).

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ ουραιμικής και διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας, καθώς και οι δύο είναι συχνές στην ΧΝΑ αλλά φαίνεται ότι έχουν διαφορετικές συνέπειες όσον αφορά την χημειοευαισθησία και πιθανώς και την εμφάνιση ΔΑΥ.

Ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια που επηρεάζει το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα εμφανίζουν αυξημένη απόκριση στο υπερκαπνικό ερέθισμα (313). Αντίθετα, η παρουσία ουραιμικής αυτόνομης νευροπάθειας σε αιμοκαθιρόμενους ασθενείς συνοδεύεται από μείωση της απόκρισης στο υπερκαπνικό ερέθισμα (305). Επομένως, ενώ η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια φαίνεται ότι ευνοεί της εμφάνιση ΔΑΥ (115), η ουραιμική αυτόνομη νευροπάθεια, έχοντας διαφορετική επίδραση στην χημειοευαισθησία, είναι πιθανό να μην ευνοεί τέτοια φαινόμενα.

Ωσμωτική μετατόπιση νερού στον εγκέφαλο κατά την αιμοκάθαρση, με αποτέλεσμα οξέωση εξ αραιώσεως στο ΚΝΣ, θα μπορούσε επίσης να συμβάλλει στην εμφάνιση μεταβολών στον χημικό έλεγχο της αναπνοής και να ευνοήσει ΔΑΥ(292). Η ωσμωτική μετακίνηση σε αυτές τις περιπτώσεις αποδίδεται σε σχετική καθυστέρηση της απομάκρυνσης της ουρίας από το κεντρικό νευρικό σύστημα με την αιμοκάθαρση. Ωστόσο, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιτοναϊκή κάθαρση, και στους οποίους τέτοια φαινόμενα απουσιάζουν, δεν υπάρχει διαφορά στον επιπολασμό ΔΑΥ.

Ίσως τέλος η αυξημένη αναπνευστική απόκριση να είναι αποτέλεσμα προσαρμογής στα συχνά επεισόδια υποξίας, υπερκαπνίας, αφυπνίσεων που χαρακτηρίζουν τις ΔΑΥ(317). Ωστόσο στην περίπτωση αυτή θα περιμέναμε αύξηση της χημειοευαισθησίας το πρωί σε σχέση με τη νύχτα, γεγονός που δεν επιβεβαιώνεται από τους Beecroft J, et al(304).

Πάντως, ανεξάρτητα από τον ακριβή μηχανισμό, είναι πλέον σαφές ότι μία υποομάδα ασθενών με ΧΝΑ εμφανίζει αυξημένη ενίσχυση του συστήματος μεταβολικού ελέγχου της αναπνοής, γεγονός που προδιαθέτει σε ΔΑΥ.

ΙΓ. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΔΑΥ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Από τις διαθέσιμες μελέτες φαίνεται ότι οι ΔΑΥ σε έδαφος ΧΝΑ τελικού σταδίου διαφοροποιούνται σε αρκετά σημεία από τα ισχύοντα για τον γενικό πληθυσμό. Έτσι αρκετοί μελετητές (276,278,283) – αν και όχι όλοι (279), δεν επιβεβαιώνουν σχέση ΔΑΥ με το άρρεν φύλο, και διαπιστώνουν ίδιο επιπολασμό σε άνδρες και γυναίκες. Μία πιθανή εξήγηση, έγκειται στην γνωστή σχέση μεταξύ εμμηνόπαυσης και εμφάνισης ΔΑΥ (318), καθώς πολλές γυναίκες με ΧΝΑ τελικού σταδίου είναι ηλικιωμένες, ενώ και από τις νεότερες πολλές εμφανίζουν αμηνόρροια λόγω της ΧΝΑ.

Συζητείται επίσης κατά πόσο η παχυσαρκία σχετίζεται με την εμφάνιση ΔΑΥ στην ΧΝΑ. Ενώ οι Kuhlman et al διαπιστώνουν σχέση μεταξύ ΔΑΥ και σωματικού βάρους (279), άλλοι μελετητές δεν επιβεβαιώνουν αυτό το εύρημα (276,278). Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι η παχυσαρκία είναι μάλλον ασυνήθιστη σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου.

Επιπλέον, το ροχαλητό πιθανό να είναι λιγότερο ικανοποιητικός δείκτης ΔΑΥ στην ΧΝΑ από ότι στον γενικό πληθυσμό: σύμφωνα με ορισμένες ενδείξεις, η ευαισθησία του ροχαλητού στην ανίχνευση ΔΑΥ είναι σχετικά χαμηλή σε ασθενείς με ΧΝΑ (279).

Προβληματική είναι επίσης η σχέση των ΔΑΥ με την υπνηλία. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου, αναφέρουν προβλήματα σχετιζόμενα με τον ύπνο – κυρίως ημερήσια υπνηλία ή αυπνία (236-238,240,244,319-322). Αν και μέχρι και τα δύο τρίτα των ατόμων αυτών, έχουν υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας (236,237), η σχετική συμβολή των ΔΑΥ στην εμφάνιση της υπνηλίας παραμένει συζητήσιμη.

Δεν έχει δειχθεί στην ΧΝΑ σχέση υποκειμενικής υπνηλίας ή της κλίμακας υπνηλίας Erworth (ESS) με ΔΑΥ (250,251) ή με άλλες παραμέτρους της μελέτης ύπνου(250). Από την άλλη πλευρά, δεν αποκλείεται η ESS να αποτελεί απλά υπερβολικά μεγάλο διανοητικό φορτίο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή υποκατάστασης για ΧΝΑ και να μην αποτελεί το καταλληλότερο ερωτηματολόγιο για την ανίχνευση αυξημένης υπνηλίας σε τέτοια άτομα (250,279).

Όσον αφορά την σχέση των ΔΑΥ με την φυσιολογική υπνηλία σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου, ορισμένοι μελετητές (250,283), όχι όμως όλοι (251), βρίσκουν ότι υπάρχει ασθενής συσχέτιση του ΑΗΙ και της παρουσίας αφυπνίσεων με τα

αποτελέσματα του Multiple Sleep Latency Test (MSLT). Στην μελέτη των Hanly et al (251), η φυσιολογική υπνηλία σχετιζόταν με την ουρία και τις περιοδικές κινήσεις μελών (PLMS), αλλά όχι με τον AHI και τις αφυπνίσεις. Ενδιαφέρον στην τελευταία αυτή μελέτη είναι ότι σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε εντατικό πρόγραμμα νυχτερινής αιμοκάθαρσης, παρά την σχεδόν πλήρη ομαλοποίηση της ουρίας και την κατάργηση των ΔΑΥ και της υπέρτασης, παρέμεναν PLMS και κατακερματισμός του ύπνου, ενώ η υπνηλία δεν βελτιωνόταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (ίσως να ευθύνεται ο σχετικά μικρός αριθμός περιστατικών, γιατί υπήρχε trend μείωσης της υπνηλίας, που παρακολουθούσε την μείωση της ουρίας) (251).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου στην ΧΝΑ τελικού σταδίου δείχνει συχνά, ακόμα και χωρίς την παρουσία ΔΑΥ, μειωμένη διάρκεια (TST) και αποδοτικότητα (sleep efficiency) ύπνου καθώς και κατακερματισμό της αρχιτεκτονικής, με αύξηση των σταδίων 1 και 2 και μείωση του ύπνου βραδέων κυμάτων (SWS) και του REM ύπνου (277,278,280,281,283). Δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές σε παραμέτρους της μελέτης ύπνου μεταξύ ασθενών υποβαλλόμενων σε περιτοναϊκή κάθαρση και αιμοκάθαρση (277). Σε συνύπαρξη ΔΑΥ, αυξάνει ο δείκτης αφυπνίσεων (arousal index) (282,304) καθώς και η διάρκεια ύπνου σταδίου 1 (304), ενώ μειώνεται η διάρκεια του ύπνου βραδέων κυμάτων (304). Δεν υπάρχει ωστόσο διαφορά σε TST, sleep efficiency, PLMS (304).

Φαίνεται ότι στους ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου, η υπνηλία (όπως και οι διαταραχές αρχιτεκτονικής του ύπνου) είναι πολυπαραγοντική, με τις ΔΑΥ να είναι ένας μόνο από τους πολλούς υπεύθυνους. Η ουραιμία και η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών καθώς και η ύπαρξη PLMS και RLS πιθανότατα συμβάλλουν επίσης στην εμφάνιση υπνηλίας σε αυτά τα άτομα (250,251,283). Οι περισσότεροι ασθενείς με RLS αναφέρουν καθυστέρησης της έναρξης ύπνου, δυσκολία διατήρησης του ύπνου και υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας (238,239,244). Επίσης ορισμένες μελέτες βρίσκουν συσχέτιση των PLMs σε ΧΝΑ με κακή ποιότητα του ύπνου ή με αυξημένη φυσιολογική υπνηλία, (251,284) αν και το κύριο σώμα της βιβλιογραφίας δεν είναι σύμφωνο (275,183,269,236,260). Είναι αξιοσημείωτο ότι σε άτομα με ΧΝΑ τελικού σταδίου που εμφάνιζαν PLMS και είχαν κακή ποιότητα ύπνου, αύξηση του αιματοκρίτη με χορήγηση ερυθροποιητίνης οδηγούσε ταυτόχρονα σε σημαντική μείωση των PLMS και σε βελτίωση της φυσιολογικής υπνηλίας (269). Η ουραιμία και η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών, έχουν γνωστές συνέπειες για το ΚΝΣ (291) και πιθανώς μπορούν να προκαλέσουν υπνηλία ακόμα και χωρίς διαταραχές της

αναπνοής ή κινητικές διαταραχές στον ύπνο. Ακόμα και σχετικά ήπιες αυξήσεις της ουρίας και της κρεατινίνης σε ασθενείς με ΧΝΑ συνοδεύονται από αύξηση των βραδέων κυμάτων στο ΗΕΓΓράφημα σε ξύπνιο ασθενή, καθώς και με λεπτές διαταραχές στις νοητικές λειτουργίες (323-325). Αυτή η υποκλινική ουραιμική εγκεφαλοπάθεια πιθανό να αυξάνει την επηρέπεια των χρόνιων νεφροπαθών για υπνηλία.

Η υπνηλία στους ουραιμικούς ασθενείς μπορεί επίσης να οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα υπνογόνων ουσιών όπως η μελατονίνη ή προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Σε ΧΝΑ έχει παρατηρηθεί πολύ αυξημένη συγκέντρωση μελατονίνης και 6-σουλφατοξυμελατονίνης, που μειώνεται μεν μετά την αιμοκάθαρση αλλά εξακολουθεί να παραμένει εξαιρετικά υψηλή σε σχέση με τους υγιείς (326). Τα επίπεδα υπνογόνων κυτοκινών (327,328) είναι επίσης αυξημένα, τόσο σε αιμοκαθαιρόμενους όσο και σε ΧΝΑ χωρίς θεραπεία υποκατάστασης (329,330). Ειδικά το TNF-α φαίνεται να ενέχεται τόσο στην εμφάνιση ΔΑΥ όσο και στην παρουσία υπνηλίας, τουλάχιστον σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (331). Πρόσφατη μελέτη συνέκρινε τα επίπεδα IL-1β, TNF-α και IL-6 σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ή χωρίς υπνηλία καθώς και σε υγιή άτομα ομάδας ελέγχου. Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με υπνηλία είχαν υψηλότερα επίπεδα IL-1β από τις άλλες δύο ομάδες (332)

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επομένως οδηγεί στο συμπέρασμα ότι α) στους χρόνιους νεφροπαθείς τα συμπτώματα της ουραιμίας μπορεί να συγχέονται με τα συμπτώματα ΣΑΑΥ και β) η αξία δεικτών που θεωρείται ότι αυξάνουν την πιθανότητα ΣΑΑΥ (άρρεν φύλο, παχυσαρκία, ροχαλητό, ημερήσια υπνηλία) είναι ακόμα πιο περιορισμένη σε ΧΝΑ τελικού σταδίου από ότι στον γενικό πληθυσμό.

Συνέπειες της ΔΑΥ για το καρδιαγγειακό και τους νεφρούς σε ασθενείς με ΧΝΑ

Οι συνέπειες των ΔΑΥ για τη νοσηρότητα και θνητότητα στην ΧΝΑ τελικού σταδίου δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρες. Άτομα με ΧΝΑ εμφανίζουν ούτως ή άλλως αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση (333). Όπως αναφέρθηκε αναλυτικά σε προηγούμενη ενότητα, η σχέση των ΔΑΥ αφενός με την υπέρταση και αφετέρου με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη στον

γενικό πληθυσμό (19,108,116) και πιθανώς επεκτείνεται και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με αποφρακτικά συμβάματα (125). Έτσι οι ΔΑΥ είναι πολύ πιθανό να αυξάνουν περαιτέρω το φορτίο καρδιαγγειακής νόσου και τη θνητότητα σε άτομα με ΧΝΑ.

Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από πολύ ισχυρές έμμεσες ενδείξεις που αφορούν τις συνέπειες της νυχτερινής υποξαιμίας σε ΧΝΑ τελικού σταδίου. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση έχειδειχθεί ότι η νυχτερινή υποξαιμία: α) μπορεί να επηρεάσει τα αυτόνομα αντανακλαστικά και να τροποποιήσει την καρδιαγγειακή αυτόνομη δραστηριότητα (αμβλύνοντας την παρασυμπαθητική δραστηριότητα) (334), β) σχετίζεται με απουσία νυχτερινής μείωσης της αρτηριακής πίεσης ("non-dippers") (335), γ) προδιαθέτει σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (336), δ) αποτελεί προγνωστικό δείκτη για εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών (337). Η άρση των ΔΑΥ και της συνοδού νυχτερινής υποξαιμίας αποτελεί μία πιθανή εξήγηση για την παρατηρούμενη βελτίωση του αυτόνομου ελέγχου του καρδιαγγειακού συστήματος κατά τον ύπνο, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εντατικό πρόγραμμα νυχτερινής αιμοκάθαρσης (338).

Πρόσφατη μελέτη σε 26 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς εξασφαλίζει άμεση επιβεβαίωση της σχέσης ΔΑΥ με καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Στους ασθενείς αυτούς η βαρύτητα των ασβεστώσεων στα στεφανιαία εμφάνιζε ισχυρή σχέση ($r = 0.754$) με τον AHI καθώς και με το δείκτη αποκορεσμού [Oxygen-desaturation index (ODI)] (281)

Διαπιστώθηκε επίσης ότι σε μη διαβητικούς ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση, η παρουσία AHI > 5/ώρα σχετίζεται με μεγαλύτερη αρτηριακή πίεση, αν και μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες, η σχέση γινόταν μη στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, στην ομάδα αυτή των χρόνιων νεφροπαθών, η μέση αρτηριακή πίεση και η ηλικία αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της παρουσίας ΔΑΥ (282).

Παρ' όλα αυτά, η μόνη μελέτη που εξέταζε την επίδραση των ΔΑΥ στην θνητότητα σε 29 άτομα με ΧΝΑ τελικού σταδίου που εμφάνιζαν προβλήματα στον ύπνο ή ημερήσια υπνηλία, ήταν αρνητική. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μόνη μεταβλητή που σχετιζόταν με κακή έκβαση στην μελέτη αυτή ήταν η παρουσία περιοδικών κινήσεων των μελών (339). Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι ο μικρός αριθμός ασθενών της μελέτης και η σχετικά βραχεία επιβίωση, δεν επέτρεπαν την κατάδειξη επίδρασης της ΔΑΥ στην επιβίωση. Ίσως σχέση με θνητότητα να είναι πιο εμφανής σε πρωιμότερο

στάδιο ΧΝΑ (προ της έναρξης αιμοκάθαρσης) και σε άτομα με μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης.

Έχει επίσης διατυπωθεί η υπόθεση ότι η παρουσία ΔΑΥ, ίσως μέσω της άμεσης βλαπτικής επίδρασης της υπέρτασης στους νεφρούς, μπορεί να συμβάλλει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που δεν έχουν ακόμα αρχίσει αιμοκάθαρση (340,341).

Υπέρ αυτής της υπόθεσης είναι η διαπίστωση ότι σε κατά τα άλλα υγιείς ασθενείς με ΣΑΑΥ παρατηρείται αυξημένο κλάσμα διήθησης (filtration fraction), γεγονός που μπορεί να προδιαθέτει σε υποκλινική νεφρική βλάβη και αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης. Στην μελέτη αυτή, η αύξηση του κλάσματος διήθησης σχετιζόταν με την παρουσία νυχτερινής υποξαιμίας και υποχωρούσε με εφαρμογή CPAP, ενώ δεν είχε σχέση με την ηλικία, το σωματικό βάρος ή την αρτηριακή πίεση (342).

Σύμφωνα με τα παραπάνω είναι και η διαπίστωση ότι στον γενικό πληθυσμό, η παρουσία ΔΑΥ σχετίζεται ασθενώς αλλά ανεξάρτητα, με υψηλότερη (άν και εντός φυσιολογικών ορίων) τιμή κρεατινίνης ορού. Η κάθαρση κρεατινίνης στην μελέτη αυτή σχετιζόταν με την ηλικία ($r = -0.314$, $p = 0.014$) και την παρουσία αποφρακτικής άπνοιας ($r = 0.265$, $p = 0.093$) (343).

Τέλος, αναφέρεται ότι στα πλαίσια διαταραχών αναπνοής στον ύπνο στον γενικό πληθυσμό, μπορεί ενίοτε να εμφανιστεί αναστρέψιμη πρωτεинуρία που ανταποκρίνεται σε CPAP (344-346), άν και η συσχέτιση των ΔΑΥ με κλινικά σημαντική πρωτεинуρία έχει αμφισβητηθεί (347-349).

Η πιθανότητα συμβολής των ΔΑΥ στην περαιτέρω εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έχει προφανή κλινική σημασία και χρήζει περαιτέρω μελέτης.

Θεραπεία

Αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα, φαίνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου και ΔΑΥ ανταποκρίνονται στην θεραπεία με CPAP: σταθεροποιείται η νυχτερινή οξυγόνωση, και βελτιώνεται η αρχιτεκτονική του ύπνου και η εγρήγορση. Ανταπόκριση έχει παρατηρηθεί και σε άτομα με καθ'υπεροχήν κεντρικές άπνοιες (350). Η μακροπρόθεσμη θεραπεία με CPAP δεν έχει αξιολογηθεί στην ΧΝΑ και δεν έχει μελετηθεί τυχόν επίδραση στις νοητικές λειτουργίες ή στην

λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Επίσης άγνωστος είναι ο βαθμός συμμόρφωσης με την αγωγή με CPAP σε αυτή την ομάδα χρονίως πασχόντων και συχνά μη συνεργάσιμων ασθενών.

Η επίδραση της έναρξης αιμοκάθαρσης σε νεφροπαθείς με προυπάρχουσα ΔΑΥ δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Αν και θα ήταν λογικό να αναμένεται βελτίωση, τα λίγα διαθέσιμα στοιχεία είναι αντιφατικά (284,351).

Η απουσία σαφούς ανταπόκρισης στην αιμοκάθαρση θα πρέπει ενδεχομένως να αποδοθεί στην ένταση της αιμοκάθαρσης, καθώς ασθενείς που υποβάλλονταν σε επιθετικό σχήμα βραδείας νυχτερινής αιμοκάθαρσης (συνεδρίες 8-10 ωρών για 6 με 7 νύχτες την εβδομάδα) είχαν εκτός από μεγάλη βελτίωση του ουραιμικού ελέγχου, και μεγάλη μείωση του AHI (περιλαμβανόμενων των κεντρικών συμβαμάτων) (251,280). Υπάρχουν επίσης ανακοινώσεις για αναστροφή των ΔΑΥ με μεταμόσχευση νεφρού (294,295).

ΙΑ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι ασθενείς με ΧΝΑ που υποβάλλονται σε θεραπεία εξωνεφρικής κάθαρσης έχουν υψηλό επιπολασμό ΔΑΥ (250,274-284).

Η ύπαρξη σχέσης ανάμεσα σε ΣΑΑΥ, υπέρταση και καρδιαγγειακή νοσηρότητα είναι καλά τεκμηριωμένη στον γενικό πληθυσμό (19,108,122,125) και είναι λογική η υπόθεση ότι κατ' ανάλογο τρόπο οι ΔΑΥ μπορούν να συμβάλλουν στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου. Η εντύπωση αυτή ενισχύεται από την διαπίστωση ότι η νυχτερινή υποξαιμία σχετίζεται με την απουσία νυχτερινής μείωσης της ΑΠ σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (335). Επιπλέον, η νυχτερινή υποξαιμία σε ΧΝΑ τελικού σταδίου προδιαθέτει σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (336) και σε καρδιαγγειακές επιπλοκές (337), ενώ αμβλύνει τα αυτόνομα καρδιαγγειακά αντανακλαστικά, μειώνοντας τον παρασυμπαθητικό τόνο της καρδιάς (334). Τα ευρήματα αυτά αποτελούν έμμεσες ενδείξεις των βλαπτικών επιδράσεων των ΔΑΥ στην ΧΝΑ. Η άρση των ΔΑΥ είναι μία πιθανή εξήγηση της παρατηρούμενης βελτίωσης στον αυτόνομο έλεγχο του καρδιαγγειακού συστήματος κατά τον ύπνο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εντατικό πρόγραμμα νυχτερινής αιμοκάθαρσης (338). Όπως είναι γνωστό, τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση (333). Η σχέση των ΔΑΥ με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα κάνει έτσι πολύ πιθανό το ενδεχόμενο οι ΔΑΥ να συμβάλλουν έμμεσα στην θνητότητα των ασθενών με ΧΝΑ. Βεβαίως οι Benz RL et al (339) δεν επιβεβαίωσαν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ΔΑΥ και θνητότητας σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου, αλλά η μελέτη τους πιθανότατα δεν είχε επαρκή δύναμη ώστε να καταδείξει τέτοια σχέση. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην μελέτη αυτή οι ασθενείς είχαν πολύ μειωμένη επιβίωση ανεξάρτητα από την παρουσία ΔΑΥ. Ίσως οι συνέπειες των ΔΑΥ για την θνητότητα να γίνονται περισσότερο εμφανείς σε πρωιμότερο στάδιο ΧΝΑ, προ της έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης και με ασθενείς που έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης.

Μέσω επιδείνωσης της υπέρτασης, οι ΔΑΥ είναι επίσης πιθανό να συμβάλλουν στην περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας επί ΧΝΑ (340,341). Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το εύρημα ότι ασθενείς με ΣΑΑΥ μπορούν να εμφανίσουν πρωτεинуρία που ανταποκρίνεται στην θεραπεία με CPAP. Επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης θα μπορούσε να κάνει την ανίχνευση και αντιμετώπιση των ΔΑΥ μία

ενδιαφέρουσα παρέμβαση με στόχο την επιβράδυνση της εξέλιξης προς νεφρική νόσο τελικού σταδίου, σε ασθενείς που προς το παρόν δεν έχουν ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης.

Προκαλεί εντύπωση το γεγονός ότι ενώ όπως παρατήρησαν οι Kimmel et al, ΔΑΥ μπορεί να είναι παρούσες στην ΧΝΑ και πριν από την έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης, ελάχιστα στοιχεία είναι γνωστά για το θέμα αυτό. Ανάλογο βιβλιογραφικό κενό υπάρχει και για άλλα προβλήματα σχετιζόμενα με τον ύπνο (παρουσία RLS, PLMS) σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΧΝΑ. Οι Iliescu EA et al χρησιμοποιώντας ειδικό ερωτηματολόγιο [Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)], συμπεραίνουν ότι το 53% των ασθενών με ΧΝΑ που δεν έχουν αρχίσει αγωγή υποκατάστασης έχουν κακή ποιότητα ύπνου (352), αν και φαίνεται ότι κοιμούνται μάλλον καλύτερα από ότι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (321). Ωστόσο, οι ασθενείς των Iliescu EA et al (352) δεν υποβλήθηκαν σε μελέτη ύπνου και δεν εξετάστηκε η παρουσία ΔΑΥ. Στοιχεία για τον επιπολασμό των ΔΑΥ σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών είναι τελείως ανύπαρκτα, όπως άγνωστο είναι και κατά πόσο ο βαθμός νεφρικής δυσλειτουργίας σχετίζεται με την εμφάνιση ΔΑΥ.

Είναι προφανές ότι στοιχεία για τις ΔΑΥ σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου δεν μπορούν να επεκταθούν αυτόματα και σε άτομα που δεν χρειάζονται ακόμα εξωνεφρική κάθαρση. Μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών μπορεί να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην βαρύτητα της νεφρικής δυσλειτουργίας, στον βαθμό υπερφόρτωσης με υγρά, τις μεταβολικές εκτροπές και τις επιπλοκές από το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα (353) και τέτοιες διαφορές μπορούν να έχουν συνέπειες όσον αφορά την προαγωγή ΔΑΥ. Η ίδια η εξωνεφρική κάθαρση θα μπορούσε να έχει τροποποιητική επίδραση στις ΔΑΥ, πχ μέσω επιδράσεων στον μεταβολικό έλεγχο της αναπνοής και το αναπνευστικό πρότυπο ή μέσω μεταβολών στο φορτίο υγρών και την βατότητα του ανώτερου αεραγωγού (132,285,296,298,302).

Η παρούσα μελέτη επιχειρεί να συμβάλει στην κάλυψη του βιβλιογραφικού κενού, μελετώντας προοπτικά τον επιπολασμό των ΔΑΥ σε ασθενείς με ΧΝΑ που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση.

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν διαδοχικοί ασθενείς με ΧΝΑ που δεν υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση και που ήταν σε παρακολούθηση από το Νεφρολογικό τμήμα του ΝΓΝΜ «Α Φλέμιγκ» στο διάστημα από τον Σεπτέμβριο του 2002 έως τον Ιανουάριο του 2004. Κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη ήταν: α) ηλικία ≤ 70 έτη, β) απουσία συστολικής δυσλειτουργίας σε υπέρηχοκαρδιογράφημα των τελευταίων 12 μηνών (κλάσμα εξώθησης $> 40\%$), γ) απουσία ιστορικού καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος, δ) $FEV1 > 70\%$ των προβλεπόμενων, ε) απουσία νευρολογικού νοσήματος, στ) απουσία κλινικού υποθυρεοειδισμού, ζ) υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης (εξίσωση Cockcroft-Gault) < 40 ml/min, η) κλινική και εργαστηριακή σταθερότητα για τουλάχιστον 2 μήνες προ της εισόδου στην μελέτη, θ) απουσία αγωγής με κατασταλτικά ή υπνωτικά τον τελευταίο μήνα.

Συνολικά 40 ασθενείς συγκέντρωναν τα παραπάνω κριτήρια. Από αυτούς οι 35 συγκατατέθηκαν να συμμετάσχουν στην μελέτη (19 άνδρες, 16 γυναίκες). Αίτια της ΧΝΑ ήταν: σακχαρώδης διαβήτης (10 ασθενείς), σπειραματονεφρίτιδα (7 ασθενείς), συστηματικός ερυθματώδης λύκος ή αγγειίτις (4 ασθενείς), πολυκυστικοί νεφροί (3 ασθενείς), νεφραγγειακή νόσος (4 ασθενείς), άλλα νοσήματα (7 ασθενείς).

Η μελέτη είχε την έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής του νοσοκομείου.

Σχεδιασμός

Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν από πνευμονολόγο με εμπειρία στις διαταραχές ύπνου. Η κλινική εκτίμηση αφορούσε τα γενικότερα παθολογικά προβλήματα του ασθενούς και το ιστορικό ύπνου. Αναζητήθηκαν η παρουσία υπνηλίας στην διάρκεια της ημέρας, η παρουσία ροχαλητού τουλάχιστον 5 φορές την εβδομάδα, η ύπαρξη συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (RLS) και η ύπαρξη χρόνιας αυπνίας (αναφερόμενη από τον ασθενή καθυστέρηση στην έναρξη ύπνου > 30 λεπτά και / ή αναφερόμενη αποτελεσματικότητα ύπνου (sleep efficiency) $< 80\%$ τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας για διάστημα πάνω από 6 μήνες, με συνέπειες για την λειτουργία του

ασθενούς στην διάρκεια της ημέρας)(354). Η εκτίμηση της παρουσίας ροχαλητού βασίστηκε στην μαρτυρία τόσο του ασθενούς όσο και του συνεύνου (όπου υπήρχε). Οι ασθενείς συμπλήρωσαν επίσης την κλίμακα υπνηλίας Erworth (ESS).

Μελετήθηκαν οι ιατρικοί φάκελοι των ασθενών και μετρήθηκαν αιμοσφαιρίνη και επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης.

Όσον αφορά την βαρύτητα της ΧΝΑ, οι ασθενείς σταδιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Την ομάδα Α αποτελούσαν άτομα με υπολογιζόμενο $GFR \geq 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ και την ομάδα Β άτομα με $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ που δεν υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση (νόσος σταδίου 5 σύμφωνα με την K-DOQI ταξινόμηση της ΧΝΑ)(353). Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης [glomerular filtration rate (GFR)] υπολογίστηκε με βάση την εξίσωση της μελέτης Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)(353).

Όλα τα άτομα, ανεξαρτήτως συμπτωμάτων, υποβλήθηκαν σε ολονύχτια πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου, με νοσηλευτική παρακολούθηση, στο Εργαστήριο Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΝΓΝΜ «Α Φλέμιγκ». Οι μελέτες ύπνου έγιναν με το σύστημα P Series Plus (Compumedics, Abbotsford Victoria). Καταγράφηκαν οι παρακάτω παράμετροι: α) Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (C3/A2 C4/A1, O2/A1, O1/A2), με βάση το 10-20 διεθνές σύστημα τοποθέτησης ηλεκτροδίων, β) Ηλεκτροοφθαλμογράφημα δεξιού και αριστερού οφθαλμού, γ) υπογενειδίο ηλεκτρομυογράφημα, δ) καταγραφή κινήσεων ποδιών, ε) καταγραφή μίας ηλεκτροκαρδιογραφικής απαγωγής, στ) καταγραφή αναπνευστικών κινήσεων θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος με ζώνες προσπαθείας και μέτρηση ροής αέρα στην μύτη και στόμα με thermistor, ζ) παλμική οξυμετρία, η) ροχαλητό. Η σταδιοποίηση του ύπνου έγινε με τα κριτήρια Rechtshaffen και Kales (355), ενώ για τις αφυπνίσεις χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια της American Sleep Disorders Association (ASDA) (356). Ο χαρακτηρισμός των αναπνευστικών συμβαμάτων βασίστηκε στις συστάσεις της American Academy of Sleep Medicine (1) ενώ για τις περιοδικές κινήσεις μελών χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός της Αμερικανικής Εταιρείας Διαταραχών Ύπνου (246)

Μελετήθηκε ο επιπολασμός συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τον ύπνο (υπνηλία, αυπνία, ροχαλητό), ο επιπολασμός διαταραχών αναπνοής στον ύπνο (ΔΑΥ) (με βάση την παρουσία $AHI \geq 5/\text{ώρα}$) και η παρουσία PLMs. Αναζητήθηκαν οι συσχετίσεις του υπνοαπνοϊκού δείκτη (AHI) με παραμέτρους της αρχιτεκτονικής του ύπνου. Μελετήθηκε επίσης η σχέση του AHI με δημογραφικές παραμέτρους, σωματικό

βάρος (BMI), δείκτες νεφρικής λειτουργίας και αιμοσφαιρίνη. Τέλος ελέγχθηκε η παρουσία διαφορών σε AHI, δημογραφικά δεδομένα, εργαστηριακά ευρήματα και παραμέτρους σχετιζόμενες με τον ύπνο, μεταξύ των ομάδων Α και Β. Κάναμε επίσης ξεχωριστή ανάλυση για τους μη διαβητικούς ασθενείς, καθώς η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΔΑΥ (315) θα μπορούσε έτσι να συγκαλύπτει τυχόν συσχετίσεις μεταξύ δεικτών νεφρικής δυσλειτουργίας και ΔΑΥ.

Β. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τα στατιστικά προγράμματα NCSS 2004 και GraphPad Prism Version 4. Η κανονικότητα των κατανομών ελέγχθηκε με τις δοκιμασίες Shapiro-Wilk W και Kolmogorov-Smirnov, καθώς και με επισκόπηση ιστογραμμάτων και normal probability plots. Τα στοιχεία παρουσιάζονται ως mean±SD. Οι συγκρίσεις έγιναν με unpaired sample t-test για μεταβλητές με κανονική κατανομή και με Mann-Whitney U test όπου απουσίαζε η κανονικότητα. Στις κανονικά κατανεμόμενες μεταβλητές ελέγχθηκε η equality of variances με τροποποιημένη δοκιμασία Levene για equal-variance. Σε περιπτώσεις unequal variance, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Aspin-Welch. Για τις συγκρίσεις μεταξύ κατηγορικών δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 . Η παρουσία συσχετίσεων μεταξύ μεταβλητών αναλύθηκε α) με Pearson correlation, στις περιπτώσεις που και οι δύο μεταβλητές αφορούσαν αριθμητικά δεδομένα και ήταν κανονικές ή β) με Spearman's rank correlation, όταν τα αριθμητικά δεδομένα δεν εμφάνιζαν κανονική κατανομή.

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά στοιχεία, εργαστηριακά ευρήματα, συμπτώματα σχετιζόμενα με τον ύπνο, παρουσιάζονται στον πίνακα 26. Άνδρες και γυναίκες δεν διέφεραν σε ηλικία, BMI, κάθαρση κρεατινίνης και επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

Ο μέσος AHI ήταν $9,9 \pm 1,65$ / ώρα. ενώ ΔΑΥ υπήρχε στο 54,3% των ασθενών. Τα αναπνευστικά συμβάματα ήταν σχεδόν αποκλειστικά αποφρακτικά. Στο 20% των ασθενών υπήρχε εκτός από αύξηση του AHI και υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας. 11 ασθενείς (31,4%) είχαν ΔΑΥ τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας ($AHI > 15$ / ώρα), ενώ βαρεία ΔΑΥ ($AHI > 30$ / ώρα) υπήρχε σε 2 άτομα (5,7%).

Ενώ κατά την εγρήγορση δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο SpO_2 μεταξύ ασθενών με ΔΑΥ και ατόμων χωρίς ΔΑΥ, στην διάρκεια του ύπνου οι ασθενείς με ΔΑΥ εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερο μέσο SpO_2 ($92,9 \pm 0,4$ vs $94,6 \pm 0,4$, $p=0,005$), ενώ υπήρχε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ AHI και μέσου SpO_2 κατά τον ύπνο sleep ($r=-0,42$, $p=0,01$).

Η ευαισθησία και η ειδικότητα των σχετιζόμενων με τον ύπνο συμπτωμάτων καθώς και του αυξημένου ESS (>10) στην ανίχνευση ΔΑΥ στους ασθενείς μας παρουσιάζεται στον πίνακα 27. Η παρουσία ροχαλητού και ημερήσιας υπνηλίας προέβλεπε την παρουσία ΔΑΥ με ευαισθησία 26,3% και ειδικότητα 93,75%, ενώ για τουλάχιστον μέτριας βαρύτητας ΔΑΥ, η ευαισθησία αυξανόταν σε 36,4%.

RLS παρατηρήθηκε στο 37,1% των ασθενών, με σημαντικά μεγαλύτερο επιπολασμό σε διαβητικούς (χ^2 , $p=0,0196$, $RR = 3,949$ with 95% CI 1,23-12,67). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά σε GFR και επίπεδα ουρίας μεταξύ ασθενών με και χωρίς RLS. Περιοδικές κινήσεις μελών (PLMs) παρατηρήθηκαν σε 28,6% των ασθενών. Ο Periodic leg movement index (PLMSI) δεν σχετιζόταν με επίπεδα αιμοσφαιρίνης, GFR και ουρία.

Τα άτομα που ανέφεραν υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας, δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στον AHI ή στην παρουσία ΔΑΥ, ακόμα και όταν ως όριο παρουσίας ΔΑΥ λαμβανόταν $AHI > 15$ /ώρα. Από την άλλη πλευρά η ημερήσια υπνηλία ήταν συχνότερη σε ασθενείς με RLS (χ^2 , $p=0,0090$, $RR = 3,39$ with 95% CI 1,26-9,07).

Το 11,4% των ασθενών εμφάνιζε $ESS > 10$. Η κλίμακα ESS σχετιζόταν με α) διάρκεια SWS ($r=-0,435$, $p=0,009$) και β) GFR ($r=-0,396$, $p=0,019$). Δεν σχετιζόταν με α) BMI, β) Hb, γ) AHI, δ) PLMSI, ε) sleep efficiency, στ) arousal index, ζ) διάρκεια REM ύπνου.

Παράμετροι της αρχιτεκτονικής του ύπνου παρουσιάζονται στον πίνακα 28. Με την εξαίρεση του arousal index που εμφάνιζε μία μέτρια συσχέτιση με τον AHI ($r=0,41$, $p=0,012$) [όπως και με τον PLMSI ($r=0,40$, $p=0,016$)], δεν βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ παραμέτρων της αρχιτεκτονικής του ύπνου και ΔΑΥ.

Ο ΑΗΙ εμφάνιζε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον BMI ($r=0,351$, $p=0,038$), την ηλικία ($r=0,379$, $p=0,025$) και την ουρία ($r=0,35$, $p=0,037$) (σχήμα 7), αλλά όχι με την κάθαρση κρεατινίνης ($r=-0,12$, $p=0,506$) και την αιμοσφαιρίνη. Μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε ΑΗΙ ή σε παρουσία ΔΑΥ.

Στοιχεία για τις ομάδες Α και Β παρουσιάζονται στον πίνακα 29. Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στον ΑΗΙ, αλλά οι ασθενείς της ομάδας Β είχαν σημαντικά μειωμένη διάρκεια ύπνου βραδέων κυμάτων [slow-wave sleep (SWS)].

Διαταραχές ΔΑΥ σε μη διαβητικούς ασθενείς

Μεταξύ διαβητικών ($n=10$) και μη διαβητικών ($n=25$) ασθενών, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε ΑΗΙ ή σε επιπολασμό ΔΑΥ, αλλά οι διαβητικοί είχαν υψηλότερο επιπολασμό RLS. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά σε ηλικία, BMI, φύλο, αιμοσφαιρίνη, ουρία και κάθαρση κρεατινίνης.

Στους διαβητικούς δεν βρέθηκε σχέση μεταξύ ΑΗΙ και δεικτών νεφρικής λειτουργίας. Όταν αποκλείονταν οι διαβητικοί, στους υπόλοιπους ασθενείς ($n=25$) διαπιστωνόταν στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ ΑΗΙ και κάθαρσης κρεατινίνης ($r=-0,50$, $p=0,012$), (σχήμα 8). Επιπλέον, η συσχέτιση μεταξύ ΑΗΙ και ουρίας γινόταν ισχυρότερη ($r=0,608$, $p=0,001$). Δεν υπήρχε σχέση μεταξύ ΑΗΙ και α) ηλικίας, β) φύλου, γ) BMI, δ) συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης.

Σε μη διαβητικά άτομα, ο ΑΗΙ ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα Β ($14,2 \pm 9,7$ /ώρα έναντι $5,5 \pm 5,6$ /ώρα, $p=0,04$). Οι δύο ομάδες διέφεραν μόνο στον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας (πίνακας 30).

Δημογραφικά στοιχεία	
Ηλικία (έτη)	57,3±12
Φύλο (άρεν/θήλυ)	19 /16
BMI (kgr/m ²)	26,47±3,22
Εργαστηριακά ευρήματα	
Ουρία (mgr /dl)	147,1±57,6
Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	26,8±9,2
Αιμοσφαιρίνη (gr/dl)	12,11±1,41
Επιπολασμός συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τον ύπνο	
Ημερήσια υπνηλία	12 (34,8%)
ESS > 10	4 (11,4%).
Χρόνια αυπνία	6 (17,14%)
Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS)	13 (37,1%).
Ροχαλητό (τουλάχιστον 5 νύχτες την εβδομάδα)	14 (40%)
Ροχαλητό και ημερήσια υπνηλία	6 (17,14%)

Πίνακας 26. Δημογραφικά στοιχεία και εργαστηριακά ευρήματα (mean ± SD)

	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)
Ροχαλητό	52,6	75
Υπνηλία	36,8	31,25
Ροχαλητό και υπνηλία	26,3	93,75
ESS > 10	16	93,8

Πίνακας 27. Ευαισθησία και ειδικότητα δεικτών ΔΑΥ σε ασθενείς με ΧΝΑ.

Sleep efficiency (% TST)	70,8 ± 16,1
Στάδιο 1 (%TST)	7,3 ± 4,7
Στάδιο 2 (% TST)	48 ± 10,1
SWS (% TST)	28,8 ± 10,8
REM (% TST)	15,6 ± 6,4
Arousal index (αφυπνίσεις / h)	20,8 ± 10,8

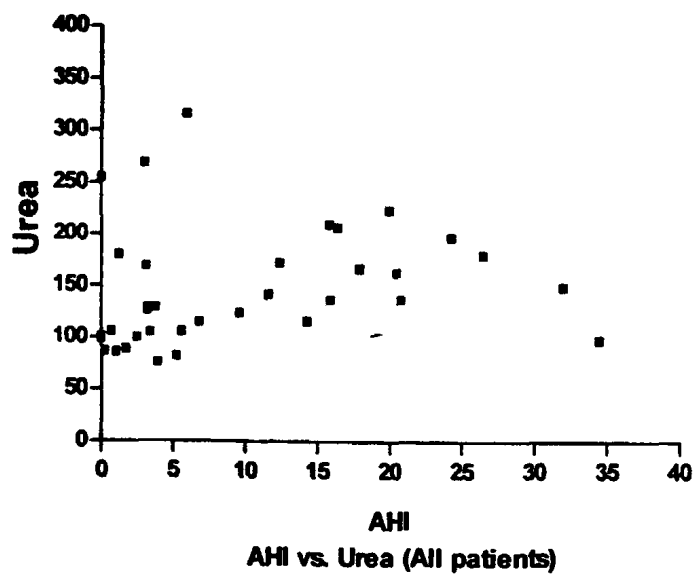
Πίνακας 28. Παράμετροι αρχιτεκτονικής του ύπνου σε ασθενείς με ΧΝΑ (TST = total sleep time).

	Ομάδα Α (n=24)	Ομάδα Β (n=11)
Ηλικία	56,2±13,1	59,9±9,2
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	14/10	5/6
BMI	26,08±3,19	27,31±3,27
Αιμοσφαιρίνη (gr/dl)	12,4±1,4	11,4±1,2
AHI	9,10±9,91	11,67±9,61
ESS	6,46±3,27	7,55±2,11
PLMSI	11,04±20,24	19,71±29,05
Παρουσία ΔΑΥ (AHI > 5/ώρα)	12 (50%)	7 (63,6%)
Παρουσία ΣΑΑΥ	4 (16,66%)	3 (27,27%)
Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS)	6 (25%)	5 (45,45%)
Sleep efficiency (%TST)	74,29±14,91	63,44±16,58
Arousal index	20,93±10,70	20,36±11,44
REM (%TST)	14,72±6,02	17,61±6,91
SWS (%TST)	31,51±10,27	22,86±9,69 *
Μέσο SpO2 κατά την εγρήγορση	95,7 ± 1,5	95,1±1,3
Μέσο SpO2 κατά τον ύπνο	94±1,6	92,9±2,1

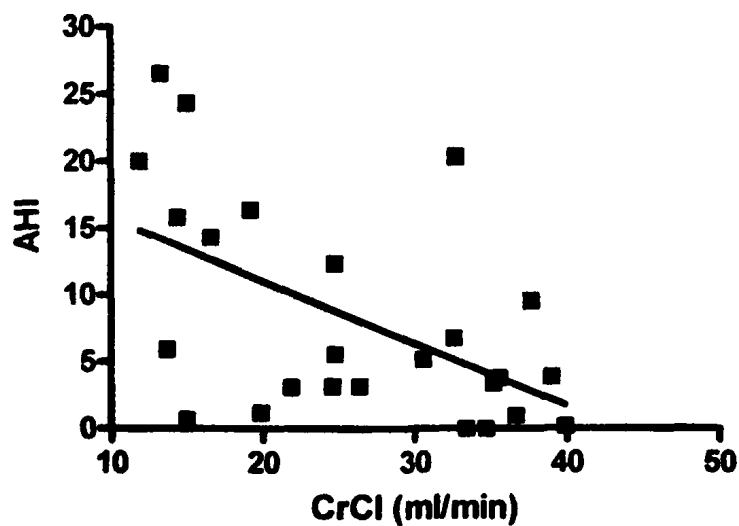
Πίνακας 29. Δημογραφικές, εργαστηριακές, πολυπνογραφικές παράμετροι και παρουσία ΔΑΥ σε ασθενείς με ΧΝΑ, που ομαδοποιούνται με βάση την βαρύτητα της ΧΝΑ (mean ± SD) (* p ≤ 0,05)

	Ομάδα Α (n=17)	Ομάδα Β (n=8)
Ηλικία	55,94±3,39	61,75±3,05
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	9/8	5/3
BMI	25,16±0,70	27,17±1,29
Αιμοσφαιρίνη (gr/dl)	12,18±0,31	11,66±0,46
AHI	6,706±1,588	15,41±3,716*
ESS	5,81±0,62	7,13±0,79
PLMSI	11,76±5,49	14,06±9,33
Παρουσία ΔΑΥ (AHI > 5/ώρα)	7 (41,18%)	6 (75%)
Παρουσία ΣΑΑΥ	2 (11,76%)	3 (37,5%)
Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS)	4 (23,5%)	2 (25%)
Sleep efficiency (%TST)	72,78±4,13	67,23±5,15
Arousal index	21,89±4,63	20,97±2,42
REM (%TST)	15,71±1,59	18,86±2,6
SWS (%TST)	32,93±2,69	21,95±3,7*
Μέσο SpO2 κατά την εγρήγορση	95,58 ± 0,37	95,09±0,39
Μέσο SpO2 κατά τον ύπνο	94,05±0,40	92,75±0,75

Πίνακας 30. Δημογραφικές, εργαστηριακές, πολυπνογραφικές παράμετροι και παρουσία ΔΑΥ σε μη διαβητικούς ασθενείς που ομαδοποιούνται με βάση την βαρύτητα της ΧΝΑ (mean ± SD). * $p \leq 0,05$



Σχήμα 7. Σχέση AHI με ουρία (στο σύνολο των ασθενών), Spearman $r=0,35$, $p = 0,0037$



Σχήμα 8. Σχέση AHI με κάθαρση κρεατινίνης (μη διαβητικοί), Spearman $r = -0,50$, $p = 0,001$

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Διαπιστώσαμε ότι τόσο οι ΔΑΥ όσο και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS), είναι συχνά προβλήματα σε ασθενείς με ΧΝΑ, ακόμα και πριν από την έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης.

Ο επιπολασμός ΔΑΥ στην μελέτη μας ήταν πολύ υψηλότερος από τον αναφερόμενο στον γενικό πληθυσμό για άτομα μέσης ηλικίας (24% για άνδρες και 9% για γυναίκες). Ο επιπολασμός ΔΑΥ συνοδευόμενων από υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας, ήταν ομοίως αυξημένος (31). Οι συγκρίσεις με ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση δεν είναι εύκολες, καθώς ο αναφερόμενος επιπολασμός ΔΑΥ σε αυτόν τον πληθυσμό ποικίλει σημαντικά από μελέτη σε μελέτη (από 30-71%) (250,274-284). Αν περιοριστούμε μόνο στις λίγες μελέτες στις οποίες γινόταν πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου σε διαδοχικούς ασθενείς με ΧΝΑ και εξωνεφρική κάθαρση, χωρίς προηγούμενη επιλογή με βάση την παρουσία συμπτωμάτων, ο επιπολασμός ΔΑΥ φαίνεται να βρίσκεται στην περιοχή του 50-71% (250,277,280). Πιθανή συνύπαρξη άλλων νοσημάτων (όπως καρδιακή ανεπάρκεια), μπορεί να συνέβαλε στον πολύ υψηλό επιπολασμό ΔΑΥ (71%) που αναφέρουν οι Hanly PJ και Pierratos A (280). Ωστόσο, ακόμα και με αποκλεισμό των ασθενών με συμπτώματα ενδεικτικά ΣΑΑΥ ή με συνυπάρχουσες διαταραχές που προδιαθέτουν σε ΔΑΥ, ο επιπολασμός ΔΑΥ παρέμενε 50% σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (250). Συμπεραίνουμε έτσι ότι ΔΑΥ παρατηρούνται με λίγο-πολύ παρόμοια συχνότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση και σε ασθενείς χωρίς αγωγή νεφρικής υποκατάστασης. Ωστόσο, πιθανό οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση να έχουν βαρύτερη ΔΑΥ (250, 274-284).

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι γνωστό ότι προδιαθέτει σε ΔΑΥ (μέσω εμφάνισης αυτόνομης νευροπάθειας) (315). Ο μη αποκλεισμός διαβητικών θα μπορούσε να έχει συμβάλλει στον υψηλό επιπολασμό ΔΑΥ στην μελέτη μας. Ωστόσο, δεν βρήκαμε σημαντική διαφορά στον ΑΗΙ ή στον επιπολασμό ΔΑΥ μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών.

Σε αντίθεση με μερικές παλαιότερες μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση(275,276,280), βρήκαμε, ότι τα αναπνευστικά συμβάματα σε ασθενείς χωρίς αγωγή νεφρικής υποκατάστασης είναι σχεδόν αποκλειστικά αποφρακτικά. Η απουσία κεντρικών ή μεικτών απνοιών στην σειρά μας μπορεί να

σχετίζεται κατά ένα μέρος με τον αποκλεισμό συννοσηρών καταστάσεων όπως (καρδιακή ανεπάρκεια), που μπορούν να προδιαθέσουν σε κεντρικές άπνοιες (130)

Όπως και άλλοι ερευνητές (276,278,283), διαπιστώνουμε ότι στην ΧΝΑ ο ΑΗΙ καθώς και η παρουσία ΔΑΥ δεν σχετίζονται με το φύλο. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι οι γυναίκες με ΧΝΑ συχνά εμφανίζουν αμηνόρροια – που είναι γνωστό ότι προδιαθέτει σε ΔΑΥ (318), ή λόγω προχωρημένης ηλικίας βρίσκονται σε εμμηνόπαυση.

Διαπιστώσαμε επίσης ασθενή μόνο σχέση του ΑΗΙ με ΒΜΙ, που εξαφανιζόταν όταν η ανάλυση περιοριζόταν σε μη διαβητικούς. Η απουσία συσχέτισης μεταξύ ΑΗΙ και επιπέδων αιμοσφαιρίνης στην μελέτη μας επιβεβαιώνει τα ευρήματα παλαιότερης μελέτης σε ΧΝΑ τελικού σταδίου (269).

Όσον αφορά την σχέση ΔΑΥ με δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας, βρήκαμε μία ασθενή αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ουρία, αλλά όχι και με την κάθαρση κρεατινίνης. Όταν αποκλείονταν οι διαβητικοί, η συσχέτιση του ΑΗΙ με την ουρία γινόταν ισχυρότερη, ενώ υπήρχε πλέον και μία αρκετά καλή σχέση με την κάθαρση κρεατινίνης. Μη διαβητικοί ασθενείς με ΧΝΑ σταδίου 5 είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ΑΗΙ καθώς και μία τάση για υψηλότερο επιπολασμό ΔΑΥ (που δεν έφθανε όμως τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας) σε σχέση με άτομα με λιγότερο βαρεία νεφρική νόσο.

Η περιοριζόμενη μόνο στους μη διαβητικούς συσχέτιση ΑΗΙ με κάθαρση κρεατινίνης παρατηρείται, θα μπορούσε να εξηγηθεί με την υπόθεση ότι ο κύριος παράγοντας για την εμφάνιση ΔΑΥ επί διαβήτη είναι όχι η νεφρική δυσλειτουργία αλλά άλλες επιπλοκές, όπως η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια. Η συμπερίληψη διαβητικών μπορεί έτσι να συγκάλυψε συσχετίσεις μεταξύ ΔΑΥ και βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας.

Πρέπει να παρατηρηθεί ότι μέχρι τώρα δεν έχει παρατηρηθεί σχέση μεταξύ ΑΗΙ και βιοχημικών μεταβλητών (ουρία, κρεατινίνη) σε ασθενείς με ΧΝΑ που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση (250,274-284). Παρ' όλα αυτά η παρατήρηση ότι σε τέτοιους ασθενείς η ΔΑΥ αναστρέφεται με μεταμόσχευση νεφρού (294,295) ή με εφαρμογή εντατικού προγράμματος νυχτερινής αιμοκάθαρσης σε καθημερινή βάση (251,280) υποδηλώνει ότι παράγοντες σχετιζόμενοι με την νεφρική ανεπάρκεια ευθύνονται για την εμφάνιση ΔΑΥ και προσφέρει έμμεση υποστήριξη στην παρατήρησή μας ότι υπάρχει σχέση μεταξύ βαρύτητας της ΧΝΑ και ΔΑΥ. Το



μεγάλο εύρος τιμών ουρίας και κρεατινίνης στους ασθενείς μας, διευκόλυνε οπωσδήποτε την κατάδειξη αυτής της συσχέτισης.

Η ΧΝΑ μπορεί να οδηγήσει σε ΔΑΥ είτε μέσω αποσταθεροποίησης του χημικού ελέγχου της αναπνοής, είτε μέσω επίδρασης στην βατότητα του ανώτερου αεραγωγού (132,285,296,298,302,304). Καθώς η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται, τα προβλήματα αυτά μπορούν να γίνουν πió έντονα, πυροδοτώντας ή επιδεινώνοντας με αυτό τον τρόπο ΔΑΥ. Για παράδειγμα, η ουραιμική αυτόνομη νευροπάθεια, διαταραχές στην σύνθεση νευρομεταταβιβαστών, και υποκλινική ουραιμική εγκεφαλοπάθεια θα μπορούσαν να επηρεάσουν την χημειοευαισθησία και να μειώσουν τον μυϊκό τόνο των μυών του ανώτερου αεραγωγού, ενώ η κατακράτηση υγρών μπορεί να ευνοήσει σύμπτωση του ανώτερου αεραγωγού (291,304,306,312,314). Επιπλέον, η αναπνευστική προσαρμογή στην χρόνια μεταβολική ουραιμική οξέωση ευνοεί την εμφάνιση υποκαπνίας, γεγονός που θα μπορούσε να διευκολύνει την εγκατάσταση ασταθούς μεταβολικού προτύπου μέσω μείωσης της «εφεδρείας CO₂» (PCO₂-απνοικός ουδός) - άν και από ότι φαίνεται η παράλληλη μείωση του απνοικού ουδού λόγω της μεταβολικής οξέωσης υπερκαλύπτει τις συνέπειες της υπερκαπνίας και δρά σταθεροποιητικά (308-310). Η συνύπαρξη άλλων διαταραχών (πχ καρδιακή ανεπάρκεια) μπορεί επίσης να συμβάλλει στην εμφάνιση ΔΑΥ (292,293), αλλά τέτοιες διαταραχές αποκλείστηκαν από την μελέτη μας.

Ο επιπολασμός του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (RLS) ήταν επίσης αυξημένος στους ασθενείς μας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (228,233,234). Συγκρίσεις με ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση δεν είναι εύκολες λόγω των μεγάλων διαφορών στον επιπολασμό από μελέτη σε μελέτη (14-80%) (235-243). Ο επιπολασμός του RLS δεν ήταν αυξημένος στους ασθενείς σταδίου 5 της σειράς μας, ήταν όμως υψηλότερος σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, γεγονός που είναι σύμφωνο και με την τεκμηριωμένη σχέση του RLS με τον διαβήτη (226,227).

Οι μεταβολές στην αρχιτεκτονική του ύπνου στην μελέτη μας (σχετικά χαμηλή sleep efficiency, αύξηση στην διάρκεια του σταδίου 1 του ύπνου και μείωση του REM ύπνου) ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοιες με αυτές που περιγράφονται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση (277,278,280,283). Ενδιαφέρον έχει η διαπίστωση ότι σε βαρειά ΧΝΑ έχουμε σημαντικά μικρότερη διάρκεια ύπνου βραδέων κυμάτων (SWS).

Στην μελέτη μας η παρουσία συμπτωμάτων ενδεικτικών ΣΑΑΥ (ροχαλητό, ημερήσια υπνηλία) είχε χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση ΔΑΥ. Η παρουσία ESS > 10 καθώς και η παρουσία ταυτόχρονα ροχαλητού και ημερήσιας υπνηλίας, αν και είχαν υψηλή ειδικότητα για ανίχνευση ΔΑΥ εμφάνιζαν ακόμα χαμηλότερη ευαισθησία.

Μέχρι και τα δύο τρίτα των ασθενών με ΧΝΑ τελικού σταδίου αναφέρουν ημερήσια υπνηλία (236,237). Ο επιπολασμός της υπνηλίας στους ασθενείς μας (34,8%) ήταν χαμηλότερος από αυτόν που αναφέρεται για ασθενείς με νόσο τελικού σταδίου (236-238,240,244,320-322). Στην μελέτη μας η υπνηλία στην διάρκεια της ημέρας δεν σχετιζόταν με την παρουσία ΔΑΥ, σχετιζόταν όμως με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι το ESS δεν σχετιζόταν με τον ΑΗΙ, αλλά εμφάνιζε ασθενή συσχέτιση με τον GFR. Απουσία σχέσης μεταξύ υπνηλίας και ΔΑΥ αναφέρεται και στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση (250,283,251).

Η υπνηλία που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΝΑ είναι πιθανότατα πολυπαραγοντική. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δίνει την εντύπωση ότι το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, οι περιοδικές κινήσεις των άκρων, οι άμεσες συνέπειες στο κεντρικό νευρικό σύστημα ακόμα και ήπιας αύξησης ουραιμικών τοξινών ή υπνογόνων ουσιών (κυτοκίνες, μελατονίνη), μπορούν να προκαλέσουν υπνηλία ακόμα και χωρίς ΔΑΥ (243,250,251,278,283,322-328).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, διαπιστώνουμε ότι σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΧΝΑ ο επιπολασμός ΔΑΥ είναι πολύ μεγαλύτερος από ότι σε άτομα μέσης ηλικίας στον γενικό πληθυσμό. Τα αναπνευστικά συμβάματα στον ύπνο είναι σχεδόν αποκλειστικά αποφρακτικά και υπάρχει μία μέτρια συσχέτιση με δείκτες νεφρικής λειτουργίας, που γίνεται πió έκδηλη όταν δεν υφίσταται ο συγχυτικός παράγοντας του σακχαρώδους διαβήτη. Το γεγονός ότι οι ΔΑΥ δεν σχετίζονταν με το φύλο καθώς και με συμπτώματα ημερήσιας υπνηλίας, διαφοροποιεί τους μη υποβαλλόμενους σε εξωνεφρική κάθαρση ασθενείς με ουραιμία και ΔΑΥ από τους ασθενείς με πρωτοπαθείς αποφρακτικές άπνοιες/υπόπνοιες.

Η πιθανότητα να έχουμε στην μελέτη μας συστηματικό σφάλμα λόγω επιλογής περιστατικών είναι μικρή, με δεδομένα α) την είσοδο στην μελέτη όλων των ατόμων με ΧΝΑ, χωρίς προεπιλογή βάσει συμπτωμάτων και β) τα πολύ υψηλά ποσοστά συμμετοχής. Από την άλλη πλευρά είναι γεγονός ότι υπάρχουν και αδυναμίες: μικρός αριθμός ασθενών, και απουσία ομάδων ελέγχου (ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση καθώς και υγιείς ενήλικες). Επιπλέον, η παρακολούθηση στον χρόνο δεν ήταν μέσα στους στόχους της μελέτης και έτσι δεν ήταν δυνατό να δοθούν απαντήσεις για την πιθανή σχέση των ΔΑΥ με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών, την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και την θνητότητα των χρόνιων νεφροπαθών. Με δεδομένο τον υψηλό επιπολασμό ΔΑΥ σε μη υποβαλλόμενους σε εξωνεφρική κάθαρση ασθενείς με ΧΝΑ, απαιτείται περαιτέρω μελέτη ώστε να δοθούν απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο επιπολασμός και η σημασία των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο (ΔΑΥ) σε ασθενείς με ΧΝΑ που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, παραμένει άγνωστος. Μελετήσαμε την παρουσία ΔΑΥ σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Διαδοχικοί σταθεροί ασθενείς με ΧΝΑ που δεν υποβάλλονταν σε αγωγή νεφρικής υποκατάστασης, έκαναν διαγνωστική μελέτη ύπνου. Κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν: ηλικία ≤ 70 έτη, απουσία συστολικής δυσλειτουργίας ή ιστορικού πνευμονικού οιδήματος, FEV1 $> 70\%$ των προβλεπόμενων, απουσία νευρολογικής νόσου ή υποθυρεοειδισμού, υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης < 40 ml/λεπτό. Συνολικά μελετήθηκαν 35 ασθενείς (19 άρρενες, 16 θήλεις).

Το 54,3% των ασθενών είχε δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (AHI) ≥ 5 /ώρα. Ο AHI σχετιζόταν με την ουρία ($r=0,35$, $p=0,037$), ηλικία ($r=0,379$, $p=0,025$) και BMI ($r=0,351$, $p=0,038$), αλλά όχι με την κάθαρση κρεατινίνης. Ο AHI και η παρουσία ΔΑΥ δεν σχετιζόνταν με το φύλο. Σε μη διαβητικούς ασθενείς ($n=25$), ο AHI σχετιζόταν με την ουρία ($r=0,608$, $p=0,001$) και την κάθαρση κρεατινίνης ($r=-0,50$, $p=0,012$). Μη διαβητικοί ασθενείς με βαρεία ΧΝΑ (υπολογιζόμενη GFR < 15 ml/min/1.73 m²) είχαν σημαντικά μεγαλύτερο AHI από άτομα με λιγότερο βαρεία ΧΝΑ. Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS) ήταν παρόν στο 37,1% και περιοδικές κινήσεις μελών (PLMS) στο 28,6%. Ημερήσια υπνηλία δεν σχετιζόταν με αναπνευστικά συμβάματα αλλά ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με RLS.

Ο επιπολασμός ΔΑΥ και RLS είναι υψηλός σε ασθενείς με ΧΝΑ που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Υπάρχει ασθενής σχέση του ΔΑΥ με δείκτες νεφρικής λειτουργίας, που είναι πιο έντονη σε μη διαβητικούς ασθενείς.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, εξωνεφρική κάθαρση, διαταραχές αναπνοής στον ύπνο, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, περιοδικές κινήσεις μελών, υπνηλία.

SUMMARY

The prevalence and significance of sleep-disordered breathing (SDB) in dialysis-independent chronic renal failure (CRF) remains unknown. We studied the presence of SDB in non-dialysed CRF patients.

Diagnostic polysomnography was performed in consecutive stable non-dialysed CRF patients. Inclusion criteria were: age ≤ 70 years, absence of systolic dysfunction or history of pulmonary edema, FEV1 $> 70\%$ pr, absence of neurologic disease or hypothyroidism, calculated creatinine clearance < 40 ml/min. Thirty-five patients (19 male, 16 female) were studied.

An apnea-hypopnea index (AHI) $\geq 5/h$ was present in 54,3% (almost exclusively obstructive events). AHI correlated with urea ($r = 0,35$, $p = 0,037$), age ($r = 0,379$, $p = 0,025$) and BMI ($r = 0,351$, $p = 0,038$), but not with creatinine clearance. AHI or SDB were unrelated to sex. In non-diabetics ($n = 25$), AHI correlated with urea ($r = 0,608$, $p = 0,001$), creatinine clearance ($r = -0,50$, $p = 0,012$). Non-diabetics with severe CRF (calculated GFR < 15 ml/min/1,73 m²) had a significantly higher AHI compared with less severe CRF. Restless Legs Syndrome was present in 37,1% and Periodic Limb Movements in 28,6%. Daytime sleepiness was not associated with respiratory events, but was more common in patients with RLS.

The prevalence of SDB and RLS is high in dialysis-independent CRF. SDB weakly correlates with indices of kidney function, and this association becomes stronger in non-diabetics.

Keywords: Chronic renal failure, Dialysis, Sleep-disordered breathing, Restless legs syndrome, Periodic leg movements, Sleepiness.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΔΑΥ =	Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο
ΣΑΑΥ =	Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο
ΣΚΑΥ =	Σύνδρομο κεντρικών απνοιών στον ύπνο
TST =	Total Sleep Time (ολική διάρκεια ύπνου)
AHI =	Apnea – hypopnea index / Υπνοαπνικός δείκτης (= άπνοιες + υπόπνοιες / TST)
ESS =	Κλίμακα υπνηλίας Epworth (Epworth Sleepiness Scale)
MSLT =	Multiple Sleep Latency Test
MWT =	Maintainance of Wakefulness Test
ΧΝΑ =	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
RLS =	Σύνδρομο «ανήσυχων» κάτω άκρων (Restless legs syndrome)
PLMS =	Periodic limb movements (περιοδικές κινήσεις μελών)
PLMI =	Periodic Limb Movement Index (= PLMS / TST)
CPAP =	Συνεχής θετική πίεση αεραγωγού

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

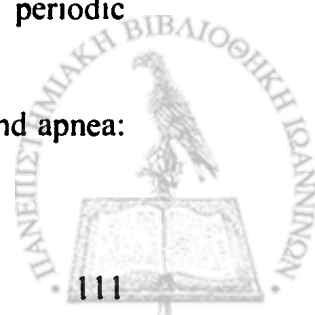
1. American Academy of Sleep Medicine. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999 ; 22:667-689
2. Collop NA. Obstructive sleep apnea syndromes. *Sem Respir Crit Care Med* 2005 ; 26: 13-24
3. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165:1217-39
4. Stradling JR, Davies RJO. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 2004 ; 59:73-8
5. Redline S. Morbidity, mortality, and public health burden of sleep apnea. In McNicholas WT, Philipson EA (editors): *Breathing disorders in sleep*. WB Saunders, 1st Edition 2002 :222-235.
6. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173:7-15
7. Wuyam B, Pepin JL, Tremel F, Levy P. Pathophysiology of central sleep apnea syndrome. *Sleep* 2000 ; 23:S213-S219
8. Bellamy Bibbs M, Hirshkowitz M. Event scoring in polysomnography: Scoring arousals, respiratory events and leg movements. *Respir Care Clin* 2005 ; 11:709-30
9. Butkov N. Polysomnography. In Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA (editors): *Sleep Medicine*. Hanley and Belfus Inc 2002 :605-37
10. Moser N, Phillips BA, Berry DT, et al. What is hypopnea anyway? *Chest* 1994 ; 105:426-8
11. Redline S, Sanders M. Hypopnea, a floating metric: implications for prevalence, morbidity estimates and case finding. *Sleep* 1997 ; 20:1209-17
12. Lee-Chiong TL Jr. Monitoring respiration during sleep. In Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA (editors): *Sleep Medicine*. Hanley and Belfus Inc 2002 :639-46
13. Manser RL, Rochford P, Pierce RJ, et al. Impact of different criteria for defining hypopneas in the apnea-hypopnea index. *Chest* 2001 ; 120:909-14
14. Redline S, Kapur VK, Sanders MH, et al. Effects of varying approaches for identifying respiratory disturbances on sleep apnea assessment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161:369-74

15. Berg S, Haight JSJ, Yap V, et al. Comparison of direct and indirect measurements of respiratory airflow: implications for hypopneas. *Sleep* 1997 ; 20:60-64
16. Berry RB. Esophageal and nasal pressure monitoring during sleep. In Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA (editors): *Sleep Medicine*. Hanley and Belfus Inc 2002 : 661-671
17. Drinnan MJ, Murray A, Griffiths CJ, Gibson GJ. Interobserver variability in recognizing arousal in respiratory sleep disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ;158:358-62
18. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, and the Clinical Practice Review Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Hypopnea in sleep disordered breathing in adults. *Sleep* 2001 ; 24:469-70
19. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163:19-25
20. Zafar S, Ayappa I, Norman RG, Krieger AC, Walsleben JA, Rapoport DM. Choice of oximeter affects apnea-hypopnea index. *Chest*. 2005;127:80-8
21. Redline S, Min NI, Shahar E, Papoport D, O'Connor G. Polysomnographic predictors of blood pressure and hypertension: is one index best? *Sleep* 2005 ; 28:1122-30
22. Hosselet JJ, Ayappa I, Norman RG, Krieger AC, Rapoport DM. Classification of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163:398-405
23. Ciftci TU, Kokturk O, Ozkan S. Apnea-hypopnea indexes calculated using different hypopnea definitions and their relation to major symptoms. *Sleep Breath*. 2004 ;8:141-6
24. Stepanski E. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Sleep* 2002 ; 25:268-276
25. Raj R, Hirshkowitz M. Effect of the new Medicare guideline on patient qualification for positive airway pressure therapy. *Sleep Med*. 2003 ;4:29-33
26. Collop NA, Kaye Cassell D. Snoring and sleep-disordered breathing. In Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA (editors): *Sleep Medicine*. Hanley and Belfus Inc 2002 :349-55
27. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997 ; 157:1746-52

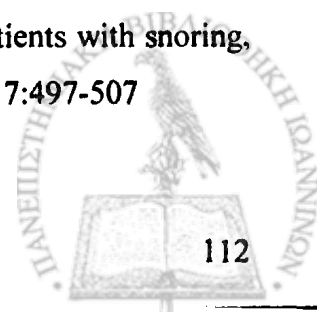


28. Douglas NJ. Upper airway resistance syndrome is not a distinct syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161:1413-5
29. Guilleminault C, Chowdhuri S. Upper airway resistance syndrome is a distinct syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161:1412-3
30. Friberg D, Ansved T, Borg K, et al. Histological indications of a progressive snorers disease in upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157:586-93
31. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing in middle aged adults. *N Engl J Med* 1993 ; 328:1230-5
32. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, et al. Snoring and sleep apnea: a population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151:1459-65
33. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have N, et al. Effects of age on sleep apnea in men, I: prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157:144-8
34. Bixler E, Vgontzas A, Ten Have T, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163:608-613
35. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea - hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163:685-9
36. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004 ;291:2013-6
37. Vgontzas AN, Vela-Bueno A, Chrousos GP. Endocrine disorders and sleep. In Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA (editors): *Sleep Medicine*. Hanley and Belfus Inc 2002 : 477-87 .
38. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000 ; 284:3015-21
39. Newman AB, Foster G, Givelber R, et al. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005 ; 165:2408-13
40. Fogel RB, Malhorta A, White DP. Pathophysiology of obstructive sleep apnea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004 ; 59:159-63
41. Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, et al. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2004 ; 63:664-8
42. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172:1363-70

43. Gold AR, Schwartz AR. The pharyngeal critical pressure. The whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. *Chest* 1996 ; 110:1077-88
44. King ED, O'Donnell C, Smith PL, Schwartz AR. A model of obstructive sleep apnea in normal humans. Role of the upper airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161:1979-84
45. Schwartz AR, O'Donnell CP, Baron J, et al. The hypotonic upper airway in obstructive sleep apnea. Role of structures and neuromuscular activity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157:1051-7
46. Patil SP, Punjabi NM, Schneider H, et al. A simplified method for measuring critical pressures during sleep in the clinical setting. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170:86-93
47. Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, et al. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol* 1988 ; 64:535-42
48. Smith PL, Wise RA, Gold AR, et al. Upper airway pressure –flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1988 ; 64:789-95
49. Gleadhill IC, Schwartz AR, Wise RA, et al. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 143:1300-03
50. Bouwedins A, Punjabi N, Van de Heyning PH, et al. Abbreviated method for assessing upper airway function in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000 ; 118:1031-41
51. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol* 1997 ; 82:1319-26
52. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165:260-5
53. Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 ;169:623-33
54. Khoo MCK, Kronauer RE, Strohl KP, Slutsky AS. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J Appl Physiol* 1982 ; 53:644-59
55. Khoo MVK, Gottschalk A, Pack AI. Sleep-induced periodic breathing and apnea: a theoretical study. *J Appl Physiol* 1991 ; 70:2014-24



56. Khoo MC. Determinants of ventilatory instability and variability. *Respiration Physiology* 2000 ; 122:167-82
57. Duffin J, Mohan RM, Vasiliou P, Stephenson R, Mahamed S. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Respir Physiol* 2000 ; 120:13-16
58. Carley DW, Shannon DC. A minimal mathematical model of human periodic breathing. *J Appl Physiol* 1988 ; 65:1389-99
59. Xie A, Rutherford R, Rankin F, Wong B, Bradley TD. Hypocapnia and increased ventilatory responsiveness in patients with idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 ;152: 1950-5
60. Chapman KR, Bruce EN, Gothe B, Cherniack NS. Possible mechanisms of periodic breathing during sleep. *J Appl Physiol*. 1988 ;64:1000-8.
61. Lahiri S, Maret K, Sherpa MG. Dependence of high altitude sleep apnea on ventilatory sensitivity to hypoxia. *Respir Physiol*. 1983 ;52:281-301.
62. White DP, Gleeson K, Pickett CK, Rannels AM, Cymerman A, Weil JV Altitude acclimatization: influence on periodic breathing and chemoresponsiveness during sleep. *J Appl Physiol*. 1987 ;63:401-12.
63. Pepin JL, Chouri-Pontarollo N, Tamisier R, Levy P. Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnoea in chronic heart failure: proposals for a diagnostic and therapeutic strategy. *Sleep Med Rev*. 2006 ;10:33-47
64. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, et al. Apnea-hypopnea threshold for CO₂ in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165:1245-50
65. Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS, Bradley TD. Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156:1549-55
66. Sin DD, Jones RL, Man GC, et al. Hypercapnic ventilatory response in patients with and without obstructive sleep apnea: do age, gender, obesity, and daytime PaCO₂ matter? *Chest* 2000 ; 117:454-9
67. Verbraecken J, De Backer W, Willemen M, De Cock W, Wittesaele W, Van de Heyning. Chronic CO₂ drive in patients with obstructive sleep apnea and effect of CPAP. *Respir Physiol*. 1995 ;101:279-87.
68. Appelberg J, Sundstrom G. Ventilatory response to CO₂ in patients with snoring, obstructive hypopnea nad obstructive apnoea. *Clin Physiol* 1997 ; 17:497-507

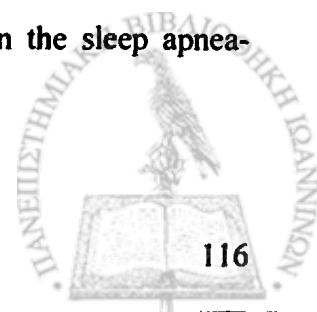


69. Hudgel DW, Gordon EA, Thanakitcharu S, Bruce EN. Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158:1142-9
70. Mateika JH, Ellythy M. Chmeoreflex control of ventilation is altered during wakefulness in humans with OSA. *Respir Physiol Neurobiol* 2003 ; 138:45-5
71. Fuse K, Satoh M, Yokota T, et al. Regulation of ventilation before and after sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Respirology* 1999 ; 4:125-30
72. Mahamed S, Hanly PJ, Gabor J, Beecroft J, Duffin J. Overnight changes of chemoreflex control in obstructive sleep apnoea patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2005 ; 146:279-90
73. Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, Shewchule W. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163:1181-90
74. Wellman A, Jordan A, Malhotra A, et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 70:1225-32
75. Stanchina M, Malhorta A, Fogel RB, et al. Genioglossus muscle responsiveness to chemical and mechanical loading during NREM sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165:945-9
76. Maltais F, Dinh L, Cormier Y, Series F. Changes in upper airway resistance during progressive normocapnic hypoxia in normal men. *J Appl Physiol* 1991 ; 70:548-53
77. Schwartz A, Thut D, Brower R, Gauda E, Roach D, Permutt S, Smith P. Modulation of maximal inspiratory airflow by neuromuscular activity: effect of CO₂. *J Appl Physiol* 1993 ; 74:1597-1605
78. Badr MS, Skatrud JB, Simon PM, Dempsey JA. Effect of hypercapnia on total pulmonary resistance during wakefulness and during NREM sleep. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144:406-14
79. Badr MS, Kawak A, Skatrud JB, Morrell MJ, Zahn BR, Babcock MA. Effect of induced hypocapnic hypopnea on upper airway patency in humans during NREM sleep. *Respir Physiol* 1997 ; 110:33-45
80. Hudgel DW, Chapman KR, Faulks C, Hendricks C. Changes in inspiratory muscle electrical activity and upper airway resistance during periodic breathing induced by hypoxia during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135:899-906

81. Ryan CM, Bradley TD. Periodicity of obstructive sleep apnea in patients with and without heart failure. *Chest* 2005 ; 127:536-42
82. Thorpy MJ. Which clinical conditions are responsible for impaired alertness? *Sleep Medicine* 2005 ; 6:S13-S20
83. Engelman HM, Douglas NJ. Sleepiness, cognitive function and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004 ; 59:618-22
84. Murray JW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth sleepiness scale. *Chest* 1993 ; 103:30-36
85. Jones MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993 ; 103:30-36
86. Tsara V, Serasli E, Amfilochiou A, Constantinidis T, Christaki P. Greek version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2004 ; 8:91-95
87. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2005 ;28:472-7
88. Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, et al. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med* 1998 ; 158:1333-7
89. Flemons WW, Whitelaw WA. Clinical features of obstructive sleep apnea syndrome. In McNicholas WT, Philipson EA (editors): *Breathing disorders in sleep*. WB Saunders, 1st Edition 2002:64-85
90. Douglas NJ. Why am I sleepy ? Sorting the somnolent. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163:1310-3)
91. Kingshott RN, Engelman HM, Deary IJ, et al. Does arousal frequency predict daytime function? *Eur Respir J* 1998 ; 12:1264-70
92. Bennett LS, Langford BA, Stradling JR, et al. Sleep fragmentation indices as predictors of daytime sleepiness and nCPAP response in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158:778-86
93. George CF, Boudreau AC, Smiley A. Simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit care Med* 1996 ; 154:175-81
94. Dinges DF, Pack F, Williams K, et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 1997 ; 20:267
95. Krakow B, Melendrez D, Ferreira E, Clark J, Warner TD, Sisley B, Sklar D. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing. *Chest* 2001 ; 120:1923

96. Krakow B, Melendrez D, Lee SA, Warner TD, Clark JO, Sklar D. Refractory insomnia and sleep-disordered breathing: a pilot study. *Sleep Breath* 2004 ; 8:15-29
97. Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea. The importance of oropharyngeal structures. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 ;162:740-8
98. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002 ; 347:498-504
99. Atwood CW, McCrory D, Garcia HGN, Abman SH, Ahearn GS. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing. ACCP evidenced-based clinical guidelines. *Chest* 2004 ; 126:72S-77S
100. Laaban JP, Chailleux E. Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2005 ; 127:710-5
101. Brown WD. The psychosocial aspects of obstructive sleep apnea. *Sem Respir Crit Care Med* 2005 ; 26:33-43
102. Bedard MA, Montplaisir J, Malo J, Richer F, Rouleau I. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP). *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993 ;15:330-41.
103. Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y, Ogawa T, Chen W. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 ;71:334-9.
104. Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA, Harper RK, Yan-Go FL, Harper RM. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 ;166:1382-7.
105. O' Donoghue FJ, Briellmann RS, Rochford PD, et al. Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171:1185-90
106. Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2004;27:453-8.
107. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2001 ;24:96-105

108. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-53
109. Rauscher H, Popp W, Zwick H. Systemic hypertension in snorers with and without sleep-apnea. *Chest* 1992 ; 102:367-71
110. Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial. *Lancet* 2002 ; 359:204-10
111. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157:111-5
112. Portaluppi F, Provinini F, Cortelli P, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997 ; 15:1227-33
113. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241-7
114. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000 ;283:1829-36
115. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 2000 ;160:2289-95.
116. Peppard PE, Young TB, Palta, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000 ; 342:1378-84
117. Dimsdale JE, Lored JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 2000 ; 35:144-7
118. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hyponea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:344-8



119. Becker C, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003 ; 107:68-73
120. Monasterio C, Vidal S, Duran J, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164:939-43
121. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001 ; 134:1015-23
122. Robinson GV, Stradling JR, Davies RJO. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax* 2004 ; 59:1089-94
123. Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165:773-8
124. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJO, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006 ; 27:1129-35
125. Hedner J, Grote L. The link between sleep apnea and cardiovascular disease: time to target the nonsleepy sleep apneics? *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163:5-6
126. Jahaveri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalances, consequences and presentations. *Circulation* 1998 ; 97:2154-9
127. Solin P, Bergin P, Richardson M, et al. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999 ; 99:1574-9
128. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation*. 2000 ; 102:61-6.
129. Chan J, Sanderson J, Chan W, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997 ; 111:1488-93
130. Jahaveri S. Central sleep apnea in congestive heart failure: prevalence, mechanisms, impact, and therapeutic options. *Sem Respir Crit Care Med* 2005 ; 26:44-55
131. Alex CG, Lopata M. Upper airway occlusion during sleep in patients with Cheyne-Stokes respiration. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 133:42-45.

132. Shepard J Jr, Perveniage D, Stanson A, et al. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153:250-4
133. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003 ; 348:1233-41
134. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169:361-6
135. Jahaveri S. Heart failure and sleep apnea: emphasis on practical therapeutic options. *Clin Chest Med* 2003 ; 24:207-22
136. Naughton MT, Liu PP, Benard DC, et al. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151:92-7
137. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, et al. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152:473-9
138. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005 ; 353:2025-33
139. Somers VK. Sleep-a new cardiovascular frontier. *N Engl J Med* 2005 ; 353:2070-3
140. Wolk R, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 2003 ; 24:195-205
141. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173:910-6.
142. Gami S, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004 ; 110:364-7
143. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003 ; 107:2589-94
144. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005 ; 60:781-5

145. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005 ; 352:1206-14
146. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162:81-6
147. Moee T, Franklin KA, Holmstrom K, et al. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164:1910-3
148. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995 ; 345:1085-7
149. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997 ; 111:387-93
150. Moee T, Franklin KA, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000 ; 117:1597-602
151. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993 ; 71:1341-5
152. Peled N, Abinader EG, Pillar G, et al. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34:1744-9
153. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172:1447-51
154. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005 ; 353:2034-41
155. Yaggi H, Mohsenin V. Sleep-disordered breathing and stroke. *Clin Chest Med* 2003 ; 24:223-37
156. Caples SM, Kara T, Somers VK. Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea. *Sem Respir Crit Care Med* 2005 ; 26:25-32
157. Fletcher EC. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea: experimental hypoxia and sympathetic activity. *Sleep* 2000 ; 23:S127-S131
158. Leung RST, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164:2147-65

159. Van den Aardweg JG, Karemeker JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. *J Appl Physiol* 1992 ; 72:821-7
160. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989 ; 67:2101-6
161. Ringler J, Basner RC, Shannon R, et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990 ; 69:2143-8
162. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989 ; 67:2095-100
163. O'Donnell CP, Allan L, Atkinson P, Schwartz AR. The effect of upper airway obstruction and arousal on peripheral arterial tonometry in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166:965-71
164. Blasi A, Jo J, Valladares E, et al. Cardiovascular variability after arousal from sleep : time-varying spectral analysis. *J Appl Physiol* 2003 ; 95:1394-1404
165. Davies RJO, Belt PJ, Roberts SJ, et al. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993 ; 73:1123-30
166. Brooks D, Horner RL, Kimoff RJ, et al. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155:1609-17
167. Loreda JS, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in normal adults. *Sleep*. 2004 ;27:1097-103
168. Lorenzi-Filho G, Dajani HR, Leung RS, Floras JS, Bradley TD. Entrainment of blood pressure and heart rate oscillations by periodic breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 ;159:1147-54
169. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Colley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998 ; 98:772-6
170. Narkiewicz K, van de Borne P, Montano N, et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998 ; 97:943-5
171. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993 ; 103:1763-8

172. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995 ; 96:1897-904
173. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, Yu E, Ando S, Kaneko Y, Usui K, Bradley TD, Floras JS. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005 ; 46:1327-32
174. Narkiewicz K, Kato M, Philips BG, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999 ; 100:2332-5
175. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol*. 2001 ;91:1555-62
176. Xie A, Skatrud JB, Crabtree DC, Puleo DS, Goodman BM, Morgan BJ. Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans. *J Appl Physiol*. 2000 ;89:1333-9
177. Narkiewicz K, van de Borne P, Pesek CA, et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999 ; 99:1183-9
178. Halliwill JR, Morgan BJ, Charkoudian N. Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in humans. *J Physiol* 2003 ; 552:295-302
179. Cooper VL, Pearson SB, Bowker CM, Elliott MW, Hainsworth R. Interaction of chemoreceptor and baroreceptor reflexes by hypoxia and hypercapnia - a mechanism for promoting hypertension in obstructive sleep apnoea. *J Physiol*. 2005 ;568:677-87
180. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998 ; 32:1039-43
181. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 ;154:1490-6
182. Brooks D, Horner RL, Floras JS, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Baroreflex control of heart rate in a canine model of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 ;159:1293-7

183. Cooper VL, Bowker CM, Pearson SB, Elliott MW, Hainsworth R. Effects of simulated obstructive sleep apnoea on the human carotid baroreceptor-vascular resistance reflex. *J Physiol*. 2004 Jun 15;557(Pt 3):1055-65
184. Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Douglas Bradley T. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2000 ; 18:1257-62
185. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000 ; 109:562-7
186. Ohga E, Tomita T, Wada H, et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003 ; 94:179-84
187. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin -6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003 ; 107:1129-34
188. Dryugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165:934-9
189. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002 ; 105:2462-4
190. Saarelainen S, Seppala E, Laasonen K, et al. Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea. *Endothelium* 1997 ; 5:115-8
191. Philips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999 ; 17:61-6
192. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome : effects of nasal continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165:1624-8
193. Kahler CM, Wechselberger J, Molnar C, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe night time hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167:92-3
194. Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162:2166-71

195. Schulz R, Schmidt D, Blum A, et al. Decreased plasma leptin levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000 ; 55:1046-51
196. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996 ; 14:577-84
197. Kato M, Roberts – Thomson P, Philips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000 ; 102:2607-10
198. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001 ; 119:1085-91
199. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169:348-53
200. Imadojemu VA, Gleeson K, Quraishi SA, et al. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are decreased by nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165:950-3
201. Eisensehr IEB, Noachtar S, Korbett K, et al. Platelet activation, epinephrine and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998 ; 51:188-195
202. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, et al. Platelet function in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2000 ; 16:648-52
203. von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with ischemic sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003 ; 124:1956-67
204. Rangemark CHJ, Carlson JT, Glerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995 ; 18:188-94
205. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153:1972-6
206. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003 ; 7:35-51
207. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162:566-70

208. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, et al. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 2002 ; 33:1782-5
209. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172:625-30
210. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172:613-8
211. Bassetti CL. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. "Guilt by association". *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172:518-19
212. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165:670-6
213. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LL, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165:677-82
214. Punjabi NM, Shahar E, Resline S, et al. Sleep Heart Health Study I. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004 ; 169:156-62
215. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al. Continuous airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169:156-62
216. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, et al. Type 2 diabetes, glycemic control and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005 ; 165:447-52
217. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2004 ;59:777-82
218. Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels NK, Buechner N, Huesing A, Rump LC, Mugge A. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J*. 2006 ;27:121-7
219. Tan KC, Chow WS, Lam JC, Lam B, Wong WK, Tam S, Ip MS. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis*. 2006 ;184:377-82
220. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004 ;25:735-41

221. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993 ;22:72A-84A
222. Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 ;163:1632-6
223. Kraiczi H, Peker Y, Caidahl K, Samuelsson A, Hedner J. Blood pressure, cardiac structure and severity of obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *J Hypertens.* 2001 ;19:2071-8
224. Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2003 ; 124:594-601
225. Trinder J, Merson R, Rosenberg JJ, Fitzgerald F, Kleiman J, Douglas Bradley T. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162:808-13
226. Tabbal SD. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. In Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA (editors): *Sleep Medicine*. Hanley and Belfus Inc 2002 : 225-36
227. Earley CJ. Restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; 348:2103-9
228. Allen RF, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med* 2005 ; 165:1286-92
229. Allen PR, Barker PB, Wehrl F, et al. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001 ; 56:263-5
230. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, et al. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000 ; 54:502-4
231. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, Trenkwalder C. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000 ; 23:597-602
232. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, et al. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome and chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69:1266-70

233. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med.* 2000 ;160:2137-41
234. Philips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome. Results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest* 2006 ; 129:76-80
235. Roger SD, Harris DCH, Stewart JH. Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet* 1991 ; 337:1551
236. Holley JL, Nespor S, Rault R. A comparison of reported sleep disorders in patients on chronic hemodialysis and continuous peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 19:156-61
237. Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 26:751-6
238. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28:372-8
239. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, et al. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31:324
240. Hui DS, Wong TY, Ko FW, Li TS, Choy DK, Wong KK, Szeto CC, Lui SF, Li PK. Prevalence of sleep disturbances in chinese patients with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2000 ;36:783-8
241. Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. *Sleep Med.* 2003;4:143-6
242. (Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, Barotfi S, Remport A, Novak M. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:571-7.)
243. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Medicine* 2004 ; 5:309-15
244. Lui SL, Ng F, Lo WK. Factors associated with sleep disorders in Chinese patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2002 ;22:677-82
245. Stautner A, Stiasny K, Collado-Seidel V, et al. Comparison of idiopathic and uremic restless legs syndrome: results of a database of 134 patients. *Mov Disord* 1996 ; 11:S98

246. American Sleep Disorders Association. Recording and scoring leg movements. *Sleep* 1993 ; 16:748-59
247. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S. Sleep apneic activity in a normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982 ; 36:129-140
248. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991 ; 14:496-500
249. Dickel MJ, Mosko SS. Morbidity cut-offs for sleep apnea and periodic leg movements in predicting subjective complaints in seniors. *Sleep* 1990 ; 13:155-166
250. Parker KP, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Daytime sleepiness in stable hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003 ;41:394-402
251. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003 ;41:403-10
252. Fry JM, DiPhillipo MA, Pressman MR. Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1989 ; 96:89-91
253. Haba-Rubio J, Staner L, Krieger J, Macher JP. Periodic limb movements and sleepiness in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Medicine* 2005 ; 6:225-9
254. Walters AR. Assessment of periodic leg movements is an essential component of an overnight sleep study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164:1339-40
255. Zucconi M, Ferri R, Allen R, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Medicine* 2006 ; 7:175-83
256. Exar EN, Collop NA. The association of upper airway resistance with periodic limb movements. *Sleep* 2001 ; 24:188-192
257. MacFarlane JG, Shahal B, Chapman KR. Periodic leg movements and apneas during CPAP titration. *Sleep Res* 1990 ; 19:248
258. Briellmann RS, Mathis J, Bassetti C, Gugger M, Hess CW. Patterns of muscle activity in legs in sleep apnea patients before and during nCPAP therapy. *Eur Neurol* 1997 ; 38:113-8

259. Baran AS, Richert AC, Douglass AB, May W, Ansarin K. Change in periodic limb movement index during treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Sleep* 2003 ; 26:717-20
260. Mendelson WB. Are periodic leg movements associated with clinical sleep disturbance? *Sleep* 1996 ; 19:219-223
261. Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep* 1999 ; 5:575-80
262. Chervin RD. Periodic Leg Movements and sleepiness in patients evaluated for Sleep-Disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164:1454-8
263. Bastuji H, Garcia-Larrea L. Sleep-wake abnormalities in patients with periodic leg movements during sleep: factor analysis on data from 24-h ambulatory polygraphy. *Sleep Res* 1999 ; 8:217-223
264. Coleman RM, Bliwise DL, Sajben N, Boomkamp A, de Bruyn LM, Dement WC. Daytime sleepiness in patients with periodic movements in sleep. *Sleep* 1982 ; 5:S191-S202
265. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. Are periodic leg movements during sleep (PLMS) responsible for sleep disruption in insomnia patients? *Eur J Neurol* 2000 ; 7:331-6
266. Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia, but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med* 2000 ; 1:163-7
267. Mahowald MW. Assessment of periodic leg movements is not an essential component of an overnight sleep study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164:1340-42
268. Montplaisir J, Boucher S, Gosselin A, Poirier G, Lavigne G. Persistence of repetitive EEG arousals (K-alpha complexes) in RLS patients treated with L-DOPA. *Sleep* 1996 ; 19:196-9
269. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The Sleepo Study). *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34:1089-95
270. Benz RL, Pressman MR, Paterson DD. Periodic leg movements of sleep index (PLSMI): a sensitive predictor of mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 5:433

271. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35:1052-60
272. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology* 1999 ; 52:786-91
273. Ali NJ, Davies RJ, Fleetham JA, Stradling JR. Periodic movements of the legs during sleep associated with rises in systemic blood pressure. *Sleep* 1991 ; 14:163-5
274. Millman RP, Kimmel PL, Shore ET, Wasserstein AG. Sleep apnea in hemodialysis patients: the lack of testosterone effect on its pathogenesis. *Nephron* 1985 ; 40:407-10
275. Kimmel PL, Gavin C, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *Am J Med* 1989 ; 86:308-14
276. Mendelson WB, Wadhwa NK, Greenberg HE, Gujavarty K, Bergofsky E.. Effects of hemodialysis on sleep apnea syndrome in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 1990 ; 33:247-51
277. Wadhwa NK, Mendelson WB. A comparison of sleep-disordered respiration in ERSD patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1992 ; 8:195-8
278. Wadha NK, Seliger M, Greenberg HE, et al. Sleep-related respiratory disorders in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992 ; 12:51-56
279. Kuhlmann U, Becker HF, Birkhahn M, Kuhlmann U, Becker HF, Birkhahn M. Sleep-apnea in patients with end-stage renal disease and objective results. *Clin Nephrol* 2000 ; 53:460-6
280. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001 ; 344:102-7
281. Jung HH, Han H, Lee JH. Sleep apnea, coronary artery disease, and antioxidant status in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005 ;45:875-82.
282. de Oliveira Rodrigues CJ, Marson O, Tufic S, Kohlmann O Jr, Guimaraes SM, Togeiro P, Ribeiro AB, Tavares A. Relationship among end-stage renal disease, hypertension, and sleep apnea in nondiabetic dialysis patients. *Am J Hypertens*. 2005 ;18:152-7.

283. Stepanski E, Faber M, Zorick F, Basner R, Roth T. Sleep disorders in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6:192-7
284. Hallett M, Burden S, Stewart D, Mahony J, Farrell P. Sleep apnea in end-stage renal disease patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *ASIO J* 1995 ; 41:M435-M441
285. Jean G, Piperno D, Francois B, Charra B. Sleep apnea incidence in maintenance hemodialysis patients: influence of dialysate buffer. *Nephron*. 1995;71:138-42
286. Bardin T. Musculoskeletal manifestations of chronic renal failure. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 ;15:48-54
287. Tarasuik A, Heimer D, Bark H. Effect of chronic renal failure on skeletal and diaphragmatic muscle contraction. *Am Rev Respir Dis*. 1992 ;146:1383-8
288. Herrero JA, Alvarez-Sala JL, Coronel F, et al. Pulmonary diffusing capacity in chronic dialysis patients. *Respir Med* 2002 ; 96:487-92
289. Bark H, Heimer D, Chaimovitz C, Mostoslavski M. Effect of chronic renal failure on respiratory muscle strength. *Respiration* 1988 ; 54:153-161
290. Weiner P, Zidan F, Zonder HB. Hemodialysis treatment may improve inspiratory muscle strength and endurance. *Isr J Med Sci*. 1997 ;33:134-8
291. Fraser CL, Arieff AI. Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med* 1988 ; 109:143-53
292. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995 ;47:884-90
293. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS. Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004 ;15:1029-37
294. Langevin B, Fouque D, Leger P, Robert D. Sleep apnea syndrome and end-stage renal disease: Cure after renal transplantation. *Chest* 1993 ; 103:1330-5
295. Auckley DH, Schmidt – Nowara W, Brown LK. Reversal of sleep apnea hypopnea syndrome in end – stage renal disease after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34:739-44

296. Hamilton R, Epstein P, Henderson L, Edelman NH, Fishman AP. Control of breathing in uremia: ventilatory response to CO₂ after hemodialysis. *J Appl Physiol* 1976 ; 41:216-22
297. Putnam JS. The effect of hemodialysis on lung function, gas exchange and response to carbon dioxide stimulation in chronic uremia. *Am J Med Sci* 1977 ; 273:87-93
298. Sebert P, Bellet M, Girin E, et al. Ventilatory and occlusion pressure responses to hypercapnia in patients with chronic renal failure. *Respiration* 1984 ; 45:191-6
299. Burgess KR, Burgess EE, Whitelaw WA. Impaired ventilatory response to carbon dioxide in patients with chronic renal failure: implications for the intensive care unit. *Crit Care Med* 1994 ; 22:413-9
300. Pauli HG, Reubi F. Respiratory control in uremic acidosis. *J Appl Physiol* 1963 ; 18:717-721
301. Anderton J, Harris E, Robson J. The ventilatory response to carbon dioxide and hydrogen ion in renal failure. *Clin Sci* 1965 ; 28:251-8
302. Pauli HG, Riedwil H, Reubi F, Wegmuller W. H⁺ and renal failure as factors in uremic hyperventilation. *Clin Sci* 1963 ; 25:37-41
303. Gibson GJ, Streeton JA. Ventilatory responses and acute acid-base changes in response to inhaled carbon dioxide in patients with chronic renal failure on long-term hemodialysis. *Respiration* 1973 ; 30: 389-401
304. Beecroft J, Duffin J, Pierratos A, Chan CT, McFarlane P, Hanly PJ. Enhanced chemoresponsiveness in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease. *Eur Respir J* 2006 ; 28:151-8
305. Auinger M, Wanke T, Merkle M, et al. Effect of autonomic neuropathy on ventilatory response to progressive hypercapnia in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10:825-30
306. Prezant DJ. Effect of uremia and its treatment on pulmonary function. *Lung*. 1990;168:1-14
307. Oren A, Whipp BJ, Wassermann K. Effects of chronic acid-base changes on the hypercapnic ventilatory response in man. *Respiration* 1991 ; 58:181-5
308. Duffin J. Role of acid-base balance in the chemoreflex control of breathing. *J Appl Physiol* 2005 ; 99:2255-65

309. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, et al. Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165:1251-9
310. Jahaveri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure. A double-blind prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173:234-7
311. De Backer WA, Heyrman RM, Wittesaele WM, Van Waeleghem JP, Vermeire PA, De Broe ME. Ventilation and breathing patterns during hemodialysis-induced carbon dioxide unloading. *Am Rev Respir Dis.* 1987 ;136:406-10
312. Vita G, Princi P, Savica V, et al. Uremic autonomic dysfunction evaluated by pattern recognition analysis. *Clin Nephrol* 1991 ; 36:290-3
313. Tantucci C, Scionti L, Bottini P, et al. Influence of autonomic neuropathy of different severities on the hypercapnic drive to breathing in diabetic patients. *Chest* 1997 ; 112:145-53
314. Guilleminault C, Briskin JG, Greenfield MS, Silvestri R. The impact of autonomic nervous system dysfunction on breathing during sleep. *Sleep* 1981 ; 4:263-278
315. Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, Konig HJ, Pentz M, Sailer D, Katalinic A, Hahn EG. Obstructive sleep apnea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 1998 ; 11:14-19.
316. Laaksonen S, Voipio-Pulkki L, Erkinjuntti M, Asola M, Falck B. Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uraemia? *J Intern Med.* 2000 ;248:21-6
317. Mateika JH, Mendello C, Obeid D, Badr MS. Peripheral chemoreflex responsiveness is increased at elevated levels of carbon dioxide after episodic hypoxia in awake humans. *J Appl Physiol* 2004 ; 96:1197-1205
318. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ;167:1181-5
319. Sabbatini M, Minale B, Crispo A, Pisani A, Ragosta A, Esposito R, Cesaro A, Cianciaruso B, Andreucci VE. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 :852-6
320. Williams SW, Tell GS, Zheng B, Shumaker S, Rocco MV, Sevick MA. Correlates of sleep behavior among hemodialysis patients. The kidney outcomes prediction and evaluation (KOPE) study. *Am J Nephrol.* 2002 ;22:18-28

321. Iliescu EA, Coe H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, Hopman WM. Quality of sleep and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18:126-32
322. Unruh ML, Hartunian MG, Chapman MM, Jaber BL. Sleep quality and clinical correlates in patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol*. 2003 ;59:280-8
323. Teschan PE, Bourne JR, Reed RB, Ward JW. Electrophysiological and neurobehavioral responses to therapy: the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int Suppl* 1983 ; (13):S58-S65
324. Killey JE, Woodruff MW, Pratt KL. Evaluation of encephalopathy by EEG frequency analysis in chronic dialysis patients. *Clin Nephrol* 1976 ; 5:245-50
325. Hughes JR. Correlations between EEG and chemical changes in uremia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980 ; 48:583-94
326. Ludemann P, Zwernemann S, Lerchl A. Clearance of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin by hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *J Pineal Res*. 2001;31:222-7
327. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 ;82:1313-6
328. Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA, Bixler EO, Prolo P, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. *Metabolism*. 2002 ;51:887-92
329. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen A, et al. Balance between IL-beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. *J Immunol* 1995 ; 154:882-92
330. Rousseau Y, Haeflner-Cavaillon N, Poignet JL, Meyrier A, Carreno MP. In vivo intracellular cytokine production by leukocytes during haemodialysis. *Cytokine* 2000; 12:506-17.
331. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 ;89:4409-13
332. Erten Y, Kokturk O, Yuksel A, Elbeg S, Ciftci TU, Pasaoglu H, Ozkan S, Bali M, Arinsoi T, Sindel S. Relationship between sleep complaints and proinflammatory cytokines in haemodialysis patients. *Nephrology* 2005 ;10:330-5

333. USRDS. United States Renal Data System 2005 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD ; 2005
334. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA. Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodelling in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16:70-77
335. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Cambareri F, Panuccio V, Candela V, Mallamaci F, Enia G, Labate C, Tassone F. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int.* 1998 ;53:1078-84
336. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Candela V, Labate C, Tassone F. Left ventricular hypertrophy and nocturnal hypoxemia in hemodialysis patients. *J Hypertens.* 2001 ;19:287-93
337. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002 ;13:729-33
338. Chan CT, Hanly P, Gabor J, Picton P, Pierratos A, Floras JS. Impact of nocturnal hemodialysis on the variability of heart rate and duration of hypoxemia during sleep. *Kidney Int.* 2004 ;65:661-5
339. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35:1052-60
340. Silverberg DS, Iaina A, Ocksenberg A. Sleep-related breathing disturbances: their pathogenesis and potential interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12:680-3
341. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E. Non-dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency: A three year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995 ;43:382-7
342. Kinebuchi S, Kazama JJ, Satoh M, Sakai K, Nakayama H, Yoshizawa H, Narita I, Suzuki E, Gejyo F. Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Sci* 2004 ;107:317-22
343. Buchner NJ, Henning BF, Hagele KF, Quack IA, Rump LC. Renal function in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Dtsch Med Wochenschr.* 2004 ;129:305-9

344. Sklar AH, Chaudhary BA. Reversible proteinuria in obstructive sleep apnea syndrome. Arch Intern Med 1988 ; 148:87-89
345. Sklar AH, Chaudhari BA, Harp R. Nocturnal urinary protein excretion rates in patients with sleep apnea. Nephron 1989 ; 51:35-38
346. Chaudhari BA, Rehman OU, Brown TM. Proteinuria in patients with sleep apnea. J Family Practice 1995 ; 40:139-41
347. Mello P, Franger M, Boujaoude Z, Adaimy M, Gelfand E, Kass J, Weisberg LS. Night and day proteinuria in patients with sleep apnea. Am J Kidney Dis. 2004 ;44:636-41
348. Casserly LF, Chow N, Ali S, Gottlieb DJ, Epstein LJ, Kaufman JS. Proteinuria in obstructive sleep apnea. Kidney Int. 2001 ;60:1484-9
349. Iliescu EA, Lam M, Pater J, Munt PW. Do patients with obstructive sleep apnea have clinically significant proteinuria? Clin Nephrol. 2001 ;55:196-204
350. Pressman MR, Benz RL, Schleifer CR, Peterson DD. Sleep disordered breathing in ERSD: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. Kidney International 1993 ; 43:1134-1139
351. Fein AM, Niederman MS, Imbriano L, Rosen H. Reversal of sleep apnea in uremia by dialysis. Arch Intern Med 1987 ; 147:1355-6
352. Iliescu EA, Yeates KE, Holland DC. Quality of sleep in patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2004 ;19:95-9
353. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002 ; 39:S1-S246
354. Silber MH. Chronic insomnia. N Engl J Med 2005 ; 353:803-10
355. Rechtschaffen A, Kales A, editors. A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service /Brain Research Institute, UCLA ; 1968.
356. Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. EEG arousals, scoring rules and examples. Sleep 1993 ; 16:173-84

