

## Κλινική Έρευνα

## Η θεραπεία με n-CPAP Μειώνει τον Τόνο του Παρασυμπαθητικού σε Ασθενείς με Αποφρακτικού Τύπου Σύνδρομο Υπνικής Άπνοιας-Υπόπνοιας

ΣΤΑΥΡΟΣ Ι. ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΑΚΗΣ<sup>1</sup>, ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Ν. ΣΗΜΑΝΤΗΡΑΚΗΣ<sup>1</sup>, ΣΟΦΙΑ Ε. ΣΧΙΖΑ<sup>2</sup>,  
ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΡΑΛΗΣ<sup>1</sup>, ΝΙΚΟΛΑΟΣ Κ. ΚΛΑΦΙΝΟΣ<sup>1</sup>, ΝΙΚΟΛΑΟΣ Μ. ΣΙΑΦΑΚΑΣ<sup>2</sup>, ΠΑΝΟΣ Ε. ΒΑΡΔΑΣ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Καρδιολογική Κλινική, <sup>2</sup>Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Σύνδρομο υπνικής  
άπνοιας- υπόπνοιας,  
n-CPAP,  
παρασυμπαθητικό.**

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
1 Νοεμβρίου 2005  
Ημερ. αποδοχής:  
12 Δεκεμβρίου 2005

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Σταύρος Ι.  
Χρυσοστομάκης

Καρδιολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο  
Ηρακλείου  
e-mail:  
[cardio@med.uoc.gr](mailto:cardio@med.uoc.gr)

**Εισαγωγή:** Η υπνική άπνοια, που αποτελεί μείζον κοινωνικό πρόβλημα λόγω της υψηλής της επίπτωσης και της συσχέτισής της με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, είναι γνωστό ότι επηρεάζει τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Στην παρούσα μελέτη θελήσαμε να ελέγξουμε την υπόθεση ότι η θεραπεία ασθενών με αποφρακτικού τύπου σύνδρομο υπνικής άπνοιας- υπόπνοιας (OSAHS) με συσκευή συνεχούς χορήγησης θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης στους ανώτερους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας (n-CPAP) μεταβάλλει τους δείκτες μεταβλητότητας καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) που εκφράζουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού ΑΝΣ.

**Μέθοδοι:** Μελετήσαμε 26 ασθενείς (18 άνδρες, ηλικίας  $49,2 \pm 7,6$  ετών), OSAHS. Σε όλους τους ασθενείς πάρθηκαν δύο 24/ωρες καταγραφές Holter, μία εβδομάδα πριν και δύο μήνες μετά την έναρξη θεραπείας με n-CPAP. Από τις καταγραφές αυτές υπολογίσαμε τους δείκτες της ΜΚΣ στο πεδίο του χρόνου (rNN50, rMSSD, SDNN, SDANN, SD) τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας (08:00-23:00) όσο και κατά τη διάρκεια της νύχτας (23:00-08:00) καθώς και τις μεταβολές τους μετά την εφαρμογή της θεραπείας. Οι ίδιοι δείκτες της ΜΚΣ υπολογίστηκαν και για μια ομάδα 19 υγιών με παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου.

**Αποτελέσματα:** Κατά τη διάρκεια της ημέρας δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στους δείκτες ΜΚΣ, ενώ κατά τη διάρκεια της νύχτας τόσο ο rNN50 όσο και ο rMSSD ήταν σημαντικά υψηλότεροι στους ασθενείς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ( $19,5 \pm 12,5$  vs  $13,8 \pm 9,7$ ,  $p=0,001$ , για τον rNN50 και  $54,7 \pm 23,1$  ms vs  $44,0 \pm 15,9$  ms,  $p=0,001$ , για τον rMSSD, για ασθενείς και ομάδα ελέγχου αντίστοιχα). Οι διαφορές αυτές εξαφανίστηκαν μετά την εφαρμογή θεραπείας με n-CPAP.

**Συμπεράσματα:** Οι δείκτες που εκφράζουν παρασυμπαθητική δραστηριότητα αυξάνονται σε ασθενείς με το σύνδρομο της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η θεραπεία με n-CPAP μειώνει τις τιμές των δεικτών της ΜΚΣ που εκφράζουν παρασυμπαθητική δραστηριότητα σε επίπεδα αντίστοιχα με αυτά της ομάδας ελέγχου. Η μείωση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας μπορεί να είναι ένας από τους μηχανισμούς που ευθύνονται για την μείωση των βραδυαρρυθμικών επεισοδίων μετά την εφαρμογή της θεραπείας με n-CPAP.

**Τ**ο αποφρακτικού τύπου σύνδρομο υπνικής άπνοιας- υπόπνοιας (OSAHS) είναι μία συχνή διαταραχή της αναπνοής, που αφορά το 4% του ανδρικού και το 2% του γυναικείου πληθυσμού ηλικίας από 30 έως 60 ετών.<sup>1</sup> Το

σύνδρομο χαρακτηρίζεται από επανειλημμένες παύσεις της αναπνοής κατά την διάρκεια του ύπνου, με συνοδό αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης και αφυπνίσεις, που οδηγούν σε κατακερματισμό του ύπνου. Η κλινική εικόνα του συνδρόμου

συνδυάζεται με μειωμένες νοητικές λειτουργίες και υπνηλία κατά την διάρκεια της ημέρας που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα εργατικά ή τροχαία ατυχήματα, δημιουργώντας έτσι μείζον κοινωνικό πρόβλημα.

Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι το σύνδρομο συνδυάζεται με την έναρξη και την πρόοδο της αρτηριακής και πνευμονικής υπέρτασης, της καρδιακής ανεπάρκειας, της ισχαιμικής καρδιακής νόσου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και άλλων αγγειακών επιπλοκών.<sup>2-4</sup> Υπάρχουν μελέτες, που έχουν δείξει ότι ασθενείς με OSAHS, παρουσιάζουν αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού, η οποία έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεση των παραπάνω νόσων. Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία ότι το παραπάνω σύνδρομο συσχετίζεται με διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, κυρίως φλεβοκομβικές παύσεις, φλεβοκομβο-κολπικό και κολποκοιλιακό αποκλεισμό, καθώς και υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες.

Μία πρόσφατη μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν εμφυτευόμενες συσκευές συνεχούς ΗΚΓφικής καταγραφής, έδειξε ότι οι ασθενείς με OSAHS παρουσιάζουν κατά κύριο λόγο βραδυαρρυθμίες, όπως κολποκοιλιακό αποκλεισμό και φλεβοκομβικές παύσεις, ενώ οι υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες παρατηρούνται λιγότερο συχνά. Οι συγγραφείς της παραπάνω μελέτης έδειξαν ότι η θεραπεία με συσκευή συνεχούς χορήγησης θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης στους ανώτερους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας, (n-CPAP), εξαλείφει τις παραπάνω αρρυθμίες εντός μικρής χρονικής περιόδου.<sup>5</sup>

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η αντανακλαστική αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού, πυροδοτούμενη από την υπόπνοια και την υποξία και όχι οι δομικές ανωμαλίες του ερεθισματογωγού συστήματος παίζουν σημαντικό παθογενετικό ρόλο στην εμφάνιση των παραπάνω αρρυθμιών.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να εξετάσει την δραστηριότητα του αυτονόμου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) κατά την διάρκεια του ύπνου και κατά την διάρκεια τη ημέρας σε ασθενείς με OSAHS, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Επίσης εξετάστηκαν οι πιθανές μεταβολές στην δραστηριότητα του αυτονόμου μετά από θεραπεία με n-CPAP.

## Μέθοδοι

Ο πληθυσμός της μελέτης μας αποτελούνταν από τριάντα έναν (31) ασθενείς με τεκμηριωμένο μετρίου έως σοβαρού βαθμού OSAHS, οι οποίοι προέρχονταν από την Μονάδα Μελέτης Ύπνου του Πα-

νεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης.

Η διάγνωση βασίστηκε τόσο στην πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου όσο και στο ιστορικό ύπνου των ασθενών. Μετά από την διάγνωση του συνδρόμου και πριν την είσοδο στην μελέτη, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μία διαγνωστική διερεύνηση, η οποία περιελάμβανε λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, κλινική εξέταση, εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας, υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση και δοκιμασία κοπώσεως με σπινθηρογράφημα αιματώσεως μυοκαρδίου με Tl201. Επιπρόσθετα, η λειτουργία του φλεβοκόμβου και η κολποκοιλιακή αγωγή εκτιμήθηκε με την διενέργεια ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης. Τέλος, ελήφθησαν αέρια αίματος και πραγματοποιήθηκαν λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων σε κάθε έναν ασθενή.

## Κριτήρια αποκλεισμού

Ασθενείς με συνοδά ιατρικά προβλήματα, που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, αποκλείστηκαν από την μελέτη. Για το λόγο αυτό, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, οι διαταραχές τη κολποκοιλιακής αγωγής, η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η διατακτική ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, οι βαλβιδοπάθειες, οι πνευμονικές νόσοι αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη. Επίσης αποκλείστηκαν από την μελέτη ασθενείς που ελάμβαναν φάρμακα, που επηρεάζουν τον καρδιακό ρυθμό ή υπναγωγά και φάρμακα, που επιδρούν στον ύπνο.

## Ομάδα ελέγχου

Η ομάδα ελέγχου απαρτίστηκε από 19 υγιή άτομα, που επίσης εξετάστηκαν στην Μονάδα Διαταραχών Ύπνου. Όλα τα παραπάνω άτομα είχαν φυσιολογική 24ωρη ΗΚΓφική καταγραφή, υπερηχοκαρδιογράφημα και δοκιμασία κοπώσεως και όλοι υπόκειντο στα ίδια κριτήρια αποκλεισμού με την ομάδα των ασθενών. Η Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου ενέκρινε την μελέτη, ενώ όλα τα άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη έδωσαν προφορική και γραπτή συγκατάθεση.

## Πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου

Όλοι οι ασθενείς, που πήραν μέρος στην μελέτη, υπεβλήθησαν σε πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου

στο Εργαστήριο Ύπνου του Πνευμονολογικού Τμήματος. Η διάρκεια της καταγραφής ήταν από της 10:30 μμ έως της 6:30 πμ. Διενεργήθηκε με πολυκαταγραφικό μηχάνημα ύπνου τύπου Alice-4, 19 καναλιών (Alice-4 Respiromics, Pittsburgh, PA, USA) και περιελάμβανε καταγραφή: ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (C3/A2, C4/A1 και Cz/Oz), ηλεκτροοφθαλμογραφήματος, ηλεκτρο-μυογραφήματος (γενειογλωσσικού, γενειοειδούς), ηλεκτρο-καρδιογραφήματος, οξύμετρίας με παλμικό οξύμετρο, ροής (ανίχνευση μεταβολών ροής με ρινικούς αισθητήρες μέσω διαφορών θερμοκρασίας: thermistors και μέσω μεταβολών πίεσης: nasal canula), κινήσεων θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος, μικρόφωνο για καταγραφή ροχαλητού, κινήσεων ποδιών (πρόσθιος κνημιαίος μυς) και ηλεκτροδίο θέσης σώματος. Η τοποθέτηση και καταγραφή έγινε βάση του διεθνούς συστήματος τοποθέτησης ηλεκτροδίων. Ελήφθη πλήρης ιατρικό και ιστορικό ύπνου και αξιολογήθηκε υποκειμενικά η ημερήσια υπνηλία (κλίμακα Epworth Sleepiness Scale). Η σταδιοποίηση του ύπνου έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια των Rechtschaffen και Kales και οι αφυπνίσεις σταδιοποιήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια των Bonnette και συν. Η σταδιοποίηση των άπνοιών και υποπνοιών καθώς και ο δείκτης άπνοιας υπόπνοιας έγινε σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια. Ως υπόπνοια ορίστηκε η μείωση τουλάχιστον κατά 50% της κινητικότητας του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος με συνοδό πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον κατά 3-4%, ενώ ως άπνοια, η πλήρης διακοπή της ροής του αέρα στους ανώτερους αεραγωγούς διάρκειας τουλάχιστον 10 sec με συνοδό πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης και αφύπνιση. Επί παρουσίας παράδοξης κινητικότητας του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος χαρακτηρίζεται ως αποφρακτικού τύπου και επί απουσίας κινητικότητας ως κεντρικού τύπου. Η βαρύτητα του αποφρακτικού Τύπου Συνδρόμου Άπνοιών Υποπνοιών κατά τον ύπνο ταξινομήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της American Academy of Sleep Disorders Medicine, ως ήπιου μετρίου και σοβαρού βαθμού όταν ο Δείκτης Άπνοιών-Υποπνοιών (AHI) ήταν μεταξύ 5 και 15/ώρα ύπνου, 15-30/ώρα ύπνου και πάνω από 30/ώρα ύπνου αντίστοιχα. Πριν την χορήγηση της συσκευής n-CPAP όλοι οι ασθενείς έλαβαν επεξήγηση για την νόσο τους και τη θεραπεία από το ιατρικό προσωπικό. Ακολούθησε εκπαίδευση από τους εξειδικευμένους νοσηλευτές του Εργαστηρίου Ύπνου, έγινε επιλογή του ιδανικού μεγέθους μάσκας καθώς και εξοικείωση των ασθενών με τη χρήση συνεχούς θετικής πίεσης αέρα μέ-

σω της ρινικής μάσκας. Κατόπιν υποβλήθηκαν σε μελέτη ύπνου για τιτλοποίηση της θεραπευτικής πίεσης αέρα μέσω του n-CPAP. Η μέση διάρκεια χρήσης του n-CPAP ανά βράδυ προσδιορίστηκε από τον εσωτερικό μετρητή (time clock reading) του μηχανήματος, κατά τους μηνιαίους επανελέγχους παρακολούθησης των ασθενών.

#### 24ωρη περιπατητική ΗΚΓφική καταγραφή

Χρησιμοποιήθηκαν συσκευές συνεχούς ΗΚΓφικής καταγραφής, που προσαρμόστηκαν στους ασθενείς σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες και σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (ELA Medical, Paris, France). Ελήφθησαν δύο 24ωρες καταγραφές από κάθε ασθενή, η πρώτη πριν και η δεύτερη δύο μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με συσκευή συνεχούς χορήγησης θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης στους ανώτερους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας (n-CPAP). Η ανάλυση των δεδομένων των καταγραφών έγινε με τον αναλυτή ELATEC V3-03 (ELA Medical, Paris, France).

Η ανίχνευση και σήμανση κάθε ενός συμπλέγματος QRS γίνονταν αυτόματα από το πρόγραμμα του αναλυτή. Αυτή η διαδικασία ακολουθείτο ωστόσο και από λεπτομερή έλεγχο των σημάνσεων από τους ερευνητές, έτσι ώστε να περιορισθούν κατά το δυνατόν τα πιθανά τεχνικά λάθη. Τα συμπλέγματα QRS πριν ή μετά από κάθε έκτοπη κοιλιακή ή υπερκοιλιακή συστολή παραλείπονταν. Τα RR διαστήματα πάνω από 5 δευτερόλεπτα παραλείφθηκαν επίσης.

Χρησιμοποιήσαμε έξι διαφορετικούς δείκτες μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στο πεδίο του χρόνου: i) NN (σε ms), η μέση τιμή όλων των συζευκτικών διαστημάτων μεταξύ φυσιολογικών παλμών. Αυτός ο δείκτης είναι ο απλούστερος με την μικρότερη όμως προγνωστική αξία και εκφράζει την μέση καρδιακή συχνότητα (HR). ii) SDNN (σε ms) η σταθερή απόκλιση περί την μέση τιμή όλων των συζευκτικών διαστημάτων. Αποτελεί έναν δείκτη με αποδεδειγμένη προγνωστική αξία σε μετεμφραγματικούς ασθενείς.<sup>10,11</sup> iii) SD (σε ms), η μέση τιμή όλων των ανά 5-λεπτά σταθερών αποκλίσεων των NN. Ο δείκτης αυτός τείνει να απαλείψει την επίδραση της κικκάδιας μεταβολής στην καρδιακή συχνότητα. iv) pNN50 (σε %), η αναλογία των διαδοχικών RR διαστημάτων, που διαφέρουν μεταξύ τους κατά >50ms. Ο δείκτης αυτός αντιπροσωπεύει την αναπνευστική επίδραση στην καρδιακή συχνότητα, επομένως συνιστά έναν έμμεσο δείκτη του τόνου του παρασυμπα-

θητικού. ν) rMSSD (σε ms), η τετραγωνική ρίζα των μέσων τετραγώνων της διαφοράς ανάμεσα σε διαδοχικά RR διαστήματα. Και αυτός ο δείκτης χρησιμοποιείται ως εκτίμηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού.<sup>10</sup> Τέλος, vi) SDANN (σε ms), η ανά 5 λεπτά σταθερά απόκλιση των μέσων NN διαστημάτων. Ο δείκτης αυτός αντιπροσωπεύει αποκλίσεις από την μέση καρδιακή συχνότητα και ιδίως μεταβολές κατά την διάρκεια ενάργειας και ύπνου. Αυτοί οι δείκτες υπολογίσθηκαν για όλο το 24ωρο και επίσης για την διάρκεια της ημέρας (08:00-23:00) και τις νυκτερινές ώρες (23:00-08:00). Επίσης, αξιολογήθηκαν προσεκτικά οι μεταβολές πριν και μετά την θεραπεία με n-CPAP.

### Αποτελέσματα

Είκοσι έξι (18 άνδρες και 8 γυναίκες ηλικίας  $49,2 \pm 7,6$  ετών) από αρχικά 31 επιλεγμένους ασθενείς, που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου συμπεριλήφθησαν στην μελέτη. Πέντε ασθενείς από τους αρχικά επιλεγμένους αποκλείστηκαν, λόγω στεφανιαίας νόσου (n=2), χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (n=2) και συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου (n=1).

Τα βασικά κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μας παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Σε 21 από τους παραπάνω ασθενείς διαγνώσθηκε σοβαρή (81% του πληθυσμού μελέτης), ενώ σε 5 ασθενείς (19% του πληθυσμού μελέτης) μετρίου βαθμού OSAHS. Ο επιπολασμός του καπνίσματος σε όλους τους παραπάνω ασθενείς ήταν 31%.

Το κλάσμα εξωθήσεως (EF) η τελοσυστολική (LVESd) και τελοδιαστολική (LVEDd) διάμετρος της αριστεράς κοιλίας, όπως εκτιμήθηκε με τις υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες πριν και δύο μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με n-CPAP δεν διέφεραν σημαντικά (p=0,24, 0,83 and 0,09 αντίστοιχα). Επιπλέον, το σωματικό βάρος και ο επιπολασμός του καπνίσματος δεν μεταβλήθηκαν πριν και μετά την θεραπεία (p=0,41 and 0,95 αντίστοιχως).

Η ομάδα ελέγχου αποτελείται από 11 άνδρες και 8 γυναίκες (μέσης ηλικίας  $51,6 \pm 9,6$  ετών) Τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά δίδονται στον Πίνακα 1 σε σύγκριση με αυτά των ασθενών. Οι ομάδες ελέγχου δεν διέφερε από την ομάδα των ασθενών όσον αφορά την ηλικία και το φύλο, ενώ δεν διέφεραν επίσης και άλλες μεταβλητές όπως η αρτηριακή πίεση, η συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας και δείκτες όπως FEV1 και FVC. όμως τα άτομα της ομάδας ελέγχου είχαν σημαντικά χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος και -εξ' ορισμού- λιγότερα απνοϊκά ή υποπνοϊκά επεισόδια ανά ώρα κατά τον ύπνο σε σχέση με τους ασθενείς.

Οι 24ωροι δείκτες μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1 και τον Πίνακα 2, η θεραπεία με συσκευή συνεχούς χορήγησης θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης στους ανώτερους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας δεν μετέβαλε σημαντικά τους δείκτες μεταβλητότητας καρδιακής συχνότητας στην ομάδα των ασθενών κατά την διάρκεια του 24ώρου ή κατά την διάρκεια της ημέρας (p=ns).

**Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού τη μελέτης

	Ασθενείς	Ομ. ελέγχου	p value
Ηλικία	49,2±7,6	51,6±9,6	0,35
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	18/8	11/8	0,43
Συστολική ΑΠ (mmHg)	128±12	122±11	0,07
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	79±7	76±7	0,16
FEV <sub>1</sub> , (% προβλεπόμενο)	98±21	101±14	0,57
FVC, (% προβλεπόμενο)	97±18	100±11	0,53
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	36±5	23±4	<0,0001
AHI (ανά ώρα)	58±24	4±3	<0,0001
Μετρίου βαθμού άπνοια	5 (19%)		
Σοβαρού βαθμού άπνοια	21 (81%)		

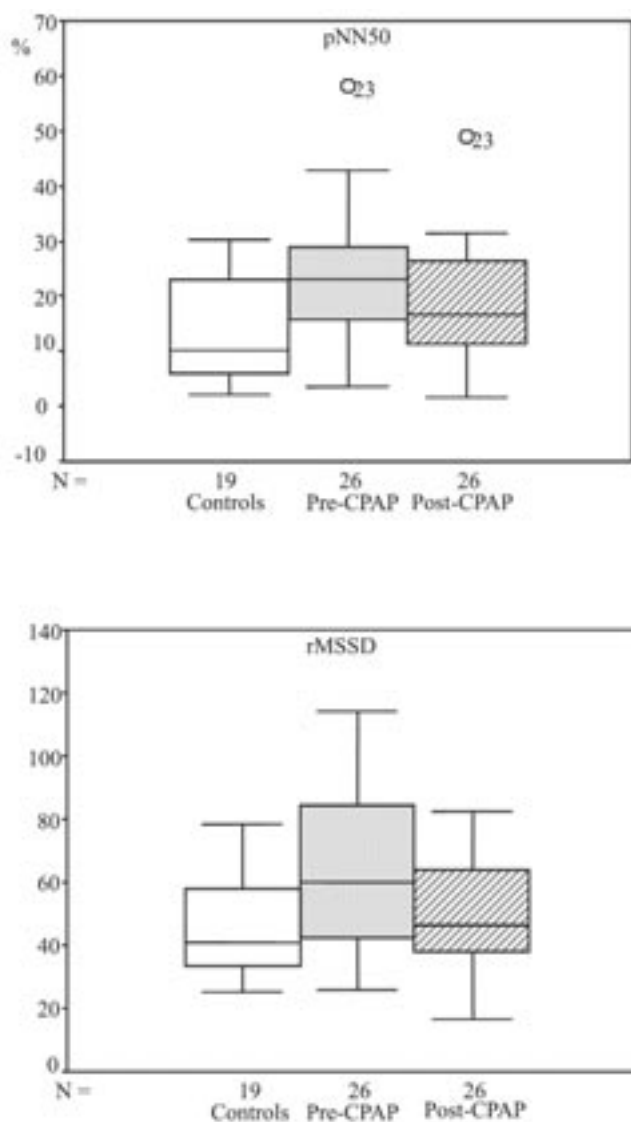
FEV<sub>1</sub>: Δυναμικός εκπνευστικός όγκος σε ένα δευτερόλεπτο

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση

FVC: Δυναμική ζωτική χωρητικότητα

BMI: Δείκτης μάζας σώματος

AHI: Δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας



**Εικόνα 1Α,Β:** Σχηματική παράσταση των pNN50 και rMSSD στους ασθενείς πριν και μετά την θεραπεία καθώς και στην ομάδα ελέγχου.

Ωστόσο η καταγραφή κατά την διάρκεια της νύκτας έδειξε στατιστικώς σημαντική μείωση των παραμέτρων pNN50 και rMSSD στην ομάδα των ασθενών, μετά από θεραπεία. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι τόσο η παράμετρος pNN50 όσο και η παράμετρος rMSSD ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των ασθενών πριν την θεραπεία με n-CPAP σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η κατάλληλη θεραπεία εξάλειψε αυτές τις διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς και άτομα της ομάδας ελέγχου.

## Συζήτηση

Στην μελέτη αυτή δείχθηκε ότι ασθενείς με σοβαρού ή μετρίου βαθμού σύνδρομο αποφρακτικού τύπου υπνικής άπνοιας-υπόπνοιας παρουσιάζουν αυξημένο τόνο του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά την διάρκεια της νύκτας, όπως αυτό φαίνεται από τις υψηλότερες τιμές των παραμέτρων pNN50 και rMSSD, σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Επιπλέον όμως, η μελέτη μας δείχνει ότι η κατάλληλη θεραπεία n-CPAP αποκαθιστά την φυσιολογική δραστηριότητα του αυτονόμου νευρικού συστήματος.

Παρά το ότι πολλές από τις προηγουμένως διενεργηθείσες μελέτες με αντικείμενο την λειτουργία του αυτονόμου νευρικού συστήματος στην υπνική άπνοια ανέφεραν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε σχέση με τα δικά μας ευρήματα, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες από τις παραπάνω μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετική μεταξύ τους και με εμάς μεθοδολογία και συμπεριέλαβαν ασθενείς που είχαν συνοδές παθήσεις και/ή ήταν υπό φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, σε ορισμένες μελέτες, οι προσδιορισμοί των δεικτών της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας γίνονταν ταυτόχρονα με άλλες εξετάσεις (πολυπαραμετρική μελέτη ύπνου, μετρήσεις δραστηριότητας συμπαθητικών νευρών των μυών), υπό συνθήκες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ισορροπία του αυτονόμου νευρικού συστήματος.

Οι Narkiewicz και συν<sup>12</sup> χρησιμοποίησαν φασματική ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας για την μη επεμβατική εκτίμηση των δεικτών του αυτονόμου συστήματος του νευρικού ελέγχου της καρδιάς. Οι παραπάνω ερευνητές έδειξαν ότι η υποομάδα των ασθενών με μέτρια προς σοβαρή αποφρακτική υπνική άπνοια (15 ασθενείς) είχαν αυξημένη μεταβλητότητα χαμηλών συχνοτήτων (LF) των RR διαστημάτων (που αντιπροσωπεύει κυρίως το συμπαθητικό σύστημα), ενώ η συνιστώσα των υψηλών συχνοτήτων (HF), (που αντανακλά τον παρασυμπαθητικό τόνο) ήταν μειωμένη. Ωστόσο οι ασθενείς αυτοί εκτιμώνταν κατά την διάρκεια της δραστηριότητας την ώρα που πραγματοποιούνταν και άλλες μετρήσεις για την εκτίμηση τα δραστηριότητας των συμπαθητικών νευρών των μυών.

Ο ίδιος ερευνητής προχώρησε και έδειξε ότι η παρατεταμένη θεραπεία με n-CPAP σε ασθενείς με OSAHS, χωρίς άλλα συνοδά νοσήματα, μειώνει τον τόνο του συμπαθητικού, όπως αυτό εκτιμάται από την μειωμένη δραστηριότητα της συμπαθητικής οδωσής των μυών.<sup>13</sup>

**Πίνακας 2.** Δείκτες μεταβλητότητας καρδιακής συχνότητας (ΜΚΣ) σε ασθενείς και σε άτομα της ομάδας ελέγχου πριν και μετά την εφαρμογή της θεραπείας με n-CPAP. Οι ορισμοί δίδονται αναλυτικά στο κείμενο

Δείκτες ΜΚΣ	Προ-n-CPAP		Μετά-n-CPAP		p	Ομ. ελέγχου	
	Μέση	sd	Μέση	sd		Μέση	sd
24 ωρη							
HR (bpm)	73.8	9.0	75.0	8.3	0.50	73.4	6.1
pNN50 (%)	10.9	8.9	10.0	7.4	0.40	10.9	8.0
rMSSD (ms)	45.2	20.0	41.0	15.6	0.13	42.0	18.1
SDNN (ms)	57.6	15.6	58.6	15.3	0.64	58.3	16.9
SDANN (ms)	111.7	31.7	112.3	30.8	0.92	108.3	36.6
SD (ms)	130.2	30.0	122.4	29.8	0.19	124.5	37.2
Κατά την ημέρα							
HR (bpm)	80.7	8.1	81.3	9.7	0.77	79.9	7.4
pNN50 (%)	5.3	7.3	6.5	7.4	0.42	7.6	5.4
rMSSD (ms)	32.0	17.6	35.8	19.6	0.09	38.4	16.0
SDNN (ms)	45.4	12.3	47.1	13.7	0.48	55.6	14.8
SDANN (ms)	79.2	22.6	82.1	18.2	0.52	76.4	20.3
SD (ms)	87.3	21.6	92.0	22.8	0.27	98.0	18.2
Κατά την νύκτα							
HR (bpm)	66.7	8.5	66.6	8.6	0.96	66.2	7.1
pNN50 (%)	19.5#	12.5	16.1	10.7	0.001	13.8#	9.7
rMSSD (ms)	54.7*	23.1	47.3	18.4	0.001	44.0*	15.9
SDNN (ms)	67.5	27.3	64.9	24.8	0.21	54.8	13.9
SDANN (ms)	65.8	23.0	67.0	20.9	0.53	65.9	19.3
SD (ms)	102.6	38.0	99.3	30.7	0.21	93.0	28.1

Η συνήθης φασματική ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, όπως ο λόγος της φασματικής ισχύος των χαμηλών προς τις υψηλές συχνότητες (ratio of low-frequency to high-frequency power [LHR]) και η ομαλοποιημένη φασματική ισχύς των υψηλών συχνοτήτων (normalized high-frequency power [NHFP]), μπορεί να αλλοιωθεί από το ακανόνιστο της αναπνοής κατά τον ύπνο. Με την χρήση ενός ήπια τροποποιημένου μοντέλου ανάλυσης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας οι Khoο και συν<sup>14</sup> πέτυχαν να ξεπεράσουν τον παραπάνω περιορισμό. Επιπρόσθετα υποστήριξαν ότι υπάρχει μειωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού σε ασθενείς με OSAHS, η οποία βελτιώνεται σημαντικά με την θεραπεία με n-CPAP. Σε μεταγενέστερη μελέτη<sup>15</sup>, οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν, ότι η αποκατάσταση της φυσιολογικής αυτόνομης καρδιακής λειτουργίας συσχετίζεται στενά με την μακροπρόθεσμη συμμόρφωση των ασθενών με την θεραπεία με n-CPAP. Ωστόσο θα πρέπει να αναφερθεί, ότι όλες οι μετρήσεις έγιναν ενόσω οι ασθενείς ήταν σε εγρή-

γορη και ότι 5 από τους 13 ασθενείς ήταν υπερτασικοί υπό αγωγή.

Ο Wiklund<sup>16</sup> βρήκε μία σημαντική μείωση στους δείκτες που αντιπροσωπεύουν την δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού, κάτι που καταδεικνύει μειωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού σε ασθενείς με αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια σε σχέση με άτομα της ομάδας ελέγχου. Δεν βρήκε συσχέτιση ανάμεσα στον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (AHI) και τους δείκτες ρύθμισης του παρασυμπαθητικού. Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι η μελέτη έγινε με εναργείς ασθενείς σε ύπια θέση, με ελεγχόμενη αναπνοή και σε ανακλινόμενο κρεβάτι με τη χρήση ανάλυσης της ΜΚΣ στο πεδίο των συχνοτήτων και δεν απέκλεισαν ασθενείς με παθήσεις άλλες εκτός από υπνική άπνοια. Είναι προφανές ότι ο πληθυσμός που εξετάστηκε και η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε δεν ήταν όμοια με τα αντίστοιχα δικά μας, επομένως τα αποτελέσματα δεν είναι συγκρίσιμα. Τα παραπάνω αποτελέσματα αντανakλούν περισσότερο την κατάσταση του αυτόνομου στις συγκεκριμένες συνθήκες στις οποίες έγινε ο έλεγχος.

Οι Gula και συν<sup>17</sup> εξέτασαν μία μικρή ομάδα ασθενών με υπνική άπνοια και συνοδούς παθήσεις υπό αγωγή με την χρήση ανάλυσης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στο πεδίο των συχνότητων. Οι παραπάνω κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει αυξημένος συμπαθητικός τόνος σε ασθενείς με μετρίου βαθμού υπνική άπνοια, φαινόμενο που αμβλύνεται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νόσο. Επιπλέον, τα δεδομένα της παραπάνω μελέτης δείχνουν ότι η εφαρμογή n-CPAP σε αυτούς τους ασθενείς με σοβαρού βαθμού πάθηση, μπορεί να αποκαταστήσει τις διαταραχές του αυτονόμου στο βαθμό, που παρατηρείται στους ασθενείς με μετρίου βαθμού πάθηση. Οι συγγραφείς αναγνώρισαν ωστόσο τους σημαντικούς περιορισμούς της μελέτης τους, κυρίως το μικρό δείγμα των ασθενών (8 με σοβαρού βαθμού και 5 με μετρίου βαθμού υπνική άπνοια, ενώ η θεραπεία με n-CPAP εφαρμόστηκε μόνο σε 5 ασθενείς) και άλλους παράγοντες που προκαλούν σύγχυση, όπως συνοδοί παθήσεις και φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, περιγράφουν σημαντική αύξηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας στο πεδίο των υψηλών συχνότητων (HF), κάτι που αντιπροσωπεύει αυξημένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού στους ασθενείς με σοβαρή μορφή της πάθησης, που ήταν εξ' άλλου οι περισσότεροι από τους ασθενείς τη μελέτης.

Σε μία ακόμα ενδιαφέρουσα μελέτη οι Roche και συν<sup>18</sup> υπέθεσαν ότι ανάλυση της MKΣ στο πεδίο του χρόνου θα μπορούσε να δώσει περισσότερες διαγνωστικές πληροφορίες πάνω στην δραστηριότητα του ANΣ και ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μία ακριβής και φθηνή εξέταση για την διάγνωση της υπνικής άπνοιας στο γενικό πληθυσμό. Σε συμφωνία και με τα δεδομένα μας, και οι παραπάνω ερευνητές έδειξαν ότι οι δείκτες SDNN και rMSSD κατά την διάρκεια της νύκτας, (και επομένως και η δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού) είναι υψηλότεροι σε ασθενείς με υπνική άπνοια απ' ότι στα υγιή άτομα. Μία πιθανή παθοφυσιολογική εξήγηση των παρατηρούμενων διαταραχών πιθανόν να βρίσκεται στην παρακάτω σχηματική προσέγγιση: απόφραξη ανώτερων αεραγωγών → ενεργοποίηση παρασυμπαθητικού → υποξία → αιφνίδια ενεργοποίηση του συμπαθητικού. Ωστόσο, κατά την διάρκεια της νύκτας, η εναλλασσόμενη, διαδοχική και ισχυρή παρασυμπαθητική και συμπαθητική ενεργοποίηση ενισχύει δραματικά την μεταβλητότητα των RR διαστημάτων. Αυτό το τελευταίο φαινόμενο όμως, δεν ανταποκρίνεται σε μεμονωμένη αύξηση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού όπως στα υγιή άτομα. Από την άλλη πλευρά όμως, η ημερήσια μεταβλητότητα

της καρδιακής συχνότητας είναι γνωστό ότι είναι μειωμένη στα άτομα με υπνική άπνοια, αντιπροσωπεύοντας την αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού. Είναι πολύ πιθανό, ότι διαφορές στις τιμές της MKΣ στο πεδίο του χρόνου ανάμεσα στην ημέρα και τη νύκτα προκαλούνται κυρίως από συνδυασμό των παραπάνω φαινομένων.

Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης δεν δείχνουν σημαντική μεταβολή στην δραστηριότητα του συμπαθητικού σε άτομα με υπνική άπνοια πριν ή μετά την θεραπεία με n-CPAP ή σε σύγκριση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Το ίδιο ισχύει και για την δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού κατά την διάρκεια της ημέρας. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα μεθοδολογικά θέματα στον σχεδιασμό της μελέτης μας, που θα πρέπει να σχολιασθούν. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στην μελέτη μας ελέγχθησαν προσεκτικά για τον αποκλεισμό συνοδών προβλημάτων, ιδιαίτερα αρτηριακής υπέρτασης, η οποία είναι γνωστό ότι επηρεάζει τον τόνο του αυτονόμου νευρικού συστήματος, μέσω αύξησης του τόνου του συμπαθητικού.

Οι αναλύσεις της MKΣ στο πεδίο των συχνότητων, μία μάλλον κοινή πρακτική στην βιβλιογραφία, χρησιμοποιείται στην εκτίμηση της ισορροπίας και δραστηριότητας του αυτονόμου νευρικού συστήματος κατά την διάρκεια βραχέων χρονικών περιόδων, κυρίως για χρονικές περιόδους 2-5 λεπτών. Οι υπολογισμοί για μακρότερες χρονικές περιόδους με την χρήση μέσων τιμών διαδοχικών πενταλέπτων περιόδων αμφισβητούνται από την άποψη της εγκυρότητας τους. Από την άλλη πλευρά ωστόσο, η ανάλυση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας με την χρήση δεικτών στο πεδίο του χρόνου φαίνεται περισσότερο αποτελεσματική στην λήψη πιο αξιόπιστων πληροφοριών και στην καλύτερη εκτίμηση της δραστηριότητας του αυτονόμου νευρικού συστήματος.<sup>19</sup> Για την υποστήριξη του παραπάνω, οι Salo και συν<sup>20</sup> έδειξαν στην μελέτη τους ότι οι μετρήσεις στο πεδίο του χρόνου παρουσιάζουν καλύτερη αναπαραγωγιμότητα από τις αναλύσεις στο πεδίο των συχνότητων σε υπερτασικούς ασθενείς με υπνική άπνοια. Επιπλέον οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αναπαραγωγιμότητα των μετρήσεων στο πεδίο των συχνότητων σχετίζεται στενά με τις συνθήκες κάτω από τις οποίες πραγματοποιούνται οι αναλύσεις.

Σύμφωνα με τα δικά μας κριτήρια εισαγωγής, οι ασθενείς μας είχαν μετρίου ή σοβαρού βαθμού υπνική άπνοια. Ωστόσο, μόνο 5 βρέθηκε να έχουν μετρίου βαθμού πάθηση, ενώ όλοι οι υπόλοιποι είχαν σοβαρή πάθηση, με αυξημένο δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας κατά τον ύπνο (Πίνακας 1). Οι επακόλουθες συ-

χνές και εργώδεις εισπνοές με κλειστή επιγλωττίδα σε τόσο προχωρημένη πάθηση, θα μπορούσαν εν μέρει να εξηγήσουν τον αυξημένο τόνο του παρασυμπαθητικού που παρατηρήσαμε. Εξάλλου, τα επεισόδια άπνοιας συνοδεύονται από υποξυγοναιμία, αύξηση του διοξειδίου του άνθρακα, βραδυκαρδία και πτώση της αρτηριακής πίεσης, τα οποία συνδυάζονται με αυξημένο τόνο του παρασυμπαθητικού που οδηγεί σε περιοδικές μεταβολές στην καρδιακή συχνότητα.<sup>21,22</sup> Αυτό που δείχθηκε στην μελέτη μας είναι ότι η θεραπεία με n-CPAP βελτιώνει τους δείκτες που αντανακλούν την λειτουργία του παρασυμπαθητικού σε τέτοιο βαθμό ώστε αυτοί τελικά δεν διαφέρουν από αυτούς των φυσιολογικών ατόμων ανάλογου φύλου και ηλικίας. Τα ευρήματά μας είναι συμπληρωματικά αυτών που έχουμε δημοσιεύσει σε προηγούμενη μελέτη<sup>5</sup> και εξηγούν τα σοβαρά βραδυαρρυθμικά επεισόδια, που συμβαίνουν την νύκτα, όσο και την εξάλειψή τους μετά από επιτυχή θεραπεία με n-CPAP.

### Περιορισμοί της μελέτης

Οι ασθενείς στην μελέτη μας διέφεραν σημαντικά στον δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τους υγιείς. Είναι όμως καλά γνωστό, ότι οι αλλαγές στην ΜΚΣ, που παρατηρούνται σε αυτά τα άτομα, αντανακλούν κυρίως μία αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού. Επομένως, είναι εξαιρετικά απίθανο οποιαδήποτε από τις διαφορές στην δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού, που παρατηρήθηκε στην μελέτη αυτή, να σχετίζεται στην διαφορά στο δείκτη μάζας σώματος μεταξύ ασθενών και ατόμων της ομάδας ελέγχου.

### Βιβλιογραφία

- 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; 328: 1230-1235.
- Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, et al: Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2: 1005-1008.
- Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-407.
- Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264.
- Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, et al: Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J* 2004; 25: 1070-1076.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
- Rechtschaffen A, Kales A. A manual standardized technology. Techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.
- EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15: 173-184.
- Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
- Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891-898.
- Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 927-934.
- Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071-1077.
- Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 100: 2332-2335.
- Khoo MC, Kim TS, Berry RB. Spectral indices of cardiac autonomic function in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 443-451.
- Khoo MC, Belozeroff V, Berry RB, Sassoos CS. Cardiac autonomic control in obstructive sleep apnea: effects of long-term n-CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 807-812.
- Wiklund U, Olofsson BO, Franklin K, Blom H, Bjerle P, Niklasson U. Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnoea: a study based on spectral analysis of heart rate variability. *Clin Physiol* 2000; 20: 234-241.
- Gula LJ, Krahn AD, Skanes A, et al: Heart rate variability in obstructive sleep apnea: a prospective study and frequency domain analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 144-149.
- Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, et al: Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation* 1999; 100: 1411-1415.
- Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127: 1376-1381.
- Salo TM, Voipio-Pulkki LM, Jalonen JO, Helenius H, Viikari JS, Kantola I. Reproducibility of abnormal heart rate variability indices: the case of hypertensive sleep apnoea syndrome. *Clin Physiol* 1999; 19: 258-268.
- Garrigue S, Bordier P, Jais P, et al: Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 404-412.
- Garrigue S, Bordier P, Barold SS, Clementy J. Sleep apnea: a new indication for cardiac pacing? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 204-211.