



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τίτλος

**ΝΕΟΤΕΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΥΠΝΙΚΗΣ
ΑΠΝΟΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/ΤΡΙΑΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΤΣΙΟΥΜΠΑΣ

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/ΤΡΙΑΣ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΘΑΛΑΣΣΙΝΟΣ

ΑΙΓΑΛΕΩ 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



UNDERGRADUATE THESIS

TITLE

LATEST STUDIES ABOUT THE PROBLEM OF SYNDROME SLEEP APNEA AND WAYS OF TREATMENT OF IT

NAME OF STUDENT

GEORGE KOUTSIOUMPAS

Registration Number

18678053

SUPERVISOR

NIKOLAOS THALASSINOS

AIGALEO 2022

Η διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι εξεταστική επιτροπή:

A/α	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1.	ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΘΑΛΑΣΣΙΝΟΣ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
2.	ΦΡΑΓΚΙΣΚΗ- ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ ΑΝΘΟΥΛΗ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
3.	ΠΕΤΡΟΣ ΠΑΠΑΓΙΩΡΓΗΣ	ΛΕΚΤΩΡ	

The graduate thesis was successfully examined by the following examination committee:

A/a	FULL NAME	ACADEMIC DEGREE/STATUS	DIGITAL SIGNATURE
1.	NIKOLAOS THALASSINOS	ASSISTANT PROFESSOR	
2.	FRAGKISKI - ANAGNOSTOPOYLOY ANTHOULI	PROFESSOR	
3.	PETER PAPAGIORGIS	LECTURER	

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής εργασίας

Ο/Η κάτωθι υπογεγραμμένος/η **ΚΟΥΤΣΙΟΥΜΠΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ** του **ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ**, με αριθμό μητρώου **18678053** φοιτητής του Προπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι την **κοινοποίηση** της και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ο/Η Δηλών/ούσα



Ευχαριστίες

Στα πλαίσια της πτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον καθηγητή μου Νικόλαο Θαλασσίνο για την υποστηριξή του και την καθοδήγησή του στην επιτυχή ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας, αλλά και για τις γνώσεις που μου μεταλαμπάδευσαι στα 4 χρόνια της φοιτητικής μου πορείας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω και την επιστημονική επιτροπή, η οποία περιλαμβάνει τους καθηγητές Φραγκισκή Ανθούλη, και Παπαγιώργη Πετρό, οι οποίοι ασκήσαν αρτία το εκπαιδευτικό τους εργό, αλλά και το διοικητικό και εκπαιδευτικό προσωπικό του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, καθώς και τους φίλους μου και τους συμφοιτητές μου που σταθήκανε στο πλευρό μου όλα αυτά τα χρόνια. Όμως στα άτομα που οφείλω να προσφέρω τις μεγαλύτερες ευχαριστίες είναι οι γονείς μου που με την ηθική και οικονομική τους συμπαράσταση μου έδωσαν την δυνατότητα να υλοποιήσω τα ονειρά μου και να ολοκληρώσω τις σπουδές μου.

Περίληψη

Εισαγωγή: Το σύνδρομο υπνικής άπνοιας είναι παθολογικό φαινόμενο που αφορά την διαταραχή της αναπνοής κατά την φάση του ύπνου. Όταν προκαλείται το φαινόμενο αυτό η αναπνοή του ασθενούς ή διακόπτεται για χρονικό διάστημα 9-15 δευτερόλεπτα ή εξασθενεί. Η κλινική αυτή κατάσταση μπορεί να επαναληφθεί έως και 10 φορές την ώρα. Στο σύνδρομο υπνικής άπνοιας παρατηρείται υποξυγοναιμία, λόγω διαταραχής της αναπνοής με αποτέλεσμα πληθώρα οργάνων να στερείται σημαντικές συγκεντρώσεις οξυγόνου, όπως είναι ο εγκέφαλος και η καρδιά. Επομένως, αυτό το φαινόμενο αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης αρρυθμιών, ειδικά όταν συνυπάρχουν και προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως είναι πάσχοντες με στεφανιαία νόσο ή ανεπαρκή παροχή αιμάτωσης περιοχών του μυοκαρδίου που είναι σημαντικές για την αρμονική λειτουργία της καρδιάς.

Σκοπός: Η συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία στόχο έχει την παρουσίαση και την διαλεύκανση των προβλημάτων του συνδρόμου υπνικής άπνοιας, καθώς και στις θεραπευτικές μεθόδους που επιδέχεται το συγκεκριμένο σύνδρομο.

Υλικό-Μέθοδοι: Η συλλογή και η ένταξη των πληροφοριών έγινε, μέσω της αξιοποίησης επιστημονικών και αξιολογών άρθρων του διαδικτυακού ιστοτόπου του PubMed και της βιβλιοθήκης του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν αφορούν επιστημονικά άρθρα από τις χρονολογίες του 2015 και μετά, ενώ οι βιβλιογραφικές αναφορές αφορούν χρονολογίες του 2010 και μετά.

Αποτελέσματα: Έγκαιρη διάγνωση του σε συνδιασμό με τις κατάλληλες ιατρικές και παραιατρικές παρεμβάσεις μπορούν να εξασφαλίσουν την αντιμετώπιση του συνδρόμου και το άτομο να ζει, πλέον, μια άνετη και φυσιολογική ζωή, χωρίς να επηρεάζεται ο ύπνος, αλλά και ούτε να διαταράσσει τον ύπνο των υπόλοιπων ατόμων με τα οποία συμβιώνει. Το σύνδρομο υπνικής άπνοιας επιδέχεται θεραπεία σε όλες τις περιπτώσεις σε ότι αφορά την συμπτωματολογία του αλλά και στις επιπλοκές που προκαλεί στο αναπνευστικό σύστημα και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η αντιμετώπιση του γίνεται σε ειδικούς νοσοκομειακούς χώρους που ονομάζονται εργαστήρια μελέτης ύπνου στους οποίους υπάρχει ειδικός εξοπλισμός και εξειδικευμένο ιατρικό και παραιατρικό προσωπικό.

Συζήτηση:

Το σύνδρομο υπνικής άπνοιας (Σ.Υ.Α) είναι η παθολογική κατάσταση κατά την οποία οι μύες του λάρρυγα στο πλάι και στο πίσω μέρος του λαιμού βρίσκονται σε πλήρη χαλάρωση κατά την διάρκεια του ύπνου με αναμενόμενο αποτέλεσμα την ανακοπή της αναπνοής για μερικά δευτερόλεπτα. Στην περίοδο αυτή, το κύριο όργανο του σωματός μας, ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται την έλλειψη οξυγόνου στο αίμα (**υποξυγοναιμία**), και διεγείρει την λειτουργία των μυών, επιτρέποντας και παρέχοντας μια βαθύτερη αναπνοή στον οργανισμό. Έπειτα, ο ασθενής βυθίζεται στο βαθύ ύπνο ξανά, επαναλαμβάνοντας την προαναφερθείσα διαδικασία και συνήθως χωρίς ο ασθενής να την αντιλαμβάνεται. Γι' αυτό το λόγο καθίσταται αναγκαία η έγκυρη διάγνωση του, έτσι ώστε η κατάσταση του ασθενούς να είναι αντιμετωπίσιμη και πριν προκαλέσει σημαντικότερες και χειρότερες βλάβες στην υγεία ή στην καθημερινή απόδοση του.

Λέξεις – Κλειδιά: Σύνδρομο υπνικής άπνοιας, Καρδιαγγειακό σύστημα, Αναπνευστικό σύστημα, αποφρακτική άπνοια, θεραπευτικά σχήματα.

Abstract

Introduction: Sleep apnea syndrome is a pathological phenomenon that concerns the respiratory disorder during the sleep phase. When this phenomenon is caused the patient's breathing is either interrupted for a period of 9-15 seconds or decreased. This clinical condition can recur up to ten times an hour. Sleep apnea syndrome is hypoxia due to a respiratory disorder with the result a wide range of organs lacking significant oxygen concentrations, such as the brain and heart. Therefore, this phenomenon increases the possibility of arrhythmias, especially when predisposing factors coexist, like the people, who are suffering from coronary heart disease or insufficient blood supply to areas of the myocardium that are important for the proper functioning of the heart.

Purpose: The purpose of this work is the presentation and clarification of the problem of sleeping apnea syndrome and the methods of treatment of this syndrome.

Material-Methods: The collection and using of this information has been by using of scientific and reliable articles of PubMed and the library of University of West Attica. These informations, which collected by mentioned above articles are from reported articles since 2015.

Results: Early diagnosis in conjunction with appropriate medical and paramedical interventions can ensure the treatment of the syndrome and the person to live, now, a comfortable and normal life, without affecting sleep, but also without disturbing the sleep of other people with whom he lives. Sleep apnea syndrome can be treated in all cases in terms of its symptoms but also in the complications it causes to the respiratory system and the cardiovascular system. It is treated in special hospital facilities called sleep study laboratories where there is special equipment and specialized medical and paramedical staff.

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα διπλωματικής εργασίας	4
Ευχαριστίες	7
Περίληψη	8
Abstract	10
Συνομογραφίες.....	13
Πρόλογος.....	13
Εισαγωγή.....	2
Κεφάλαιο 1: Φυσιολογία Ύπνου.....	3
1.1 Γενικά	3
1.2 Στάδια Ύπνου	4
Κεφάλαιο 2: Αποφρακτική -Κεντρική Άπνοια.....	10
2.1 Έννοιες-Ορισμοί.....	11
2.1.1 Παθοφυσιολογία	11
2.1.2 Λειτουργίες μυών φάρυγγος.....	13
2.1.3 Αιτιολογικοί παράγοντες στένωσης φάρυγγικού αυλού.....	15
2.1.4 Προσιαθεσικοί Παράγοντες.....	18
2.2 Κεντρική Άπνοια.....	21
Κεφάλαιο 3: Εισαγωγή στο σύνδρομο υπνικής άπνοιας-Διερεύνηση και Διάγνωση.....	27
3.1 Ιστορική Αναδρομή.....	27
3.2 Ορισμός.....	28
3.3 Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου.....	29
3.4 Διάγνωση του Συνδρόμου Υπνικής Άπνοιας.....	30
3.4.1 Φυσική εξέταση και έλεγχος συμπτωμάτων.....	30
3.4.2 Πολυπνογραφία.....	32
3.4.3 Φορητή παρακολούθηση.....	33
3.4.4 Άλλες διαδικασίες διάγνωσης του συνδρόμου υπνικής άπνοιας.....	34
3.5 Διαφορική διάγνωση.....	35

Κεφάλαιο 4 ^ο : Επιπτώσεις διαταραχών συνδρόμου υπνικής άπνοιας.....	36
4.1 Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και καρδιολογικά προβλήματα.....	36
4.1.1 Διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο και καρδιακές αρρυθμίες.....	37
4.1.2 Υπνική άπνοια και κολπική μαρμαρυγή.....	38
4.1.3 Υπνική άπνοια και στεφανιαία νόσος.....	40
4.2 Σύνδρομο υπνικής άπνοιας και αναπνευστικό σύστημα.....	42
4.2.1 Διαταραχές ύπνου και διαταραχές ύπνου-αναπνοής στη ρινίτιδα.....	43
4.2.2 Διαταραχές ύπνου και άσθμα.....	45
4.2.3 Διαταραχές ύπνου και διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο στη ΧΑΠ.....	48
4.3 Σύνδρομο υπνικής άπνοιας και ενδοκρινολογικό σύστημα.....	51
Κεφάλαιο 5 ^ο : Θεραπεία.....	55
5.1. Φαρμακευτικές και συντηρητικές θεραπείες για τη διαχείριση του συνδρόμου.....	55
5.1.1 Θεραπεία θετικής πίεσης αεραγωγών.....	55
5.1.2 Θεραπεία θέσης.....	57
5.1.3 Στοματικές συσκευές.....	58
5.1.4 Εναλλακτικές και αναδυόμενες θεραπείες.....	60
5.2 Χειρουργική Αντιμετώπιση.....	62
5.3 Περιπτώσεις ασθενών που χρήζουν άμεση θεραπεία.....	64
Βιβλιογραφικές Αναφορές	69

Συντομογραφίες

Αγγλική ορολογία

Ελληνική ορολογία

Πρόλογος

Το σύνδρομο υπνικής άπνοιας (Σ.Υ.Α) είναι η παθολογική κατάσταση κατά την οποία οι μύες του λάρρυγα στο πλάι και στο πίσω μέρος του λαιμού βρίσκονται σε πλήρη χαλάρωση κατά την διάρκεια του ύπνου με αναμενόμενο αποτέλεσμα την ανακοπή της αναπνοής για μερικά δευτερόλεπτα. Στην περίοδο αυτή, το κύριο όργανο του σωματός μας, ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται την έλλειψη οξυγόνου στο αίμα (**υποξυγοναιμία**), και διεγείρει την λειτουργία των μυών, επιτρέποντας και παρέχοντας μια βαθύτερη αναπνοή στον οργανισμό. Έπειτα, ο ασθενής βυθίζεται στο βαθύ ύπνο ξανά, επαναλαμβάνοντας την προαναφερθείσα διαδικασία και συνήθως χωρίς ο ασθενής να την αντιλαμβάνεται. Γι' αυτό το λόγο καθίσταται αναγκαία η έγκυρη διάγνωση του, έτσι ώστε η κατάσταση του ασθενούς να είναι αντιμετωπίσιμη και πριν προκαλέσει σημαντικότερες και χειρότερες βλάβες στην υγεία ή στην καθημερινή απόδοση του.

Εισαγωγή

Το σύνδρομο υπνικής άπνοιας είναι παθολογικό φαινόμενο που αφορά την διαταραχή της αναπνοής κατά την φάση του ύπνου. Όταν προκαλείται το φαινόμενο αυτό η αναπνοή του ασθενούς ή διακόπτεται για χρονικό διάστημα 9-15 δευτερόλεπτα ή εξασθενεί. Η κλινική αυτή κατάσταση μπορεί να επαναληφθεί έως και 10 φορές την ώρα. Στο σύνδρομο υπνικής άπνοιας παρατηρείται υποξυγοναιμία, λόγω διαταραχής της αναπνοής με αποτέλεσμα πληθώρα οργάνων να στερείται σημαντικές συγκεντρώσεις οξυγόνου, όπως είναι ο εγκέφαλος και η καρδιά. Επομένως, αυτό το φαινόμενο αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης αρρυθμιών, ειδικά όταν συνυπάρχουν και προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως είναι πάσχοντες με στεφανιαία νόσο ή ανεπαρκή παροχή αιμάτωσης περιοχών του μυοκαρδίου που είναι σημαντικές για την αρμονική λειτουργία της καρδιάς.

1.1 .Γενικά

Είναι ευρέως διαδεδομένο ότι ο ύπνος είναι μια πολύπλοκη και λειτουργική διαδικασία, η οποία είναι απαραίτητη για την εξασφάλιση της ζωής του ανθρώπινου είδους και βασίζεται στην λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Κ.Ν.Σ.). Σημαντικό στοιχείο που συμβάλει στην φυσιολογική διαδικασία του ύπνου είναι η μελατονίνη, η οποία παραγόμενη από την επίφυση του εγκεφάλου, αυξάνεται κατά την διάρκεια του ύπνου ρυθμίζοντας έτσι τον κερκάρδιο ρυθμό, ενώ έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση ανταγωνιστών μελατονίνης αποτρέπει το παραλήρημα κατά την διάρκεια του ύπνου. Επιπλέον, σημαντικό στοιχείο που προάγει τον ομαλό ύπνο είναι τα αέρια του αρτηριακού αίματος τα οποία διατηρούνται σταθερά, λόγω της ρύθμισης της αναπνοής. Παλαιότερα, ο ύπνος είχε οριστεί ως η φάση κατά την οποία ο άνθρωπος βρισκόταν σε φάση ηρεμίας με κλειστούς οφθαλμούς και έχοντας μειωμένο μυϊκό τόνο, χωρίς να ανταποκρίνεται σε εξωτερικά ερεθίσματα. Όμως σε βαθύ χρόνο παρατηρήθηκε ότι εξετάζοντας μόνο τον άνθρωπο εξωτερικά ήταν αδύνατο να επιτευχθεί ο καθορισμός του χρονικού διαστήματος του *“πραγματικού ύπνου”*. Πλέον, ο ύπνος εκτιμάται και μελετάται διεξοδικά σε εργαστήρια ύπνου, στα οποία εξειδικευμένο ιατρικό και παραιατρικό προσωπικό εφαρμόζει συγκεκριμένους ιατρικούς εξοπλισμούς, οι οποίοι παρέχουν πληροφορίες, οι οποίες δεν μπορούσαν να διεξαχθούν με την απλή παρατήρηση του ασθενούς.^{1,2,3,25,26}

Για παράδειγμα με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) και το ηλεκτρομυογράφημα τα οποία διαθέτουν καλώδια που τοποθετούνται στο τριχωτό της κεφαλής, την μαστοειδή υπόφυση και στην υπογνάθιο περιοχή αντίστοιχα καταγράφουν σημαντικά στοιχεία σε διάφορα στάδια του ύπνου. Τα καλώδια φυσικά πρέπει να τοποθετούνται με τετοίο τρόπο ώστε να μην διαταράσσεται ο ύπνος του ασθενούς και να μην μειώνεται η διαγνωστική ακρίβεια. Επιπροσθέτως, σημαντική τεχνική, η οποία έχει συμβάλλει σε ικανοποιητικό βαθμό στην διαλεύκανση του ύπνου είναι η πολυυπνογραφία (PSG) που αποτελεί πανάκεια για την εξακρίβωση των διαταραχών του ύπνου. Η PSG ως τεχνική συντέλεσε στο να δοθεί η δομή του ύπνου, αλλά και στη εντοπισμό διακυμάνσεων πολλών σταδίων μεταξύ της φάσεως REM και της φάσεως non-REM. Η μεγαλύτερη έμφαση βέβαια αποδίδεται στο

στάδιο REM, λόγω της συσχέτισής του με ποικίλες παθολογικές και ψυχολογικές καταστάσεις.^{4,5}

Επίσης, σημαντικό στοιχείο για την καταγραφή του ύπνου είναι πως γίνεται η ανάλυση της καταγραφής. Γίνεται σε συγκεκριμένες περιόδους των 20-30 δευτερολέπτων (seconds), οι οποίες ονομάζονται εποχές (epochs). Η κάθε εποχή θεωρείται το στάδιο ύπνου (εγρήγορση) και η συνολική εικόνα της ανάλυσης αποδίδει το υπνόγραμμα γνωστό και ως υπνικό προφίλ του ασθενή. Τα τελευταία χρόνια στην απεικόνιση του υπνικού προφίλ έχει συμβάλει η τεχνολογία των ηλεκτρονικών υπολογιστών μειώνοντας σημαντικά το χρονικό διάστημα για την διεξαγωγή του υπνικού προφίλ, καθώς επιτρέπει την παρέμβαση και την διόρθωση στην σταδιοποίηση που γίνεται αυτόματα από τον υπολογιστή. Ο υπολογιστής απεικονίζει τις κυματομορφές χωρίς να καταναλώνεται άφθονο χαρτί.^{6,7,8,25,26}

1.2. Στάδια του ύπνου

Η σταδιοποίηση του ύπνου είναι ιδιαίτερα σημαντική και έχει καθοριστική αξία ως προς την διάγνωση των διαταραχών του ύπνου. Ανάλογα με το στάδιο στο οποίο εντοπίζεται η διαταραχή στον ύπνο του ασθενούς έχουμε και την παραγωγή των ανάλογων κυμάτων και συμπλεγμάτων. Αρχικά ο ύπνος κατηγοριοποιείται σε δυο μεγάλες φάσεις. Αυτές είναι η φάση REM και η φάση non-REM. Η φάση REM χαρακτηρίζεται από γρήγορες κινήσεις οφθαλμών συνυφασμένη με την αυξημένη ονειρική δραστηριότητα, ενώ η φάση non-REM αποτελείται από ελαττωμένο μυϊκό τόνο και με αργές κινήσεις οφθαλμών. Το κυριότερο χαρακτηριστικό στη φυσιολογία REM και non-REM είναι η μετάβαση ή εναλλαγή μεταξύ των φάσεων στην διάρκεια του ύπνου. Ομως, η φυσιολογία του οργανισμού μας διαθέτει μηχανισμούς που ελέγχουν την αμοιβαία εναλλαγή μεταξύ των δύο φάσεων. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν την αναστολή μονοαμινεργικών και χολινεργικών νευρώνων. Ειδικά, οι χολινεργικοί νευρώνες δρουν στο REM στάδιο αυξάνουν την ενεργή δραστηριότητά τους ώστε να ελαττώσουν τους

αδρενεργικούς και σεροτονικούς νευρώνες επαναφέροντας τον άνθρωπο στην non-REM φάση του ύπνου.^{5,10}

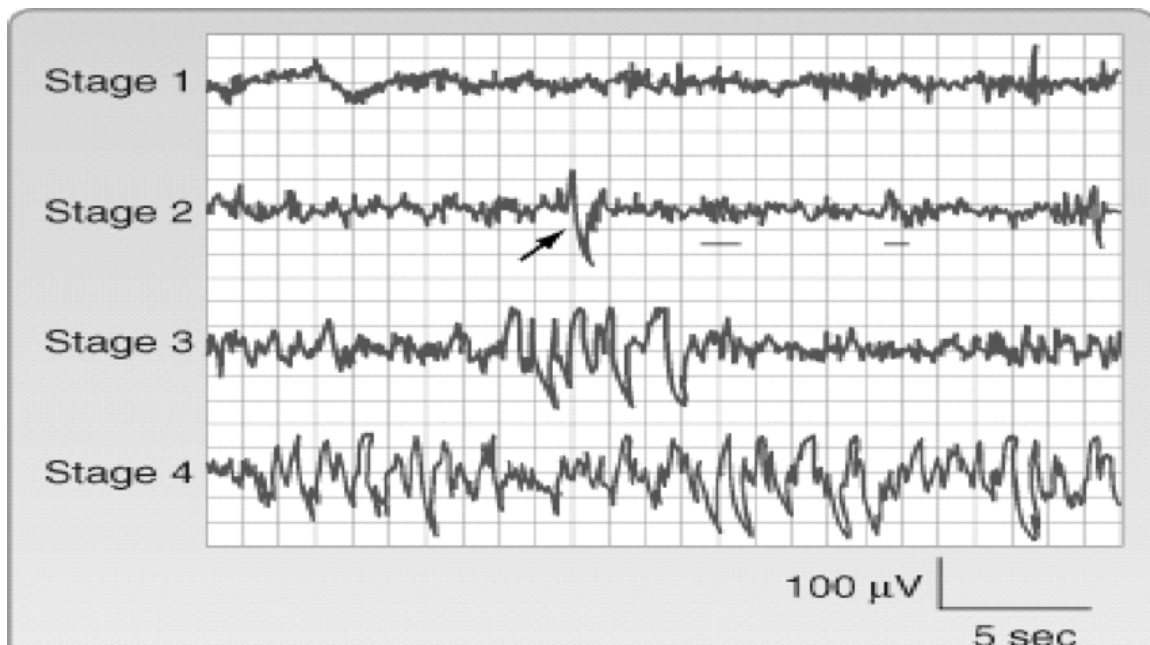
Επιπλέον στην φάση του ύπνου πραγματοποιούνται δυο διαδικασίες, οι οποίες είναι η διαδικασία S και η διαδικασία C. Η διαδικασία S αφορά την ομοιοστατική ώθηση του ύπνου και αυξάνει ανα μια ώρα που ο άνθρωπος παραμένει ξύπνιος, ενώ η διαδικασία C περιλαμβάνει τον κερκάρδιο ρυθμό που συντονίζει τους κύκλους ύπνο-αφύπνιση, εξασφαλίζοντας έτσι τον ομαλό ύπνο την νύχτα και την επαρκή εγρήγορση και δραστηριότητα κατά την ημέρα. Επομένως, η ώθηση αυτή αυξάνεται σε όλη την περίοδο της ημέρας μέχρι και την ώρα του ύπνου, δηλαδή, όταν αρχίζει να ελαττώνεται για να προωθήσει την διαδικασία του ύπνου^{6,12}. Ο κερκάρδιος ρυθμός μας ελέγχει επίσης τη νυχτερινή απελευθέρωση της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης (ACTH), της προλακτίνης, της μελατονίνης και της νορεπινεφρίνης, που είναι όλες απαραίτητες ορμόνες για τη φυσιολογική λειτουργία του σώματος.^{5,6}

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι οι δύο φάσεις (REM και non-REM) αυτές χωρίζονται σε υποκατηγορίες. Αρχικά, πρέπει να αναλυθεί η φάση non-REM. Η φάση non-REM περιλαμβάνει 4 στάδια ύπνου. Η κατηγοριοποίηση των σταδίων αυτών επιτυγχάνεται μέσω της παραγωγής κυμάτων διαφορετικών συχνοτήτων και διαφορετικών δυναμικών. Αρχικά ο ασθενής αρχίζει από την φάση ηρεμίας με την επικράτηση κυμάτων άλφα με εύρος συχνοτήτων 7-11 Hz με ελάττωση των δυναμικών του HMG στην υπογνάθια περιοχή. Τα στάδια της φάσεως non-REM αναλύονται παρακάτω^{14,16}:

- **Στάδιο 1:** Στο στάδιο αυτό ο ασθενής παρουσιάζει μια ελαφριά ζάλη με ενδεχόμενο την εμφάνιση κυμάτων Θ(5-8 Hz). Το στάδιο αυτό ενεργοποιείται με την αντικατάσταση των κυμάτων άλφα από την δράση της μεικτής συχνότητας χαμηλού πλάτους. Οι αναπνευστικές κινήσεις εκτελούνται με φυσιολογικό ρυθμό, καθώς επικρατεί μυϊκός τόνος στους σκελετικούς μύες και αργές κινήσεις οφθαλμών. ^{13,14}
- **Στάδιο 2:** Στο στάδιο αυτό ο ασθενής παρουσιάζει βαθύτερο ύπνο, ενώ οι καρδιακοί παλμοί και η θερμοκρασία του σώματος ελαττώνονται. Παρατηρούμε παράλληλα υπνικές ατράκτους και συμπλέγματα K. Οι υπνικές άτρακτοι ενεργοποιούν ανατομικούς σχηματισμούς όπως την άνω κροταφική έλικα, τον υποθάλαμο και τον πρόσθιο τριγωνικό σωλήνα. Στο ηλεκτοεγκεφαλογράφημα (HEΓ) τα αναγνωρίζουμε ως ημιτονοειδή κύματα με συχνότητα (12-14Hz) μεγαλύτερης των κυμάτων Θ. Όσον αφορά τα συμπλέγματα K πρόκειται για κύματα δέλτα με θετική και αρνητική φάση, έχοντας διάρκεια ένα δευτερόλεπτο. Σχετικά με το συμπλεγμα K έχει παρουσιαστεί σε βρέφη ηλικίας έως 5 μηνών, ενώ εξακολουθεί να παρουσιάζεται και σε παιδιά από 4 έως 6 χρονών. Σταθεροποιείται κατά την ενηλικίωση, ενώ σε ηλικιωμένους ανθρώπους η συχνότητα εμφάνισής του αυξάνεται εκθετικά. Το στάδιο αυτό διαρκεί 24 δευτερόλεπτα και καταλαμβάνει περίπου το 50% του συνολικού ύπνου. ^{13,14}
- **Στάδιο 3:** Στο στάδιο αυτό ο ασθενής βυθίζεται σε βαθύτερο υπνό, χωρίς να επηρεάζεται από θορύβους. Μελέτες αποδεικνύουν ότι ήχοι μέχρι και 100 ντεσιμπέλ δεν διαταράσσουν τον ύπνο τους. Επίσης, έχουν καταγραφεί κυρίως κυμάτων δέλτα και υψηλού δυναμικού (πάνω από 75 μV), ενώ παρατηρούνται αργές συχνότητες (μέχρι και 3 Hz ως η μεγαλύτερη τιμή). Το στάδιο αυτό είναι άμεσα συνυφασμένο με τον παράγοντα **“ηλικία”**. Δηλαδή ένας ηλικιωμένος άνθρωπος προσαρμόζεται ευκολότερα στο στάδιο αυτό και

δυσκολότερα στο στάδιο 2 σε σχέση με ένα άτομο μικρότερης ηλικίας.Πιθανόν στο στάδιο αυτό να παρατηρηθεί η αδράνεια ύπνου.Είναι φαινόμενο που πραγματοποιείται σε περίπτωση που το εξεταζόμενο άτομο ξυπνήσει απο το βαθύ ύπνο με το αίσθημα της “*ψυχικής ομίχλης*”.^{14,17,25,26}

- **Στάδιο 4:** Στο στάδιο αυτό έχουμε κύματα δέλτα σε ποσοστό μεγαλύτερο απο 50% και τα κυματα αυτά ανα εποχή 30 δευτερολέπτων αποτελούν το διαχωριστικό στοιχείο μεταξύ του σταδίου 3 και 4.Ποσοστό κυματων δέλτα μικρότερο απο 50% υποδηλώνει την παρουσία του σταδίου 3.^{15,16,27}



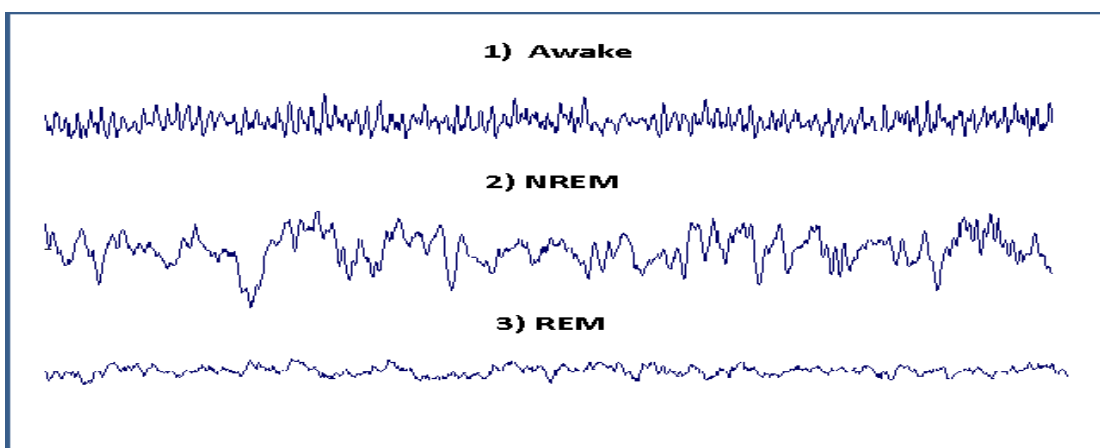
https://www.researchgate.net/figure/fig11_318912661

Η παραπάνω εικόνα προέρχεται απο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και απεικονίζει το κάθε στάδιο με τα χαρακτηριστικά του.Για παράδειγμα στο στάδιο 2, το βέλος υποδεικνύει ένα σύμπλεγμα K(σχηματισμός οξύχαιμων κυμάτων δέλτα με θετική και αρνητική φάση) και η υπογράμμιση δείχνει δύο άξονες ύπνου.

Ο ανθρώπινος οργανισμός επιδέχεται την δράση αυτών των σταδίων κατά μέσο όρο 4 έως 6 φορές,και κατά μέσο όρο 90 λεπτά σε κάθε στάδιο. Καθώς διανύεται η νυχτερινή

περίοδος, εμφανίζονται λιγότερα στάδια non-REM, ενώ η διάρκεια των επεισοδίων ύπνου REM εμφανίζεται και αυξάνεται. Αποσαφηνίζοντας, την φάση non-REM, η οποία περιλαμβάνει τα 4 αυτά στάδια πρέπει να αναλυθεί η φάση REM. Όταν γίνεται εναλλαγή από non-REM σε REM είναι άμεσα συνυφασμένη με την πτώση της μυικής δραστηριότητας που παρατηρείται στο ηλεκτρομυογράφημα. Το ενδιαφέρον της φάσεως REM είναι ότι το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι σχεδόν ίδιο απεικονιστικά με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ενός φυσιολογικού ατόμου με την διαφορά ότι οι σκελετικοί μύες βρίσκονται σε πλήρη ατονία και ακινησία. Οι μύες του ματιού και του διαφράγματος διατηρούνται ενεργοί, ενώ ο ρυθμός αναπνοής μεταβάλλεται και παραμένει ακανόνιστος.¹⁸

Το στάδιο αυτό εμφανίζεται ύστερα από 90 λεπτά ύπνου. Αναλυτικότερα, η φάση του REM ύπνου χωρίζεται σε φασικό και τονικό REM. Στο φασικό REM έχουμε έντονες οφθαλμικές κινήσεις, ενώ στο τονικό REM οι κινήσεις αυτές δεν εμφανίζονται καθόλου. Όμως με την χρήση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος εντοπίζονται χαρακτηριστικά που υπάρχουν στο στάδιο 1 του non-REM παρόλο την ολική μυική αδράνεια που έχουμε. Ο REM ύπνος έχει άγνωστη ακόμα δράση, ενώ θεωρείται συνδεδεμένος με την ονειρική δραστηριότητα. Πιθανολογείται πως ο τύπος αυτός είναι ελάσσονος σημασίας, διότι παρόλο την χορήγηση ειδικών αντικαταθλιπτικών που δρουν της φάσεως REM δεν προκαλούν παρενέργειες από την στέρηση αυτή²². Είναι αξιοσημείωτο ότι στην αρχή του ύπνου οι φάσεις REM είναι ελάχιστες, ενώ προσεγγίζοντας την πρωινή έξαψη τότε αυτές αυξάνουν και μακραίνουν.²⁸



<https://www.semanticscholar.org/paper/Classification-of-awake%2C-REM%2C-and-NREM-from-EEG-via-MohammadiEnshaeifar/16bedf69cad3d4636d74e8ab36abfdda48d2295a/figure/0>

Στην παραπάνω εικόνα απεικονίζονται κυρίως οι φάσεις REM και non-REM στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Στη φάση non-REM παρατηρούνται κυρίως τα συμπλέγματα K και τα κύματα άλφα με ημιτονοειδή μορφή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2.1.Εννοιες-Ορισμοί

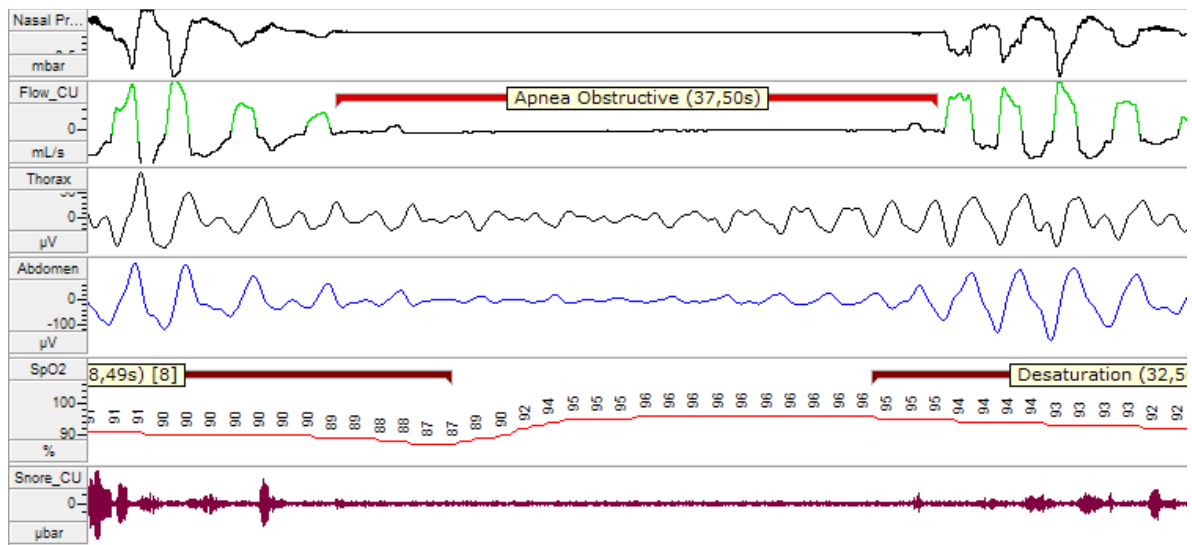
Όπως γίνεται αντιληπτό κατά την διάρκεια του ύπνου το άτομο είτε με παθολογικές καταστάσεις αλλά και φυσιολογικά άτομα παρουσιάζουν διαταραχές κατά το χρονικό αυτό διάστημα. Παλαιότερα οι επιστήμονες παρατηρούσαν διαταραχές στις αναπνευστικές κινήσεις τις οποίες όμως τις μελέτησαν εκτενέστερα με αποτέλεσμα την κατηγοριοποίησή τους. Επομένως, ταξινομήθηκαν οι διαταραχές αυτές ως **άπνοιες** και ως **υπόπνοιες**. Είναι σημαντικό, όμως, να αποσαφηνιστούν οι προαναφερόμενες έννοιες για την καλύτερη διευκόλυνση των πορισμάτων των επιστημών. Αρα, ως άπνοια ορίζεται η διακοπή της

αναπνοής για 10 δευτερόλεπτα(seconds) το λιγότερο.Ο ορισμός αυτός έγινε αποδεκτός απο την πλειονότητα των επιστημών,ομως οι επιστήμονες παρατήρησαν πως η άπνοια είναι μια πολυπλοκότερη και σύνθετη διαδικασία,η οποια έχει διαφοροποιήσεις.Αναλυτικότερα, ο ασθενής που είχε διακοπή της αναπνοής με ταυτόχρονη διατήρηση των αναπνευστικών κινήσεων του θώρακος και της κοιλίας τότε η άπνοια αυτή χαρακτηριζόταν ως **κεντρική**.Ενώ,ο ασθενής που είχε διακοπή της αναπνοής και απουσία αναπνευστικών κινήσεων θώρακος και κοιλίας τότε η άπνοια αυτή χαρακτηριζόταν ως **αποφρακτική(OBA)**.Το πιο ενδιαφέρον εύρημα όμως αποτέλεσαι η **μικτή** άπνοια ,η οποία είναι συνδιασμός ,κυρίως,αποφρακτικής και κεντρικής άπνοιας,αλλά δεν αποτελεί στοιχείο διαγνωστικής ή θεραπευτικής αξίας.Απο την άλλη πλευρά η υπόπνοια θεωρείται ελάττωση ροής αέρα μεγαλύτερη απο το 50% ή μειωμένη αναπνευστική ικανότητα κίνησης θώρακος ή κοιλιάς με ταυτόχρονη πτωτική πορεία του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης(Hb) μέχρι και σε ποσοστό 4% .^{29,30}

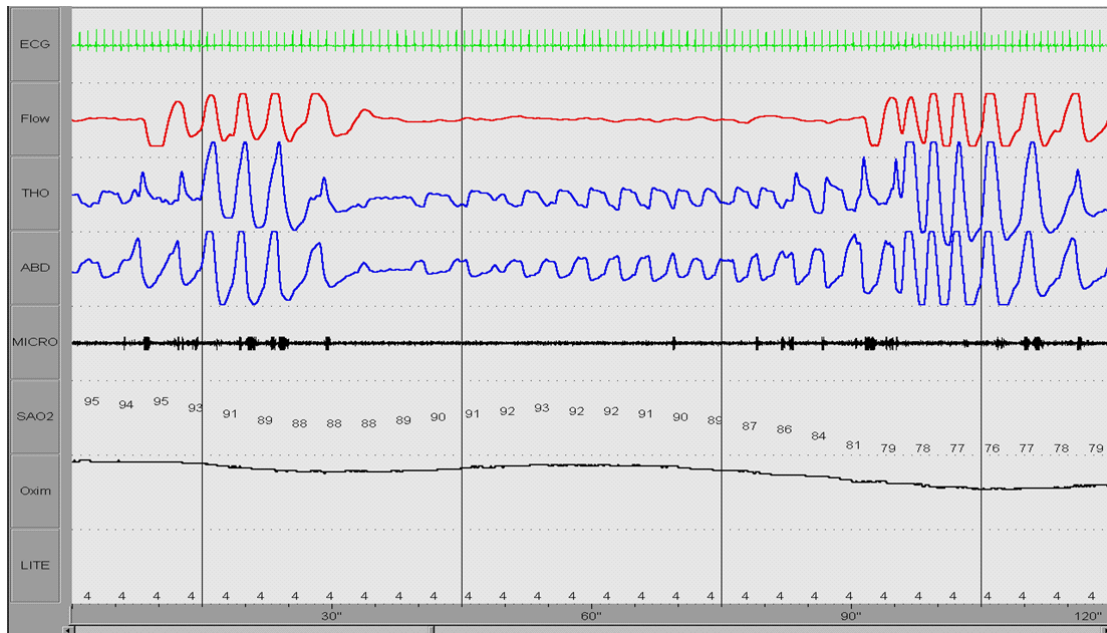
2.1.1 Παθοφυσιολογία

Η **αποφρακτική άπνοια(OBA)** χαρακτηρίζεται απο απουσία των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου με συμπτώματα ροχαλητού και αυξημένης αναπνευστικής κινήσεων θώρακος και κοιλίας,ενώ δευτερογενώς προκαλεί μεγαλύτερη αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών και συρρίκνωση του φάρυγγα.Η χαλάρωση του μυϊκού τόνου και των μυών που ρυθμίζουν τους μύες των ανώτερων αεραγωγών στενεύουν την διόδου του αέρα με επακόλουθο αποτέλεσμα των στροβιλισμό του αέρα,ο οποίος επιτρέπει την μερική ή πλήρη απόφραξη του φάρυγγα κατά την διάρκεια του ύπνου.Λόγω των αποφράξεων των ανωτέρων αεραγωγών ο ανθρώπινος οργανισμός επιταχύνει τις αναπνευστικές διαδικασίες επάγοντας τις παθολογικές καταστάσεις άπνοιας ή

υπόπνοιας. Λόγω του στροβιλισμού του αέρα και της απόφραξης των ανωτέρων αεροφόρων οδών η νευρομυϊκή δράση στις ανω αναπνευστικές οδούς μειώνεται εκθετικά σε ασθενείς με ΟΒΑ. Το φαινόμενο Βερνούλι εξηγεί ότι η απόφραξη των αεροφόρων οδών οφείλεται στην διατοιχωματική πίεση, η οποία ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ ενδοαυλικής πίεσης και πίεσης του περιβάλλοντος. Έτσι εξηγείται το γεγονός που οι παχύσαρκοι αναπτύσσουν ευκολότερα σύνδρομο ΟΒΑ. Το ΟΒΑ θεωρείται προδιαθεσικός παράγοντας αγγειακής δυσλειτουργίας και της υπέρτασης.^{19,20}



<https://criticalcare.gr/wp-content/uploads/2019/06/Sigala-ygnos.pdf>



<https://criticalcare.gr/wp-content/uploads/2019/06/Sigala-ypnos.pdf>

Στις παραπάνω εικόνες των ΗΕΓ παρατηρούμε το φαινόμενο της αποφρακτικής άπνοιας στην οποία απεικονίζονται οι αναπνευστικές κινήσεις θώρακος-κοιλίας παρόλο που έχουμε διακοπή της αναπνοής για κάποια δευτερόλεπτα. Το φαινόμενο αυτό καλείται **παράδοξη κινητικότητα**. (Ιωάννα Σιγάλα. Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος ΓΝΑ Ευαγγελισμός. Άπνοια στον ύπνο. <https://criticalcare.gr/wp-content/uploads/2019/06/Sigala-ypnos.pdf>)

2.1.2 Λειτουργίες μυών φάρυγγος

Γνωρίζοντας απο την ανατομία οι μύες του λάρυγγος έχουν σημαντικό ρόλο στην κατάποση,στην ομιλία και στην αναπνοή.Οι μύες αυτοί δρουν συνεργατικά ή ομαδικά διεγερόμενοι απο ποικίλα ερεθίσματα ωστε να μην διαταραχθεί η ρυθμιστική τους ικανότητα.Οι μύες μπορούν να διαχωριστούν σε 3 κύριες ομάδες:

- **Γενειούοειδής και στερνουοειδής.**Σχετίζονται με μύες που αφορούν της θέσης του υοειδούς οστού
- **Γενειογλωσσικός.**Αφορά τους μύες που ρυθμίζουν την γλώσσα
- **Ανορθωτήρας Υπερώας-Διατατήρας Υπερώας.**Αφορούν μύες της υπερώας

Σημαντικό στοιχείο είναι η διάκριση των μυών αυτών σε 2 μεγάλες κατηγορίες.Η διακριση γίνεται βάσει των λειτουργιών τους.Δηλαδή ,οι μύες που δρουν κατα την εισπνοή καλούνται **φασικοί** μύες,όπως ο γενειογλωσσικός,ενω αυτοί που δρουν ελάχιστα είναι και παραμένουν στα ιδια επίπεδα κατα τον αναπνευστικό κυκλό ονομάζονται **τονικοί**,όπως ο διατατήρας μυς ³⁰.Ως γνωστόν ο ύπνος έχει την τάση να επηρεάζει την λειτουργια των μυών αυτών είτε απλά επιτρέπει την διατήρηση της λειτουργιών τούς ή να μειώνει την δράση των μυών αυτών προκαλώντας στένωση του αυλού του φάρυγγος ακόμα και στα φυσιολογικά άτομα.Επομένως,οι μύες,κυρίως οι φασικοί εισπνευστικοί διεγείρονται ,ώστε να εξασφαλίσουν σταθερή την διάμετρο του αυλού,λόγω του φαινομένου της αρνητικής ενδοαυλικής πίεσης.Οι φασικοί μύες δρουν στο μέγιστο κατα την εισπνοή,ενώ οι τονικοί μύες δρουν αμιδρά και παραμένουν σταθεροί κατα την πραγματοποίηση των αναπνευστικών διαδικασιών.Όμως, η φυσιολογική δραστηριότητα των μυών αυτών επιδέχεται ενα μεγάλο εύρος ερεθισμάτων ,όπως η υποξυγοναιμία,η υπερκάπνια, η ενδοθωρακική πίεση, τα επίπεδα συνείδησης,ορισμένες ορμόνες και η ανατομική θέση του σώματος.Η δραστηριότητα των μυών του φάρυγγος παρουσιάζει μια σχετική ετερογένεια στα άτομα.Για παράδειγμα,σε άτομα με προηγμένη διέγερση των φασικών μυών στην εισπνοή παρέχουν μεγαλύτερη διατήρηση του φασικού σταδίου κατα το non-REM ύπνο,ενώ οι τονικοί μύες σε πλήρη ατονία κατά τον ύπνο.^{32,33}

Παρόλο που η επικρατεί η δράση των φασικών εισπνευστικών μυών που διατείνουν τον φαρυγγικό αυλό παρατηρούμε αύξηση των αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών κατα το στάδιο του **REM** ύπνου με αποτέλεσμα να περιορίζεται η ικανότητα να εντοπίσουμε διαφορές μεταξύ του **non-REM** και **REM** σταδίου.Εύλογα λοιπόν τίθεται το ερώτημα γιατί

ασθενείς με αποφρακτικές άπνοιες έχουν στένωση του φαρυγγικού αυλού, ενώ έχουμε δραστηριότητα των μυών που ρυθμίζουν την διάμετρο του αυλού. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι οι μύες που είναι υπεύθυνη για την διάμετρο του φαρυγγικού αυλού υπερλειτουργούν για να παρέχουν την σταθερή διάμετρο του αυλού αυτού, με αποτέλεσμα να αποδίδουν στο **50%** της μέγιστης αποδοσέως τους, ενώ στα φυσιολογικά άτομα παρατηρούμε ότι το ποσοστό της απόδοσης των μυών αυτών δεν υπερβαίνει το **13%** ^{33,34}. Πρέπει να τονιστεί ότι κατά την φάση του ύπνου, ακόμα και στα φυσιολογικά άτομα, σημειώνεται μείωση ποικίλων μηχανισμών, άρα παρατηρείται και μείωση αρνητικής πίεσης από τους ανώτερους αεραγωγούς στο **non-REM** ύπνο. Όμως σε ασθενείς με αποφρακτικές άπνοιες και λόγω της μειωμένης αρνητικής αυτής πίεσης έχουμε αύξηση των φασικών μυών σε φυσιολογικές συνθήκες με αποτέλεσμα να επέρχεται μείωση σε σχέση με την προηγούμενη κατάσταση και η οποία θα είναι συνάρτηση του ποσοστού της υπερλειτουργίας των μυών στο στάδιο εγρήγορσης. Δηλαδή, όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της υπερλειτουργίας των μυών τόσο μεγαλύτερη θα είναι και η μείωση της δραστηριότητας των φασικών μυών. Όμως, παρόλο που οι **φασικοί** μύες δρουν κατά τον **REM** ύπνο σε άτομα με αποφρακτικές άπνοιες δεν διατηρούν τον αυλό του φάρυγγα στην σωστή διάμετρο με αποτέλεσμα την στένωση ή την απόφραξη του φάρυγγα. Βέβαια, η βαθμός σοβαρότητας ποικίλει βάσει το άτομο. Συγκεκριμένα, ένα άτομο που έχει ευρύτερη διάμετρο αυλού του φάρυγγος τότε θα εκδηλωθεί μια αμιδρή αύξηση της αντίστασης από τις ανώτερες αεροφόρες οδούς, ενώ σε άτομα που προϋπάρχει στένωση αυλού του φάρυγγος τότε οι μύες του λάρυγγος θα βρίσκονται σε κατάσταση υπερλειτουργίας με ακόλουθα αποτελέσματα την σύμπτωση των τοιχωμάτων και την απόφραξη του φάρυγγα. ^{35,36}

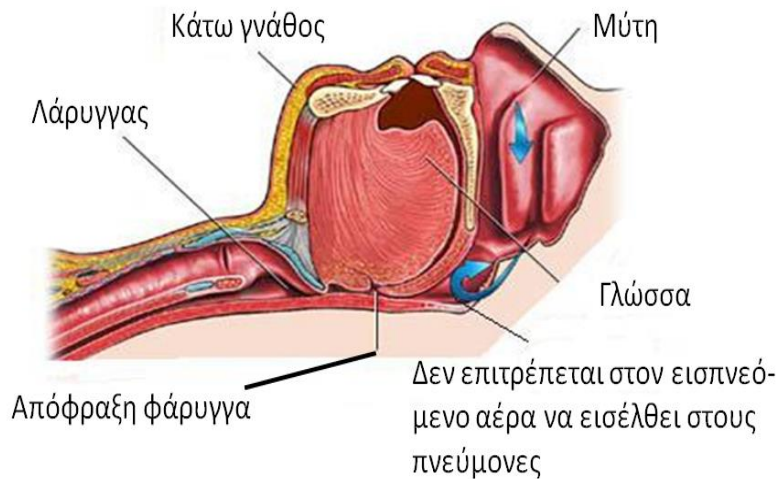
2.1.3 Αιτιολογικοί παράγοντες στένωσης φαρυγγικού αυλού

Οι παράγοντες που επιδεινώνουν την στένωση του φαρυγγικού αυλού είναι ποικίλοι και αρκετοί. Τα πρωταρχικά αίτια που εύθυνονται για την στένωση και κατ' επέκταση την απόφραξη του φάρυγγα. Γνωρίζουμε από την ανατομία ότι ο φάρυγγας απαρτίζεται από 3 τμήματα. Αυτά είναι:

- Ο **ρινοφάρυγγας** (από το οπίσθιο άκρο των ρινικών κόλγων μέχρι και την μαλακή υπερώα)
- Ο **στοματοφάρυγγας** (μεταξύ μαλακής υπερώας και του οπίσθιου τμήματος της βάσης της γλώσσας)
- Ο **υποφάρυγγας** (μεταξύ της γλώσσας μέχρι και τον λάρυγγα)

Οποιοδήποτε ξένο σώμα ή παθολογική κατάσταση επηρεάσει κάποιους από αυτούς τους τρεις ανατομικούς σχηματισμούς τότε έχουμε στένωση και απόφραξη του φαρυγγικού αυλού. Αναλυτικότερα:

- Στο **ρινοφάρυγγα** μπορεί να προκληθεί οίδημα-υπερτροφία σταφυλής ή υπερώας, καθώς και σκολίωση ρινικού διαφράγματος
- Στο **στοματοφάρυγγα** θα μπορούσαμε να πούμε ότι τα σοβαρότερα παθολογικά προβλήματα που επιδεινώνουν την στένωση του φαρυγγικού αυλού, η οποία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη OSA είναι η διόγκωση και η φλεγμονή αμυγδαλών, καθώς και οι αδenoειδείς εκβλαστησεις
- Ενώ, στον **υποφάρυγγα** εμπλέκεται πληθώρα ανατομικών ανωμαλιών, όπως είναι η μακρογλωσσία και η οπισθογόναθια, καθώς και μετατοπίσεις υοειδούς οστού. ^{36,37}



<https://www.alogdianakisori.gr/γρnikiarpnoia-apnoia-ston-ypno/>

Στην παραπάνω εικόνα έχουμε σύμπτυξη του τοιχώματος του φάρυγγα στο επίπεδο της μαλακής υπερώας και το επίπεδο της βάσης της γλώσσας με ακόλουθη συνέπεια την στένωση και την απόφραξη του φάρυγγα,εμποδίζοντας την ροή του αέρα προς το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα.

Επιπλέον,εκτός απο τις ανατομικές ανωμαλίες και τα παθολογικά αίτια που επηρεάζουν τους προαναφερόμενους ανατομικούς σχηματισμούς ,είναι και μηχανισμοί της φυσιολογίας που συμβάλουν στην στένωση και κατα συνέπεια στην απόφραξη του φαρυγγικού αυλού.Οι μηχανισμοί αυτοί είναι νευρομυικής φύσεως.Αναλυτικότερα,έχει εξακριβωθεί από πρόσφατες έρευνες ότι η σύμπτυξη των ανωτέρων αεραγωγών είναι σημαντικά συχνότερη σε ασθενείς με αποφρακτικές άπνοιες η σύμπτυξη των ανώτερων αεραγωγών είναι συχνότερη σε ασθενείς με OSA και εμφανίζουν μικρότερη αρνητική πίεση στα στάδια 1,2 του non-REM ύπνου και του REM ύπνου,αποδεικνύοντας κλινικά πως ο εντοπισμός και η διαπίστωση των αποφρακτικών απνοιών εντοπίζεται στα προαναφερθέντα στάδια.Είναι βέβαια εξίσου σημαντικό να αναφέρουμε οτι στην σύμπτυξη των ανωτέρων αεροφόρων οδών και συγκεκριμένα στον φάρυγγα συμμετέχουν και άλλα αντανακλαστικά,εκτός της αρνητικής πίεσεως.Αυτά τα αντανακλαστικά αφορούν τα αντανακλαστικά του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος που μεταβάλλουν την διάμετρο του φαρυγγικού αυλού,λόγω διαταραχής των αναπνευστικών

μυών.Αρα,προκύπτει το συμπέρασμα πως υπάρχει μια σχετική θεωρία διαταράχης των δυνάμεων που εξασφαλίζουν των φαρυγγικό αυλό ανοιχτό.^{36,37,38}

Οι δυνάμεις αυτές αφορούν την δύναμη που ασκούν οι μύες του φάρυγγος που διατείνουν τον αυλό,ενω παράλληλα ασκούνται δυνάμεις απο τους θωρακικούς μύες που αμβλύνουν την διάμετρο του φαρυγγικού αυλού.Πρόσφατες ,μελέτες απο ερευνητικές ομάδες απέδειξαν την θεωριά αυτή εξηγώντας οτι όταν υπάρχουν χαμηλά επίπεδα διέγερσης αερισμού κυριαρχεί η δραστηριότητα των εισπνευστικών μυών του θώρακος,ενώ όταν είναι μειωμένα τα επίπεδα διέγερσης αερισμού τότε επικρατούν οι μύες των ανωτέρων αεραγωγών.Επομένως,όταν πραγματοποιούνται ισχυρές και ασθενείς εναλλαγές ερεθισμάτων που αποσκοπούν στην μεταβολή της διαμέτρου του φάρυγγος τότε εκδηλώνονται αποφρακτικές άπνοιες όπως σε ασθενείς με συνδρομο υπνικής άπνοιας(Σ.Υ.Α).^{38,39}

Επιπροσθέτως, πρέπει να αναφερθεί και ο ρόλος της δραστηριότητας του φρενικού νεύρου του διαφράγματος και του θώρακος.Δρά μετά την δραστηριότητα των εισπνευστικών μυών.Το χρονικό διάστημα της ενεργοποίησης και της διέγερσης των μυών και νεύρων του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε άτομα με OSA σχετίζεται με τις μεταβολές της αντίστασης των ανωτέρων αεραγωγών απο αναπνοή σε αναπνοή.Η αντίσταση αυτή όμως δρα αναλόγα με το βαθμό έντασης της.Για παράδειγμα όταν η αντίσταση αυτή είναι μεγάλη τότε προάγεται η διέγερση και η δράση των μυών του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος,ενώ εάν είναι μικρή τότε προάγεται η δράση των μυών των ανωτέρων αεραγωγών.^{30,31,39}

2.1.4 Προσιαθεσικοί Παράγοντες

Σημαντικός παράγοντας που επιδεινώνει τον συγκεκριμένο τύπο άπνοιας σε ποσοστό μεγαλύτερο από 59% είναι η παχυσαρκία. Οι αιτιολογικοί παράγοντες κατανέμονται σε δομικούς και μη δομικούς, χωρίς να παραλείπονται και οι γενετικοί παράγοντες. Αρχικά στους δομικούς παράγοντες είναι η κρανιοπροσωπική οστική ανατομία που προκαλεί φαρρυγική συρρίκνωση στους ασθενείς με ΟΒΑ. Μερικά παραδείγματα αποτελούν τα:

- **Ρετρογναθία, μικρογναθία και γναθο-γναθική υποπλασία**
- **Υπερτροφία αδενοαμυγδαλών**, ιδιαίτερα σε νεαρές ηλικίες
- **Ψηλός και τοξωτός ουρανίσκος**, ιδιαίτερα στις γυναίκες

Ενώ στους μη δομικούς παράγοντες ανήκουν:

- **Παχυσαρκία.** Άτομα που πάσχουν από παχυσαρκία έχουν αύξηση σωματικού βάρους και κυρίως αύξηση του σωματικού λίπους. Όμως στην κατηγορία αυτή έχουμε 2 υποκατηγορίες. Τα υπέρβαρα άτομα και τα παχύσαρκα άτομα. Η ταξινόμηση αυτή επιτυγχάνεται, μέσω της αξιοποίησης του **Δ.Μ.Σ(Δείκτης Μάζας Σώματος)**, ο οποίος για τα υπέρβαρα άτομα έχει εύρος τιμών από **25-30**, ενώ για τα παχύσαρκα άτομα ο δείκτης αυτός υπερβαίνει την τιμή **30**. Η παχυσαρκία είναι υπεύθυνη για την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, για την υπέρταση, για διαβήτη, για την υπερλιπιδαιμία, καθώς αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση αποφρακτικής άπνοιας (OSA). Πιθανολογείται ότι η παχυσαρκία σε συνάρτηση με την ανατομική κρανιακή δομή καθορίζουν την βαρύτητα και την εκδήλωση των συμπτωμάτων των αποφρακτικών άπνοιών. Γι' αυτό προς διευκόλυνση των επιστημών έχουμε 3 κατηγορίες ομάδων:

- I. Υπερβολικά παχύσαρκοι με αμιδρές κεφαλομετρικές ανατομικές ανωμαλίες.

II. Παχύσαρκοι με σοβαρές κεφαλομετρικές ανατομικές ανωμαλίες

III. Μη παχύσαρκοι με σημαντικές κεφαλομετρικές ανατομικές ανωμαλίες³⁴

- **Κεντρική κατανομή του λίπους.** Άτομα με παχύ λαιμό έχουν περιφερειακή εναπόθεση του λίπους που μεταβάλλει την διάμετρο του φαρυγγικού αυλού.

34

- **Φύλο.** Καθοριστικός παράγοντας ,διότι οι άνδρες έχουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αποφρακτικής άπνοιας σε σχέση με τις γυναίκες λόγω μεγαλύτερων αντιστάσεων απο τις ανώτερες αεροφόρες οδούς. Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες παράγουν ορισμένες ορμόνες που έχουν προστατευτική δράση επιτρέποντας σε αυτές να είναι πιο ανθεκτικές έναντι των αποφρακτικών απνοιών.

- **Κατανάλωση οινοπνευματόδων ποτών** .Άτομα που καταναλώνουν αλκοόλ και μάλιστα σε μεγάλες ποσότητες δεν έχουν ομαλό ύπνο με αποτέλεσμα να ροχαλίζουν και κατα την πρωινή περίοδο να έχουν υπνηλία και κόπωση και να μην αποδίδουν στις δραστηριοτητές τους. Επιπλέον, η κατανάλωση οινοπνευματόδων ποτών αυξάνει την αυπνοία, καθυστερώντας τις αφυπνίσεις με ακόλουθο αποτέλεσμα την πτώση κορεσμού της αιμοσφαιρίνης(Hb) και την αδρανοποίηση των μυών που επιτρέπουν την διατήρηση της διαμέτρου του αυλού του φάρυγγα και διατείνει τους ανώτερους αεραγωγούς.

- **Ηλικία.**Έχει αποδειχθεί ότι η αύξηση της ηλικίας με την εκδήλωση αποφρακτικών απνοιών είναι άρρुकτα συνδεδεμένοι,ειδικά στους άνδρες.
- **Μεταεμμηνοπαυσιακή κατάσταση.**Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι οι γυναίκες μετά τον εμμηνορυσιακό κύκλο αρχίζουν να εκδηλώνουν συμπτώματα αποφρακτικών απνοιών και μάλιστα στην ίδια συχνότητα με τους άνδρες.
- **Κάπνισμα.**Αυξάνει σημαντικά την συχνότητα εμφάνισης αποφρακτικών απνοιών.
- **Υπνωτικά φάρμακα.**Γενικά οι χημικές ουσίες επηρεάζουν σε μεγάλες ποσότητες την φυσιολογία του οργανισμού.Στην συγκεκριμένη περίπτωση ενδείκνυται η χορήγηση των βενζοδιαζεπίνων και των βαρβιτουρικών που αναστέλλουν την ώση του υποξικού ερεθίσματος και την ελάττωση του μυικού τόνου.

(22,23,24,39)

2.2 Κεντρική Άπνοια

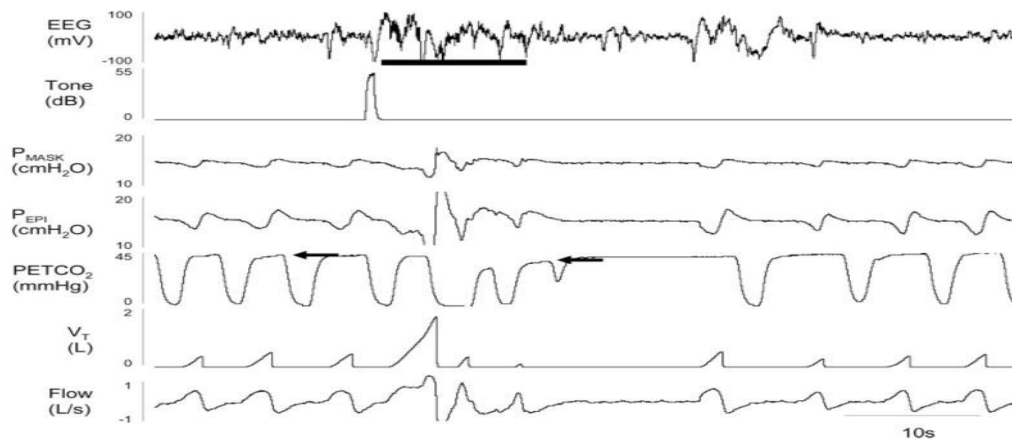
Η κεντρική άπνοια ύπνου (CSA) χαρακτηρίζεται από αδυναμία προώθησης αναπνευστικών κινήσεων κατά τη διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα ο ασθενής να

παρουσιάζει επαναλαμβανόμενες κινήσεις ανεπαρκούς αερισμού με αποτέλεσμα την υποξυγοναιμία και κατ'επέκταση την διαταραγμένη ανταλλαγή αερίων. Κατά την διάρκεια του ύπνου οι διαταραχές των αναπνευστικών κινήσεων μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική συννοσηρότητα και αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων νοσημάτων όπως είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Υπάρχουν διάφορες εκδηλώσεις CSA, με χαρακτηριστικά παραδείγματα τα παρακάτω :

- I. Ιδιοπαθής Κεντρική Άπνοια
- II. Κεντρική άπνοια που προκαλείται από ναρκωτικά,
- III. Αναπνοή Cheyne-Stokes

Χαρακτηριστικό των προαναφερών κλινικών φαινομένων είναι η αδυναμία ελέγχου αερισμού κατά τη διάρκεια του ύπνου, καθώς η παθοφυσιολογία και ο επιπολασμός των διαφόρων μορφών της CSA ποικίλλουν πάρα πολύ.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 1⁰



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296668/#&gid=article-figures&pid=figure-1-uid-0>

Τυπικό παράδειγμα πειραματικής μελέτης η οποία αποδεικνυει την επαγόμενη διέγερση που προκαλεί κεντρική άπνοια. Στο σταθερό στάδιο 2 του ύπνου, ένας τόνος ντεσιμπέλ (db) προκλήθηκε για να διεγείρει από τον ύπνο (που φαίνεται με συμπαγή γραμμή κάτω από ΗΕΓ) μια γυναίκα ηλικίας 33 ετών που βρισκόταν στην θυλακική εμμηνορροϊκή φάση, ενώ βρισκόταν σε κρίσιμη κατάσταση, λόγω OSA και για αυτό της είχε χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή CPAP (14 cm H₂O). Στην συνέχεια προκλήθηκε μια ταχεία αναπνευστική απόκριση που οδηγεί σε τελική παλιρροϊκή Pco₂ (PETCO₂) από 44 mm Hg κατά τη διάρκεια σταθερού ύπνου (πρώτο βέλος, σημειώστε ότι υπάρχει κατά προσέγγιση καθυστέρηση δειγματοληψίας 3 δευτερολέπτων μεταξύ αερισμού και τελικής παλιρροϊκής Pco₂) στα 38 mm Hg με την επιστροφή σε ύπνο (δεύτερο βέλος) και συνοδεύτηκε από κεντρική άπνοια περίπου 10 δευτερολέπτων χωρίς καμία αλλαγή στην επιγλωττιδική πίεση. Ως VT συμβολίζεται ο παλιρροϊκός όγκος και PMASK είναι πίεση στη μάσκα.

I. Υπερκαπνική Κεντρική Άπνοια

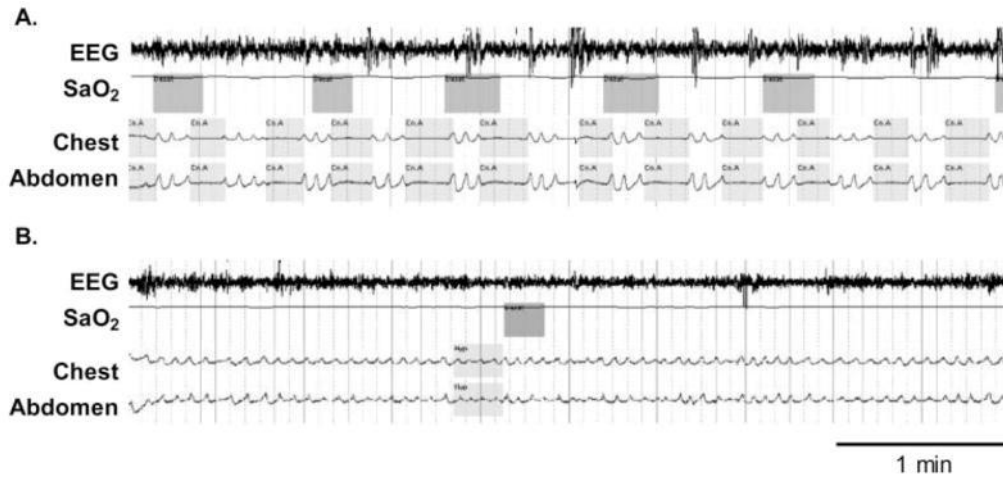
Οι ασθενείς που έχουν ελαττωμένη αναπνευστική λειτουργία και λόγω της μη σωστής ανταλλαγής αερίων θα παρουσιάσουν σε κάποιο βαθμό υπερκαπνία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ο υποαερισμός χρησιμοποιείται συχνά ως έννοια για να δώσει την απαραίτητη έμφαση σε μια υποκείμενη κατάσταση υπερκαπνίας που επιδεινώνεται κατά την διάρκεια του ύπνου. Από φυσιολογική άποψη, οι ασθενείς με υπερκαπνία μπορούν να ταξινομηθούν ευρέως στην κατηγορία "ασθενείς που δεν αναπνέουν", το οποίο καλείται διαφορετικά διαταραχή κεντρικής εξόδου της αναπνοής ή σε ασθενείς που δεν μπορούν να αναπνεύσουν»).

Διαταραχή της κεντρικής εξόδου της αναπνοής («Δεν θα αναπνέουν») — Όγκοι ή βλάβες που δημιουργούνται από τραύματα σε δομές του εγκεφάλου μπορεί να μειώσουν άμεσα την αναπνευστική παροχή με αποτέλεσμα την CSA. Η μορφή του υπερκαπνικού CSA είναι το συγγενές σύνδρομο κεντρικού υποαερισμού (CCHS, παλαιότερα ήταν γνωστή ως κατάρα του Ondine), η οποία είναι χωρίς σαφή ανατομικά παθολογικά όρια. Αυτή η

σπάνια πάθηση έχει ως κύριο χαρακτηριστικό τον κυψελιδικό υποαερισμό κατά τη διάρκεια του ύπνου οδηγώντας έτσι σε σοβαρή υπερκαπνία και υποξαιμία.³² Επιπρόσθετες επιπλοκές που παρατηρούνται στις συγκεκριμένες καταστάσεις είναι οι εξής:α) δευτεροπαθή πολυκυτταραιμία και β) πνευμονική υπέρταση. Το μοτίβο αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου χαρακτηρίζεται σχεδόν από φυσιολογικό ρυθμό αναπνοής με μειωμένο παλιρροϊκό όγκο.³³ Αντιθέτα με το OSA, ο αερισμός στο CCHS τείνει να είναι λιγότερο μεταβλητός κατά τη διάρκεια του ύπνου REM σε σύγκριση με τον ύπνο μη REM, λόγω της παρουσίας αναπνευστικών διέγερσεων κατά τη διάρκεια του REM ύπνου. Αναπνευστικές αποκρίσεις και το αίσθημα της δύσπνοιας που συνοδεύονται από υπερκαπνία και υποξία συχνά απουσιάζουν ή μειώνονται σημαντικά σε παιδιά με CCHS.³²

Ενώ οι περισσότερες περιπτώσεις CCHS σημειώνονται στη νεογνική περίοδο, πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι μπορεί να εμφανιστεί και ήπια περίπτωση CCHS στην ενήλικη ζωή. Τα αναπνευστικά κατασταλτικά αποτελέσματα της οξείας χρήσης φαρμάκων και συγκεκριμένα των οπιοειδών είναι ευρέως γνωστά.^{38,39} Πολλές κλινικές μελέτες που διεξάχθηκαν μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η μακροχρόνια χρήση αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για αυξημένη τάση εμφάνισης CSA σε ποσοστό 50% των ασθενών τουλάχιστον. Λόγω του υψηλού επιπολασμού του χρόνιου πόνου και της χρήσης ναρκωτικών η διαταραχή της αναπνοής από τον ύπνο που προκαλείται από οπιοειδή (SDB) είναι πιθανότατα ένα σημαντικό πρόβλημα, αν και μόνο αρχίζει να αναγνωρίζεται. Τα αναφερόμενα χαρακτηριστικά της CSA που προκαλούνται από οπιοειδή μπορεί να περιλαμβάνουν μεγάλη χρονική περίοδο υποαερισμού με έντονη υποξαιμία και επαναλαμβανόμενες κεντρικές άπνοιες. Ωστόσο, και πάλι το SDB τείνει να βελτιώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου REM. Βεβαίως, να τονιστεί ότι οι μηχανισμοί δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως. Η ακολουθούσα από οπιοειδή βλάβη επιδεινώνεται από τα φαινόμενα υπερκαπνίας και της υποξαιμίας καθώς και οι αναπνευστικές αποκρίσεις πιθανόν να επιδεινώνουν περαιτέρω το φαινόμενο OSA. Επιπλέον σε πολλές βιβλιογραφικές αναφορές και σε κλινικές μελέτες υποστηρίζεται ότι η διαταραχή του ύπνου μπορεί να επιδεινώσει τον σωματικό πόνο, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η κεντρική άπνοια που προκαλείται από ναρκωτικά μπορεί να απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις ναρκωτικών ουσιών.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 2⁰



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296668/#&gid=article-figures&pid=figure-2-uid-1>

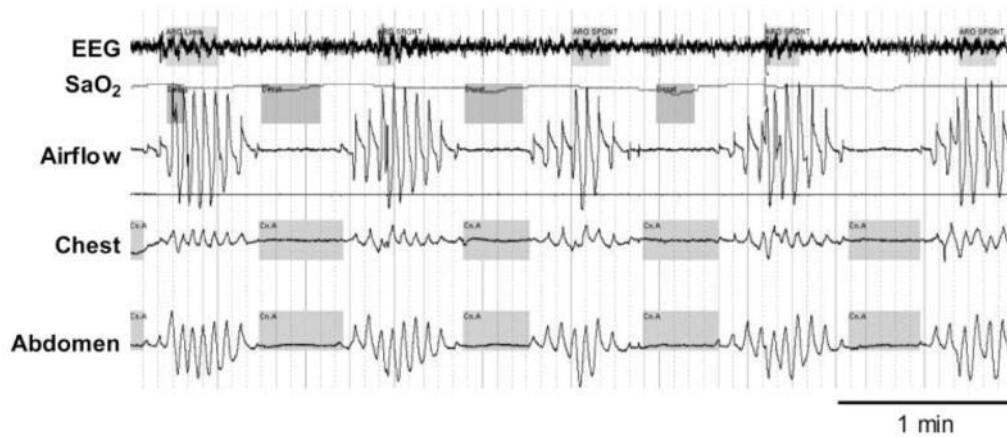
Παράδειγμα ασθενούς που λαμβάνει υψηλές δόσεις οπιοειδούς φαρμακευτικής αγωγής για πόνο στην πλάτη που παρουσιάζει επαναλαμβανόμενες κεντρικές άπνοιες όπως αποδεικνύεται από την έλλειψη κίνησης των ζωνών αναπνευστικής προσπάθειας (τόσο της κοιλιακής όσο και της θωρακικής) με σχετικούς αποκορεσμούς οξυγόνου. Κάτω, Β: Αξιοσημείωτη βελτίωση στο SDB μετά από σταδιακή μείωση της δόσης της φαρμακευτικής αγωγής με οπιοειδή. Sao₂ = αρτηριακός κορεσμός οξυγόνου

II. Μη υπερκαπνική κεντρική Άπνοια

Αυτό το είδος παθοφυσιολογικής διαταραχής της κεντρικής άπνοιας εντοπίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) και αριστερά κοιλιακή συστολική δυσλειτουργία. Οι άπνοιες ή υποπνοιές εμφανίζονται στο

ναδύρ του χαρακτηριστικού αναπνευστικό μοτίβο crescendo/decrescendo και είναι πιο συνηθισμένα κατά τη διάρκεια ελαφρύτερου ύπνου (στάδια 1 και 2). Το χρονικό διαστημα του ασταθούς αερισμού διαρκεί συνήθως 60 έως 90 δευτερόλεπτα, ενώ σε άλλες μορφές CSA είναι πολύ μεγαλύτερο, λόγω του παρατεταμένου χρόνου κυκλοφορίας σε ασθενείς με CHF. Η διέγερση εμφανίζεται συνήθως στην αιχμή της αναπνευστικής προσπάθειας και όχι στη διακοπή της άπνοιας.³⁷ Στα χαρακτηριστικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται ο κατακερματισμένος ύπνος, παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια, ορθόπνοια και η κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας.²³ Ο συνδιασμός τους πιθανόν να συμβάλλει στην ανάπτυξη του διακριτικού προτύπου CSB. Αυτά τα συμπτώματα επιδεινώνονται από άλλους παράγοντες που προωθούν την ασταθή αναπνοή, όπως η υψηλή αναπνοή,^{40,41} ελάχιστη διαφορά μεταξύ του κατωφλίου άπνοιας και του ευκαπνικού PaCO₂ ύπνου,⁴³ ο παρατεταμένος χρόνος κυκλοφορίας με αποτέλεσμα να υπάρχει αναντιστοιχία μεταξύ της συγκέντρωσης αερίων του αρτηριακού αίματος με το αναπνευστικό, και η ελαττωμένη εγκεφαλο-αγγειακή αντιδραστικότητα στο CO₂.⁴³ Δεδομένα από πειραματικές αναλύσεις ζώων απέδειξαν ότι η πνευμονική συμφόρηση θεωρείται παράγοντας ενεργοποίησης των προσαγωγών ίνων C (που συνδέονται με τον υποδοχείς J), διεγείρωντας τους αισθητηριούς υποδοχείς να μεταδώσουν το σήμα στα κέντρα ελέγχου της αναπνοής, προκαλώντας έτσι ένα ισχυρό ανασταλτικό αντανακλαστικό με αποτέλεσμα την δημιουργία άπνοιας από μια περίοδο υπεραερισμού που είναι πιθανό να μεταβάλλει τον φυσιολογικό ρυθμό της αναπνοής. Ένα σημαντικό στοιχείο μεταξύ της πνευμονικής τριχοειδικής σφηνοειδής πίεσης, της υποκαπνίας και της σοβαρότητας CSA εντοπίζονται σε ασθενείς με CHF, αποδεικνύοντας ότι αντανακλαστικοί μηχανισμοί με παρόμοια λειτουργία μπορεί να υπάρχουν και στους ανθρώπους.⁴¹

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ 3^ο



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296668/#&gid=article-figures&pid=figure-3-uid-2>

Το παραπάνω ΗΕΓ είναι από ασθενή με CSB. Παρατηρείται η χαρακτηριστική ακολουθία crescendo/decrescendo της αναπνοής, και ο μεγάλος χρόνος κυκλοφορίας (κάθε αποκορεσμός οξυγόνου αντιστοιχεί στην προηγούμενη άπνοια) καθώς και τη διέγερση που φαίνεται πολύ έντονα στην κορυφή της αναπνευστικής προσπάθειας.

3.1 Ιστορική Αναδρομή

Στοιχεία για το Σύνδρομο υπνικής άπνοιας έχουν βρεθεί ήδη από τα αρχαία χρόνια, καθώς υπάρχουν αρχαία που περιγράφουν τα βασικά συμπτώματα του συνδρόμου, όπως έντονο ροχαλητό. Τα στοιχεία αυτά μας μεταφέρουν 2000 χρόνια πριν, χωρίς ωστόσο μέχρι τον 19^ο αιώνα να υπάρχει κάποιος σαφής ορισμός ή αποσαφήνιση του συνδρόμου.

Για τον περιγραφή του συνδρόμου, πρώτη φορά στα τέλη του 19^{ου} αιώνα υιοθετήθηκε ο όρος «σύνδρομο n» με στόχο να περιγράψει τα συμπτώματα άπνοιας, ωστόσο η έρευνα επικεντρώθηκε στους ασθενείς με παχυσαρκία παρά για ασθενείς που εμφανίζουν διαταραγμένη αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου. Το 1965 ο πρώτος πολυυπνογράφος χρησιμοποιήθηκε σε άτομα με δυσκολίες αναπνοής και κατέγραψε άπνοιες, ωστόσο κατά τη δεκαετία του 1960 είχε καθιερωθεί ότι για να εμφανίσει κάποιος το συγκεκριμένο σύνδρομο έπρεπε να εντάσσεται στην ομάδα των ατόμων με παχυσαρκία, καθώς στην ομάδα αυτή ανθρώπων είχαν διαπιστώσει ότι υφίσταται σημαντική συννοσηρότητα⁴⁰.

Την επόμενη δεκαετία, το 1970, ιδρύθηκε η πρώτη κλινική ύπνου στο Πανεπιστήμιο του Στάνφορντ στην Καλιφόρνια από τον William Dement, ενώ το 1972 ο Guilleminault εντάχθηκε στην κλινική, με στόχο να ασχοληθεί και να διερευνήσει αναπνευστικές διαταραχές κατά τη διάρκεια του ύπνου. Έτσι, κατά την περίοδο 1975–80 υλοποιήθηκε εκτεταμένη έρευνα στον ύπνο και την άπνοια, με 319 άρθρα να εμφανίζονται στην ιατρική βιβλιογραφία. Στη συνέχεια, το 1978 οι Je remmers et al έλυσαν το βασικό ερώτημα σχετικά με το σύνδρομο, το οποίο σχετιζόταν με την παθοφυσιολογία αυτού. Ειδικότερα στη δική τους έρευνα διαπίστωσαν ότι εμφανίζεται απόφραξη των αεραγωγών κατά τη διάρκεια μιας άπνοιας, γεγονός που καταδεικνύει ότι ο τόπος σύγκλεισης των αεραγωγών βρίσκεται εν τέλει στον στοματοφάρυγγα, και όχι στον λάρυγγα.⁴¹

Στο Τορόντο του Καναδά, την ίδια χρονική περίοδο ο Eliot Phillipson άρχισε να υλοποιεί αναπνευστικούς ελέγχους σε σκύλους, με στόχο να διερευνήσει τα αίτια και τα συμπτώματα του συνδρόμου, ενώ το 1976 προσελήφθη από τον Colin Sullivan σε μια μεταδιδακτορική ερευνητική υποτροφία από Πανεπιστήμιο του Σίδνεϊ, της Αυστραλίας. Ο Sullivan τη συγκεκριμένη περίοδο δούλευε με τα σκυλιά στο εργαστήριο, μελετώντας επιδράσεις όπως η υποξία, η υπερκαπνία ώστε να διερευνήσει τον βαθμό συσχέτισης τους με το σύνδρομο καθώς και τους μηχανισμούς ελέγχου κατά τη διάρκεια του ύπνου reM και non-reM, διέγερσης και διέγερση του λάρυγγα. Το 1979 ο Sullivan επέστρεψε στο Σίδνεϊ και επινόησε μια μάσκα που θα χωρούσε πάνω από το ρύγχος ενός σκύλου για να του παρέχει αέρα ή ένα πειραματικό αέριο, ώστε να διερευνήσει την αντίδραση ή τις αλλαγές που εμφανίζονταν στο σύνδρομο. Μέχρι τη στιγμή του συγκεκριμένου πειράματος, τα προβλήματα που σχετιζόνταν με το συγκεκριμένο σύνδρομο επιλύονταν συνήθως με την εφαρμογή τραχειοτομής, με αποτέλεσμα η συγκεκριμένη πρόταση να

αποτελεί μια δραματική λύση για την πρόβλημα και θα μπορούσε από μόνη της να έχει σοβαρά οφέλη για τους ασθενείς. Ο Sullivan κινούταν προς μια εναλλακτική μη επεμβατική θεραπεία για το σύνδρομο, ενώ στη συνέχεια η πρότασή του είχε πολλές εφαρμογές και πειραματισμούς με στόχο να τελειοποιηθεί και να είναι σε θέση να χρησιμοποιηθεί.^{40,41}

Δώδεκα χρόνια αργότερα από τις έρευνες του Sullivan η πρώτη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη για τον επιπολασμό του συνδρόμου υπνικής άπνοιας δημοσιεύτηκε από τους Young et al, διαπιστώνοντας ότι το συγκεκριμένο σύνδρομο εμφανίζεται σε ποσοστό 2% των μεσήλικων γυναικών και 4% των ηλικιωμένων ανδρών. Το 2000, η έρευνα αυξήθηκε, ώστε να διερευνηθούν και οι παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με το σύνδρομο ή παθήσεις που προκαλούνται από αυτό. Σε τέσσερις έρευνες, διαπιστώθηκαν συσχετίσεις με την υπέρταση, ενώ οι έρευνες αυτές άνοιξαν νέους δρόμους προς τη διαχείριση της πάθησης και του ποσοστού θνησιμότητας που εμφανίζει. Η έρευνα αυτή μάλιστα, ανέδειξε ότι το συγκεκριμένο σύνδρομο εμφανίζει συννοσηρότητα και έτσι οι ερευνητές άρχισαν να εξετάζουν τη συσχέτισή του με άλλες παθήσεις.^{41,42}

3.2 Ορισμός

Το σύνδρομο υπνικής άπνοιας ή η αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA) είναι μια διαταραχή κατά την οποία υπάρχει κατάρρευση του ανώτερου αεραγωγού και απόφραξη κατά τη διάρκεια του ύπνου, που έχει ως αποτέλεσμα αποφρακτικές άπνοιες (διακοπή της αναπνοής), υπόπνοιες (ασυνήθιστα αργή ή ρηχή αναπνοή) ή αναπνευστικές αφυπνίσεις. Το συγκεκριμένο σύνδρομο αποτελεί μέρος ενός φάσματος διαταραχής της αναπνοής κατά τον ύπνο που κυμαίνεται από ροχαλητό χωρίς σχετιζόμενες άπνοιες, υπόπνοιες ή συμπτώματα έως σοβαρή αποφρακτική νόσο με επαναλαμβανόμενες άπνοιες, υπόπνοιες, αποκορεσμό οξυγόνου και δευτερογενή συμπτώματα και φυσιολογικά επακόλουθα^{43,44}

3.3 Επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου

Το σύνδρομο υπνικής άπνοιας σχετίζεται με διαταραχές στον ύπνο και στον κύκλο αυτού, με την πιο κοινή πάθηση στο φάσμα των διαταραχών αυτών να αποτελεί η αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA). Οφείλεται σε περιοδική μερική ή πλήρη κατάρρευση των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου⁴³. Υπολογίζεται ότι το 2–26% του γενικού

πληθυσμού παγκοσμίως πάσχει από αυτή τη διαταραχή⁴⁴. Είναι πιο συχνή σε ενήλικες άνδρες, αλλά μπορεί επίσης να υπάρχει σε γυναίκες και παιδιά, αν και τα ποσοστά της εμφάνισης του συνδρόμου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πλησιάζουν τα ποσοστά των ανδρών^{45,46}. Ο επιπολασμός της, ωστόσο, OSA φαίνεται επίσης να αυξάνεται, κάτι που πιστεύεται ότι σχετίζεται με έναν συνδυασμό αυξανόμενων ποσοστών παχυσαρκίας καθώς και με αυξημένη διάγνωση και ανίχνευση. Σε μια μελέτη των Peppard et. al. υπολογίστηκε ότι ο επιπολασμός της OSA αυξήθηκε από 11 σε 14 τοις εκατό από το 1990 έως το 2010 στους ενήλικες Αμερικανούς άνδρες⁴⁷.

Αν και πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στην αποφρακτική άπνοια ύπνου, οι αλλαγές στη δυναμική της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι η κύρια ουσία της διαταραχής που επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, υπάρχει μειωμένη τονική δραστηριότητα του λαρυγγικού, υπεργλωττιδικού, στοματοφαρυγγικού, ρινοφαρυγγικού και γλωσσικού μυϊκού συστήματος που οδηγεί σε δυναμική κατάρρευση με την αναπνοή⁴⁸. Ωστόσο, σε έρευνες που έχουν υλοποιηθεί και εξετάζουν τη συννοσηρότητα της ή τη συσχέτισή της με άλλες παθήσεις, έχει διαπιστωθεί ότι η παχυσαρκία και η υπέρταση συνιστούν δύο από τους βασικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου^{43,47}.

3.4 Διάγνωση του Συνδρόμου Υπνικής Άπνοιας

3.4.1 Φυσική εξέταση και έλεγχος συμπτωμάτων

Τα συμπτώματα του συνδρόμου υπνικής άπνοιας έχουν σταδιακή έναρξη και είναι παρόντα για πολλά χρόνια στους περισσότερους ασθενείς. Η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι το κύριο σύμπτωμά του. Ορίζεται ως η τάση να κοιμάται κάποιος παρά την προσπάθεια του να παραμείνει ξύπνιος και μπορεί να περιγραφεί από τους ασθενείς ως κόπωση ή χαμηλή ενέργεια. Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν σημαντική υπνηλία σε παθητικές καταστάσεις ή κατά τη διάρκεια μονότονων δραστηριοτήτων, όπως η παρακολούθηση τηλεόρασης, η ανάγνωση βιβλίων ή κατά τη διάρκεια μιας μεγάλης οδήγησης. Εάν το προαναφερθέν πρόβλημα παρουσιαστεί παρά τον επαρκή ύπνο κατά τη

διάρκεια της προηγούμενης νύχτας, ο ασθενής μπορεί να έχει πρόβλημα με την ποιότητα του ύπνου του/της. Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία θα μπορούσε να μετρηθεί ποσοτικά με το ερωτηματολόγιο Epworth Sleepiness Scale (ESS)^{45,46}.

Το ροχαλητό είναι ένα άλλο σημαντικό σύμπτωμα του OSA. Ο σύντροφος ή τα μέλη της οικογένειας του ασθενούς συχνά αναφέρουν ροχαλητό, λαχανιάσματα ενώ κοιμόταν ή επεισόδια άπνοιας. Ωστόσο, μερικές φορές οι ασθενείς μπορεί να ξυπνήσουν με οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα. Ο μηχανισμός για τη διέγερση μπορεί να ποικίλλει από τον θόρυβο έως τη δόνηση ή την αναπνευστική ώθηση ως αποτέλεσμα της υπερκαπνίας που προκαλείται από παρατεταμένη άπνοια. Το αρσενικό φύλο, η ηλικία άνω των 50 ετών, η υπέρταση και οι μεταβολικές παθήσεις είναι οι άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου, ενώ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η εμφάνιση ιστορικού στους ασθενείς⁴⁴.

Η φυσική εξέταση αποτελεί μια εξέταση που μπορεί να υποδείξει εάν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση του συνδρόμου/ Η εξέταση αυτή θα πρέπει να περιλαμβάνει εξετάσεις για το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό και το νευρικό σύστημα⁴⁹. Η παχυσαρκία και τα σημεία στένωσης των ανώτερων αεραγωγών είναι τα πιο σημαντικά ευρήματα φυσικής εξέτασης σε ασθενείς με σύνδρομο υπνικής άπνοιας, γεγονός που έχει καταδείξει ότι υφίσταται σημαντική συννοσηρότητα^{45,49}. Ο δείκτης μάζας σώματος πάνω από 30 kg/m² αποτελεί παράγοντα κινδύνου, ενώ και άλλοι παράγοντες μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου, όπως η ασετρογναθία, η μικρογναθία, η πλάγια στένωση του περιामυγδαλίου, η μακρογλωσσία, η υπερτροφία των αμυγδαλών, ο επιμήκης ή διευρυμένος αυλός, η υψηλή τοξωτή ή στενή υπερώα, η απόκλιση του ρινικού διαφράγματος και οι ρινικοί πολύποδες⁵⁰. Η τροποποιημένη βαθμολογία Mallampati 3 ή 4 θεωρείται επίσης παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου, ενώ η ύπαρξη μεγάλης περιφέρειας λαιμού (πάνω από 17 ίντσες στους άνδρες ή 16 ίντσες στις γυναίκες) μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση επεισοδίων. Τέλος, η αυξημένη αρτηριακή πίεση και τα σημάδια πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης ή πνευμονικής πνευμονίας είναι άλλα σημαντικά ευρήματα στη φυσική εξέταση, που μπορεί να οδηγήσουν στη διάγνωση ή σε περαιτέρω εξετάσεις για την ύπαρξη του συνδρόμου⁵¹.

Όλοι οι ασθενείς με ιστορικό ροχαλητού και υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς και άτομα που έχουν εργασίες υψηλού κινδύνου, όπως πιλότοι, οδηγοί φορητών ή λεωφορείων και χειριστές μηχανών σε εργοστάσια που μπορεί να παρουσιάζουν υπερβολική ημερήσια υπνηλία θα πρέπει να υποβάλλονται σε διαγνωστικό έλεγχο, καθώς η ίδια η εργασία μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του ύπνου τους. Η έλλειψη υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας δεν αποκλείει την πιθανότητα να συσχετίζεται με την ύπαρξη διαταραχής και όχι απαραίτητα με τη φύση και τα ωράρια εργασίας που διαθέτουν τα άτομα. Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να αναζητήσει κλινικά χαρακτηριστικά να αξιολογήσει με βάση αυτά, την ύπαρξή τους δηλαδή και την έντασή τους εάν όντως οι δυσκολίες των ατόμων σχετίζονται με κάποια διαταραχή στην αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου⁵².

3.4.2 Πολυυπνογραφία

Η ολονύκτια πολυυπνογραφία αποτελεί πρότυπο διαγνωστικό τεστ για τη διερεύνηση του συνδρόμου υπνικής άπνοιας. Μάλιστα, χρησιμοποιείται και από ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με OSA και επιλέγουν θεραπεία συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς χρησιμοποιούν το συγκεκριμένο τεστ με στόχο να αξιολογήσουν τα οφέλη της θεραπείας και τη δυνατότητα διαχείρισης της πάθησης μέσω αυτής. Εναλλακτικά, ο έλεγχος μέσω της πολυυπνογραφίας μπορεί να υλοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς για μία νύχτα, ακολουθούμενη από ένα «πρωτόκολλο διάσπασης της νύχτας». Τα δύο μέρη της διχοτομημένης νυχτερινής μελέτης αλληλοσυμπληρώνονται. Η διάγνωση της διαταραχής γίνεται κατά το πρώτο μέρος, ακολουθούμενη από έλεγχο της θεραπείας που χρειάζεται να ακολουθήσει ο κάθε ασθενής. Εάν υπάρχουν περισσότερα από 20 αναπνευστικά συμβάντα ανά ώρα στο πρώτο μισό της μελέτης σε έναν ασθενή με υψηλή πιθανότητα προ-δοκιμής ή ≥ 40 αναπνευστικά συμβάντα σε ασθενή με χαμηλή

πιθανότητα προ-δοκιμής, συνιστάται ο διαχωρισμός της μελέτης. Ωστόσο, ακόμα και έπειτα από την εφαρμογή του διαγνωστικού ελέγχου και την ανάδειξη ενός αρνητικού πολυυπνογραφήματος δεν αποκλείεται η διάγνωση για την ύπαρξη συνδρόμου υπνικής άπνοιας, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι ασθενείς αυτοί σχετίζονται με άτομα που έχουν ιστορικό απνοιών ή διαταραχών αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, εμφανίζουν υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας ή παθήσεις που σχετίζονται με το αναπνευστικό ή καρδιαγγειακό σύστημα. Σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επανάληψης της πολυυπνογραφίας^{50,51,52}.

3.4.3 Φορητή παρακολούθηση

Η διάγνωση του συνδρόμου υπνικής άπνοιας μπορεί να υλοποιηθεί και μέσω διαφορετικών επιπέδων νυχτερινής παρακολούθησης των αναπνευστικών, του ύπνου και των καρδιακών παραμέτρων (πολιοϋπνογραφία ή νυχτερινή καρδιοαναπνευστική πολυγραφία), με στόχο την ανίχνευση των αποφρακτικών συμβάντων και των ακόλουθων αλλαγών στον κορεσμό οξυγόνου του αίματος (SaO₂).^{55,56} Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης για τον καθορισμό της βαρύτητας του συνδρόμου αποτελεί ο δείκτης άπνοιας/υπόπνοιας (AHI), που υπολογίζεται ως ο αριθμός των αποφρακτικών συμβάντων ανά ώρα ύπνου και λαμβάνεται με νυχτερινή καρδιοαναπνευστική παρακολούθηση.⁵⁵

Υπάρχει μια ποικιλία συσκευών που χρησιμοποιούνται για την εσωτερική, φορητή παρακολούθηση των καρδιοαναπνευστικών παραμέτρων. Μια αποτελεσματική φορητή οθόνη απαιτεί τουλάχιστον τρία κανάλια για να εκτιμήσει τη ροή του αέρα, τις θωρακοκοιλιακές κινήσεις και την οξυγόνωση του αίματος⁴⁵. Γενικά, η ευαισθησία και η ειδικότητα αυτών των συσκευών φαίνεται να είναι υψηλή σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση του συνδρόμου, υποθέτοντας ότι δεν υπάρχουν άλλες

συννοσηρείς ιατρικές διαταραχές ή διαταραχές ύπνου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής από την Αμερικανική Ακαδημία Ιατρικής Ύπνου (AASM) υποδεικνύουν ότι η φορητή παρακολούθηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση στην πολυυπνογραφία για τη διάγνωση του συνδρόμου σε ασθενείς με υψηλή προδοκιμαστική πιθανότητα μέτριας έως σοβαρής⁵³. Η φορητή παρακολούθηση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν υπάρχει υποψία άλλης διαταραχής του ύπνου ή εάν ο ασθενής έχει συννοσηρές ιατρικές καταστάσεις που προδιαθέτουν σε αναπνευστικές διαταραχές που δεν σχετίζονται με τον ύπνο. Αυτές οι συννοσηρές καταστάσεις περιλαμβάνουν μέτριες έως σοβαρές πνευμονικές παθήσεις, νευρομυϊκές παθήσεις, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κινητικές διαταραχές, παραυπνίες, επιληπτικές κρίσεις ύπνου κ.λπ.⁵³.

3.4.3 Άλλες διαδικασίες διάγνωσης του συνδρόμου υπνικής άπνοιας

Η δοκιμή πολλαπλού λανθάνοντος ύπνου (MSLT) αποτελεί μια άλλη εξέταση που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Δεν ενδείκνυται, ωστόσο, συνήθως για την αξιολόγηση και τη διάγνωση του συνδρόμου ως μεμονωμένο διαγνωστικό εργαλείο ή για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία μετά από θεραπεία με CPAP. Ωστόσο, μπορεί να εφαρμοστεί συνδυαστικά με άλλα διαγνωστικά εργαλεία και να δώσει πιο ασφαλή αποτελέσματα.^{53,54}

Ένα ακόμη διαγνωστικό εργαλείο αποτελεί η ακτιγραφία, η οποία συνιστά ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση των περιοδικών κινήσεων των άκρων. Αυτό βοηθά στον προσδιορισμό του προτύπου της δραστηριότητας ηρεμίας κατά τη διάρκεια της δοκιμαστικής περιόδου, ωστόσο δεν μπορεί να οδηγήσει σε σαφή διάγνωση, αλλά να προβλέψει την πιθανότητα ανάπτυξης του συνδρόμου ή την πιθανότητα ύπαρξης αυτού. Το συγκεκριμένο εργαλείο, λοιπόν, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε έναν πρώτο γενικό έλεγχο του ατόμου, ώστε να διαπιστωθεί εάν υπάρχουν ενδείξεις για την ύπαρξη του συνδρόμου και στη συνέχεια να υλοποιηθούν οι κατάλληλοι έλεγχοι.^{53,54}

Η διάγνωση του OSA βασίζεται στην παρουσία ή απουσία σχετικών συμπτωμάτων, καθώς και στη συχνότητα των αναπνευστικών συμβάντων κατά τη διάρκεια του ύπνου (π.χ. άπνοιες, υποπνοίες και αφυπνίσεις που σχετίζονται με την αναπνευστική

προσπάθεια) όπως μετράται με πολυπνογραφία ή φορητή παρακολούθηση Στους ενήλικες, το OSA επιβεβαιώνεται εάν υπάρχει μία από τις ακόλουθες δύο καταστάσεις:

1. Υπάρχουν 15 ή περισσότερα επεισόδια άπνοιας, υπόπνοιας ή διεγέρσεων που σχετίζονται με την αναπνευστική προσπάθεια ανά ώρα ύπνου (δηλαδή, δείκτης άπνοιας υπόπνοιας ή δείκτης αναπνευστικής διαταραχής ≥ 15 συμβάντα ανά ώρα) σε έναν ασυμπτωματικό ασθενή. Πάνω από το 75% των επεισοδίων άπνοιας και υπόπνοιας πρέπει να είναι αποφρακτικά^{46,47}.
2. Υπάρχουν ≥ 5 αποφρακτικές άπνοιες, αποφρακτικές υποπνοίες ή διέγερση που σχετίζεται με την αναπνευστική προσπάθεια ανά ώρα ύπνου (δηλαδή, δείκτης άπνοιας υπόπνοιας ή δείκτης αναπνευστικής διαταραχής ≥ 5 συμβάντα ανά ώρα) σε έναν ασθενή με συμπτώματα ή σημεία διαταραγμένου ύπνου. Πάνω από το 75% των άπνοιων και υποπνοιών πρέπει να είναι αποφρακτικές.^{46,47}

3.5 Διαφορική διάγνωση

Η εξέταση εναλλακτικών διαγνώσεων έναντι του συνδρόμου υπνικής άπνοιας είναι επιτακτική όχι μόνο για τη σωστή διάγνωση του συνδρόμου αλλά επειδή οι ασθενείς με το συγκεκριμένο σύνδρομο μπορεί να έχουν ταυτόχρονες εναλλακτικές διαγνώσεις που σχετίζονται με τον ύπνο που πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη. Η διαφοροδιάγνωση αποτελεί στην περίπτωση αυτή την καταλληλότερη μέθοδο αξιολόγησης της κατάστασης του ασθενούς. Κατά τη διαδικασία της διαφοροδιάγνωσης οι ασθενείς χρειάζεται να υποβληθούν σε ένα πλήθος εξετάσεων που μπορεί να σχετίζονται με τα συμπτώματα που αναφέρουν ή με τα κλινικά δείγματα που έχει λάβει ο κλινικός ιατρός, με στόχο να αποκλειστούν άλλες συναφείς παθήσεις ή σύνδρομα που μπορεί να εμφανίσουν παρόμοια συμπτωματολογία. Στη συνέχεια, και έπειτα από τη λήψη των αποτελεσμάτων των εξετάσεων στις οποίες έχει υποβληθεί ο ασθενής, ο κλινικός ιατρός εξετάζει ποιες παθήσεις αποκλείονται και ποιες μπορεί και να οφείλονται στα συμπτώματά του, με στόχο να αποκλείσει όσο το δυνατόν περισσότερες παθήσεις και να οδηγηθεί σε μια πιο ακριβή διάγνωση.⁵⁷

Είναι σημαντικό να διαφοροποιηθεί η αποφρακτική άπνοια από την κεντρική άπνοια. Είναι επίσης σημαντικό να διαφοροποιηθεί το σύνδρομο από το πρωτοπαθές ροχαλητό ή

τον λαρυγγόσπασμο. Άλλες αιτίες υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας, συμπεριλαμβανομένης της ναρκοληψίας, της περιοδικής διαταραχής της κίνησης των άκρων, του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών, των διαταραχών του κικκάδιου ρυθμού και των επιδράσεων που σχετίζονται με την υγιεινή του ύπνου, πρέπει να λαμβάνονται προσεκτικά υπόψη. Εάν υπάρχει υποψία για μία από αυτές τις διαγνώσεις, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μιας κατάλληλης εξέτασης, όπως το πολλαπλό τεστ λανθάνοντος ύπνου, εάν υπάρχει ανησυχία για ναρκοληψία.⁵⁷

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

4.1 Διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και καρδιολογικά προβλήματα

Η σταθερότητα και η φυσιολογική κατάσταση ύπνου αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα για τη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού, με αποτέλεσμα όταν υπάρχουν διαταραχές στη λειτουργία αυτή να εμφανίζονται και διάφορες συνέπειες και επιπτώσεις. Η αποφρακτική άπνοια ύπνου έχει συσχετιστεί με πολλές διαφορετικές μορφές καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης, του εγκεφαλικού επεισοδίου, της καρδιακής ανεπάρκειας, της στεφανιαίας νόσου και της κολπικής μαρμαρυγής. Ωστόσο, η θεραπεία της υπνικής άπνοιας δεν σχετίζεται άμεσα με τη βελτίωση των καρδιολογικών προβλημάτων, στοιχείο που αποδεικνύει τις σημαντικές επιπτώσεις και των δύο νόσων στον ανθρώπινο οργανισμό.⁵⁸ Η υπνική άπνοια μπορεί να οφείλεται ή να προκαλείται από την καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα από την περίπτωση εκείνη όπου εμφανίζονται κυκλικές crescendo-decrescendo αναπνευστικές προσπάθειες και υποκαπνία.⁵⁹

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA) είναι ένα πολύ γνωστό πρόβλημα δημόσιας υγείας λόγω του υψηλού επιπολασμού της και των πολυάριθμων συνεπειών της διαταραχής, συμπεριλαμβανομένης της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας και της γνωστικής εξασθένησης,⁶⁰ καθώς και καρδιαγγειακών και μεταβολικών νοσών.⁶¹ Διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει τις συνέπειες της υπνικής άπνοιας στον ανθρώπινο οργανισμό, και έχουν αναδείξει σημαντική συσχέτιση με τις παραπάνω διαταραχές ή παθήσεις (Punjabi et al., 2009).⁶² Στην περίπτωση των επιπτώσεων στο κυκλοφορικό

σύστημα, η υπνική άπνοια έχει συσχετιστεί με την υπέρταση, τη στεφανιαία νόσο, την εγκεφαλοαγγειακή νόσο, τις διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό, με αποτέλεσμα την αύξηση της θνησιμότητας (Baguet et al., 2012, Parati et al., 2013).^{63,64} Ωστόσο, φαίνεται ότι αυτό ισχύει κυρίως πριν από την ηλικία των 70 ετών, καθώς σε ηλικιωμένους ασθενείς, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν φαίνεται να είναι αυξημένος σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν αποφρακτική άπνοια. Επίσης έχει αναδειχθεί ότι το σύνδρομο υπνικής άπνοιας προκαλεί μυοκαρδιακή καθώς και αρτηριακή βλάβη (McNicholas et al., 2007, Parati et al., 2013)^{64,65} με αποτέλεσμα αν αφεθεί χωρίς θεραπεία να προάγει την εξέλιξη της καρδιακής νόσου, και να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια και αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Gottlieb, et al., 2010, Chami et al., 2011).^{66,67}

4.1.1 Διαταραχή της αναπνοής στον ύπνο και καρδιακές αρρυθμίες

Οι καρδιακές αρρυθμίες είναι συχνές σε ασθενείς με διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο. Η προγνωστική σημασία αυτών των διαταραχών του ρυθμού εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία υποκείμενης καρδιακής νόσου εκτός από την αρρυθμία. Η υπνική άπνοια προκαλεί επιπτώσεις στα πρόωρα κολπικά ή κοιλιακά συμπλέγματα (PAC), ή ακόμα και στα κοιλιακά συμπλέγματα (PVC). Έτσι, σε μελέτες ύπνου, η τεκμηρίωση του PAC ή/και του PVC μπορούν να αποτελέσουν προγνωστικό παράγοντα για την ανίχνευση πιθανών προβλημάτων, αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και το ιατρικό ιστορικό των ασθενών.⁶⁷

Ο ύπνος συνήθως συνοδεύεται από μείωση του PVC που σημαίνει ότι ένας υψηλός αριθμός PVC τη νύχτα θα μπορούσε να είναι δείκτης διαταραχών ύπνου. Το SDB είναι εξαιρετικά διαδεδομένο σε ασθενείς με δομική καρδιακή νόσο, όπως καρδιακή ανεπάρκεια δευτερογενή σε μειωμένο κλάσμα εξώθησης και σχετίζεται ανεξάρτητα με την εμφάνιση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών.⁶⁸ Σε μια ομάδα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού με απινιδωτές, η αποφρακτική και ιδιαίτερα η κεντρική άπνοια ύπνου βρέθηκε να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την πρώτη ανίχνευση κακοήθων αρρυθμιών και την

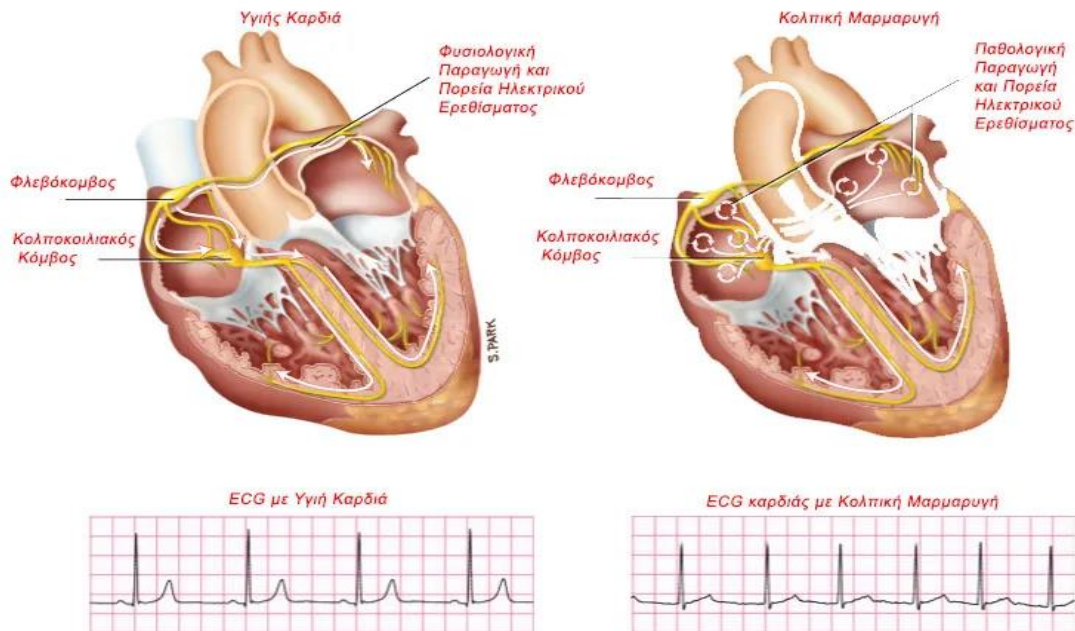
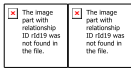
κατάλληλη θεραπεία τους με αντιταχυκαρδικά σοκ βηματοδότησης ή απινιδωτή.⁶⁸ Με βάση τα παραπάνω, διαπιστώνεται ότι μεταξύ των καρδιακών αρρυθμιών και της υπνικής άπνοιας υφίσταται σημαντική συσχέτιση, όπου η υπνική άπνοια μπορεί να επιφέρει τις καρδιακές αρρυθμίες ή οι καρδιακές αρρυθμίες να είναι σε θέση να προβλεφθούν από την υπνική άπνοια.⁶⁹

4.1.2 Υπνική άπνοια και κοιλιακή μαρμαρυγή

Όπως το SDB, η συχνότητα και ο επιπολασμός της κοιλιακής μαρμαρυγής αυξάνεται με την ηλικία.⁷⁰ Οι αναλύσεις της κερκάριας διακύμανσης στη συχνότητα της κοιλιακής μαρμαρυγής δείχνουν μια σαφή αιχμή τη νύχτα (και η υπνική άπνοια αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κοιλιακής μαρμαρυγής.⁷¹ Οι ασθενείς με διαταραχές ύπνου χαρακτηρίζονται από διευρυμένους αριστερούς κόλπους,⁷² μεγαλύτερη διάρκεια κύματος P στο ΗΚΓ⁷³ και (αρνητική) ηλεκτρική και δομική αναδιαμόρφωση των κόλπων.^{72,73} Ωστόσο, η θεραπεία κατάλυσης για την κοιλιακή μαρμαρυγή μπορεί να έχει τη δυνατότητα να μειώσει τη σοβαρότητα της υπνικής άπνοιας⁷³

Η χρήση τραχειοστομίας για τη θεραπεία σοβαρής υπνικής άπνοιας αποδείχθηκε ότι μειώνει τις νυχτερινές καρδιακές αρρυθμίες και ανωμαλίες αγωγιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής. Στη συνέχεια, η θεραπεία CPAP μπόρεσε να μειώσει σημαντικά τις νυχτερινές βραδυκαρδίες και τις παύσεις σε ασθενείς με υπνική άπνοια.⁷⁰ Αντίθετα, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας απομόνωσης της πνευμονικής φλέβας σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και υπνική άπνοια φαίνεται να βελτιώνεται όταν η υπνική άπνοια αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά χρησιμοποιώντας. Συνοπτικά, το σύνδρομο υπνικής άπνοιας αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος και τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για κοιλιακή μαρμαρυγή. Η αποτελεσματική θεραπεία των διαταραχών ύπνου συνιστάται από τις ηλεκτροφυσιολογικές εταιρείες τόσο της Ευρώπης όσο και της Βόρειας Αμερικής. Οι εμφυτευμένες συσκευές σε καρδιοπαθείς, π.χ. βηματοδότες, απινιδωτής κ.λπ., θα

μπορούσαν ενδεχομένως να βοηθήσουν στον προσυμπτωματικό έλεγχο του συνδρόμου, όταν ήδη προϋπήρχαν σε καρδιοπαθείς, εξαγοντας ένα αναπνευστικό σήμα.^{70,71,72}



<https://athanasioukardiologos.gr/%CE%BA%CE%BF%CE%BB%CF%80%CE%B9%CE%BA%CE%AE-%CE%BC%CE%B1%CF%81%CE%BC%CE%B1%CF%81%CF%85%CE%B3%CE%AE/>

Παρατηρούμε στην παραπάνω εικόνα πως διαφέρει η φυσιολογία ενός υγιές ατόμου με έναν ασθενή που πασχει απο υπνική απνοια,ενώ παραλληλα παρουσιάζει καρδιολογικό νόσημα όπως κολπική μαρμαρυγή .Συγκεκριμένα στην κολπική μαρμαρυγή μεταδίδεται λανθασμένα το ηλεκτρικό ερέθισμα ,καθώς η πορδεια του ηλεκτρικού ερεθισματος μεταδίδεται εντελως διαφορετικά σε σχέση με την παραγωγή και μεταδοση του ηλεκτρικού ερεθίσματος στο φυσιολογικό άτομο.

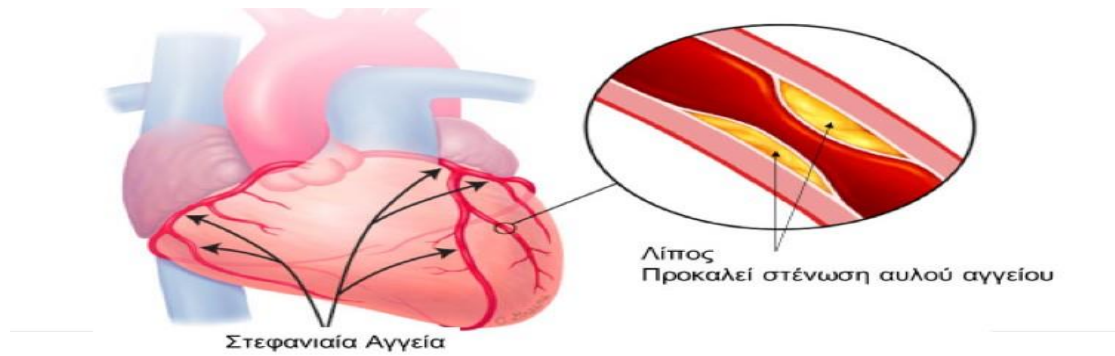
4.1.3 Υπνική άπνοια και στεφανιαία νόσος

Οι ασθενείς με υπνική άπνοια μπορεί επίσης να παρουσιάσουν σημαντικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία ή υπέρβαρο που όλα μπορούν να επηρεάσουν την καρδιακή δομή και λειτουργία.^{63,64} Έτσι, η υπνική άπνοια εμφανίζει αυξημένο επιπολασμό επιπολασμό στους ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο (Kiely et al., 2000).⁷⁴ Κλινικά δεδομένα μελέτες υποδηλώνουν συσχέτιση μεταξύ OSA και CAD (Peker et al., 2000, Peker et al., 2006).^{75,76} Το σύνδρομο υπνικής άπνοιας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Υπάρχει επίσης πιθανή αναστολή της αποκατάστασης της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Nakashima et al., 2006).⁷⁷

Σε άλλες μελέτες διαπιστώθηκε ότι η συσχέτιση μεταξύ των δύο παθήσεων και οι επιπτώσεις που προκαλεί το σύνδρομο υπνικής άπνοιας στον ανθρώπινο οργανισμό δύναται να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Μετά από προσαρμογή για πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, το OSA ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για το περιστατικό ΣΝ (έμφραγμα του μυοκαρδίου, διαδικασία επαναγγείωσης ή θάνατος από ΣΝ) μόνο σε άνδρες ηλικίας <70 ετών (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 1,10 (95% CI 1,00–1,21) ανά αύξηση 10 μονάδων σε AHI) αλλά όχι σε ηλικιωμένους άνδρες ή σε γυναίκες οποιασδήποτε ηλικίας. Μεταξύ των ανδρών ηλικίας 40-70 ετών, εκείνοι με AHI \geq 30 είχαν 68% περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΣΝ σε σύγκριση με εκείνους με AHI <5. Όσον αφορά τα τον γυναικείο πληθυσμό, πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει έλλειψη δύναμης, ιδιαίτερα επειδή το πιο σοβαρό τεταρτημόριο OSA εκπροσωπείται ελάχιστα. Οι μηχανισμοί με τους οποίους χάνεται η σχέση μεταξύ OSA και CHD μετά την ηλικία των 70 ετών παραμένουν ασαφείς. Μπορεί να υπάρχει μια επιλογή ατόμων που δεν ανταποκρίνονται στην υπνική άπνοια και/ή στη διαλείπουσα υποξία. Υπάρχουν επίσης πιθανοί προστατευτικοί μηχανισμοί, τουλάχιστον σε

περιπτώσεις ήπιας OSA. Στοιχεία απεικόνισης CHD Σε πιο πρόσφατα κλινικά δεδομένα, υπάρχουν επίσης άμεσες ενδείξεις σχετικά με τη σχέση μεταξύ OSA και CHD. Πρόσφατα, πραγματοποιήθηκε μια στεφανιαία αξονική τομογραφία αγγειογραφίας και ο νοσηλεύόμενος παρακολούθησε μελέτες ύπνου σε μια ομάδα κατά τα άλλα υγιών ανδρών που παρακολουθούσαν το εργαστήριο ύπνου. Σε αυτήν την προοπτική μελέτη περίπτωσης-ελέγχου, συνέκριναν τον όγκο της πλάκας της στεφανιαίας αρτηρίας μεταξύ ατόμων με χαμηλό και υψηλό AHI, τα οποία κατά τα άλλα ήταν συγκρίσιμα για δημογραφικές, ανθρωπομετρικές και κλινικές μεταβλητές. Ο όγκος της στεφανιαίας πλάκας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα υψηλού AHI και, επιπλέον, συσχετίστηκε σημαντικά με το AHI.^{74,75}

Στην καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχουν αιμοδυναμικές επιδράσεις οι οποίες σχετίζονται σχετίζονται με αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου του μυοκαρδίου και ισχαιμία του μυοκαρδίου που με τη σειρά της επιδεινώνει την καρδιακή λειτουργία. Η αυξημένη ενδοθωρακική πίεση θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει σε αυξημένη πίεση στο επίπεδο των νεφρικών φλεβών και στη συνέχεια σε αυξημένη ενδο-σπειραματική πίεση σε επίπεδο νεφρού. Τέλος, σε ασθενείς υπνική άπνοια OSA, οι επαναλαμβανόμενες εναλλαγές της ενδοθωρακικής πίεσης μπορεί να είναι επιζήμιες για την αιμοδυναμική των νεφρών, με δυνητικά επιζήμιες συνέπειες για την καρδιακή λειτουργία, τουλάχιστον μακροπρόθεσμα. Αυτός ο μηχανισμός θα μπορούσε να ενισχύσει τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης πέρα από την αυξημένη πυροδότηση του συμπαθητικού σε επίπεδο νεφρού.⁷⁸



<https://demerouti-kardiologos.gr/proliptiki-iatriki-pathiseis/nosimata-paragontes-kindynou/stefaniaia-nosos/>

Διακρίνεται ευλογα οτι στην στεφανιαία νόσο που παρουσιάζει ο ασθενής έχει στένωση του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας με αποτέλεσμα οι στεφανίες αρτηρίες να αδυνατούν να παροχετεύσουν την απαραίτητη ποσότητα αίματός στο μυοκαρδιο, οδηγώντας στην μειωμένη παροχή οξυγόνου σε αυτό. Αυτό αποτελεί την αιτία της δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας.

4.2 Σύνδρομο υπνικής άπνοιας και αναπνευστικό σύστημα



4.2.1 Διαταραχές ύπνου και διαταραχές ύπνου-αναπνοής στη ρινίτιδα

Στη σχέση μεταξύ διαταραχής ύπνου και ρινίτιδας, το ένα θα μπορούσε να προκαλέσει το άλλο ή θα μπορούσαν να έχουν μια κοινή αιτία. Αυτή η αιτία θα μπορούσε να είναι μια πρόσθετη ιατρική κατάσταση που καθιστά πιο δύσκολη τη θεραπεία μιας ταυτόχρονης νόσου ή αυτές οι ασθένειες θα μπορούσαν να είναι ανεξάρτητες από οποιοδήποτε είδος σχέσης. Η ταξινόμηση των τελευταίων κατευθυντήριων γραμμών ARIA [αλλεργική ρινίτιδα (AR) και ο αντίκτυπός της στο άσθμα] θεωρεί τη ρινίτιδα ως παράγοντα κινδύνου για διαταραχές του ύπνου και ο διαταραγμένος ύπνος αποτελεί κριτήριο για τον καθορισμό της σοβαρότητας της ρινίτιδας. Μελέτες που αναλύουν την επίδραση της ρινίτιδας στον ύπνο διαπίστωσαν ότι τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες σχεδόν το 40-80% των ασθενών με ρινίτιδα παραπονούνται για διαταραχή του ύπνου.⁷⁹

Επιπλέον, ο Léger και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας επιδημιολογικής μελέτης που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τις επιπτώσεις της ρινίτιδας

στον ύπνο και να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της διάρκειας και της σοβαρότητας της AR και της σχετικής διαταραχής του ύπνου. Πιο συγκεκριμένα, μελέτησαν, 591 ασθενείς με AR διάρκειας τουλάχιστον 1 έτους και 501 υγιείς μάρτυρες. Όλοι οι ασθενείς παρείχαν επικυρωμένα ερωτηματολόγια που αξιολογούσαν την ποιότητα ζωής και τη βαθμολογία της υπνηλίας. Τα αποτελέσματα δείχνουν σημαντικό αντίκτυπο του AR σε όλες τις διαστάσεις της ποιότητας του ύπνου και, κατά συνέπεια, χαμηλότερη ποιότητα ζωής. Οι ασθενείς με AR, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, είχαν κλινικά σχετικά παράπονα ύπνου και διαταραχές ύπνου. Περισσότερο από το 40% των ασθενών είχαν ροχαλητό, μη επανορθωτικό ύπνο, έλλειψη ύπνου, νυχτερινές αφυπνίσεις και δυσκολία να κοιμηθούν και αυτά τα παράπονα ήταν πιο σοβαρά και επίμονα με αυξανόμενη σοβαρότητα ρινίτιδας και ταξινόμηση ARIA.⁸⁰

Μια μελέτη που διεξήχθη σε γενικές πρακτικές σε μεγάλο αριθμό ασθενών με AR,⁸¹ διαπίστωσε ότι η σοβαρότητα της ρινίτιδας ήταν πιο σημαντική από τη διάρκειά της για την πρόκληση διαταραχών του ύπνου. Επιπλέον, η παρέκταση των αποτελεσμάτων της μελέτης DREAMS δείχνει ότι η σοβαρότητα της ρινίτιδας σχετίζεται κυρίως με τα παράπονα ύπνου ενώ η διάρκεια της ρινίτιδας σχετίζεται με την υπνική άπνοια.⁸² Η διέγερση και η διαλείπουσα υποξία μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής αποκατάστασης του ύπνου με προφλοιώδη δυσλειτουργία που μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στη χρήση πληροφοριών και να οδηγήσει σε κακό σχεδιασμό και τυχαία εκτέλεση σχεδίων, αποδιοργάνωση, κακή λήψη αποφάσεων, άκαμπτη σκέψη, δυσκολία στη διατήρηση της προσοχής και κίνητρο, συναισθηματική ευθύνη (εναλλαγές διάθεσης), υπερδραστηριότητα και παρορμητικότητα (ειδικά στα παιδιά). Μέσω μιας συγκεκριμένης νευροψυχολογικής αξιολόγησης, η επίδραση της ρινίτιδας σε μια μεγάλη ποικιλία γνωστικών διεργασιών και λειτουργιών (προσοχή, οπτική αναζήτηση και σάρωση, αλληλουχία και μετατόπιση, ψυχοκινητική ταχύτητα, αφαίρεση, ευελιξία, ικανότητα εκτέλεσης και τροποποίησης σχεδίου δράσης, και ικανότητα διατήρησης δύο τρένων σκέψης ταυτόχρονα) έχει αξιολογηθεί.^{83,84}

Τα διαθέσιμα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς εμφανίζουν ανεπαίσθητη επιβράδυνση στην ταχύτητα της γνωστικής επεξεργασίας και μειωμένη αποτελεσματικότητα. Επίσης, οι ασθενείς AR μπορεί να χρειαστεί να καταβάλουν περισσότερη προσπάθεια για να επιτύχουν την ίδια απόδοση με τα υγιή άτομα, με

προγενέστερη εξάντληση των δυνατοτήτων τους. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ρινίτιδα μπορεί να εμπλέκεται σε προβλήματα ύπνου καθώς και στην παθογένεση διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο όπως το ΣΑΑΥ. Δύο φυσικές αρχές μπορεί να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ ρινίτιδας και ΣΑΑΥ. Η αρχή Venturi δηλώνει ότι ο αέρας πρέπει να περάσει γρηγορότερα από έναν μικρό σωλήνα παρά από έναν μεγαλύτερο, εάν ο όγκος του αέρα και ο χρόνος που πρέπει να περάσει είναι ίσοι.⁸³ Η αρχή Bernoulli συσχετίζει το πλάτος του αεραγωγού με τον κίνδυνο της αναδίπλωσής του και όσο πιο λεπτοί είναι οι αεραγωγοί, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος κατάρρευσης και αντίστροφα. Επιπλέον, οι ανώτεροι αεραγωγοί λειτουργούν σαν αντίσταση Starling. Μια στένωση στην αρχή (δηλαδή μια βουλωμένη μύτη) προκαλεί την κατάρρευση της κάτω οδού (δηλαδή του φάρυγγα) λόγω των δυνάμεων κατάρρευσης που δημιουργεί.⁸⁵

Λόγω αυτών των φυσιολογικών αρχών, οι ασθενείς με συμπτώματα χρόνιας νυχτερινής ρινίτιδας έχουν 2 φορές περισσότερες πιθανότητες να ροχαλίσουν από τα άτομα ελέγχου και αυτός είναι ο λόγος που περίπου το 50% των ασθενών με ρινίτιδα με ρινική συμφόρηση έχουν 1,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να ροχαλίσουν από τους ασθενείς χωρίς ρινική συμφόρηση. Πολλές μελέτες έχουν δείξει αυτό το φαινόμενο. Για παράδειγμα, ο Shedden και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι περισσότερο από το 80% των πασχόντων από συμφόρηση αλλεργιών έχουν ρινική απόφραξη ως αιτία της διαταραχής του ύπνου τους.⁸⁶ Το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης που εκτιμά τη συσχέτιση της συμφόρησης με το ροχαλητό που πραγματοποιήθηκε από τον Young, έδειξε ότι τα άτομα με χρόνια σοβαρή ρινική συμφόρηση κατά τη διάρκεια της νύχτας έχουν 3,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο συνηθισμένου ροχαλητού στην αρχή και 4,9 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο συνηθισμένου ροχαλητού στα 5 -ετής παρακολούθηση.⁸⁷ Αν και η συσχέτιση μεταξύ ροχαλητού και άπνοιας πρέπει να γίνει καλύτερα κατανοητή, η ρινική συμφόρηση σχετίζεται επίσης με την άπνοια ύπνου. Όσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση της ρινικής αντίστασης, τόσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση της αποφρακτικής άπνοιας. Επιπλέον, οι άπνοιες είναι μεγαλύτερες και συχνότερες σε ασθενείς με ρινική συμφόρηση σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν. Αυτό το φαινόμενο φαίνεται να σχετίζεται αυστηρά με την περιοχή διατομής των ανώτερων αεραγωγών.⁸⁸

4.2.2 Διαταραχές ύπνου και άσθμα



Ειδικότερα, το ΣΑΥΑ και το άσθμα μπορεί να μοιράζονται μια κοινή αιτία ή προδιαθεσικούς παράγοντες, μπορεί να είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους ή μπορεί να προκύψουν από ένα πρόσθετο ιατρικό πρόβλημα που καθιστά πιο δύσκολο τον έλεγχο της συνοδό παθολογίας. Το άσθμα από μόνο του μπορεί να αποτελεί την αιτία των παραπόνων ύπνου. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της GINA (Παγκόσμια Πρωτοβουλία για το Άσθμα) θεωρούν την αφύπνιση στον ύπνο λόγω άσθματος ως ένδειξη σοβαρότητας της νόσου και δείκτη μη ελεγχόμενης νόσου.⁸⁹ Ο ύπνος προκαλεί σημαντική τροποποίηση των αναπνευστικών προτύπων (όπως αλλαγή στη μέγιστη εκπνευστική ροή)) που συχνά υπερεκφράζεται στους ασθματικούς. Επιπλέον, η ποιότητα του ύπνου και η γνωστική απόδοση κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι μειωμένες σε ασθενείς με νυχτερινό άσθμα που λαμβάνουν τα συνήθη φάρμακα συντήρησης σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες σε συγκεκριμένα τεστ που αξιολογούν τη συγκέντρωση και την προσοχή, την οπτική σάρωση, τον συντονισμό χεριού-ματιού και την ευελιξία του νοητικού συνόλου.⁹⁰

Η συσχέτιση μεταξύ OSAS και άσθματος διερευνήθηκε για πρώτη φορά από τους Hudgel και Shrucard στα τέλη της δεκαετίας του 1970. Στους ασθματικούς ασθενείς, το OSAS συμβάλλει στον ανεπαρκή έλεγχο του άσθματος ⁹¹ ειδικά σε ασθενείς που υποφέρουν περισσότερο από νυχτερινά συμπτώματα ⁹² Έχει υποτεθεί ότι το ΣΑΑΥ και το άσθμα μοιράζονται τους περισσότερους από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς τους. Και τα δύο συχνά περιλαμβάνουν απόφραξη των αεραγωγών, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και παχυσαρκία. Επιπλέον, το ροχαλητό μπορεί να είναι επιδεινωτικός παράγοντας και για τις δύο καταστάσεις. Οι Teodorescu et al. (2010) βρήκε συσχέτιση μεταξύ του ΣΑΑΥ και του ανεξέλεγκτου άσθματος. Οι ασθενείς με αποφρακτική άπνοια είχαν 3,6 φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν συμπτώματα άσθματος παρά τη λήψη της σωστής θεραπείας σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες. Είναι πλέον αποδεκτό ότι η βέλτιστη διαχείριση κάθε πάθησης μπορεί να βελτιώσει την αντίληψη και τη θεραπεία της άλλης.⁹³

Στην πραγματικότητα, ακόμη και στα τέλη της δεκαετίας του 1980 παρατήρησαν ότι οι ασθματικοί ασθενείς που έπασχαν από αποφρακτική άπνοια που είχαν θεραπεία με CPAP είχαν λιγότερο σοβαρά νυχτερινά συμπτώματα άσθματος σε σύγκριση με ασθενείς που δεν χρησιμοποιούσαν CPAP. Η ευεργετική επίδραση της CPAP συμπεραίνεται ότι είναι η μείωση του τόνου του πνευμονογαστρικού, ο οποίος είναι αυξημένος σε ασθενείς με ΣΑΑΥ κατά τη διάρκεια του ύπνου, και κατά συνέπεια η μείωση των επεισοδίων νυχτερινής βρογχοσυστολής. Επιπλέον, σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία, αυτές οι βελτιώσεις μπορεί να οφείλονται στη στρατολόγηση κυψελίδων που δεν αερίζονται, στη σταθεροποίηση του ανώτερου αεραγωγού και στη βελτίωση της δραστηριότητας των εισπνευστικών μυών. Επιπλέον, έχουν περιγραφεί πιθανές φυσιοπαθολογικές συσχετίσεις μεταξύ του άσθματος, της ρινίτιδας και του ΣΑΑΥ.⁹⁴ Η αυξημένη συρρίκνωση των ανώτερων αεραγωγών και η ρινική απόφραξη που συχνά συνοδεύουν το άσθμα μπορεί να αντιπροσωπεύουν παράγοντες διευκόλυνσης της εμφάνισης ΣΑΑΥ σε ασθματικούς ασθενείς. Από την άλλη, ορισμένοι παράγοντες τυπικοί του ΣΑΑΥ, συμπεριλαμβανομένων των νευροϋποδοχικών μηχανισμών, της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (GERD), της τοπικής και συστηματικής φλεγμονής, της καρδιακής δυσλειτουργίας, της αγγειογένεσης των αεραγωγών, των αλλαγών της λεπτίνης και της αύξησης βάρους, μπορούν να επιδεινώσουν τα νυχτερινά συμπτώματα και να

επηρεάσουν αρνητικά τον έλεγχο του άσθματος.⁹⁵ Τα αποτελέσματα μιας πραγματικής έρευνας⁹⁶ έδειξαν ότι το επίπεδο ελέγχου του άσθματος συσχετίστηκε αντιστρόφως με την παρουσία διαταραχών ύπνου. Οι καλά ελεγχόμενοι ασθενείς ανέφεραν λιγότερο συχνές και λιγότερο σοβαρές διαταραχές ύπνου σε σύγκριση με τους μη ελεγχόμενους, αλλά, πιο ενδιαφέρον, ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων (11-20%) που πέτυχε τον πλήρη έλεγχο του άσθματος ανέφεραν ακόμη διαταραχές ύπνου που συνέβαλαν στην αύξηση του αντίκτυπου του την ασθένεια και να βλάψει την ποιότητα ζωής. Ωστόσο, αν και η συσχέτιση μεταξύ άσθματος και αποφρακτικών άπνοιες ύπνου είναι συχνή, εξακολουθεί να υποτιμάται και το ΣΑΑΥ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με συμπτώματα άσθματος, ιδιαίτερα νυχτερινά, παρά τις θεραπείες που βασίζονται σε διεθνείς οδηγίες⁹⁷ Το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης και Πρόληψης για το Άσθμα των Η.Π.Α. συνιστάται να γίνεται έλεγχος για ΣΑΑΥ σε όλους τους ασθενείς με άσθμα που δεν ελέγχεται πλήρως⁹⁸

4.2.3 Διαταραχές ύπνου και διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο στη ΧΑΠ

Είναι γνωστό ότι ο ύπνος επηρεάζει την αναπνοή λόγω διακυμάνσεων της αντίστασης των αεραγωγών, της μυϊκής συσταλτικότητας και των ελέγχων της κεντρικής αναπνοής. Αυτό γενικά δεν έχει σημαντικές συνέπειες για υγιή άτομα, αλλά μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές σε ασθενείς με ΧΑΠ που πάσχουν από επεισόδια υποξαιμίας, ιδιαίτερα νυχτερινά. Στην πραγματικότητα, το 1962 ο Trask και οι συνεργάτες του τεκμηρίωσαν την επιδείνωση της υποξαιμίας κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με ΧΑΠ (Julien et al. 2009).⁹⁵ Οι επιδράσεις του ύπνου στην αναπνοή περιλαμβάνουν μειωμένη ανταπόκριση στις εισόδους του φλοιού, μειωμένη ευαισθησία στους χημειοϋποδοχείς⁹⁷ και η απόκριση κατωφλίου των αναπνευστικών μυών, ιδιαίτερα των βοηθητικών μυών συμπεριλαμβανομένων των μεσοπλεύριων μυών από τους οποίους εξαρτώνται ιδιαίτερα οι ασθενείς με ΧΑΠ και αυξημένη αντίσταση των αεραγωγών μέσω της νυχτερινής βρογχοσυστολής⁹⁶ Επιπλέον, κατά τη διάρκεια του ύπνου, και ειδικότερα κατά τον ύπνο REM, παρατηρείται μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC), η οποία είναι ακόμη πιο μειωμένη σε ασθενείς με ΧΑΠ με επακόλουθη συσσώρευση βλέννας και επιδείνωση της αναντιστοιχίας αερισμού/διάχυσης. Παρά τη σοβαρότητα

αυτών των υποθέσεων, ήταν γενικά αποδεκτό ότι η τακτική αξιολόγηση του ύπνου δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με ΧΑΠ με αναπνευστική ανεπάρκεια.⁹⁶

Λόγω της προαναφερθείσας επίδρασης του ύπνου στη βατότητα των αεραγωγών και στο μοτίβο της αναπνοής, τα συμπτώματα της ΧΑΠ μπορεί να είναι σταθερά παρόντα κατά τη διάρκεια της νύχτας.⁹³ Μια ποσοτική διαδικτυακή συνέντευξη με 803 ασθενείς με ΧΑΠ, συμπεριλαμβανομένων 289 ασθενών με σοβαρή νόσο, έδειξε ότι περισσότερο από το 30% των σοβαρών ασθενών και περισσότερο από το 20% του συνολικού πληθυσμού βρίσκουν τη νύχτα την πιο ενοχλητική περίοδο για τα συμπτώματα της ΧΑΠ. Άλλοι συγγραφείς έδειξαν ότι τα ολονύκτια συμπτώματα, που αξιολογούνται με την κλίμακα ύπνου Jenkins, ενοχλούν αντίστοιχα περίπου το 50%, το 60%, το 70% και το 80% των ήπιων, μέτριων, σοβαρών και πολύ σοβαρών ασθενών με ΧΑΠ.⁹⁵ Σε μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης, η παρουσία νυχτερινής δύσπνοιας προβλέφθηκε σημαντικά από χαμηλότερο FEV₁, υψηλότερο σκορ δύσπνοιας κατά τη διάρκεια της ημέρας (mMRC), πιο χρόνια βρογχίτιδα, περισσότερο ούρηση και κολπική μαρμαρυγή. Επιπλέον, τα νυχτερινά συμπτώματα σχετίζονταν έντονα με την εισαγωγή στο νοσοκομείο, τις παροξύνσεις και τη μειωμένη επιβίωση.⁹³ Μια ανοιχτή ερώτηση χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της παρουσίας συσχέτισης της ΧΑΠ με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, όπως το ΣΑΑΥ. Μια μεγάλη πολυπαραγοντική αναδρομική ανάλυση που διεξήχθη από τη Lacedonia και τους συνεργάτες της με στόχο την αξιολόγηση του επιπολασμού του ΣΑΑΥ και/ή της ΧΑΠ σε δείγμα 720 ασθενών, έδειξε αυτή τη συσχέτιση σε σχεδόν 25% των ασθενών. Ωστόσο, ο Bednarek και οι συνεργάτες του βρήκαν OSAS περίπου στο 1% των ασθενών. Αρκετοί παθοφυσιολογικοί παράγοντες στη ΧΑΠ μπορεί να προδιαθέτουν για ΣΑΑΥ. Ο Redolfi και οι συνεργάτες του απέδειξαν ότι η μετατόπιση του ρωστικού υγρού από τα πόδια στον αυχένα σε ύπτια θέση θα μπορούσε να προδιαθέσει σε αποφρακτικές άπνοιες ύπνου (OSA), αυξάνοντας την κατάρρευση του φάρυγγα.⁹³

Τόσο σε ασθενείς με ΧΑΠ όσο και σε ασθενείς με άσθμα, η χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να προδιαθέτει για ΣΑΑ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΧΑΠ που χρειάζονται μακροχρόνια από του στόματος κορτικοστεροειδή, προκαλώντας συσσώρευση λίπους στους παραφαρυγγικούς ιστούς και μυοπάθεια που μπορεί να αυξήσει την κατάρρευση των ανώτερων αεραγωγών (Braidó et al., 2009)⁹⁶. Τα επεισόδια υποξαιμίας OSAS έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και θανάτου λόγω

συστηματικής φλεγμονής και αυξημένης παραγωγής κυτοκινών που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις αγγειακές και καρδιακές δυσλειτουργίες. Τόσο το OSAS όσο και η ΧΑΠ έχουν μια υποκείμενη βάση οξειδωτικού στρες που, μαζί με αυξημένη συμπαθητική ενεργοποίηση, οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω αυξημένων επιπέδων NF-κΒ, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), IL-6, TNF-α και IL-8 και στη μεγέθυνση των αθηρωματικών πλακών. Επιπλέον, η υποξία επάγει την έκφραση δύο σημαντικών παραγόντων μεταγραφής: Ο NF-κΒ ρυθμίζει την παραγωγή του TNF-α και της IL-8 που είναι προαγωγείς της αθηροσκλήρωσης μέσω της έκφρασης πολλών μορίων προσκόλλησης (ten Brinke et al., 2005).⁹⁷ Το HIF-1 ρυθμίζει τη μεταγραφή αρκετών γονιδίων που εμπλέκονται στο σχηματισμό νέων αγγείων σε ιστούς κακώς οξυγονωμένους. Τόσο το NF-κΒ όσο και το HIF-1 έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένα σε ασθενείς με σοβαρή ΣΑΑΥ και ΧΑΠ που πάσχουν από CIH. Επιπλέον, τα επίπεδα κυκλοφορούντος πλάσματος του NF-κΒ συσχετίζονται σημαντικά με τη σοβαρότητα του OSAS ⁹⁶

Παρομοίως, τα επίπεδα CRP και IL-6 έχουν βρεθεί ότι είναι αυξημένα τόσο σε ασθενείς με ΣΑΑΥ όσο και σε ασθενείς με ΧΑΠ και συμβάλλουν στην αθηροσκλήρωση προάγοντας την έκφραση ποικίλων μορίων προσκόλλησης. Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία, και τα δύο αυξημένα επίπεδα CRP και IL-6 είναι προγνωστικοί παράγοντες καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁹⁶ Η κλινική επιβάρυνση αυτών των παθογενετικών οδών έχει εκτιμηθεί στη μελέτη NHANES III όπου βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP και της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Παρά τα στοιχεία αυτά, υπάρχουν ελάχιστες αποδείξεις ότι η θεραπεία με CPAP μπορεί να μειώσει τα επίπεδα αυτών των δύο μεσολαβητών στο πλάσμα. Στην πραγματικότητα, μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που διεξήχθη από τον Kohler και τους συνεργάτες του δεν βρήκε διαφορές στα πλάσματικά τους επίπεδα μετά από μια περίοδο θεραπείας CPAP 4 εβδομάδων. Αντιστρόφως, ο NF-κΒ, ένας μεσολαβητής που εμπλέκεται στη χρόνια έκθεση που σχετίζεται με καρδιαγγειακή φλεγμονώδη βλάβη σε διαλείπουσα υποξία και επαναοξυγόνωση μειώθηκε σημαντικά από τη θεραπεία CPAP.⁹⁷

4.3 Σύνδρομο υπνικής άπνοιας και ενδοκρινολογικό σύστημα

Πολλαπλές διαφορετικές ορμόνες έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζονται από τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης, αν και παραμένει ένα ανοιχτό ερώτημα ποιος είναι ο ρόλος του εγγενούς κικκάδιου χρονομέτρου και του κύκλου συμπεριφοράς ύπνου στη ρύθμιση της διαφορετικής απελευθέρωσης. Πράγματι, υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι διαφορετικές ορμόνες μπορεί να εμφανίζουν διαφορετικούς μηχανισμούς ημερήσιας συμπαράστασης σε σχέση με την ομοιοστατική πίεση ύπνου, τον κικκάδιο χρόνο και τη συμπεριφορά ύπνου.⁹⁸ Μεταξύ των πιο σημαντικών ορμονικών οδών που ρυθμίζονται από τον ύπνο είναι ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) Το SCN στέλνει προβολές στην υπόφυση, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα έναν ταλαντούμενο ρυθμό έκκρισης ορμονών σύμφωνα με τον ημερήσιο κύκλο. Το SCN στέλνει επίσης άμεσες νευρωνικές προβολές στην υπόφυση, παρασύροντας περαιτέρω την απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών σε έναν στερεότυπο ημερήσιο ρυθμό. Στους ανθρώπους, τα επίπεδα κορτιζόλης κορυφώνονται νωρίς το πρωί αμέσως μετά την έναρξη της φάσης εγρήγορσης⁹⁹ ένα φαινόμενο που πιστεύεται ότι προσαρμόστηκε για να προετοιμάσει το σώμα για δραστηριότητα κατά την αφύπνιση. Αυτός ο ρυθμός κορτιζόλης είναι παρασυρόμενος από το φως, πράγμα που σημαίνει ότι έχουν παρουσιαστεί σημαντικές διαταραχές σε εργαζόμενους με βάρδιες και σε άλλους με διαταραχή του κικκάδιου ρυθμού.^{99,100}

Ο άξονας HPA και η κορτιζόλη παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της απόκρισης στο στρες και ο ύπνος έχει αποδειχθεί από καιρό ότι έχει ισχυρή ανασταλτική επίδραση

σε αυτό το μονοπάτι. Η συμπαθητική νευρική δραστηριότητα και οι κατάντη επιδράσεις της, συμπεριλαμβανομένης της καρδιαγγειακής λειτουργίας, εμφανίζουν εξάρτηση από την κατάσταση του ύπνου ¹⁰¹. Ο ύπνος βραδέων κυμάτων ειδικότερα είναι ένας αναστολέας της δραστηριότητας του άξονα HPA. Κατά συνέπεια, η κορτιζόλη είναι αυξημένη στα τελευταία τμήματα μιας περιόδου ύπνου και κατά τη διάρκεια του ύπνου REM.¹⁰² Επιπλέον, ο ύπνος εμφανίζει μια τροποποίηση της επινεφριδιακής απόκρισης της παραγωγής κορτιζόλης στη δράση της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης. Η ευαισθησία στην ACTH των επινεφριδίων έχει επίσης αποδειχθεί ότι ποικίλλει ανάλογα με τον ημερήσιο κύκλο.¹⁰³ Περαιτέρω, οι ρυθμοί της κορτιζόλης έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Καθώς η κορτιζόλη είναι ένας ισχυρός ανοσοκατασταλτικός και φλεγμονώδης, η κίρκαδική διαταραχή έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες και τις φλεγμονώδεις παθολογίες, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων.¹⁰² Η ινσουλίνη είναι μια άλλη ορμόνη που συμπαράσύρεται ρυθμικά. Η ινσουλίνη, μια παγκρεατική ορμόνη, έχει μια κύρια λειτουργία να προάγει την απορρόφηση της γλυκόζης από το αίμα. Ωστόσο, σε πειράματα σύσφιξης της συγκέντρωσης γλυκόζης, η ινσουλίνη εξακολουθεί να αυξάνεται στην όψιμη φάση του κύκλου ύπνου,¹⁰⁴ πιθανότατα να περιορίσει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης προκειμένου να αποτραπεί η γλυκαιμική αιχμή. Αυτός ο ρυθμός φαίνεται να βασίζεται σε SCN από μελέτες απορρυθμισμένης σίτισης σε αρουραίους με αλλοιώσεις SCN. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι τα παγκρεατικά βήτα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την έκκριση ινσουλίνης έχουν το δικό τους σύνολο παραγόντων μεταγραφής του ρολογιού που μπορεί να λειτουργούν ανεξάρτητα. Η απόκριση στην ινσουλίνη ρυθμίζεται επίσης κίρκαδικά, με την ευαισθησία στην ινσουλίνη στον λιπώδη ιστό να είναι σημαντικά υψηλότερη τις ώρες της ημέρας.^{102,103,104}

Η στέρηση ύπνου έχει αποδειχθεί ότι είναι επαρκής για να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη με πολλαπλές οδούς. Ομοίως, μια άλλη βασική ορμόνη για το μεταβολισμό, η αυξητική ορμόνη (GH), η οποία προάγει τη λιπόλυση και την ανάπτυξη των μυών, εμφανίζει κύκλους που παρασύρονται στη δραστηριότητα του ύπνου. Η GH είναι αυξημένη στα προηγούμενα τμήματα μιας περιόδου ύπνου, ιδιαίτερα στον ύπνο βραδέων κυμάτων, και μειώνεται σε μεταγενέστερες φάσεις ύπνου. Αυτές οι ορμονικές αλλαγές, καθώς και παρόμοιες εξαρτώμενες από τον ύπνο διακυμάνσεις στις ορμόνες που

διεγείρουν και καταστέλλουν την όρεξη, μπορεί εν μέρει να εξηγούν τη συσχέτιση μεταξύ διαταραχής ύπνου και παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου. Οι κirkάδιο παράγοντες έχουν επίσης αποδειχθεί ότι έχουν επίδραση στις αναπαραγωγικές ορμόνες. Ωστόσο, οι μελέτες του κirkάδιου κύκλου και των ορμονών που σχετίζονται με την αναπαραγωγή έχουν περιπλέκεται από το γεγονός ότι η σύνδεση φαίνεται πολύ ισχυρότερη στα τρωκτικά από ότι στους ανθρώπους.¹⁰⁵ Για παράδειγμα, στα τρωκτικά, η έκκριση της ωχρινότροπου ορμόνης εμφανίζεται ακριβώς πριν από την έναρξη της σκοτεινής φάσης (και συνεπώς της δραστηριότητας ζευγαρώματος), μια αύξηση που προκαλείται από το SCN. Έτσι, οι κirkάδιο ρυθμοί είναι πολύ στερεότυποι στις συμπεριφορές ζευγαρώματος τρωκτικών. Ωστόσο, οι άνθρωποι δεν εμφανίζουν ισοδύναμο κirkάδιο ρυθμό στη δραστηριότητα ζευγαρώματος. Παρά αυτό το φαινόμενο, υπάρχουν κλινικά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η διαταραχή ύπνου-αφύπνισης και κirkάδιος διαταραχή μπορεί να παίζουν ρόλο σε ορισμένες αναπαραγωγικές διαταραχές του ανθρώπου. Για παράδειγμα, η εργασία σε βάρδιες σε έγκυες γυναίκες μπορεί να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, αν και άλλες αναλύσεις αμφισβητούν αυτό το συμπέρασμα.¹⁰⁶ Ο ύπνος έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχει επίδραση στις ορμόνες του φύλου, ιδιαίτερα στην τεστοστερόνη. Η έκκριση τεστοστερόνης συνδέεται με τους κύκλους ύπνου, με τα μέγιστα επίπεδα να εμφανίζονται στη μέση του κύκλου ύπνου, συχνά κοντά στην έναρξη του ύπνου REM. Ο ανεπαρκής ή κατακερματισμένος ύπνος, ο οποίος μειώνει την ποσότητα του REM, εμποδίζει τη νυχτερινή αύξηση της τεστοστερόνης. Ως εκ τούτου, η διαταραχή του ύπνου θα μπορούσε να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης.^{105,106}

Ένα πλήθος διαφορετικών ορμονών έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την κατάσταση του ύπνου, καθώς και την ποσότητα και την ποιότητα του ύπνου που επιτυγχάνεται. Ο βασικός κirkάδιος μεσολαβητής μελατονίνης είναι μια από τις πιο γνωστές και πιο άμεσα επηρεαστικές ορμόνες στον ύπνο. είναι κλασικά χαμηλό κατά τη διάρκεια της ημέρας και αυξάνεται μετά την έναρξη του σκότους, διεγείροντας τον ύπνο στους ανθρώπους¹⁰⁷

Η χορήγηση μελατονίνης, η οποία διατίθεται ως φαρμακευτικό προϊόν χωρίς ιατρική συνταγή, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον συνολικό χρόνο ύπνου και τη διατήρηση του ύπνου.¹⁰⁸ Η μελατονίνη μπορεί να είναι ηρεμιστική σε ορισμένα είδη, όπως το ψάρι ζέβρα, ενώ φαίνεται να μην έχει άμεσες ηρεμιστικές επιδράσεις στους ανθρώπους. Αντίθετα, η

μελατονίνη στους ανθρώπους φαίνεται να είναι ένας σύνδεσμος μεταξύ των περιβαλλοντικών ενδείξεων, κυρίως των φωτεινών ενδείξεων, και του κινκάρδιου συγχρονισμού των βιολογικών διεργασιών. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να ανακεφαλαιωθεί φαρμακολογικά, καθώς η εξωγενής μελατονίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι αναπαράγει τις αλλαγές του ΗΕΓ από τον κινκάρδιο βηματοδότη. Πέρα από τη μελατονίνη, ο άξονας HPA έχει αποδειχθεί ότι έχει αντίκτυπο στον ύπνο. Η χορήγηση ορμόνης απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH), της πρώτης ορμόνης στον άξονα HPA, αυξάνει τον χρόνο αφύπνισης και αντίστροφα, η χορήγηση συγκεκριμένου αποκλεισμού υποδοχέα CRH μειώνει τον χρόνο αφύπνισης. Ομοίως, η αϋπνία έχει συσχετιστεί με ολόημερη αύξηση της δραστηριότητας του άξονα HPA και της έκκρισης κορτιζόλης. Ωστόσο, παραδόξως, τα εξωγενή γλυκοκορτικοειδή έχουν αποδειχθεί ότι είναι διεγέρτες του ύπνου βραδέων κυμάτων και αναστολείς του ύπνου REM, ιδιαίτερα στο πλαίσιο των πολύ υψηλών επιπέδων κορτιζόλης στην όψιμη εγκυμοσύνη. Έχει υποτεθεί ότι αυτό το αποτέλεσμα οφείλεται στην αναστολή της ανατροφοδότησης από την κορτιζόλη της απελευθέρωσης CRH.^{107,108}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

5.1. Φαρμακευτικές και συντηρητικές θεραπείες για τη διαχείριση του συνδρόμου

5.1.1 Θεραπεία θετικής πίεσης αεραγωγών

Η εξάλειψη των νυχτερινών απνοιών και της διαλείπουσας υποξίας είναι ένας βασικός στόχος για τον αποτελεσματικό έλεγχο της OSA. Οι συσκευές PAP (συσκευές για θετική πίεση αεραγωγών) λειτουργούν ως στήριγμα που επιτρέπει σε κάποιον να διατηρεί τη βατότητα του ανώτερου αεραγωγού αυξάνοντας την πίεση του άνω αεραγωγού πάνω από μια «κρίσιμη» τιμή (τιμή πίεσης κάτω από την οποία καταρρέουν οι αεραγωγοί). Η συσκευή εφαρμόζεται στον ασθενή, μέσω ρινικής ή στοματορινικής μάσκας, κατά τη διάρκεια της νύχτας ή κατά τις ώρες ύπνου σε καθορισμένη θετική πίεση. Η πίεση που πρέπει να ασκηθεί μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τη σοβαρότητα της OSA και απαιτούνται υψηλότερες πιέσεις για την εξάλειψη των απνοιών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του ύπνου με γρήγορη κίνηση των ματιών, σε ύπτια θέση ή παρουσία σοβαρής παχυσαρκίας. Για κάθε ασθενή, η αποτελεσματική πίεση επιτυγχάνεται μετά από μία ή περισσότερες νύχτες τιτλοδότησης PAP. Η θεραπεία με PAP ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς με AHI μεγαλύτερο από 15, ανεξάρτητα από την παρουσία συννοσηρότητας, τον τύπο εργασίας και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Εάν ο AHI είναι πάνω από 5 και κάτω από 15, η PAP ενδείκνυται παρουσία συμπτωμάτων, όπως υπνηλία, μειωμένη γνωστική λειτουργία ή διαταραχές διάθεσης, ή παρουσία υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου ή προηγούμενων αγγειακών εγκεφαλικών ατυχημάτων [Epstein et al. 2009]¹⁰⁹

Η θεραπεία με PAP αποτελεί μία από τις συχνότερες συμβατικές θεραπείες που προτείνονται για την αντιμετώπιση του συνδρόμου, ενώ συνιστά μια δια βίου θεραπεία. Τα τελευταία 10 χρόνια έχουν κυκλοφορήσει στο εμπόριο πολλά διαφορετικά μοντέλα οικιακών αναπνευστήρων PAP, με στόχο να διασφαλίζεται η αποτελεσματικότητα και η μέγιστη άνεση για τους ασθενείς. Επιπλέον, διατίθενται πλέον διαφορετικές μέθοδοι αερισμού PAP για την κάλυψη των διαφορετικών και ειδικών αναγκών των ασθενών.¹¹⁰

Εκτός από την κλασική εφαρμογή της θεραπείας PAP, μπορεί να εφαρμοστεί και συνεχόμενη εφαρμογή αυτής. Το Continuous PAP (CPAP), που γενικά χορηγείται από τη μύτη (nCPAP), θεωρείται αναμφίβολα πιο επιτυχημένη θεραπεία για την OSA. Από την ανακάλυψή της το 1983 από τον Sullivan, η κλινική εφαρμογή αυτής της συσκευής έχει τροποποιήσει σημαντικά την πορεία της νόσου τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, προσφέροντας σε χιλιάδες ασθενείς την πρώτη μη επεμβατική μέθοδο ελέγχου της διαταραχής τους. Παγκοσμίως, το nCPAP συνιστάται συνεχώς ως θεραπεία πρώτης επιλογής για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή OSA.^{109,110}

Έχει αποδειχθεί σε μεγάλο βαθμό ότι η θεραπεία CPAP μειώνει τον αριθμό των νυχτερινών αποφρακτικών συμβάντων και τον αριθμό των νυχτερινών αφυπνίσεων, βελτιώνοντας τις παραμέτρους ύπνου και το νυχτερινό SaO₂ από την πρώτη νύχτα της θεραπείας. Επίσης, μέσω της εφαρμογής της συγκεκριμένης θεραπείας, έχει αποδειχθεί ότι όλα τα ημερήσια συμπτώματα, ιδιαίτερα η υπνηλία και τα νυχτερινά συμπτώματα, αναστρέφονται, μετά από μια σύντομη περίοδο συνεχούς χρήσης, από το CPAP.¹¹⁰ Σύμφωνα με ορισμένες αναφορές, η θεραπεία με CPAP μπορεί επίσης να βοηθήσει ασθενείς με νευρογνωστική έκπτωση. Ουσιαστικά, μετά από 3-6 μήνες συνεχούς θεραπείας, οι ασθενείς αντιλαμβάνονται σημαντική βελτίωση στη μνήμη, την προσοχή και την εκτελεστική τους λειτουργία.¹¹¹ Αν και το μέγεθος και ο ακριβής χρόνος των νευρογνωστικών αλλαγών που προκαλούνται από την CPAP παραμένουν αμφιλεγόμενες,¹¹² δεν υπάρχει αμφιβολία ότι μια συνεχής νυχτερινή θεραπεία, η οποία σχετίζεται με τουλάχιστον 5 ώρες εφαρμογής, προκαλεί δραματική βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ βελτιώνει και την ποιότητα ζωής και των συντρόφων και των οικογενειών τους.¹¹³

5.1.2 Θεραπεία θέσης

Λόγω ανατομικών και φυσιολογικών μηχανισμών, η θέση του σώματος κατά τη διάρκεια του ύπνου επηρεάζει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των αποφρακτικών συμβάντων. Η ύπτια θέση, κυρίως λόγω της επίδρασης της βαρύτητας στη θέση της γλώσσας και της μαλακής υπερώας, σχετίζεται γενικά με αυξημένο αριθμό απνοιών/υποπνοιών.¹¹⁴ Η ορθοστατική OSA διαγιγνώσκεται όταν τα αποφρακτικά συμβάντα λαμβάνουν χώρα αποκλειστικά ή κυρίως στην ύπτια στάση (το AHI στην ύπτια θέση είναι τουλάχιστον διπλάσιο σε σχέση με τη μη ύπτια θέση) και εμφανίζεται περίπου στο 30% των ασθενών με OSA.¹¹⁵ Διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι ασθενείς με OSA θέσης έχουν πιο ήπιο AHI και είναι γενικά νεότεροι με λιγότερη παχυσαρκία.^{115,116}

Εάν η ορθοστατική OSA διαγνωστεί σύμφωνα με τυπικά κριτήρια, οι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν από μια θεραπεία θέσης (PT), σύμφωνα με την οποία εφαρμόζονται στρατηγικές ώστε να εμποδιστούν οι ίδιοι να κοιμούνται σε ύπτια στάση. Πολλές στρατηγικές PT είναι διαθέσιμες. Αυτές περιλαμβάνουν την απλή «τεχνική μπάλα του τένις», που αποτελείται από μια μπάλα του τένις δεμένη στην πλάτη για να αποθαρρύνει την ύπτια θέση. Επίσης, μια άλλη στρατηγική διαχείρισης της θέσης ύπνου αποτελούν συσκευές συναγερμού σε ύπτια θέση και η εφαρμογή μαξιλαριών θέσης.^{115,116} Όλες αυτές οι στρατηγικές βελτιώνουν με ακρίβεια την OSA, χωρίς καμία ένδειξη ότι η μία είναι πιο αποτελεσματική έναντι των άλλων. Η θεραπεία θεωρείται επιτυχής όταν ο AHI μετά τη θεραπεία είναι κάτω από 10 και αυτός ο στόχος γενικά επιτυγχάνεται όταν η θεραπεία αυτή εφαρμόζεται στους κατάλληλους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για τη θεραπεία. Ωστόσο, αν και η συγκεκριμένη μορφή θεραπείας έχει σημαντικά οφέλη και

αποτελεί μια ιδιαίτερα μη επεμβατική θεραπεία, τα αποτελέσματα από την εφαρμογή της είναι κατώτερα της κλασικής θεραπείας με CPAP. Επιπλέον, οι μελέτες που αξιολογούν τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της ΡΤ σε σημαντικά αποτελέσματα, όπως μεταβολικές και νευρογνωστικές αλλαγές, εξακολουθούν να λείπουν.¹¹⁵

5.1.3 Στοματικές συσκευές

Τα τελευταία 10 χρόνια, οι στοματικές συσκευές έχουν κερδίσει ολοένα και μεγαλύτερη αναγνώριση ως χρήσιμη εναλλακτική λύση της CPAP για τη θεραπεία ασθενών με ήπια έως μέτρια OSA και για ασθενείς με σοβαρή δυσανεξία στη CPAP.¹¹⁷ Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες στοματικές συσκευές είναι οι νάρθηκες κάτω γνάθου (MAS). Αυτές οι συσκευές προσαρμόζονται τόσο στο άνω όσο και στο κάτω οδοντικό τόξο προκειμένου να προωθήσουν και να διατηρήσουν την κάτω γνάθο σε μπροστινή θέση. Η συγκεκριμένη συσκευή δύναται να προωθήσει πλευρικά τα επιθέματα λίπους του φάρυγγα από τον αεραγωγό και η βάση της γλώσσας και μετακινείται προς τα εμπρός. Κατά συνέπεια, ο ανώτερος αεραγωγός διευρύνεται ιδιαίτερα στην πλευρική του διάσταση, και η λειτουργία των μυών διαστολής του άνω αεραγωγού, ιδιαίτερα του γενιόγλωσσου, βελτιώνεται.¹¹⁸ Καθώς η φαρυγγική συρρίκνωση μειώνεται, ο κίνδυνος άπνοιας μειώνεται. Η θεραπεία με MAS είναι ασφαλής, και σε περίπτωση παρενεργειών προκαλεί κοινές, αλλά παροδικές και πολύ ήπιες παρενέργειες όπως υπερβολική σιελορροια, ξηροστομία και ερεθισμό των ούλων. Οι παρενέργειες που είναι πιο επίμονες περιλαμβάνουν αρθραλγία, πόνο στα δόντια και μασητικές αλλαγές.^{119,120}

Καλύτερα αποτελέσματα και καλύτερη διαχείριση έχουν επιτευχθεί με εξατομικευμένες συσκευές, οι οποίες κατασκευάζονται εξ αρχής και προσαρμόζονται στις διαστάσεις των ασθενών [Vanderveken et al. 2008].¹²¹ Αρκετές τυχαιοποιημένες δοκιμές έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του MAS έναντι της CPAP. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπνική άπνοια η θεραπεία με MAS μειώνει σημαντικά τον αριθμό των απνοιών/υποπνοιών μειώνει την ημερήσια υπνηλία και βελτιώνει τη νευρογνωστική έκπτωση και την ποιότητα ζωής.^{120,121} Επίσης, έχει ευνοϊκή επίδραση στον έλεγχο της

αρτηριακής πίεσης, καθορίζοντας μια σημαντική μείωση τόσο στη νυχτερινή όσο και στην ημερήσια τιμή της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, υπάρχει γενική συμφωνία ότι όλες αυτές οι επιδράσεις είναι πιο ήπιες σε σύγκριση με τη θεραπεία με CPAP. Επιπλέον, η μακροπρόθεσμη επίδραση της θεραπείας με στοματικές συσκευές στην καρδιαγγειακή υγεία και σε όλα τα άλλα αποτελέσματα υγείας είναι ακόμα αβέβαιη.¹²²

Αν και τα MAS έχουν προταθεί ως βιώσιμη εναλλακτική λύση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια δυσανεξία στο CPAP, τα δεδομένα σχετικά με τη συμμόρφωση είναι αμφιλεγόμενα. Ορισμένες έρευνες έχουν αναδείξει ότι γενικά οι ασθενείς προτιμούν το MAS από το CPAP,¹²³ ενώ άλλες έρευνες αναφέρουν παρόμοια προτίμηση ή μεγαλύτερη προτίμηση για το CPAP.¹²² Το ποσοστό αναστολής μετά από 1 έτος κυμαίνεται από 10% έως 25% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με MAS και τα δεδομένα σχετικά με τη μακροχρόνια συμμόρφωση εξακολουθούν να είναι σπάνια.¹²⁴ Πράγματι, όπως και για άλλες θεραπείες, η σωστή επιλογή ασθενών για την εφαρμογή της συγκεκριμένης θεραπείας είναι επίσης σημαντική για το MAS προκειμένου να επιτευχθεί επιτυχία. Αν και έχει αναφερθεί καλό ποσοστό επιτυχίας μετά από ακριβή επιλογή των υποψηφίων, πρέπει να αναφερθεί ότι έως και το ένα τρίτο των ασθενών δεν ανταποκρίνονται στο MAS. Οι παράγοντες που προβλέπουν την ανταπόκριση στη θεραπεία είναι ακόμη ασαφείς. Γενικά, η επιτυχία της θεραπείας επιτυγχάνεται σε νεότερες, γυναίκες ασθενείς χωρίς παχυσαρκία και σε ηπιότερες OSA.¹²⁵ Επιπλέον, ορισμένες κεφαλομετρικές και φυσιολογικές μεταβλητές του ανώτερου αεραγωγού προβλέπουν την απόκριση στο MAS.¹²⁶ Οι ασθενείς που χρειάζονται υψηλές πιέσεις CPAP (>13 cm H₂O) για την εξάλειψη της άπνοιας δεν μπορούν να ανταποκριθούν στο MAS. Αξίζει να σημειωθεί ότι μία μόνο νύχτα δοκιμαστικής είναι χρήσιμη για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας του MAS.¹²⁷ Φυσικά, οι υποψήφιοι MAS απαιτούν επίσης επαρκή υγιή δόντια και φατνιακή ράχη, απουσία κροταφογναθικών διαταραχών και έγκυρη προεξοχή της κάτω γνάθου. Ως εκ τούτου, μια διεπιστημονική προσέγγιση είναι θεμελιώδης και, μετά τη διάγνωση του συνδρόμου, απαιτείται συνεργασία μεταξύ οδοντιάτρων και υπνογιατρών προκειμένου να καθοριστεί η ένδειξη για το MAS, η επιλογή της καλύτερης συσκευής και η διαδικασία εφαρμογής της.

Μια άλλη ομάδα στοματικών συσκευών περιλαμβάνει τις συσκευές συγκράτησης της γλώσσας. Αυτές είναι νεότερες συσκευές που έχουν σχεδιαστεί για να παράγουν μια ήπια

αναρρόφηση της γλώσσας σε έναν πρόσθιο βολβό προκειμένου να μετακινηθεί η γλώσσα προς τα εμπρός και να αυξηθεί η διάσταση του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η ολονύκτια εφαρμογή αυτών των συσκευών μειώνει σημαντικά το AHI και ενώ σε μια έρευνα που διενεργήθηκε και αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το MAS, ανέδειξε ότι δύναται να παράσχει παρόμοια αποτελέσματα.¹²⁸

5.1.4 Εναλλακτικές και αναδυόμενες θεραπείες

Η διέγερση των μυών των ανώτερων αεραγωγών θεωρείται με τα χρόνια ως μια πιθανή προσέγγιση για την πρόληψη της αποφρακτικής άπνοιας.¹²⁹ Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έχουν δείξει ότι η ηλεκτρική διέγερση του υπογλώσσιου νεύρου, ενεργοποιώντας τον γενιόγλωσσο μυ, αυξάνει τη βατότητα των ανώτερων αεραγωγών.¹³⁰ Ενώ αυτή η φυσιολογική ιδέα είναι γνωστή εδώ και πολύ καιρό, μόνο τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί ορισμένες συσκευές διέγερσης, κατάλληλες για κλινική χρήση. Η συσκευή διεγέρσεως εμφυτεύεται κάτω από το δέρμα του θώρακα με ένα ηλεκτρόδιο τοποθετημένο στο υπογλώσσιο νεύρο και ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Το Inspire Upper Airway Stimulation είναι το πρώτο σύστημα που εγκρίθηκε πρόσφατα από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ για ένα υποσύνολο ασθενών με μέτρια έως σοβαρή OSA, οι οποίοι δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν το CPAP. Σε μια δοκιμή της θεραπείας αυτής που διεξήχθη σε 126 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή δυσανεξία στην CPAP, η ολονύκτια θεραπεία με τον διεγέρτη προκάλεσε μείωση 68% στη μέση βαθμολογία AHI με υποκειμενική βελτίωση στην ημερήσια υπνηλία και στην ποιότητα ζωής για μια περίοδο 12 μηνών.¹³¹

Η θεραπεία θεωρείται αρκετά ανεκτή και συσχετίζεται με λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως αδυναμία και πόνο στη γλώσσα. Αν και αυτή είναι μια εξαιρετικά πολλά υποσχόμενη προσέγγιση που συνδυάζει μια χειρουργική τεχνική με μια ιατρική συσκευή, απαιτούνται ακόμη περισσότερα στοιχεία για τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.¹²⁹

Άλλες αναδυόμενες θεραπευτικές επιλογές προορίζονται για ασθενείς με ήπια νόσο ή ως θεραπεία για απλό ροχαλητό. Μεταξύ αυτών των επιλογών βρίσκεται η ρινική εκπνευστική PAP (nEPAP), η οποία πρόσφατα έχει κερδίσει την προσοχή των επιστημόνων.¹³² Το nEPAP είναι μια αυτοκόλλητη συσκευή μιας χρήσης που τοποθετείται

πάνω από κάθε ρουθούνι προκειμένου να αυξηθεί η αντίσταση ροής αέρα κατά την εκπνοή με επακόλουθη βελτίωση της βατότητας των ανώτερων αεραγωγών. Σε ασθενείς με ήπιο έως μέτριο OSA, το nEPAP μειώνει σημαντικά το ροχαλητό και τη βαθμολογία AHI και βελτιώνει την υποκειμενική ημερήσια υπνηλία με εξαιρετικά οφέλη μετά από 12 μήνες θεραπείας.¹³³ Αν και αυτή είναι μια πολύ καλά ανεκτή θεραπεία, η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή OSA είναι αμφιλεγόμενη,¹³⁴ και επί του παρόντος δεν υπάρχουν αρκετά διαθέσιμα δεδομένα για να συμπεριληφθεί το nEPAP στις προτεινόμενες θεραπευτικές επιλογές.¹³³

Η στοματική αρνητική πίεση είναι μια άλλη νέα εναλλακτική μέθοδος θεραπείας στη θετική πίεση. Το πιο μελετημένο σύστημα αρνητικής πίεσης αποτελείται από μια στοματική διεπαφή, μια αντλία κενού και έναν σωλήνα σύνδεσης. Η εφαρμογή αρνητικής πίεσης από την αντλία κενού προκαλεί μετατόπιση της γλώσσας και της μαλακής υπερώας σε πιο πρόσθια θέση, σταθεροποιώντας έτσι τον άνω αεραγωγό. Η εφαρμογή αυτής της συσκευής είναι γενικά ανεκτή από τους ασθενείς και μειώνει σημαντικά τον αριθμό των νυχτερινών απνοιών. Ωστόσο, σε μια έρευνα αποδείχθηκε ότι η μείωση της βαθμολογίας AHI κάτω από το 10 (που θα πρέπει να είναι ο στόχος της θεραπείας) επιτυγχάνεται μόνο στο ένα τρίτο των ασθενών, με αποτέλεσμα να χρειάζεται επιπλέον έρευνα γύρω από τη διαδικασία αυτή και τις πιθανές αλλαγές που μπορεί να χρειάζεται να εφαρμοστούν για να μπορούν όλοι οι ασθενείς να ωφελούνται της θεραπείας.¹³³

5.2 Χειρουργική Αντιμετώπιση

Ο ρόλος της χειρουργικής επέμβασης στη διαχείριση του OSA έχει διερευνηθεί ευρέως σε μια προσπάθεια να βρεθεί μια θεραπευτική επιλογή που θα μπορούσε να είναι οριστική. Ωστόσο, ο ρόλος της παραμένει εξαιρετικά αμφιλεγόμενος. Στόχος της χειρουργικής επέμβασης είναι η αφαίρεση της αιτίας της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού και η διεύρυνση του αεραγωγού, μετά από ακριβή εντοπισμό του σημείου όπου εμφανίζεται η απόφραξη. Οι πιο κοινές θέσεις απόφραξης είναι η στοματοφαρυγγική οδός, όπου μπορεί να εμφανίζεται κατάρρευση των οπισθοεγκεφαλικών και οπισθογλωσσικών περιοχών λόγω μακρογλωσσίας, μαλακής υπερώας ή διευρυμένων αμυγδαλών, και η μύτη, όπου μπορεί να εμφανίζεται συμφόρηση, πολύποδας ή χρόνια ρινίτιδα ¹³⁴

Καθώς η απόφραξη των αεραγωγών μπορεί να εμφανιστεί σε διαφορετικά σημεία, υπάρχουν διάφορα επίπεδα χειρουργικής επέμβασης, συμπεριλαμβανομένων ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών, οι οποίες πραγματοποιούνται συνήθως με τοπική εξωτερική αναισθησία στους ασθενείς, και πιο επεμβατικών διαδικασιών. Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται σήμερα στο επίπεδο της μύτης, του στοματοφάρυγγα, της γλώσσας και

των κρανιοπροσωπικών δομών. Αν και οι πρώτες αναφορές υπογράμμισαν τη σημασία της απόφραξης της μύτης ως αιτίας αποφρακτικής άπνοιας, διαδοχικά έχει διευκρινιστεί ότι η μύτη σπάνια έχει σημαντικό αντίκτυπο στην αποφρακτική άπνοια ¹³⁵ Ωστόσο, εάν τεκμηριωθεί η ρινική απόφραξη, η χειρουργική επέμβαση (διόρθωση του αποκλινόμενου διαφράγματος, διόρθωση του κάτω κόγχου και πολυπεκτομή) μπορεί να είναι θεμελιώδης για να βοηθήσει τον ασθενή να ανεχθεί καλύτερα το nCPAP.

Η αμυγδαλεκτομή και η αδενοειδεκτομή είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες χειρουργικές επεμβάσεις για τη θεραπεία της OSA σε παιδιά και είναι εξαιρετικά αποτελεσματικές ¹³⁶ Οι ασθενείς με OSA έχουν γενικά υπερβολικό ιστό στη στοματοφαρυγγική οδό. Η ουλοπαλατοφαρυγγοπλαστική (UPPP), είτε συμβατική είτε υποβοηθούμενη με λέιζερ (LAPP), είναι μια ευρέως καθιερωμένη χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία της OSA σε επιλεγμένους ασθενείς. Αυτή η τεχνική συνίσταται στην εκτομή των ουλών, μέρους της μαλακής υπερώας και της περιττού ιστού στον στοματοφάρυγγα, και συνήθως εκτελείται με ταυτόχρονη αμυγδαλεκτομή ¹³⁷ Το UPPP βελτιώνει σημαντικά το ροχαλητό, το AHI, τα μέτρα ύπνου και τα συμπτώματα. Το ποσοστό επιτυχίας για το UPPP είναι πολύ μεταβλητό και κυμαίνεται από 30%, εάν εκτελείται μόνο του, έως 60% εάν εκτελείται με αμυγδαλεκτομή. Ένα σημαντικό πρόβλημα είναι ότι η αποτελεσματικότητα του UPPP μειώνεται σημαντικά με τα χρόνια. Επιπλέον, μακροχρόνιες σχετικές παρενέργειες έχουν περιγραφεί στο 20-30% των ασθενών. Οι πιο συχνές μακροχρόνιες επιπλοκές της UPPP περιλαμβάνουν φλεβοφαρυγγική ανεπάρκεια (έως το ένα τρίτο των ασθενών), ξηρολαιμία και δυσκολία στην κατάποση ¹³⁸

Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε UPPP θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι η εμφάνιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα της φλεβοφαρυγγικής ανεπάρκειας, μπορεί να αποκλείσει την ανεκτικότητα και την ανταπόκριση σε μια πιθανή μελλοντική θεραπεία με CPAP. Στην πραγματικότητα, σε πολλούς ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με UPPP, θα είναι απαραίτητη υψηλότερη πίεση για την αντιστάθμιση της διαρροής αέρα ¹³⁹ Η αφαίρεση της υπερώας με ραδιοσυχνότητες (RFA) είναι μια λιγότερο επεμβατική εναλλακτική της UPPP, που αποτελείται από υποβλεννογόνια ουλή της μαλακής υπερώας προκειμένου να προκληθεί η ακαμψία της. ¹⁴⁰ Με τη συγκεκριμένη πρακτική μπορεί να βελτιωθεί το ροχαλητό, αλλά εξακολουθούν να λείπουν πειστικά στοιχεία για τη βελτίωση του OSA. Η ακαμψία της μαλακής υπερώας για

τη μείωση του ροχαλητού και της άπνοιας μπορεί επίσης να επιτευχθεί με την εισαγωγή πολυεστερικών εμφυτευμάτων στη μαλακή υπερώα, αλλά και πάλι λείπουν καλά στοιχεία για τη θεραπεία ασθενών με OSA.¹⁴¹

Η οπισθογλωσσική περιοχή είναι ένα άλλο κοινό σημείο απόφραξης. Κάποιες έρευνες έχουν δείξει ότι οι διαδικασίες στη βάση της γλώσσας, όπως η μερική εκτομή της γλώσσας και η ανάρτηση, μπορούν να βελτιώσουν το AHI, τα συμπτώματα και την ποιότητα ζωής σε ομάδες επιλεγμένων ασθενών. Ως αυτόνομη επέμβαση, το ποσοστό επιτυχίας της είναι μόνο 36,6% και η διαδικασία θα πρέπει να περιλαμβάνεται σε μια πολυεπίπεδη χειρουργική προσέγγιση για επιλεγμένους ασθενείς.¹⁴² Η πρόοδος της άνω γνάθου (MMA) επιτυγχάνεται με οστεοτομία της άνω γνάθου και της κάτω γνάθου. Η προώθηση των δομών του σκελετού προκαλεί παθητικά μια πρόσθια μετατόπιση της μαλακής υπερώας και της γλώσσας με ταυτόχρονη διεύρυνση του φαρυγγικού χώρου. Το MMS είναι πράγματι μια εξαιρετικά αποτελεσματική θεραπεία. Συνολικά, μετά το MMS, έχει αναφερθεί μέση μείωση του AHI κατά 87% και υπάρχει γενική συναίνεση ότι αυτή αντιπροσωπεύει την πιο αποτελεσματική χειρουργική προσέγγιση μετά την τραχειοτομή.¹²⁸ Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι το MMS είναι μια εξαιρετικά επεμβατική θεραπεία, που συχνά συνδέεται με επιπλοκές και αισθητικά επακόλουθα. Επομένως, η θεραπεία θα πρέπει να προορίζεται για επιλεγμένους ασθενείς όταν όλες οι άλλες προσεγγίσεις και η χειρουργική επέμβαση πρώτου επιπέδου έχουν αποτύχει ή ασθενείς με εγκατεστημένες κρανιοπροσωπικές δυσπλασίες.¹⁰⁹

Τέλος, η τραχειοτομή είναι η πιο αποτελεσματική χειρουργική θεραπεία για το OSA και πρέπει να προορίζεται αποκλειστικά για ασθενείς με σοβαρή OSA των οποίων η ζωή βρίσκεται σε κίνδυνο και για τους οποίους όλες οι άλλες θεραπείες και χειρουργικές προσεγγίσεις έχουν αποτύχει.¹⁰⁹ Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι μετά από όλες τις χειρουργικές θεραπείες, η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση είναι υποχρεωτική. Στην πραγματικότητα, η αποτελεσματικότητα των περισσότερων θεραπειών μειώνεται με την ηλικία και με την αύξηση βάρους. Αυτό αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό παράγοντα που καθορίζει την υποτροπή του OSA μετά την επέμβαση. Η παχυσαρκία αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου τόσο για την εκδήλωση της OSA όσο και για την εξέλιξη αυτής, και πάνω από το 70% των ασθενών με OSA έχουν παχυσαρκία. Έχει τεκμηριωθεί μια αυστηρή συσχέτιση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος

(ΔΜΣ) και του ΑΗΙ. Επομένως, η απώλεια βάρους είναι ένας κύριος στόχος στη διαχείριση του συνδρόμου και όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να ελέγχουν το βάρος τους.¹²⁹

Δυστυχώς, τα περισσότερα από τα προγράμματα διατροφής συχνά αποτυγχάνουν, επίσης επειδή η OSA καθεαυτή καθορίζει ορισμένες μεταβολικές αλλαγές που μπορούν να αποκλείσουν την απώλεια βάρους. Σε ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία (ΔΜΣ > 40), η βαριατρική χειρουργική, συμπεριλαμβανομένης της γαστρικής παράκαμψης και του επίδεσμου, είναι μια μέθοδος μείωσης βάρους όταν οι συντηρητικές θεραπείες έχουν αποτύχει.¹³⁰ Η βαριατρική χειρουργική μπορεί να επιλύσει ή να βελτιώσει το OSA. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τόσο η βαριατρική χειρουργική όσο και η μη χειρουργική απώλεια βάρους έχουν σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα στην OSA, μέσω της μείωσης του ΔΜΣ και του ΑΗΙ. Ωστόσο, η βαριατρική χειρουργική προσφέρει σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από τις μη χειρουργικές εναλλακτικές.¹³¹

5.3 Περιπτώσεις ασθενών που χρήζουν άμεσης θεραπείας

Δεδομένου ότι η OSA εμφανίζει σημαντική συννοσηρότητα και μπορεί να καταστεί επικίνδυνη για ασθενείς που πάσχουν και από άλλες ασθένειες, κρίνεται αναγκαίο να εφαρμόζεται ένας ολιστικός και εκτενής έλεγχος στην υγεία του ασθενούς, ώστε στη συνέχεια να επιλεγεί και η κατάλληλη θεραπευτική μέθοδος. Υπάρχουν και περιπτώσεις ασθενών, ωστόσο, στους οποίους η άμεση επέμβαση για την αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι ιδιαίτερα σημαντική, διότι οι επιπλέον παθήσεις τους μπορεί να αποβούν μοιραίες για τη ζωή τους. Για παράδειγμα, ασθενείς που έχουν βιώσει ισχαιμικό ή παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να εκδηλώσουν το συγκεκριμένο σύνδρομο, το οποίο εάν δεν αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά και άμεσα μπορεί να οδηγήσει σε νέο επεισόδιο. Μάλιστα έρευνες έχουν καταδείξει ότι σε άτομα με εγκεφαλικά επεισόδια υπάρχει αυξημένος επιπολασμός για την ανάπτυξη OSA, ενώ η καταλληλότερη θεραπεία για τη συγκεκριμένη περίπτωση ασθενών αποτελεί η CPAP. Η OSA, μάλιστα έχει αυξημένη συννοσηρότητα με το εγκεφαλικό, καθώς υπάρχει μεγάλη πιθανότητα άτομα με το σύνδρομο αυτό να εκδηλώσουν σιωπηλό εγκεφαλικό έμφραγμα.

Η άμεσα παρέμβαση στους ασθενείς αυτούς, εκτός από την αναγκαιότητα για τη βιωσιμότητά τους σχετίζεται και με την ποιότητα ζωής που έχουν, καθώς και οι δύο παθήσεις σχετίζονται με γνωστικές εκπτώσεις και δυσλειτουργίες του εγκεφάλου, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν σημαντικά ζητήματα στην καθημερινή λειτουργία των ατόμων. Τέλος, σε κάθε ασθενή που υπάρχει πιθανότητα να εκδηλώσει εγκεφαλικό επεισόδιο χρειάζεται να ελέγχεται και ο βαθμός υπνικής άπνοιας που εμφανίζουν, καθώς όσο σοβαρότερη εμφάνιση υπάρχει στο σύνδρομο, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για τη ζωή των ατόμων.^{142,143}

Μια άλλη περίπτωση ασθενών που πρέπει άμεσα να λαμβάνουν θεραπεία και να ελέγχονται συχνά για τα αποτελέσματα αυτής, αποτελούν οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, εκτός από την OSA εμφανίζεται και η CSA (κεντρική άπνοια ύπνου) ή ακόμα και σύνθετο σύνδρομο υπνικής άπνοιας, το οποίο είναι ακόμη πιο επικίνδυνο και με σημαντικότερες συνέπειες στο άτομο. Μάλιστα, οι παθήσεις αυτές μεταξύ τους εμφανίζουν σημαντικό βαθμό συννοσηρότητας, αλλά και αυξημένη πιθανότητα θανάτου, καθώς ο οργανισμός δεν είναι σε θέση να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά από μόνος του και χωρίς θεραπεία τις παθήσεις. Για τον λόγο αυτό, στους ασθενείς που έχουν καρδιακή ανεπάρκεια προτείνεται άμεσα θεραπεία, αλλά και συνδυασμός αυτών, όπου μπορεί να συνδυάζονται χειρουργικές επεμβάσεις και εφαρμογή δια βίου της CPAP. Μάλιστα, η συγκεκριμένη μορφή θεραπείας, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ατόμων, καθώς την καθημερινή τους λειτουργικότητα, ενώ παράλληλα με χειρουργικές παρεμβάσεις μπορεί να εφαρμοστούν και εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας. Ωστόσο, σε τόσο σοβαρές περιπτώσεις ασθενών, οι εναλλακτικές θεραπείες μπορεί να μην είναι σε θέση να παράσχουν τα κατάλληλα αποτελέσματα.¹⁴⁴

Συμπεράσματα

Η αιτιολογία του συνδρόμου υπνικής άπνοιας είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται με μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ ανατομικών και νευρομυϊκών παραγόντων, που προκαλεί συρρίκνωση των ανώτερων αεραγωγών. Πιο πρόσφατα έχει επισημανθεί ότι υπάρχουν άλλοι φυσιολογικοί παράγοντες που τελικά καθορίζουν την εμφάνιση της νόσου. Ως εκ τούτου, νέες υποομάδες ασθενών με διαφορετικούς φαινότυπους του συνδρόμου ορίζονται πλέον με βάση διάφορα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά και αυτό μπορεί να είναι ένα σημαντικό βήμα για την επιλογή μιας ακριβούς προσέγγισης διαχείρισης.

Λόγω της μεγάλης επίδρασης του συνδρόμου στην καθημερινότητα των ανθρώπων, αλλά και τους αυξημένου βαθμού συννοσηρότητας που εμφανίζει, έχουν αναπτυχθεί διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές για την αποτελεσματική διαχείρισή του. Το CPAP είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό στον έλεγχο των συμπτωμάτων, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στη μείωση των κλινικών συνεπειών της υπνικής άπνοιας και πρέπει να το θεωρήσουμε ως επιλογή πρώτης γραμμής. Οι συσκευές προαγωγής της κάτω γνάθου μπορούν να προσφερθούν ως βιώσιμη εναλλακτική λύση σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια εμφάνιση του συνδρόμου ή σε ασθενείς που εμφανίζουν δυσανεξία στη θεραπεία με CPAP.

Από την μέχρι τώρα έρευνα, έχει αναδειχθεί ότι ο ρόλος της χειρουργικής παραμένει αμφιλεγόμενος, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις χρειάζεται παράλληλα να συνδυάζεται και με άλλες θεραπείες δια βίου. Ωστόσο, υπάρχουν και περιπτώσεις ασθενών, που χρήζουν άμεσης παρέμβασης με τη διάγνωση του συνδρόμου ή χρήζουν πολύπλοκων θεραπευτικών προσεγγίσεων λόγω της δυσκολίας που εμφανίζουν ή τη συννοσηρότητας τους. Για τον λόγο αυτό, χρειάζεται εξειδικευμένη και διεπιστημονική προσέγγιση του θέματος, ώστε μέσω της συνεργασίας των ειδικών να παρέχεται στον ασθενή η κατάλληλη και σύμφωνα με την περίπτωση του αρμόζουσα θεραπευτική μέθοδος. Η συνεργασία, βέβαια, χρειάζεται να υφίσταται και από μέρους των ασθενών, καθώς υπάρχουν αρκετά πράγματα που καλούνται να αλλάξουν στην καθημερινότητά τους για να είναι αποτελεσματικές οι θεραπείες. Μάλιστα, πολλές θεραπείες μπορεί να εφαρμόζονται κατ' οίκον από τους ίδιους τους ασθενείς και για τον λόγο αυτό χρειάζεται και οι ίδιοι να είναι εκπαιδευμένοι και να έχουν προσαρμοστεί αποτελεσματικά στα νέα δεδομένα της καθημερινότητάς τους. Τέλος, συνεργατικό πνεύμα κρίνεται απαραίτητο να εμφανίζεται και από το περιβάλλον των ασθενών, καθώς αποτελούν και πρόσωπα που μπορεί να οδηγήσουν τους ασθενείς σε διάγνωση, λόγω των αναφορών τους για τις διαταραχές που εμφανίζουν στον ύπνο τους. Έτσι, μια πολυεπιστημονική προσέγγιση και η εφαρμογή εκπαιδευτικών προγραμμάτων δύνανται να βελτιώσουν σημαντικά τη διαχείριση της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- 1.** Sultan SS. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth.* 2010;4:169–173. [PubMed: 21189854]
- 2.** Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *International journal of geriatric psychiatry.* 2011;26:687–694. [PubMed: 20845391]
- 3.** Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA psychiatry.* 2014;71:397–403. [PubMed: 24554232]
- 4.** Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron.* 2014 Jan 08;81(1):12-34. [PMC free article] [PubMed]
- 5.** Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr.* 2016 Feb;29(1):5-9. [PMC free article] [PubMed]
- 6.** España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep.* 2011 Jul 01;34(7):845-58. [PMC free article] [PubMed]
- 7.** Datta S, Knapp CM, Koul-Tiwari R, Barnes A. The homeostatic regulation of REM sleep: A role for localized expression of brain-derived neurotrophic factor in the brainstem. *Behav Brain Res.* 2015 Oct 01;292:381-92. [PMC free article] [PubMed]
- 8.** Anderson KN, Bradley AJ. Sleep disturbance in mental health problems and neurodegenerative disease. *Nat Sci Sleep.* 2013;5:61-75. [PMC free article] [PubMed]

9. Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr.* 2016 Feb;29(1):5-9. [PMC free article] [PubMed]
10. Oksenberg A, Arons E, Nasser K, Vander T, Radwan H. REM-related obstructive sleep apnea: the effect of body position. *J Clin Sleep Med.* 2010 Aug 15;6(4):343-8. [PMC free article] [PubMed]
11. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem.* Colten HR, Altevogt BM, editors. National Academies Press (US); Washington (DC): 2006. [PubMed]
12. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Gelpi E, Vilaseca I, Sánchez-Valle R, Lladó A, Gaig C, Santamaría J. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One.* 2014;9(2):e89741. [PMC free article] [PubMed]
13. Malik J, Lo YL, Wu HT. Sleep-wake classification via quantifying heart rate variability by convolutional neural network. *Physiol Meas.* 2018 Aug 20;39(8):085004. [PubMed]
14. Varga B, Gergely A, Galambos Á, Kis A. Heart Rate and Heart Rate Variability during Sleep in Family Dogs (*Canis familiaris*). Moderate Effect of Pre-Sleep Emotions. *Animals (Basel).* 2018 Jul 02;8(7) [PMC free article] [PubMed]
15. Della Monica C, Johnsen S, Atzori G, Groeger JA, Dijk DJ. Rapid Eye Movement Sleep, Sleep Continuity and Slow Wave Sleep as Predictors of Cognition, Mood, and Subjective Sleep Quality in Healthy Men and Women, Aged 20-84 Years. *Front Psychiatry.* 2018;9:255. [PMC free article] [PubMed]
16. Ferri R, Rundo F, Silvani A, Zucconi M, Bruni O, Ferini-Strambi L, Plazzi G, Manconi M. REM Sleep EEG Instability in REM Sleep Behavior Disorder and Clonazepam Effects. *Sleep.* 2017 Aug 01;40(8) [PubMed]
17. Labarca G, Reyes T, Jorquera J, Dreyse J, Drake L. CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J.* 2018 Aug;12(8):2361-2368. [PubMed]
18. Handley S. Deformities of Nature: Sleepwalking and Non-Conscious States of Mind in Late Eighteenth-Century Britain. *J Hist Ideas.* 2017 Jul;78(3):401-25. [PubMed]
19. Ben Amar J, Ben Mansour A, Zaibi H, Ben Safta B, Dhahri B, Aouina H. Impact of smoking on the severity of Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Tunis Med.* 2018 Aug - Sep;96(8-9):477-482. [PubMed]
20. Szajerska-Kurasiewicz A, Lasyk D, Łoboda D, Simionescu K, Gibiński M, Pol-Romik J, Gołba KS. [How to avoid cardiovascular consequences of the obstructive sleep apnea syndrome?] *Wiad Lek.* 2018;71(6):1254-1261. [PubMed]
21. Awad MI, Kacker A. Nasal Obstruction Considerations in Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Oct;51(5):1003-1009. [PubMed]

- 22.** Lin J, Suurna M. Sleep Apnea and Sleep-Disordered Breathing. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Aug;51(4):827-833. [PubMed]
- 23.** Baratta F, Pastori D, Fabiani M, Fabiani V, Ceci F, Lillo R, Lolli V, Brunori M, Pannitteri G, Cravotto E, De Vito C, Angelico F, Del Ben M. Severity of OSAS, CPAP and cardiovascular events: A follow-up study. *Eur J Clin Invest.* 2018 May;48(5):e12908. [PubMed]
- 24.** Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2018 Sep;9(5):991-997. [PMC free article] [PubMed]
- 25.** Johnson LC, MacLeod WL. Sleep and awake behaviour during gradual reduction. *Percept Mot Skills,* 36:87-97, 1973
- 26.** Naithon P. Sleep deprivation in human subjects: a reappraisal. *Waking and Sleeping,* 1:53-60, 1976
- 27.** Dunleavy D, Brezinova V, Oswald I, et al. Changes during weeks in effects of tricyclic drugs on the human sleeping brain. *Br J Psychiatry,* 120: 663-672 1972
- 28.** Horne J. *Why we sleep.* Oxford: Oxford University Press, 1988
- 29.** Tangel DJ, Mezzanotte WS, Sandberg EJ, White DP. The influence of sleep on the activity of tonic postural versus inspiratory phasic muscles in normal men. *J Appl Physiol* 1992, 73: 1053-1066
- 30.** Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. The influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal subjects. *J Appl Physiol* 1991, 70: 2574-2581
- 31.** Stauffer JL, Zwillich CW, Cadieux RJ, et al. Pharyngeal size and resistance in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136: 623-627
- 32.** Whwatley JR, Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep on genioglossal muscle activation by negative pressure in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 597-605
- 33.** Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Walking genioglossal EMG in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992, 89: 1571-1579
- 34.** Browman CP, Sampson MG, Yolles SF, et al. Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest* 1984, 85: 435-436
- 35.** Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989, 2: 613-622
- 36.** Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy and the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1990, 3:509-514

- 37.** Sheldon KE, Woodson H, Kay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 462-466
- 38.** Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1984, 57: 520-527
- 39.** Borona M, Shields GI, Knuth SL, et al. Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am Rev Respir Dis* 1984, 130: 156-161
- 40.** Barnes, cs. *ResMed Origins*. resMed, 2007.
- 41.** Remmers Je, De Groot wJ, sauerland eK, anch aM. pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978;44(6):931–8 .
- 42.** Shahar E, Whitney CW, Redline S, lee et, newman aB, Javier nieto f, o’connor Gt, Boland II, Schwartz Je, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.
- 43.** Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1):144-8.
- 44.** 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 Aug 14-28;160(15):2289-95.
- 45.** Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):608-13.
- 46.** Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
- 47.** Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013 May 01;177(9):1006-14
- 48.** Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal men. *J Appl Physiol* (1985). 1991 Jun;70(6):2574-81.
- 49.** Worsnop C, Kay A, Pierce R, Kim Y, Trinder J. Activity of respiratory pump and upper airway muscles during sleep onset. *J Appl Physiol* (1985). 1998 Sep;85(3):908-20.
- 50.** Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ*. 2009 Aug;108(5):246-9.
- 51.** Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2009 Apr;33(4):907-14.

- 52.** Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010 May;11(5):441-6.
- 53.** Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004 Apr 28;291(16):2013-6.
- 54.** Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005 Apr;28(4):499-521.
- 55.** Berry R., Budhiraja R., Gottlieb D., Gozal D., Iber C., Kapur V., et al. (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* 8: 597–619.
- 56.** American Academy of Sleep Medicine (2014) International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- 57.** Sansa G, Iranzo A, Santamaria J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *Sleep Med.* 2010 Jan;11(1):93-5.
- 58.** Bahammam AS, Pandi - Perumal SR, Spence DW, Moscovitch A, Streiner DL. (2017). The SAVE Trial: has the importance of CPAP for preventing cardiovascular events been discounted? *Sleep Vigil.* 2017; 1:47–48.
- 59.** Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Malhotra A, Martinez-Garcia MA, Mehra R, Pack AI, Polotsky VY, Redline S, Somers VK. (2017). Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69:841–858.
- 60.** Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al. (2011). Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1419–1426.
- 61.** Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. (2009). Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009; 34: 243–260.
- 62.** Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. (2009). Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000132
- 63.** Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamié R, et al. (2012). Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 679–688.
- 64.** Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. (2013). Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 523–538

- 65.** McNicholas WT, Bonsignore MR. (2007). Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: Current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156–178.
- 66.** Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. (2010). Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010; 122: 352–360
- 67.** Chami HA, Resnick HE, Quan SF, et al. Association of incident cardiovascular disease with progression of sleepdisordered breathing. *Circulation* 2011; 123: 1280–1286.
- 68.** Bitter T, Westerheide N, Prinz C, et al. (2011). Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32: 61–74.
- 69.** Bitter T, Gutleben K-J, Noßlker G, et al. (2013). Treatment of Cheyne-Stokes respiration reduces arrhythmic events in chronic heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; DOI: 10.1111/jce.12197
- 70.** Wilke T, Groth A, Mueller S, et al.(2013). Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 2013; 15: 486–493.
- 71.** Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. (2006). Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910–916
- 72.** Drager LF, Bortolotto LA, Pedrosa RP, et al.(2010) Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2010; 144: 257–259
- 73.** Maeno KI, Kasai T, Kasagi S, et al. (2012). Relationship between atrial conduction delay and obstructive sleep apnea. *Heart Vessels* 2012 [in press DOI: 10.1007/s00380-012-0288-8]
- 74.** Kiely JL, McNicholas WT. (2000). Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 128–133.
- 75.** Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al. (2000). Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81–86.
- 76.** Peker Y, Carlson J, Hedner J. (2006). Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596–602.
- 77.** Wozniak D., Lasserson T., Smith I. (2014) Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD007736.

- 78.** Kasai T, Floras JS, Bradley TD. (2012) Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 2012; 126: 1495–1510.
- 79.** Sears MR. (2002). Adverse effects of beta-agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S322-8. 10.1067/mai.2002.129966
- 80.** Léger D, Annesi-Maesano I, Carat F, et al. (2006). Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep: An unexplored area. *Arch Intern Med* 2006;166:1744-8. 10.1001/archinte.166.16.1744.
- 81.** Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al.(2006). Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:158-62. 10.1016/j.jaci.2005.09.047.
- 82.** Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, et al. (2005). Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy* 2005;35:728-32. 10.1111/j.1365-2222.2005.02274.x
- 83.** Marshall PS, O'Hara C, Steinberg P. (2000). Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:403-10. 10.1016/S1081-1206(10)62273-9.
- 84.** Kremer B, den Hartog HM, Jolles J. (2002). Relationship between allergic rhinitis, disturbed cognitive functions and psychological well-being. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1310-5. 10.1046/j.1365-2745.2002.01483.x
- 85.** Georgalas C. (2011). The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1365-73. 10.1007/s00405-010-1469-7.
- 86.** Shedden A. (2005). Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey. *Treat Respir Med* 2005;4:439-46. 10.2165/00151829-200504060-00007
- 87.** Young T, Finn L, Palta M. (2001). Chronic nasal congestion at night is a risk factor for snoring in a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2001;161:1514-9. 10.1001/archinte.161.12.1514
- 88.** Houser SM, Mamikoglu B, Aquino BF, et al. (2002). Acoustic rhinometry findings in patients with mild sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:475-80. 10.1067/mhn.2002.124848.
- 89.** Global Initiative for Asthma. (2008). Available online: www.ginasthma.com
- 90.** Fitzpatrick MF, Engleman H, Whyte KF, et al. (1991). Morbidity in nocturnal asthma: sleep quality and daytime cognitive performance. *Thorax* 1991;46:569-73. 10.1136/thx.46.8.569
- 91.** Gutierrez MJ, Zhu J, Rodriguez-Martinez CE, et al. (2013). Nocturnal phenotypical features of obstructive sleep apnea (OSA) in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:592-600. 10.1002/ppul.22713

- 92.** Salles C, Terse-Ramos R, Souza-Machado A, et al. (2013). Obstructive sleep apnea and asthma. *J Bras Pneumol* 2013;39:604-12. 10.1590/S1806-37132013000500011
- 93.** Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, et al. (2010). Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest* 2010;138:543-50. 10.1378/chest.09-3066
- 94.** Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. (2009) Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med* 2009;5:71-8.
- 95.** Julien JY, Martin JG, Ernst P, et al. (2009). Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:371-6. 10.1016/j.jaci.2009.05.016
- 96.** Braido F, Baiardini I, Ghiglione V, (2009). Sleep disturbances and asthma control: a real life study. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009;27:27-33.
- 97.** ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al.(2005). Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812-8. 10.1183/09031936.05.00037905
- 98.** National Heart, Lung, and Blood Institute. (2013). Bethesda: National Institutes of Health. 2013. Available online: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>
- 99.** Tregear S., Reston J., Schoelles K., Phillips B. (2010) Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep* 33: 1373–1380
- 100.** Allada R, Cirelli C, Sehgal A (2017) Molecular mechanisms of sleep homeostasis in flies and mammals. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 9(8):a027730 10.1101/cshperspect.a027730
- 101.** Miki K, Yoshimoto M (2013) Sympathetic nerve activity during sleep, exercise, and mental stress. *Auton Neurosci* 174(1–2):15–20. 10.1016/j.autneu.2012.12.007.
- 102.** Born J, Wagner U (2004) Memory consolidation during sleep: role of cortisol feedback. *Ann N Y Acad Sci* 1032:198–201. 10.1196/annals.1314.020.
- 103.** Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL (1991) Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 29(6):575–584.
- 104.** Copinschi G, Leproult R, Spiegel K (2014) The important role of sleep in metabolism. *Front Horm Res* 42:59–72. 10.1159/000358858
- 105.** Chen L., Pei J., Chen H. (2014) Effects of continuous positive airway pressure treatment on glycaemic control and insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 10: 637–642.
- 106.** McNicholas WT, Bonsignore MR. (2007). Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: Current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156–178.
- 107.** Saper CB, Fuller PM (2017) Wake-sleep circuitry: an overview. *Curr Opin Neurobiol* 44:186–192

- 108.** White DP (2017) Advanced concepts in the pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Adv Otorhinolaryngol* 80:7–16. 10.1159/000470522
- 109.** Epstein L., Kristo D., Strollo P., Friedman N., Malhotra A., Patil S., et al. (2009) Clinical guideline for the evaluation, management, and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 5: 263–276.
- 110.** Mong JA, Cusmano DM (2016) Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci* 371(1688):20150110 10.1098/rstb.2015.0110.
- 111.** Zimmerman M., Arnedt J., Stanchina M., Millman R., Aloia M. (2006). Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 130: 1772–1778.
- 112.** Kielb S., Ancoli-Israel S., Rebok G., Spira A. (2012) Cognition in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS): current clinical knowledge and the impact of treatment. *Neuromolecular Med* 14: 180–193.
- 113.** Antonopoulos C., Sergentanis T., Daskalopoulou S., Petridou E. (2011) Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment for obstructive sleep apnea, road traffic accidents and driving simulator performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 15: 301–310.
- 114.** Bidarian-Moniri A., Nilsson M., Rasmusson L., Attia J., Ejnell H. (2015) The effect of the prone sleeping position on obstructive sleep apnoea. *Acta Otolaryngol* 135: 79–84.
- 115.** Frank M., Ravesloot M., van Maanen J., Verhagen E., de Lange J., de Vries N. (2015) Positional OSA part 1: towards a clinical classification system for position-dependent obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 19: 473–480.
- 116.** Vanderveken O., Devolder A., Marklund M., Boudewyns A., Braem M., Okkerse W., et al. (2008) Comparison of a custom-made and a thermoplastic oral appliance for the treatment of mild sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 178: 178–197.
- 117.** Ngiam J., Balasubramaniam R., Darendeliler M., Cheng A., Waters K., Sullivan C. (2013) Clinical guidelines for oral appliance therapy in the treatment of snoring and obstructive sleep apnoea. *Aust Dent J* 58: 408–419.
- 118.** Chan A., Sutherland K., Schwab R., Zeng B., Petocz P., Lee R., et al. (2010) The effect of mandibular advancement on upper airway structure in obstructive sleep apnoea. *Thorax* 65: 726–732.
- 119.** Tuomilehto H., Seppä J., Uusitupa M. (2013) Obesity and obstructive sleep apnea – clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev* 17: 321–329.
- 120.** Cistulli P., Gotsopoulos H., Marklund M., Lowe A. (2004) Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with mandibular repositioning appliances. *Sleep Med Rev* 8: 443–446.

- 121.** Health Quality Ontario (2009) Oral appliances for obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 9: 1–51.
- 122.** Sutherland K., Vanderveken O., Tsuda H., Marklund M., Gagnadoux F., Kushida C., et al. (2014) Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep Med* 10: 215–227.
- 123.** Ferguson K., Cartwright R., Rogers R., Schmidt-Nowara W. (2006) Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 29: 244–262.
- 124.** Dieltjens M., Braem M., Vroegop A., Wouters K., Verbraecken J., De Backer W., et al. (2013) Objectively measured vs self-reported compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Chest* 144: 1495–1502.
- 125.** Mehta A., Qian J., Petocz P., Darendeliler M., Cistulli P. (2001) A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1457–1461.
- 126.** Zeng B., Ng A., Qian J., Petocz P., Darendeliler M., Cistulli P. (2008) Influence of nasal resistance on oral appliance treatment outcome in obstructive sleep apnea. *Sleep* 31: 543–547.
- 127.** Pételle B., Vincent G., Gagnadoux F., Rakotonanahary D., Meyer B., Fleury B. (2002) One-night mandibular advancement titration for obstructive sleep apnea syndrome: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1150–1153.
- 128.** Randerath W., Verbraecken J., Andreas S., Bettiga G., Boudewyns E., Hamans A. (2011) Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 37: 1000–1001.
- 129.** Dedhia R., Strollo P., Jr, Soose R. (2014) Upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: past, present, and future. *Sleep* 38: 899–906.
- 130.** Kezirian E., Boudewyns A., Eisele D., Schwartz A., Smith P., Van de Heyning P., et al. (2010) Electrical stimulation of the hypoglossal nerve in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 14: 299–305.
- 131.** Ashrafian H., Toma T., Rowland S., Harling L., Tan A., Efthimiou E., et al. (2015) Bariatric surgery or non-surgical weight loss for obstructive sleep apnoea? A systematic review and comparison of meta-analyses. *Obes Surg* 25: 1239–50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25537297>
- 132.** Freedman N. (2014) Improvements in current treatments and emerging therapies for adult obstructive sleep apnea. *F1000Prime Rep* 6: 36–45.
- 133.** Kryger M., Berry R., Massie C. (2011) Long-term use of a nasal expiratory positive airway pressure (EPAP) device as a treatment for obstructive sleep apnea (OSA). *J Clin Sleep Med* 7: 449B–453B.
- 134.** Dempsey J., Veasey S., Morgan B., O’Donnell C. (2010) Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 90: 47–112.

- 135.** Michels D., Rodrigues A., Nakanishi M., Sampaio A., Venosa A. (2014) Nasal involvement in obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Otolaryngol* 2014: 8. doi: 10.1155/2014/717419
- 136.** Spicuzza L., Leonardi S., La Rosa M. (2009) Pediatric sleep apnea: early onset of the 'syndrome'? *Sleep Med Rev* 13: 111–122.
- 137.** Aurora R., Casey K., Kristo D., Auerbach S., Bista S., Chowdhuri S., et al. (2010) Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 33: 1408–1413.
- 138.** Verse T., Hörmann K. (2011) The surgical treatment of sleep-related upper airway obstruction. *Dtsch Arztebl Int* 108: 216–221.
- 139.** Bloch K. (2006) Alternatives to CPAP in the treatment of the obstructive sleep apnea syndrome. *Swiss Med Wkly* 136: 261–267.
- 140.** Carroll W., Wilhoit C., Intaphan J., Nguyen S., Gillespie M. (2012) Snoring management with nasal surgery and upper airway radiofrequency ablation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 146: 1023–1027.
- 141.** Gillespie M., Wylie P., Lee-Chiong T., Rapoport D. (2011) Effect of palatal implants on continuous positive airway pressure and compliance. *Otolaryngol Head Neck Surg* 144: 230–235.
- 142.** Handler E., Hamans E., Goldberg A., Mickelson S. (2014) Tongue suspension: an evidence-based review and comparison to hypopharyngeal surgery for OSA. *Laryngoscope* 124: 329–336.
- 143.** Stanley I., D'Ambrosio C., Patel K., Obadan N., Kitsios G., Chung M., et al. (2012) Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev* 8: 20–25.
- 144.** Rossi V., Winter B., Rahman N., Yu L., Fallon J., Clarenbach C. (2013) The effects of Provent on moderate to severe obstructive sleep apnoea during continuous positive airway pressure therapy withdrawal: a randomised controlled trial. *Thorax* 68: 854–859