

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Η μελέτη της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών στο
Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών-Υποπνοιών στον
Ύπνο (ΣΑΑΥΥ)

ΓΙΑΝΝΑΔΑΚΗ Γ. ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Ηράκλειο, Ιούλιος 2020

Στον πατέρα μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

1. Ευχαριστώ τον επιβλέποντά μου, Ομότιμο Καθηγητή Σιαφάκα Νικόλαο, που πίστεψε σε μένα, και για την όλη στήριξη του από την αρχή έως το τέλος της διδακτορικής διατριβής.
2. Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Σοφία Σχίζα, ειδικά για το σχεδιασμό της μελέτης και για την διάθεση του Εργαστηρίου Ύπνου της Ιατρικής Σχολής. Επιπλέον, το προσωπικό του παραπάνω εργαστηρίου.
3. Την Καθηγήτρια Κλέα Κατσουγιάννη, για τη συμμετοχή της στην τριμελή επιτροπή του παρόντος διδακτορικού.
4. Το ΙΤΕ και ειδικά τον κ. Λαδόπουλο Βλάσσιο, ηλεκτρολόγο μηχανικό, για την όλη υποστήριξη κατά την κατασκευή του μηχανήματος των μικρών αεραγωγών στο ΙΤΕ.
5. Την Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική του ΠαΓΝΗ και ειδικά τον Καθηγητή κ.Τζανάκη, για την όλη του βοήθεια.
6. Τον συνάδελφο νευρολόγο Βαβουγιό Γιώργο για την ηθική του συμπαράσταση και για την βοήθειά του στην στατιστική ανάλυση.
7. Την στατιστικολόγο Μαργετάκη Κατερίνα για την άψογη και ολοκληρωμένη στατιστική ανάλυση.
8. Τον Καθηγητή Ζακυνθινό Σπύρο, τον Καθηγητή Κουλούρη Νικόλαο και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μπάστα Μαρία για την συμμετοχή τους στην επταμελή επιτροπή.
9. Τέλος, ευχαριστώ όλο το προσωπικό της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του ΠαΓΝΗ για τη συμπαράσταση στο τελευταίο δύσκολο εξάμηνο.

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ

- ✓ Ημερομηνία υποβολής αιτήσεως: 28/11/2012
- ✓ Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής : 10/12/2012
- ✓ Η τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή αποτελείτο από τους:
 - Ομότιμο Καθηγητή Ν. Σιαφάκα
 - Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Σ. Σχίζα
 - Καθηγήτρια Κ. Κατσουγιάννη

- ✓ Ημερομηνία κατάθεσης 1^{ης} προόδου: 9/01/2015
- ✓ Ημερομηνία κατάθεσης 2^{ης} προόδου: 18/07/2017
- ✓ Ημερομηνία κατάθεσης 3^{ης} προόδου: 27/04/2018
- ✓ Ημερομηνία κατάθεσης 4^{ης} προόδου: 23/05/2019

- ✓ Η επταμελής εξεταστική επιτροπή ορίσθηκε στις και αποτελείται από τους:
 - Σιαφάκας Ν., Ομοτ. Καθηγητής
 - Σχίζα Σ., Αναπλ. Καθηγήτρια
 - Κατσουγιάννη Κλ. Καθηγήτρια Ιατρικής Στατιστικής και Επιδημιολογίας, ΕΚΠΑ
 - Ζακυνθινός Σπ. Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας – Πνευμονολογίας ΕΚΠΑ
 - Κουλούρης Ν., Καθηγητής Πνευμονολογίας, ΕΚΠΑ
 - Τζανάκης Ν., Καθηγητής
 - Μπάστα Μ., Αναπλ. Καθηγητρια

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ	4
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	5
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	9
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΙ	17
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	20
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	22
1. Εισαγωγή	22
2. Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας-Υπόπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥΥ)	24
2.1. Ορισμός	24
2.2. Ιστορική Αναδρομή	26
2.3. Επιδημιολογία	28
3. Στοιχεία Ανατομίας Ανώτερου Αναπνευστικού	29
3.1. Ρινική κοιλότητα	29
3.2. Στοματική κοιλότητα	30
3.3. Φάρυγγας	31
4. Φυσιολογικός ύπνος και στάδια ύπνου	33
4.1. Γιατί κοιμόμαστε	33
4.2. Στάδια ύπνου	35
4.3. Κιρκάδιος ρυθμός	42
5. Παθοφυσιολογία-παθογένεια του ΣΑΑΥΥ	

	43
5.1. Ανώτεροι αεραγωγοί	43
5.1.1. Παράγοντες που προκαλούν σύμπτωση των φαρυγγικών τοιχωμάτων	44
5.1.2. Παράγοντες που προκαλούν διάταση των φαρυγγικών τοιχωμάτων	45
5.2. Έλεγχος της αναπνοής	47
5.3. Παθογένεια της κεντρικής άπνοιας	48
5.3.1. Περιοδική αναπνοή σε μεγάλο υψόμετρο	49
5.3.2. Ιδιοπαθής κεντρική άπνοια	49
5.3.3. Αναπνοή Cheyne-Stokes	49
5.3.4. Υπερκαπνία σε εγρήγορση	50
5.4. Παθογένεια του ΣΑΑΥΥ	50
6. Παράγοντες κινδύνου	52
7. Χαρακτηριστικά ασθενούς με ΣΑΑΥΥ	53
8. Συμπτωματολογία του ΣΑΑΥΥ	54
9. Συνέπειες του ΣΑΑΥΥ	56
10. Αντιμετώπιση του ΣΑΑΥΥ	61
11. Οι μικροί αεραγωγοί	64
11.1. Εισαγωγή	64
11.2. Νόσοι των μικρών αεραγωγών	67
11.2.1.Κάλνισμα και μικροί αεραγωγοί	69
11.2.2.Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και μικροί αεραγωγοί	70

11.2.3.Άσθμα και μικροί αεραγωγοί	73
11.3. Μέθοδοι για την αξιολόγηση της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών	75
11.3.1.Παθολογικές-κυτταρολογικές μεθόδους	76
11.3.2.Λειτουργικές μεθόδους	81
11.3.3.Απεικονιστικές μεθόδους	97
11.3.4.Συνδυαστικές μεθόδους	101
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	104
1. Εισαγωγή	104
2. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	106
3. Μεθοδολογία	107
3.1. Σκοπός	108
3.2. Διαδικασία πρωτοκόλλου	108
3.3. Δείγμα	110
A. Κριτήρια εισαγωγής	111
B. Κριτήρια αποκλεισμού	111
3.4. Αξιολόγηση των μικρών αεραγωγών	113
3.5. Στατιστική Ανάλυση	114
4. Αποτελέσματα	115
5. Συζήτηση	118
5.1. Γενικά	118
5.2. Επανεξέταση και κριτική της μεθόδου	122
5.3. Συμπεράσματα	

	124
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	126
ABSTRACT	128
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	130
ΞΕΝΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ	170

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Εκπαίδευση

Προπτυχιακό επίπεδο	
Οκτώβριος 2001-Οκτώβριος 2007	<ul style="list-style-type: none">• Ιατρική Σχολή Απιστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης• Στρατιωτική Αξιωματικών Σωμάτων (Σ.Σ.Α.Σ.)
Μεταπτυχιακό επίπεδο	
Οκτώβριος 2009- Οκτώβριος 2012	Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στη " Βιοστατιστική ", στην Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ σε συνεργασία με το Τμήμα Μαθηματικών, ΕΚΠΑ και το Τμήμα Μαθηματικών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Εκπόνηση Διπλωματικής Εργασίας με Θέμα: " Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον ύπνο ".
Δεκέμβριος 2012- σήμερα	Διδακτορική Διατριβή στο Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης, με Θέμα: " Η μελέτη της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών στο Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών-Υποπνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥΥ) ".
Σεπτέμβριος 2016- Σεπτέμβριος 2018	Μετεκπαίδευση στη Συνθετική Συμβουλευτική στο Ψυχολογικό Κέντρο Χανίων (συμπεριλαμβανομένου 40 ώρες: Γνωστικός Συμπεριφορισμός και οι Εφαρμογές του στη Συμβουλευτική) .
Φεβρουάριος 2017-	Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στην " Καρδιοπνευμονική

Ιούλιος 2019	<p>Αποκατάσταση και Αποκατάσταση Πασχόντων ΜΕΘ , στην Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ.</p> <p>Εκπόνηση Διπλωματικής Εργασίας με Θέμα: “Τα υπέρ και τα κατά της αναπνευστικής αποκατάστασης σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)”.</p>
--------------	---

Επαγγελματική εμπειρία

4 Φεβρουαρίου 2008- 10 Φεβρουαρίου 2009	<p>Ως Σημαιοφόρος (ΥΙ) ΠΝ, στα πλαίσια της Βασικής Πρακτικής Επιστημονικής Εκπαίδευσης Αξιωματικού Ιατρού, τοποθέτηση και εκπαίδευση, σε κυκλικό πρόγραμμα, στις βασικές Παθολογικές, Χειρουργικές και Εργαστήρια και εφημερίες στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Ναυτικού Νοσοκομείο Αθηνών.</p>
11 Φεβρουαρίου 2009- 30 Απριλίου 2010	<p>Αξιωματικός Επιστάσις Υγειονομικού, στη Φ/Γ Θεμιστοκλής, Ναύσταθμος Σαλαμίνας.</p>
10 Μαΐου 2010- 7 Δεκεμβρίου 2010	<p>Ειδικευόμενη Παθολογίας στο Ναυτικό Νοσοκομείο Χανίων.</p>
16 Δεκεμβρίου 2010- 27 Ιανουαρίου 2012	<p>Ειδικευόμενη Παθολογίας στο Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών.</p>
6 Φεβρουαρίου 2012- 6 Αυγούστου 2015	<p>Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας-Φυματολογίας στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, συμπεριλαμβάνου 6 μήνες με πλήρη καθήκοντα</p>

	και εφημερίες στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (3/06/2013-2/12/2013) και 6 μήνες ως επίτιμη συνεργάτιδα στο τμήμα Πνευμονολογίας στο Royal Brompton Hospital του Λονδίνου (1/10/2014-31/03/2015), όπου εκπαιδεύτηκα στην εργοσπιρομετρία.
21 Σεπτεμβρίου 2015- 22 Σεπτεμβρίου 2017	Επιμελήτρια Πνευμονολόγος στο Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών.
25 Σεπτεμβρίου 2017- 8 Φεβρουαρίου 2018	Ιδιώτης Πνευμονολόγος
9 Φεβρουαρίου 2018- 3 Σεπτεμβρίου 2018	Αγροτική Ιατρός στο ΚΥ Περάματος
25 Σεπτεμβρίου 2018- 2 Απριλίου 2019	Ανώτερος Κλινικός Συνεργάτης στην Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια και τον Απογαλακτισμό από τον Αναπνευστήρα στην Αναπνευστική Μονάδα Lane Fox, Νοσοκομείο St Thomas', Λονδίνο
31 Μαΐου 2019- 5 Οκτωβρίου 2019	Αγροτική Ιατρός στο ΚΥ Αγίας Βαρβάρας- πλοίο
10 Ιανουαρίου 2020- σήμερα	Εξειδικευόμενη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Βραβεία

1. **1^ο Βραβείο** Καλύτερης Εργασίας που ανακοινώθηκε στο 22ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 5-7 Δεκεμβρίου, 2013 με τίτλο:

“Intensive Versus Standard Follow up to improve Continuous Positive Airway Pressure Compliance”.

Μπουλουκάκη Ιζόλδη, Γιανναδάκη Αικατερίνη, Μερμίγκης Χαράλαμπος, Μιχελάκης Στυλιανός, Μαυρουδή Ελένη, Μονιάκη Βιολέτα, Σιαφάκας Νικόλαος, Σχίζα Σοφία. Εργαστήριο Ύπνου, Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ηρακλείου Κρήτης.

2. **3^ο Βραβείο** Καλύτερης Εργασίας που δημοσιεύτηκε σε διεθνές περιοδικό κατά την περίοδο 1^η Νοεμβρίου 2014 έως 31^η Οκτωβρίου 2015 και ανακοινώθηκε στο 24^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 26-29 Νοεμβρίου, 2015 με τίτλο: **“Intensive Versus Standard Follow up to improve Continuous Positive Airway Pressure Compliance”.**

Μπουλουκάκη Ιζόλδη, Γιανναδάκη Αικατερίνη, Μερμίγκης Χαράλαμπος, Μιχελάκης Στυλιανός, Μαυρουδή Ελένη, Μονιάκη Βιολέτα, Σιαφάκας Νικόλαος, Σχίζα Σοφία. Εργαστήριο Ύπνου, Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ηρακλείου Κρήτης.

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά

1. Izolde Bouloukaki, Katerina Giannadaki, Charalampos Mermigkis, Nikolaos Tzanakis, Eleni Mauroudi, Violeta Moniaki, Stylianos Michelakis, Nikolaos M. Siafakas and Sophia E. Schiza. **“Intensive versus standard follow up to improve continuous positive airway pressure compliance”.** ERJ. 2014; Nov;44(5):1262-74.
2. Bouloukaki I, Tzanakis N, Mermigkis C, Giannadaki K, Moniaki V, Mauroudi E, Michelakis S, Schiza SE. **Tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler to improve sleeping oxygen saturation and sleep quality in COPD.** Sleep Breath. 2016 May;20(2):605-12.
3. Bouloukaki I, Mermigkis C, Tzanakis N, Giannadaki K, Mauroudi E, Moniaki V, Kallergis EM, Schiza SE. **The role of compliance with PAP use on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: is longer use a key-factor?** J Hum Hypertens. 2016 Jul 28.
4. Maria Bolaki, Aikaterini Giannadaki, Anastasios Koutsopoulos, Dimitrios Georgopoulos, Christina Alexopoulou **Lentil aspiration pneumonia in a young patient.** Pneumon. April-June 2017: Vol 30, Issue 2.
5. Διπλωματική Εργασία με τίτλο: **“Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον ύπνο”** που εκπονήθηκε στην ακαδημαϊκή μονάδα **Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Διατμηματικό ΠΜΣ Βιοστατιστική, Κατεύθυνση Βιοστατιστική,** και κατατέθηκε ηλεκτρονικά στη **Βιβλιοθήκη και Κέντρο Πληροφόρησης, Βιβλιοθήκη Επιστημών Υγείας,** στις **15/01/2013,** με μοναδικό προδιοριστή /κωδικό συστήματος **1309806.**

6. Διπλωματική Εργασία με τίτλο: **"Τα υπέρ και τα κατά της Αναπνευστικής Αποκατάστασης σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)."** που εκπονήθηκε στην ακαδημαϊκή μονάδα **Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, ΠΜΣ Καρδιοπνευμονική Αποκατάσταση και Αποκατάσταση Πασχόντων ΜΕΘ, Κατεύθυνση Καρδιοπνευμονική Αποκατάσταση και Αποκατάσταση Πασχόντων ΜΕΘ** και κατατέθηκε ηλεκτρονικά στη **Βιβλιοθήκη και Κέντρο Πληροφόρησης, Βιβλιοθήκη Επιστημών Υγείας, στις 09/06/2019, με μοναδικό προσδιοριστή / κωδικό συστήματος 2875749.**
7. Giannadaki K, Schiza S, Vavougiou G, Ladopoulos V, Tzanakis N, Siafakas N. **Small airways' function in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome.** Pulmonology 2020: PULMOE-D-20-00085R2 (in press).

Συμμετοχή σε εθνικά συνέδρια με εργασίες

Ομιλίες σε συνέδρια

1. **"Φαινότυποι άσθματος".**
16ο Ιατρικό Συνέδριο του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών, Αθήνα, 17 Μαρτίου 2017.
2. **"Η μελέτη της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών στο Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών-Υποπνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥΥ)".**
6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ύπνου, Αθήνα, 12-13 Μαΐου 2017.

Ελεύθερες ανακοινώσεις

1. **"ΚΟΙΝΟ ΠΕΡΟΝΙΑΙΟ ΝΕΥΡΟ: ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΣΗΜΑΣΙΑ ΑΥΤΗΣ".**
Γαϊτανάκης Στυλιανός, Γιανναδάκη Αικατερίνη, Μανθάκη Λαμπρινή, Μπουλίου Μακρίνα, Αποστολίδης Στυλιανός, Τσικάρας Προκόπης.
Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής Α.Π.Θ.
9^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Αθήνα, 9-11 Μαΐου, 2003.
2. **"ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΟΥΡΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΟΡΙΜΑΝΣΗ ΤΗΣ ΟΥΡΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΤΗΣ ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗΣ ΣΧΛΗΣ ΑΞΙΩΜΑΤΙΚΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ (Σ.Σ.Α.Σ.)".**
Α. ΓΙΑΝΝΑΔΑΚΗ, Ι. ΚΑΝΑΒΑΡΟΥ, Μ. ΜΠΟΥΛΙΟΥ, Κ. ΡΑΠΤΗ, Γ. ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ, Κ. ΚΑΛΥΒΑΣ, Δ. ΡΑΔΟΠΟΥΛΟΣ.
Α' ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Α.Π.Θ.
11^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Αλεξανδρούπολη, 13-15 Μαΐου, 2005.

3. **“Η ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΩΝ ΣΦΙΓΚΤΗΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΙΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΟΥΡΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ. ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ 88 ΜΑΘΗΤΕΣ ΤΗΣ ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΞΙΩΜΑΤΙΚΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ (ΣΣΑΣ)”**.
Γ. Δημητριάδης, Κ. Γιανναδάκη, Ι. Καναβάρου, Μ. Μπουλίου, Κ. Ράπτη, Σ. Ξηράκης, Α. Ταχματζόπουλος, Δ. Ραδόπουλος.
Α΄ Ουρολογική Κλινική Α.Π.Θ.
Συνέδριο του Τμήματος Ουροδυναμικής, Νευροουρολογίας & Γυναικολογικής Ουρολογίας, Αθήνα, 29 Σεπτεμβρίου- 1 Οκτωβρίου, 2005.
4. **“ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗΣ ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗ”**.
Αικ.Γιανναδάκη, Ν.Κλάδος, Μ.Μπούλιου, Χ.Συμεωνίδης, Ε.Μπασλή, Ι.Τσινόπουλος, Σ.Δημητράκος.
Β΄ Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική Α.Π.Θ.- Γ.Π.Ν. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη.
12ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα, 5-7 Μαΐου, 2006.
5. **“ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗ”**.
Αικ.Γιανναδάκη, Ν.Κλάδος, Μ.Μπούλιου, Ε.Μπασλή, Χ.Συμεωνίδης, Ι.Τσινόπουλος, Σ.Δημητράκος.
Β΄ Οφθαλμολογική Κλινική Α.Π.Θ.- Γ.Π.Ν. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη.
12ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα, 5-7 Μαΐου, 2006.
6. **“ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΝΤΑΤΙΚΟΥ ΜΕ ΣΥΝΗΘΕΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΗ CPAP”**.
Ι. Μπουλουκάκη, Α. Γιανναδάκη, Χ. Μερμίγκης, Σ. Μιχελάκης, Ε. Μαυρουδή, Β. Μονιάκη, Ν. Σιαφάκας, Σ. Σχίζα.
Εργαστήριο Ύπνου, Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης.
5ο Πανελλήνιο Διεπιστημονικό Συνέδριο για την Έρευνα του Ύπνου, Αθήνα, 22-24 Νοεμβρίου, 2013.
7. **“INTENSIVE VERSUS STANDARD FOLLOW UP TO IMPROVE CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE COMPLIANCE”**.
Μπουλουκάκη Ιζόλδη, Γιανναδάκη Αικατερίνη, Μερμίγκης Χαράλαμπος, Μιχελάκης Στυλιανός, Μαυρουδή Ελένη, Μονιάκη Βιολέτα, Σιαφάκας Νικόλαος, Σχίζα Σοφία.
Εργαστήριο Ύπνου, Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ηρακλείου Κρήτης.
22ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 5-7 Δεκεμβρίου, 2013.

Αναρτημένες ανακοινώσεις

1. **“ΑΘΛΗΤΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ”**.
Γιανναδάκη Α., Δεληγιάννη Χ., Καναβάρου Ι., Κασάπη Μ., Μπουλίου Μ., Παπαδόπουλος Μ., Καράταγλη Δ.
Β΄ Ορθοπαιδική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Γ.Γεννηματάς».
3ο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη, 10-13 Απριλίου, 2005.

2. **“ΜΟΝΗΡΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΣ ΟΖΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ. Η διαγνωστική ισχύς της βρογχοσκόπησης με ακτινοσκοπικό έλεγχο”.**
Α.Γιανναδάκη, Φ.Ζογλοπίτης, Μ.Μακρίνα, Δ.Ιακωβίδης, Λ.Σακκάς, Θ. Κοντακιώτης.
Βρογχοσκοπικό τμήμα Α.Π.Θ.
12ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα, 5-7 Μαΐου, 2006.
3. **“HAEMOPTYSIS AND OVOID HOMOGENEOUS OPACITY ON CHEST X-RAY differential diagnosis”.**
I.R. Fothiadaki, E.Vasarmidi, A.G.Giannadaki, K.M.Antoniou, E.G. Tzortzaki, N.M. Siafakas.
19^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 7^ο Διεθνές FORUM Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Πάτρα, 19-21 Απριλίου, 2013.

Συμμετοχή σε διεθνή συνέδρια με εργασίες

Αναρτημένες ανακοινώσεις

1. I. Bouloukaki, K. Giannadaki, C. Mermigkis, E. Mauroudi, V. Moniaki, N. Siafakas, S. Schiza (Heraklion, Greece).
“Intense versus standard follow up to improve continuous positive airway pressure compliance. Poster Discussion : Twist in the tale: treating sleep disordered breathing - new technologies, new techniques”.
23rd ERS Annual Congress, Βαρκελώνη, 7-11 Σεπτεμβρίου, 2013, Eur Respir J 2013; 42: Suppl. 57, 739s.
2. Izolde Bouloukaki, Charalampos Mermigkis, Katerina Giannadaki, Eleni Mauroudi, Violeta Moniaki, Nikolaos M. Siafakas, Sophia E. Schiza.
“TIOTROPIUM RESPIMAT SOFT MIST INHALER VERSUS HANDIHALER TO IMPROVE SLEEPING OXYGEN SATURATION AND SLEEP QUALITY IN COPD”.
7th World Conference of the International Primary Care Respiratory Group (IPCRG), Αθήνα, 21-24 Μαΐου, 2014.
3. I. Bouloukaki, K. Giannadaki, C. Mermigkis, S. Michelakis, E. Mauroudi, V. Moniaki, N. Siafakas, S. Schiza (Heraklion, Greece).
“Tiotropium respimat versus HandiHaler to improve sleeping oxygen saturation and sleep quality in COPD. Poster Discussion: Evaluating sleep disordered breathing in children and adults”.
24th ERS Annual Congress, Μόναχο, 6-10 Σεπτεμβρίου, Τρίτη, 09 Σεπτεμβρίου 2014.
4. I. Bouloukaki, K. Giannadaki, C. Mermigkis, E. Mauroudi, N.M. Siafakas, S.E. Schiza.
“The role of compliance with positive airway pressure use on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea”.
22nd Congress of the ESRS, Ταλίν, 16-22 Σεπτεμβρίου, 2014.
5. A. Giannadaki, G. Vavougiou, V. Ladopoulos, I. Koutsaidis, S. Schiza, N. Siafakas.

“The study of small airways' function in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS)”.

27th ERS International Congress, Μιλάνο, 9-13 Σεπτεμβρίου, 2017.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΙ

ΣΑΑΥΥ: Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας-Υπόπνοιας στον Ύπνο

PCG: πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου

OCST: καταγραφής εκτός εργαστηρίου ύπνου

RERA: αναπνευστικές προσπάθειες που σχετίζονται με την αφύπνιση

AHI: απνοϊκός-υποπνοϊκός δείκτης

RDI (respiratory disturbance index): δείκτης αναπνευστικής δυσχέρειας

UARS (upper airway resistance syndrome): σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών

HEΓ, EEG: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

REM: ο ύπνος των ταχείων οφθαλμικών κινήσεων

NREM: ο ύπνος των μη ταχέων οφθαλμικών κινήσεων

SWS: ύπνος των βραδέων κυμάτων

NPS (nocturnal polyuria in sleep): νυκτερινή πολυουρία στον ύπνο

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure): Συνεχής Θετική Πίεση Αεραγωγών

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ΣΚΑ: Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια

HRCT (High-resolution computed tomography): Υπολογιστική Τομογραφία υψηλής ανάλυσης

EFL (expiratory flow limitation): περιορισμός της εκπνευστικής ροής

LVRS: χειρουργική μείωση όγκου του πνεύμονα

EBB: ενδοβρογχικές βιοψίες

TBB: διαβρογχικές βιοψίες

BALF: βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

MMP: matrix μεταλλοπρωτεάσες

TIMP: αναστολέας ιστού μεταλλοπρωτεασών

ECM: εξωκυττάριο matrix

FEF: βίαιη εκπνευστική ροή

FEF₂₅₋₇₅: βίαιη εκπνευστική ροή μεσοεκπνευστικής φάσης, μεταξύ 25% και 75% της FVC

FVC: βίαιη ζωτική χωρητικότητα

FVE₁: βίαιος εκπνεόμενος όγκος σε 1 δευτερόλεπτο

FVE₃: βίαιος εκπνεόμενος όγκος σε 3 δευτερόλεπτα

SVC: βραδεία εισπνευστική ζωτική χωρητικότητα

VC: ζωτική χωρητικότητα

RV: υπολειπόμενος όγκος

TLC: ολική ζωτική χωρητικότητα

EPP: σημείο ισότητας πίεσης

Rus: δυναμική συμπίεση

$\Delta \dot{V} \max_{50}$: η διαφορά των μέγιστων εκπνευστικών ρυθμών ροής στο 50% της ζωτικής χωρητικότητας, κατά την αναπνοή σε αέρα και σε μείγμα ηλίου-οξυγόνου

$\Delta \dot{V} \max_{25}$: η διαφορά των μέγιστων εκπνευστικών ρυθμών ροής στο 25% της ζωτικής χωρητικότητας, κατά την αναπνοή σε αέρα και σε μείγμα ηλίου-οξυγόνου

Viso \dot{V} : όγκος ίσων ροών, κατά την αναπνοή ηλίου-οξυγόνου και κατά την αναπνοή αέρα

NO: εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου

FeNO: μέτρηση του εκπνεόμενου κλάσματος του μονοξειδίου του αζώτου

CalvNO: συγκέντρωση κυψελιδικού NO

SBW: απόπλυση μιας αναπνοής αζώτου

CC: ικανότητα κλεισίματος

CV: όγκος κλεισίματος, ορίζεται ως CC - υπολειπόμενος όγκος

MBV: πολλαπλή έκπλυση αζώτου κατά την αναπνοή

Scond: δείκτης της ετερογένειας αγωγίμου εξαερισμού

Sacin: δείκτης της ετερογένειας ακτινωτού εξαερισμού

Rrs: μέτρηση της αναπνευστικής αντίστασης του πραγματικού τμήματος της σχέσης πίεσης-ροής

Xrs: μέτρηση της αναπνευστικής επαγωγικής αντίστασης (Xrs) του φανταστικού τμήματος της σχέσης πίεσης-ροής

PRM: Parametric Response Map

fSAD: λειτουργική νόσο των μικρών αεραγωγών

PFTs: δοκιμές πνευμονικής λειτουργίας

OCT: οπτική τομογραφία συνεκτικότητας

PET: τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

BMI (Body Mass Index): Δείκτης Μάζας Σώματος

HOΓ: ηλεκτροφθαλμογράφημα

HΜΓ: ηλεκτρομυογράφημα

ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα

ESS (Epworth Sleepiness Scale): κλίμακα υπνηλίας Epworth

FRC: Functional residual capacity

EELV (End-expiratory lung volume): τελο-εκπνευστικός πνευμονικός όγκος

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο ύπνος αποτελεί περίπου το 1/3 της ζωής ενός σύγχρονου ανθρώπου, μια πολύπλοκη και ενεργητική διαδικασία. Ο έλεγχος της αναπνοής κατά τον ύπνο, υπόκειται σε διαφορετική ρύθμιση σε σχέση με την εγρήγορση.

Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας-Υπόπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥΥ), αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή αναπνοής στον ύπνο. Με σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες που αναφέρουν τη μεγάλη επίπτωση του ΣΑΑΥΥ μέχρι 4% στο γενικό πληθυσμό και μέχρι 10% ή και περισσότερο σε πληθυσμιακές ομάδες μεγαλύτερες των 65 ετών [1,2].

Οι πλειονότητα των παθοφυσιολογικών μελετών στο ΣΑΑΥΥ, επικεντρώνονται στην ευενδετότητα των ανωτέρων αεραγωγών.

Ως μικρούς αεραγωγούς ονομάζουμε τα περιφερικά μεμβρανώδη βρογχιόλια, διαμέτρου μικρότερη των 2χιλ.. Αυτοί οι αεραγωγοί εντοπίζονται από περίπου την όγδοη γενεά των αναπνευστικών οδών έως τα αναπνευστικά βρογχιόλια και αντιπροσωπεύουν το 98,8% (περίπου 4500 ml) του συνολικού όγκου του πνεύμονα (σε σύγκριση με όγκο πνεύμονα των 50ml στους μεγάλους αεραγωγούς). Ωστόσο, αν και η αθροιστική περιοχή εγκάρσιας διατομής των αεραγωγών είναι πολύ μεγάλη, η συνολική αντίσταση των υγιών μικρών αεραγωγών είναι πολύ χαμηλή, λιγότερο από το 20% των ολικών αντιστάσεων των αεραγωγών, μία περιοχή δύσκολα προσβάσιμη λειτουργικά, κλινικά και θεραπευτικά [3].

Μπορεί να υποτεθεί ότι μερικές από τις πιο πρώιμες βλάβες σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ θα υπάρχουν στους μικρούς αεραγωγούς. Η λειτουργία των μικρών αεραγωγών στο ΣΑΑΥΥ αποτελεί αντικείμενο μελέτης της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Μετά από ανασκόπηση στην παγκόσμια βιβλιογραφία δεν υπάρχει σχετική εργασία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Εισαγωγή

Ο σύγχρονος άνθρωπος με μέσο όρο ζωής τα 75 έτη θα κοιμηθεί ένα χρονικό διάστημα 21900 ώρες ή 9125 ημέρες ή 25 χρόνια. Το 1/3 της ζωής του υπόκειται σε νόμους και κανόνες πέρα από το επίπεδο του συνειδητού, σε δρόμους ανεξήγητους και μυστηριώδεις. Τα όνειρα που εμφανίζονται κατά τον ύπνο γίνονται αντικείμενο δοξασιών και η ερμηνεία τους αποτελεί πεδίο τέχνης. Το πέπλο του μυστηρίου που περιβάλλει την διαδικασία του ύπνου συνεχίζεται μέχρι σήμερα καθώς τα επιστημονικά δεδομένα είναι ανεπαρκή να εξηγήσουν πλήρως και σε βάθος το φαινόμενο του ύπνου και όλες τις εκφάνσεις του. Μόλις τα τελευταία χρόνια, με την πρόοδο των Νευροεπιστημών, σταδιοποιήθηκε ο ύπνος ενώ άρχισε και η μελέτη παθήσεων με παθογενετικό μηχανισμό τις διαταραχές του.

Η αναπνοή και ο ύπνος αποτελούν βασικές λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος. Η διακοπή της αναπνοής έστω και για λίγα λεπτά επιφέρει διακοπή της ίδιας της ζωής. Η στέρηση του ύπνου δεν έχει τόσο άμεσο αντίκτυπο, αλλά γρήγορα επιφέρει μεταξύ άλλων, σωματική κόπωση και αλλαγές στην προσωπικότητα. Κατά την εγρήγορση οτιδήποτε μας κάνει να μην αναπνέουμε γίνεται άμεσα αντιληπτό και προκαλεί αίσθημα αγωνίας. Αντίθετα στον ύπνο, η σοβαρότητα της κατάστασης δε γίνεται αντιληπτή και η λύση του προβλήματος δίδεται με χρονική καθυστέρηση και με μηχανισμούς μη συνειδητούς. Ο ύπνος είναι μία πολύπλοκη, ενεργητική και σε πολλά

επίπεδα διαφορετική διαδικασία από την εγρήγορση. Ο έλεγχος της αναπνοής υπόκειται σε διαφορετική ρύθμιση κατά τον ύπνο.

Οι άπνοιες κατά τον ύπνο όταν αυτές πληρούν κάποια κριτήρια βαρύτητας είναι υπεύθυνες για επιδράσεις και επιπτώσεις στις περισσότερες λειτουργίες και συστήματα του ανθρώπινου σώματος. Η ποικιλομορφία των εκδηλώσεων οδήγησε στην οριοθέτηση ενός συνδρόμου κάτω από το γενικό όρο Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας-Υπόπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥΥ), ο ορισμός του οποίου βρίσκεται υπό συνεχή αναθεώρηση.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα τελευταία δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες που αναφέρουν τη μεγάλη επίπτωση του ΣΑΑΥΥ μέχρι 4% στο γενικό πληθυσμό, ενώ το ποσοστό αυτό μπορεί να φτάσει το 10% (ή και περισσότερο) σε πληθυσμιακές ομάδες μεγαλύτερες των 65ετών [1,2]. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς θα αναζητήσουν ιατρική βοήθεια με χρονική καθυστέρηση και μόνο όταν η συμπτωματολογία γίνει έκδηλη και η βαρύτητα του συνδρόμου αυξηθεί. Η χρονική καθυστέρηση οφείλεται σε ελλιπή ενημέρωση και απόδοση της συμπτωματολογίας σε προφανή αίτια όπως η κόπωση, το γήρας κ.α. Οι ημερήσιες επιπτώσεις του συνδρόμου είναι εύκολα αντιληπτές και μετρήσιμες, παρ' ότι δεν αντικατοπτρίζουν πάντα τη βαρύτητά του.

Ως μικρούς αεραγωγούς ονομάζουμε τα περιφερικά μεμβρανώδη βρογχιόλια, διαμέτρου μικρότερη των 2χιλ.. Αποτελούν λιγότερο από το 20% των ολικών αντιστάσεων των αεραγωγών, μία περιοχή δύσκολα προσβάσιμη λειτουργικά, κλινικά και θεραπευτικά [3].

Μπορεί να υποτεθεί ότι μερικές από τις πιο πρώιμες βλάβες σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ θα υπάρχουν στους μικρούς αεραγωγούς. Η λειτουργία των μικρών αεραγωγών στο ΣΑΑΥΥ αποτελεί αντικείμενο μελέτης της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Μετά από ανασκόπηση στην παγκόσμια βιβλιογραφία δεν υπάρχει σχετική εργασία.

2. Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας-Υπόπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥΥ)

2.1 Ορισμός

Όσον αναφορά η διάγνωση του ΣΑΑΥΥ βγαίνει, όταν ικανοποιούνται τα κριτήρια Α και Β ή Γ:

A. Η παρουσία ενός ή παραπάνω από τα ακόλουθα:

- i. Ημερήσια υπνηλία, ανάγκη για ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας, μη αναζωογονητικός ύπνος, ημερήσια κόπωση, αυπνία.
- ii. Αφυπνίσεις με αίσθημα πνιγμού και ανάγκη αέρα.
- iii. Ο σύντροφος στο κρεβάτι αναφέρει δυνατό ροχαλητό, διακοπές αναπνοής ή αμφότερα.
- iv. Ο ασθενής έχει διαγνωστεί με υπέρταση, διαταραχές διάθεσης, γνωστική δυσλειτουργία, στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Β. Τα ευρήματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου (PCG) ή καταγραφής εκτός εργαστηρίου ύπνου (OCST):

- i. 5 ή περισσότερα αναπνευστικά επεισόδια (άπνοιες, υπόπνοιες ή RERAs) ανά ώρα ύπνου στην PCG ή ανά ώρα καταγραφής στη OCST.

Ή

Γ. Τα ευρήματα της (PCG) ή της (OCST):

- i. 15 ή περισσότερα αναπνευστικά επεισόδια (άπνοιες, υπόπνοιες ή RERAs) ανά ώρα ύπνου στην PCG ή ανά ώρα καταγραφής στη OCST [4].

Ως άπνοια στους ενήλικες ορίζεται η διακοπή της ροής του αέρα για 10 ή περισσότερα δευτερόλεπτα και συνήθως, υποδηλώνει πλήρη απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών.

Ως υπόπνοια ορίζεται η ελάττωση της ροής του αέρα κατά 30%-50% (σε σχέση με την ροή αέρα της αμέσου προηγούμενης χρονικής περιόδου) για 10sec και η οποία συνδέεται με ελάττωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά 2%-4% ή και αφύπνιση.

Τέλος, ως αναπνευστικές προσπάθειες που σχετίζονται με την αφύπνιση (RERA) ονομάζονται τα παροδικά επεισόδια κατά τα οποία μειώνεται η εισπνευστική ροή αέρα ή αυξάνεται η αναπνευστική προσπάθεια, διαρκούν περισσότερο από 10 δευτερόλεπτα και οδηγούν σε αφύπνιση. Η μειωμένη αναπνοή δεν πληρεί τα κριτήρια είτε για την άπνοια ή υπόπνοια. Οι άπνοιες χαρακτηρίζονται ως αποφρακτικές, όταν υπάρχει συνεχής αναπνευστική προσπάθεια του ασθενούς κατά το διάστημα της διακοπή της

ροής του αέρα, ενώ ως κεντρικές σε απουσία οποιασδήποτε προσπάθειας από τους αναπνευστικούς μύες.

Ο συνολικός αριθμός των απνοϊκών και υποπνοϊκών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου, αποτελεί τον απνοϊκό-υποπνοϊκό δείκτη (AHI) ή αλλιώς το δείκτη αναπνευστικής δυσχέρειας (RDI-respiratory disturbance index) [5].

Το ΣΑΑΥΥ γενικά διακρίνεται σε 3 μορφές βαρύτητας, ανάλογα με τον AHI[5] :

- Ελαφριά μορφή με: $5 \leq \text{AHI} < 15$
- Μέτρια μορφή με: $15 \leq \text{AHI} < 30$
- Σοβαρή μορφή με: $\text{AHI} \geq 30$

2.2 Ιστορική αναδρομή

Το ΣΑΑΥΥ ταυτοποιήθηκε σχετικά πρόσφατα, το 1976 [6]. Η γνώση όμως των αναπνευστικών προβλημάτων κατά τη διάρκεια του ύπνου χρονολογείται από την αρχαιότητα. Το πρώτο αναφερόμενο στην ιστορία περιστατικό με σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο αποτελεί ο Διονύσιος, ο μονάρχης της Ηράκλειας, το 360π.Χ. [6]. Ο Διονύσιος περιγράφεται ως παχύσαρκος, με μεγάλη δύσπνοια, υπνηλία και άπνοιες κατά τη διάρκεια του ύπνου του. Οι γιατροί εκείνης της εποχής, για να τον αφυπνίζουν από τα απνοϊκά επεισόδια του κεντούσαν την κοιλιά και το θωρακικό τοίχωμα με μακριές βελόνες. Το 1836, ο Κάρολος Ντίκενς στην πρώτη του νουβέλα [7] “The posthumous papers of the pickwick club” περιγράφει τον Joe ένα μικρό παχύσαρκο

αγόρι, με οιδηματώδη κάτω άκρα, διαταραχές στη συγκέντρωση και τόσο έντονα υπναλέο, που μπορούσε να κοιμηθεί ακόμα και την ώρα του φαγητού του. Ο ύπνος του δε, συνοδευόταν από έντονο ροχαλητό. Το 1956, ο Burwell και οι συνεργάτες του [8], ανακαλύπτουν ένα σύνδρομο που συνδυάζει παχυσαρκία, έντονη ημερήσια υπνηλία, περιοδική αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου, αναπνευστική ανεπάρκεια και δεξιά πνευμονική καρδιά. Το σύνδρομο αυτό το ονομάζουν “σύνδρομο του Pickwick” από τον προαναφερθέντα ήρωα του Ντίκενς, Joe. Το 1974, ο όρος “Pickwickian syndrome” αντικαταστάθηκε από τους Rochester και Enson[9] από τον όρο “σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού”, ο οποίος επικρατεί μέχρι σήμερα και διαφοροποιεί το σύνδρομο αυτό από το σύνδρομο άπνοιας-ύπνου. Στο μεταξύ, ήδη από το 1965 [10,11] έχουν ξεκινήσει οι πολυπνογραφικές καταγραφές ασθενών που παρουσιάζουν αναπνευστικές διαταραχές κατά τη διάρκεια του ύπνου. Έτσι, το 1976 ο Guilleminault και οι συνεργάτες του [6] ανακαλύπτουν το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, το περιγράφουν ως παθολογική οντότητα και το διαχωρίζουν από το σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού. Στη δεκαετία του 1980 γίνεται μεγάλη ανάπτυξη των εργαστηρίων ύπνου με αποτέλεσμα να σημειωθεί πρόοδος και στην πολυύπνογραφική μελέτη [12,13]. Το 1981, ο Sullivan και οι συνεργάτες του [14] παρουσιάζουν ως μέθοδο θεραπείας του ΣΑΑΥΥ την εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης δια μέσου της ρινικής οδού και αντικαθιστούν την μέχρι τότε μοναδική αντιμετώπιση αυτή της τραχειοστομίας. Στα τέλη της δεκαετίας του 1980, αρχές '90, ο Gould και οι συνεργάτες του [15] μετά από πολυπνογραφικές καταγραφές ασθενών ανακοινώνουν την ύπαρξη του υποαπνοϊκού συνδρόμου: “ The sleep apnea/-hyporpea syndrome”. Έτσι, κατά τη

δεκαετία του 1980, περάσαμε από το σύνδρομο απνοιών στο “σύνδρομο των απνοιών-υποπνοιών” του ύπνου. Σήμερα, το σύνδρομο περιγράφεται πλέον ως Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. Στις αρχές της δεκαετίας του 1990 [16], ο Guilleminault ανακαλύπτει ένα νέο σύνδρομο της κατηγορίας των διαταραχών της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Πρόκειται για το “UARS: upper airway resistance syndrome”, δηλαδή σύνδρομο αυξημένων αντιστάσεων των ανώτερων αεραγωγών, το οποίο πρωτοδιαγνώστηκε αρχικά σε ασθενείς που ροχάλιζαν, αλλά διαπιστώθηκε μετέπειτα και σε ασθενείς που δεν ροχάλιζαν. Οι έρευνες στο χώρο της Ιατρικής του Ύπνου (Sleep Medicine) συνεχίζονται και ανακαλύπτονται συνεχώς νέα δεδομένα και βελτιώνονται και οι θεραπευτικές αγωγές αντιμετώπισης των απνοϊκών ασθενών. Παρόλα αυτά, πολλά ερωτήματα παραμένουν ακόμα άλυτα στο χώρο αυτό και χρήζουν περαιτέρω μελέτης και έρευνας.

2.3 Επιδημιολογία του ΣΑΑΥΥ

Σε πενταετή μελέτη ενός δείγματος ανδρών και γυναικών μέσης ηλικίας, ο Newman και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι 11,1% των ανδρών και 4,9% των γυναικών εμφάνισαν μέτρια προς βαριά αποφρακτική υπνική άπνοια (AHI>15) [17]. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι 3%-7% των ενηλίκων ανδρών και 2%-5% των ενηλίκων γυναικών στο γενικό πληθυσμό εμφανίζουν αποφρακτική υπνική άπνοια συνοδευόμενη με ημερήσια υπνηλία [18].

3. Στοιχεία Ανατομίας Ανώτερου Αναπνευστικού

Με βάση το γεγονός ότι το ΣΑΑΥΥ έχει ως παθογενετικό παράγοντα την απόφραξη των ανωτέρων αεραγωγών θεωρώ σκόπιμο να παραθέσω ορισμένα στοιχεία ανατομικής της περιοχής ως εργαλείο κατανόησης του φαινομένου της διακοπής/μείωσης της ροής του εισπνεόμενου αέρα κατά τον ύπνο [19].

Το ανώτερο αναπνευστικό αποτελείται από 3 κύρια ανατομικά μέρη:

- Τη ρινική κοιλότητα
- Τη στοματική κοιλότητα
- Το φάρυγγα

3.1.Ρινική κοιλότητα

Η ρινική κοιλότητα είναι μία ανοικτή κοιλότητα μπροστά και πίσω και με το ρινικό διάφραγμα στο μέσο της διαιρείται σε δύο συμμετρικά μισά, τις ρινικές θαλάμες. Το πρόσθιο τμήμα της ρινικής θαλάμης ή πρόδρομος περιβάλλεται από δερμάτινα και χόνδρινα ρινικά πτερύγια και μέσω του απιοειδούς στομίου επικοινωνεί με την κυρίως ρινική κοιλότητα που περιβάλλεται από οστέινα τοιχώματα και με τις χοάνες βρίσκεται σε ανοικτή επικοινωνία με τον ρινοφάρυγγα.

Κάθε ρινική θαλάμη έχει:

- Άνω τοίχωμα που σχηματίζεται από το ρινικό και μετωπιαίο οστόν, το σώμα του σφηνοειδούς και το τετρημένο πέταλο του ηθμοειδούς.

- Κάτω τοίχωμα που σχηματίζεται από την υπερώια απόφυση της άνω γνάθου και το οριζόντιο πέταλο του υπερώιου οστού.
- Έσω τοίχωμα ή ρινικό διάφραγμα που σχηματίζεται από το κάθετο πέταλο του ηθμοειδούς και την ύνιδα.
- Έξω τοίχωμα που αποτελείται από το δακρυϊκό, υπερώιο, σφηνοειδές, ηθμοειδές οστούν και από την κάτω ρινική κόγχη. Η άνω και μέση ρινική κόγχη είναι αποφύσεις του ηθμοειδούς οστού ενώ η κάτω ρινική κόγχη είναι ανεξάρτητο οστούν.

Ο ρινικός βλεννογόνος καλύπτεται από πολύστιβο κροσσωτό κυλινδρικό επιθήλιο και σε ορισμένες θέσεις είναι ιδιαίτερα παχυμένος, όπως στις ρινικές κόγχες, και τον διαπερνά εκτεταμένο φλεβικό πλέγμα με άφθονες λείες μυϊκές και ελαστικές ίνες που είναι δυνατό να εξοιδαίνονται εύκολα με την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων (μηχανικά, θερμικά, χημικά, ψυχικά). Η εισπνοή π.χ. θερμού αέρα προκαλεί αποίδηση των ρινικών κόγχων ενώ η εισπνοή ψυχρού αέρα προκαλεί εξοίδηση και αυξημένη έκκριση.

Το ρεύμα του εισπνεόμενου αέρα οδεύει μεταξύ μέσης και κάτω ρινικής κόγχης προς τις χοάνες και θερμαίνεται μέσω της άφθονης αιματώσεως των φλεβικών πλεγμάτων.

3.2. Στοματική κοιλότητα

Η στοματική κοιλότητα έχει μεταβλητό μέγεθος και αποτελείται από έξι τοιχώματα:

- Πρόσθιο και δύο πλάγια, που σχηματίζονται από τις φατνιακές αποφύσεις των γνάθων και των οδόντων.
- Κάτω και οπίσθιο, κυρίως από μύες και μαλακά μόρια.
- Επάνω τοίχωμα, που σχηματίζεται από τις υπερώιες αποφύσεις των δύο άνω γνάθων και τα οριζόντια πέταλα των υπερώιων οστών.

Στη στοματική κοιλότητα υπάρχει η γλώσσα που είναι μία ιδιαίτερα ευκίνητη μυϊκή μάζα της οποίας το κύριο σώμα εκφύεται από την κάτω γνάθο, συνδέεται με τους μυς του εδάφους του στόματος, με το υοειδές οστούν, το λάρυγγα, και τους φαρυγγικούς μύες.

3.3. Φάρυγγας

Φάρυγγας λέγεται ο μυϊκός σωλήνας που βρίσκεται μπροστά από την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, επενδύεται εσωτερικώς από βλεννογόνο και έρχεται σε σχέση προς τα άνω με τη βάση του κρανίου, μπροστά με τη μύτη, τη στοματική κοιλότητα και το λάρυγγα ενώ προς τα κάτω συνεχίζει στον οισοφάγο. Στον φάρυγγα διασταυρώνεται η αεροφόρα οδός με την οδό των τροφών. Στην φαρυγγική κοιλότητα εκβάλλουν οι ρινικές θαλάμες, η στοματική κοιλότητα και ο λάρυγγας και με αυτόν τον τρόπο ο φάρυγγας διαιρείται στο ρινοφάρυγγα, στοματοφάρυγγα και λαρυγγοφάρυγγα (ή υποφάρυγγα). Όριο μεταξύ του ρινοφάρυγγα και στοματοφάρυγγα είναι το κάτω χείλος του υπερώιου ιστίου, ενώ μεταξύ στοματοφάρυγγα και λαρυγγοφάρυγγα η άνω επιφάνεια της επιγλωττίδας.

Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του φαρυγγικού βλεννογόνου είναι ότι περιέχει σε όλη την έκτασή του άφθονο λεμφοεπιθηλιακό ιστό που ανήκει στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Κατά τόπους ο λεμφικός ιστός συγκεντρώνεται σε μεγαλύτερες μάζες και σχηματίζει τις αμυγδαλές (φαρυγγική, παρίσθμια, γλωσσική και σαλπινγική) που καταλαμβάνουν θέση ως δακτύλιος στην είσοδο του φάρυγγα και σχηματίζουν το λεμφικό δακτύλιο του Waldeyer.

Οι κυριότερες αμυγδαλές που παραμένουν κατά την ενηλικίωση είναι οι παρίσθμιες, που βρίσκονται στο βάθος της τριγωνικής φωλιάς που τη σχηματίζουν οι δύο υπερώιες πτυχές.

Στην φαρυγγική χώρα έχουμε 24 ζεύγη μυών που συνεισφέρουν στην αναπνευστική λειτουργία και μπορούμε να τα χωρίσουμε σε τρεις ομάδες:

I. Σε μύες που καθορίζουν την θέση του υοειδούς οστού με κύριο εκπρόσωπο το γενειοϋοειδή και το στερνοϋοειδή. Το υοειδές οστόν βρίσκεται μπροστά από τη σπονδυλική στήλη και επάνω από τον θυρεοειδή χόνδρο στη γωνία που σχηματίζει το έδαφος του στόματος με την πρόσθια επιφάνεια του τραχήλου. Έχει σχήμα πετάλου και αποτελείται από το σώμα, τα μείζονα και τα ελάσσονα κέρατα. Ο γενειοϋοειδής εκφύεται από τη γενειακή άκανθα της κάτω γνάθου και καταφύεται στην πρόσθια επιφάνεια του σώματος του υοειδούς. Κατασπά την κάτω γνάθο ή έλκει προς τα άνω το υοειδές. Νευρώνεται από το υπογλώσσιο νεύρο. Ο στερνοϋοειδής εκφύεται από την οπίσθια επιφάνεια της λαβής του στέρνου και καταφύεται στο κάτω χείλος του

σώματος του υοειδούς οστού. Κατασπά το υοειδές και νευρώνεται από την αγκύλη του υπογλωσσίου νεύρου.

II. Σε μύες που καθορίζουν την θέση και κίνηση της γλώσσας με κύριο εκπρόσωπο το γενειογλωσσικό.

III. Σε μύες της μαλακής υπερώας με κύριο εκπρόσωπο τον ανορθωτήρα και το διατατήρα της μαλακής υπερώας.

4. Φυσιολογικός ύπνος και στάδια ύπνου

4.1 Γιατι κοιμόμαστε;

Το ερώτημα αυτό απασχόλησε την ανθρωπότητα από την αρχαιότητα και συνδυάστηκε με την προσπάθεια να θεραπευτούν οι διαταραχές του ύπνου. Οι αιγύπτιοι πρώτοι το 1300 π.Χ. προσπάθησαν να θεραπεύσουν την αϋπνία ενώ αργότερα αναφορές για τον ύπνο και τις διαταραχές του βρίσκουμε στα έργα του Ιπποκράτη το 400 π.Χ. Εκεί διαπιστώνουμε το διαχωρισμό της ονειρικής από τη μη ονειρική φάση του ύπνου.

Πολύ αργότερα το 18^ο αιώνα οι επιστήμονες πίστευαν ότι ο ύπνος οφείλεται είτε σε αγγειακή εγκεφαλική συμφόρηση είτε σε μειωμένη εγκεφαλική ροή χωρίς να μπορούν να αποφασίσουν ποιο από τα δύο συμβαίνει. Αργότερα υποστηρίχθηκε η θεωρία του ανασταλτικού αντανεκλαστικού σύμφωνα με την οποία ο άνθρωπος κοιμάται όταν διακόπτεται η επικοινωνία με τα εγκεφαλικά νευρικά κύτταρα τα οποία μόλις είχαν ανακαλυφθεί. Το 1845 υποστηρίχθηκε ότι ο ύπνος εντάσσεται σε έναν ευρύτερο

βιολογικό κύκλο και εμφανίζει περιοδικότητα ανάλογη με αυτή που συναντούμε στη θερμοκρασία του ανθρώπινου σώματος. Οι πρώτες αναφορές για διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο έγιναν από τους Cheyne και Stokes και λίγο νωρίτερα από τον Hunter [20-22].

Κατά τον 19^ο αιώνα επικράτησε η άποψη ότι ο ύπνος επέρχεται μέσω συγκεκριμένης ουσίας που ονομάστηκε “υπνοτοξίνη” [23]. Η θεωρία αυτή προέκυψε μετά από παρατήρηση της έλευσης του ύπνου σε σκύλο όταν του έγινε έγχυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού από σκύλο που είχε στερηθεί τον ύπνο. Ο Ρανιον την ίδια εποχή υποστήριζε ότι ο ύπνος αποτελεί γενικότερη καταστολή της εγκεφαλικής λειτουργίας. Η άποψη αυτή μαζί με το ερώτημα αν ο ύπνος είναι ενεργητική ή παθητική διαδικασία διευκρινίστησαν με την εισαγωγή μιας νέας μεθόδου που ονομάστηκε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ).

Τον 20^ο αιώνα η έρευνα εστίασε την προσοχή της κυρίως στην εξερεύνηση του κέντρου του ύπνου. Ο Walter Rudolph Hess τιμήθηκε με το βραβείο Nobel το 1932 για την ανακάλυψη του, ότι το κέντρο του ύπνου βρίσκεται στην προ-οπτική περιοχή (μεταξύ των οφθαλμών) στον πρόσθιο υποθάλαμο.

Το 1946 οι Horace Magoun και Ruth Rhine απέδειξαν ότι ο κατώτερος δικτυωτός σχηματισμός στο στέλεχος είναι υπεύθυνος για την αναστολή της λειτουργίας των σκελετικών μυών κατά τον ύπνο.

Το 1972 ανακαλύφθηκαν από τους Robert Moore και F.K. Stephan οι υπερχιασματικοί πυρήνες στον πρόσθιο υποθάλαμο.

Αργότερα το 1994 ο I. Ederγ ανακάλυψε αλληλουχία γονιδίων που είναι υπεύθυνη για τη δράση του “βιολογικού ρολογιού”, που μεταξύ των άλλων ρυθμίζει την θερμοκρασία του σώματος, την ορμονική λειτουργία και τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης.

Σήμερα αναγνωρίζουμε συνολικά 84 διαταραχές ύπνου μεταξύ αυτών οι διαταραχές του κιρκάδιου ρυθμού (Jet lag, εργασία με βάρδιες κ.α.), υπνοβασία, REM διαταραχές, σύνδρομο Klein Levin κ.α.

4.2 Στάδια ύπνου

Μετά την ανακάλυψη των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (REM) το 1953, οι ερευνητές έμαθαν ότι υπάρχουν τρεις βασικές καταστάσεις της συνείδησης: η εγρήγορση, ο ύπνος των ταχείων οφθαλμικών κινήσεων (REM) και ο ύπνος των μη ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (NREM) [24].

Ο ύπνος REM είναι «μία ενεργή περίοδος ύπνου, η οποία χαρακτηρίζεται από έντονη δραστηριότητα του εγκεφάλου. Τα κύματα του εγκεφάλου είναι γρήγορα και αποσυγχρονισμένα, παρόμοια με αυτά στην κατάσταση της εγρήγορσης. Η αναπνοή γίνεται πιο γρήγορη, ακανόνιστη και ρηχή, τα μάτια κινούνται γρήγορα σε διάφορες κατευθύνσεις και οι μύες των άκρων προσωρινά παραλύουν. Η καρδιακή συχνότητα και η πίεση του αίματος αυξάνονται. Αυτό είναι και το στάδιο του ύπνου στο οποίο συμβαίνουν τα περισσότερα όνειρα» [25].

Ο ύπνος REM πιστεύεται ότι παίζει ρόλο στην παγίωση της μνήμης, τη σύνθεση και την οργάνωση της γνώσης, και τη ρύθμιση της διάθεσης [26]. Στερώντας κάποιον από τον ύπνο REM (ξυπνώντας το άτομο όταν αυτός ή αυτή μπαίνει σε REM, αλλά επιτρέποντας να συμβεί NREM) έχει ως αποτέλεσμα τόσο στο άτομο που κάνει όλο και πιο συχνές προσπάθειες για να μπει σε ύπνο REM και να ξοδεύει αυξανόμενο χρόνο στον ύπνο REM.

Ο NREM ύπνος χαρακτηρίζεται από μείωση της φυσιολογικής δραστηριότητας. Όπως βαθαίνει ο ύπνος, τα εγκεφαλικά κύματα ενός ατόμου επιβραδύνονται και αυξάνονται σε πλάτος, τόσο η αναπνοή και ο καρδιακός ρυθμός επιβραδύνονται και πέφτει η αρτηριακή πίεση.

Ο NREM ύπνος αποτελείται από τρία στάδια: [27]

- ✓ Στάδιο 1: είναι χρόνος υπνηλίας ή μετάβασης του ατόμου από το να είναι ξύπνιος στο να αποκοιμηθεί. Τα κύματα του εγκεφάλου και η δραστηριότητα των μυών αρχίζουν να επιβραδύνονται σε αυτό το στάδιο. Οι άνθρωποι στο στάδιο 1 του ύπνου μπορεί να εμφανίσουν ξαφνικά σπασμούς των μυών, που ακολουθούνται από αίσθηση πτώσης.
- ✓ Στάδιο 2: είναι μια περίοδος ελαφριού ύπνου κατά τη διάρκεια της οποίας, οι κινήσεις των ματιών σταματούν. Τα εγκεφαλικά κύματα γίνονται πιο αργά, με περιστασιακές εκρήξεις από ταχεία κύματα (που ονομάζονται άτρακτοι ύπνου) και αυθόρμητες περιόδους μυϊκού τόνου που αναμιγνύονται με περιόδους

χαλάρωσης των μυών. Ο καρδιακός ρυθμός επιβραδύνεται και η θερμοκρασία του σώματος μειώνεται.

- ✓ Στάδιο 3: ονομάζεται «ύπνος βραδέων κυμάτων» (SWS) και χαρακτηρίζεται από την παρουσία των βραδέων κυμάτων του εγκεφάλου που ονομάζονται «κύματα δέλτα», που διανθίζονται με μικρότερα, πιο γρήγορα κύματα. Η πίεση του αίματος πέφτει, η αναπνοή επιβραδύνεται, και η θερμοκρασία πέφτει ακόμη χαμηλότερα, με το σώμα να γίνεται ακίνητο. Ο ύπνος είναι βαθύτερος, χωρίς κίνηση των ματιών και με μειωμένη δραστηριότητα των μυών, αν και οι μύες διατηρούν την ικανότητα τους να λειτουργούν. Είναι πιο δύσκολο να ξυπνήσει κάποιος κατά τη διάρκεια του SWS, και οι άνθρωποι μπορεί να αισθάνονται μεθυσμένοι ή αποπροσανατολισμένοι για αρκετά λεπτά αφού ξυπνήσει από αυτό το στάδιο. Κατά τη διάρκεια του SWS, μερικά παιδιά βιώνουν ενούρηση, εφιάλτες ή υπνοβασία. Ο SWS φαίνεται να σχετίζεται με τη σωματική αποκατάσταση, ορισμένα είδη της μάθησης[28] και αλλαγές στο κεντρικό νευρικό σύστημα[29]. Το ποσό των SWS ένα άτομο παίρνει σχετίζεται άμεσα με τη συσσωρευμένη ανάγκη του ύπνου – όσο πιο πολύ ένα άτομο μένει ξύπνιο, τόσο πιο πολλά SWS αυτό παίρνει όταν κοιμηθεί.

Αν και ο ρόλος που παίζει καθένα από αυτά τα στάδια στη γενική υγεία, είναι αβέβαιος, η σωστή ισορροπία μεταξύ αυτών πιστεύεται ότι είναι σημαντική για τη λήψη ξεκούραστου, αναζωογονητικού ύπνου και για την προώθηση διαδικασιών, όπως η μάθηση, η μνήμη, η διάθεση και η ικανότητα συγκέντρωσης[25].

Υπάρχουν διακριτά και τυπικά ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) και φυσιολογικά πρότυπα για την ενεργή και χαλαρή εγρήγορση, για τον ύπνο REM, και για καθένα από τα στάδια του NREM (Βλέπε Εικόνα 1). Αν και τα στάδια του ύπνου εδώ ορίζονται ξεχωριστά, στην πραγματικότητα, σταδιακά συγχωνεύονται το ένα στο άλλο.

Figure 1. Human Sleep Stages

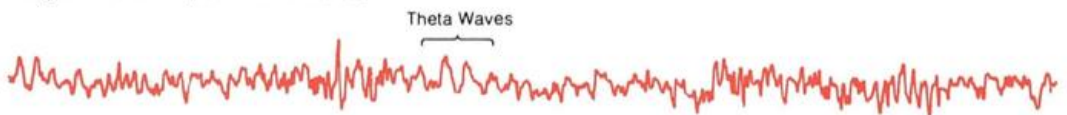
Awake – low voltage – random, fast



Drowsy – 8 to 12 cps – alpha waves



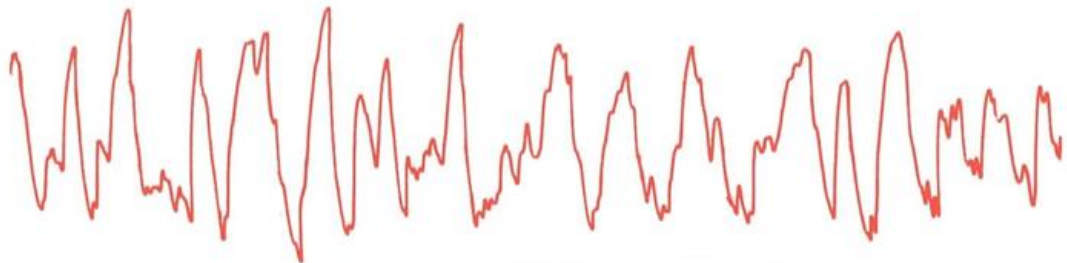
Stage 1 – 3 to 7 cps – theta waves



Stage 2 – 12 to 14 cps – sleep spindles and K complexes



Delta Sleep – ½ to 2 cps – delta waves >75 μV



REM Sleep – low voltage – random, fast with sawtooth waves



Εικόνα 1: Χαρακτηριστικά μοτίβα των σταδίων ύπνου ανθρώπινου ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος [30].

Στο εργαστήριο ύπνου, συνήθως καταγράφονται δύο ή τρία κανάλια ΗΕΓ, κυρίως για να διαπιστωθεί αν ο ασθενής είναι ξύπνιος και, αν όχι, σε ποιο στάδιο ύπνου είναι. Το ΗΕΓ καταγράφει τους τέσσερις τύπους εγκεφαλικών κυμάτων που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης και του ύπνου, τα οποία μετρούνται σε κύκλους ανά δευτερόλεπτο (cps) [31]:

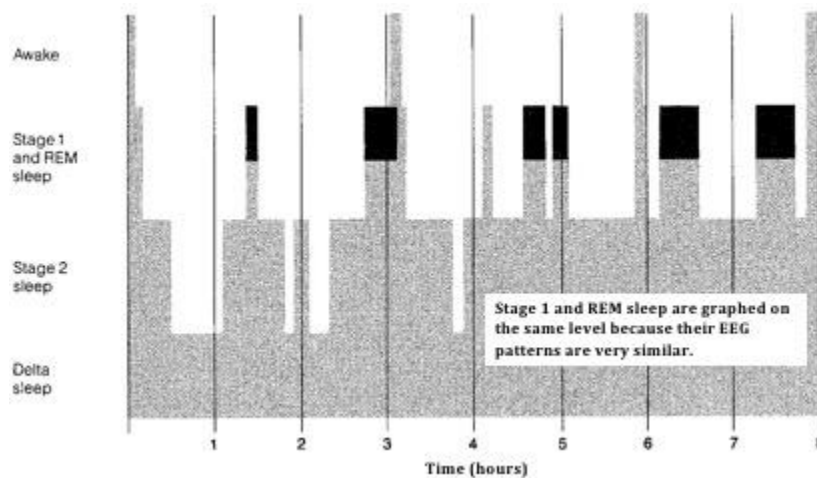
- Τα βήτα κύματα συμβαίνουν κατά την εγρήγορση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Έχουν την υψηλότερη συχνότητα και το χαμηλότερο εύρος, σε σύγκριση με άλλα κύματα. Αυτά τα κύματα επιπλέον έχουν πολλές διακυμάνσεις.
- Τα άλφα κύματα εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης και των περιόδων χαλάρωσης (π.χ., κατά τη διάρκεια διαλογισμού). Αυτά τα κύματα είναι πιο αργά, και έχουν λιγότερο εύρος και μεταβλητότητα από ό, τι τα κύματα βήτα.
- Τα θήτα κύματα εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των σταδίων 1 και 2 και είναι πιο αργά σε συχνότητα και μεγαλύτερα σε πλάτος από τα κύματα άλφα. Καθώς το άτομο κινείται από το στάδιο 1 στο στάδιο 2 του ύπνου, δραστηριότητα θήτα κυμάτων συνεχίζεται; κάθε λίγα λεπτά, άτρακτοι ύπνου (ξαφνική αύξηση στη συχνότητα των κυμάτων) και συμπλέγματα Κ (ξαφνική αύξηση στο πλάτος κύματος) εμφανίζονται.

- Τα δέλτα κύματα εμφανίζονται κατά τη διάρκεια σταδίου 3 του ύπνου και είναι τα πιο αργά κύματα με το υψηλότερο πλάτους. Ο δέλτα ύπνος είναι ο βαθύτερος ύπνος.

Ο φυσιολογικός ύπνος διαιρείται σε κύκλους 90 λεπτών ταχείας κίνησης των οφθαλμών (REM) και μη-ταχείας κίνησης οφθαλμών (NREM); αυτοί οι κύκλοι των 90 λεπτών επαναλαμβάνονται τρεις έως έξι φορές κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Ο χρόνος μεταξύ της έναρξης του ύπνου και το τέλος της πρώτης περιόδου REM ορίζει τον πρώτο κύκλο του ύπνου. Μετά από αυτό, οι κύκλοι του ύπνου (δηλαδή, δεύτερος έως έκτος κύκλος) ξεκινούν πάντα με τον ύπνο NREM και τελειώνουν στον ύπνο REM. (Βλέπε Εικόνα 2.)

Η πλειοψηφία του ύπνου βραδέων κυμάτων (SWS) εμφανίζεται στο πρώτο τρίτο της νύχτας, ενώ η πλειοψηφία του REM (και τα περισσότερα όνειρα) εμφανίζεται κατά το τελευταίο τρίτο της νύχτας.



Εικόνα 2. Τυπικό πρότυπο ύπνου ενός νεαρού ενήλικα [31].

Οι φυσιολογικοί ενήλικες κοιμούνται κατά μέσο όρο 7,5 ώρες τη νύχτα, αλλά αυτό ποικίλλει από περίπου 6 έως 9 ώρες ανά νύχτα; οι περισσότεροι ακραίες τιμές μεταξύ 4 και 10 ωρών έχουν αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις. Οι υγιείς κατά τη διάρκεια του ύπνου μπορούν να βιώσουν έως 10 σύντομες αφυπνίσεις (δηλαδή, της τάξης των δευτερολέπτων) ανά ώρα ύπνου. Αυτές οι αφυπνίσεις συχνά συνδέονται με τις κινήσεις του σώματος και συνήθως ξεχνιούνται - εκτός αν διαρκέσουν για λίγα λεπτά, ή αν και κάτι ασυνήθιστο, συμβούν κατά τη διάρκεια των αφυπνίσεων (ή συνδέονται με αυτές), όπως ένα συγκεκριμένος ήχος ή μυρωδιά.

4.2 Κιρκάδιος ρυθμός

Οι υπερχιασματικοί πυρήνες στον πρόσθιο υποθάλαμο ρυθμίζουν το βιολογικό μας ρολόι στις 25 ώρες [32]. Η έκθεση του ανθρώπινου σώματος στον ήλιο και άλλες πληροφορίες προσαρμόζουν το σώμα μας σε βιολογικό κύκλο 24 ωρών. Η αντιστοιχία είναι με αυτή μιας μπαταρίας που φορτίζει κατά την διάρκεια του ύπνου και δίνει θεωρητική αναμονή 25 ωρών και αποφορτίζεται κατά την διάρκεια της ημέρας δίνοντας πραγματικό χρόνο λειτουργίας 24 ώρες. Η μικρότερη δραστηριότητα του κιρκάδιου ρυθμού διαπιστώνεται νωρίς το πρωί και δίνει ευκαιρία στον εγκέφαλο να “ξεκουρασθεί” και να αναζωογονηθεί. Η αιχμή της δραστηριότητας τοποθετείται αργά το απόγευμα επιτρέποντας για μερικές ώρες ακόμα καλή εγκεφαλική λειτουργία μέχρι να έρθει ο ύπνος. Αυτός ο μηχανισμός εξηγεί τη σταθερότητα των λειτουργιών προσοχής και μνήμης καθ’ όλη τη διάρκεια της ημέρας.

Ανάλογοι κινκάρδιο ρυθμοί ισχύουν για τη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος και της έκκρισης μελατονίνης.

5. Παθοφυσιολογία-Παθογένεια του ΣΑΑΥΥ

Η πρώτη αναφορά για την διακοπτόμενη απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών ως κύριο παθογενετικό μηχανισμό του ΣΑΑΥΥ οφείλεται στον Gastout το 1966 [10]. Έκτοτε έχουν γίνει σημαντικά βήματα για την λεπτομερή εξακρίβωση του παθογενετικού μηχανισμού.

Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο χωρίζονται σε δύο κατηγορίες [33,34]:

- I. Μηχανισμοί που επηρεάζουν τους ανώτερους αεραγωγούς
- II. Μηχανισμοί που επηρεάζουν τον κεντρικό έλεγχο της αναπνοής

5.1 Ανώτεροι αεραγωγοί

Το τμήμα των ανώτερων αεραγωγών από το οπίσθιο τμήμα του ρινικού διαφράγματος μέχρι την επιγλωττίδα έχει ελάχιστη οστική ή μυϊκή στήριξη. Ανατομικές και λειτουργικές επιδράσεις τείνουν να προκαλέσουν σύμπτωση των τοιχωμάτων της ευαίσθητης αυτής περιοχής. Η διατήρηση ανοικτών των αεραγωγών στηρίζεται στην ισορροπία μεταξύ των δυνάμεων που προκαλούν σύμπτωση και εκείνων που προκαλούν διάταση των φαρυγγικών τοιχωμάτων [35].

5.1.1 Παράγοντες που προκαλούν σύμπτωση των φαρυγγικών τοιχωμάτων

α. Η αρνητική ενδοαυλική πίεση που δημιουργείται από τη σύσπαση του διαφράγματος και των αναπνευστικών μυών σε κάθε εισπνοή. Είναι γνωστό ότι η εφαρμογή αρνητικής πίεσης σε έναν ευένδοτο αγωγό-σωλήνα επιφέρει μείωση της διαμέτρου του. Η πίεση αυτή παραγόμενη από την αναπνευστική αντλία προκαλεί μείωση της διαμέτρου των ανώτερων αεραγωγών και ιδίως του φαρυγγικού στομίου. Η πίεση αυτή είναι μικρότερη από την κριτική πίεση σύγκλεισης των αεραγωγών (P_{crit}) ώστε να αδυνατεί από μόνη της να προκαλέσει σύμπτωση των φαρυγγικών τοιχωμάτων [36,37].

β. Η ανατομία των αεραγωγών. Σε φυσιολογικά άτομα (μη παχύσαρκα) όταν ανασταλεί πλήρως η μυϊκή δραστηριότητα οι αεραγωγοί παραμένουν ανοικτοί και απαιτείται πίεση $-5\text{cmH}_2\text{O}$ για να επέλθει σύμπτωση των φαρυγγικών τοιχωμάτων [38]. Επομένως στα φυσιολογικά άτομα η εξωαυλική ιστική πίεση που παράγεται από τα μαλακά μόρια, μυς, λιπώδη ιστό κ.ά. οφείλει να είναι αρνητική, μηδενική ή ελάχιστα θετική ώστε να μην υπερνικά την ελαστικότητα των φαρυγγικών τοιχωμάτων[39]. Η ποσότητα των ιστών που βρίσκονται στο οστικό διαμέρισμα που δημιουργείται μεταξύ της κάτω γνάθου και της σπονδυλικής στήλης είναι αρκούτσως μικρή ώστε να μην εφαρμόζει πίεση σύγκλεισης και η εξωαυλική πίεση είναι μεγαλύτερη από την ελαστικότητα των φαρυγγικών τοιχωμάτων. Όταν συμβεί πλήρης μυϊκή παράλυση οι αεραγωγοί συμπιέτουν και απαιτείται η εφαρμογή θετικής πίεσης για να ξαναοίξουν[38].

Η αύξηση της εξωαυλικής ιστικής πίεσης σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ οφείλεται σε[40]:

- I. Εναπόθεση λίπους (επιπλέον μαλακός ιστός) σε ένα φυσιολογικών διαστάσεων οστικό διαμέρισμα.
- II. Σε συνωστισμό φυσιολογικών φαρυγγικών δομών σε ένα μικρότερων διαστάσεων οστικό διαμέρισμα.

Άλλοι ανατομικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην σύμπτωση των φαρυγγικών τοιχωμάτων είναι[41,42]:

- I. Φυσιολογικές ενδοαυλικές δομές όπως η σταφυλή και οι αμυγδαλές που υπερτρέφονται και μειώνουν την ήδη μικρή φαρυγγική διάμετρο.
- II. Η αυξημένη αγγειακή ροή-αιμάτωση των φαρυγγικών τοιχωμάτων.
- III. Η θέση του ασθενούς (όρθια ή ύπτια). Στην ύπτια θέση η γλώσσα και η μαλακή υπερώα, λόγω βαρύτητας, κινούνται προς τα πίσω και αυξάνουν την θετική πίεση των ιστών.
- IV. Οι εκκρίσεις στον φαρυγγικό αυλό.
- V. Η “μικροδομή” των ιστών (ποσότητα κολλαγόνου....).

5.1.2 Παράγοντες που προκαλούν διάταση των φαρυγγικών τοιχωμάτων

α. Η ενεργοποίηση των μυών που διατείνουν τον φάρυγγα. Υπάρχουν αρκετοί μύες διάτασης των φαρυγγικών τοιχωμάτων που πρέπει να συγχρονιστούν και να συνδυαστούν για να υπερνικήσουν τις δυνάμεις σύγκλεισης. Μερικοί από τους μυς εμφανίζουν δραστηριότητα κυρίως κατά την εισπνοή (εισπνευστικό φασικό πρότυπο), ενώ άλλοι καθ'όλη την διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου (τονικό πρότυπο) [43]. Οι

καλύτερα εξετασθέντες μύες είναι ο γενειογλωσσικός και ο διατατήρας της μαλακής υπερώας.

Υπάρχουν 3 κύρια νευρικά ερεθίσματα που ελέγχουν τη λειτουργία των μυών αυτών.

- I. Η αρνητική ενδοαυλική πίεση ενεργοποιεί μηχανοϋποδοχείς τοποθετημένους στο λάρυγγα και προκαλεί κεντρομόλο νευρικό ερέθισμα μέσω του άνω λαρυγγικού και στη συνέχεια μέσω του υπογλωσσίου νεύρου που συσπά τον γενειογλωσσικό [44-46].
- II. Απαγωγά ερεθίσματα από το αναπνευστικό κέντρο επιδρούν σε νευρώνες στον νωτιαίο μυελό που στη συνέχεια δίνουν εντολή σύσπασης του γενειογλωσσικού. Αυτό συμβαίνει 50-100msec νωρίτερα από τη σύσπαση του διαφράγματος και την εφαρμογή αρνητικής ενδοαυλικής πίεσης [47].
- III. Σεροτονικοί και Νοραδρενεργικοί νευρώνες στον εγκέφαλο που είναι υπεύθυνοι για την εγρήγορση, προκαλούν μέσω του υπογλωσσίου νεύρου τονική δραστηριότητα σε μυες των ανώτερων αεραγωγών [48,49]. Η δράση αυτών των νευρώνων ελέγχεται από τους 5-HT_{2A} υποδοχείς [50].

Με την επέλευση του ύπνου τροποποιούνται τα νευρικά ερεθίσματα ως εξής:

- I. Η αρνητική ενδοαυλική πίεση μειώνεται στον REM ύπνο (και σε μικρότερο βαθμό στον NREM) [51,52].
- II. Το αναπνευστικό κέντρο επιδρά ασθενέστερα στους νευρώνες του νωτιαίου μυελού [48].

III. Η δράση των Σεροτονικών και Νοραδρενεργικών νευρώνων του εγκεφάλου διακόπτεται [53].

β. Οι αλλαγές των πνευμονικών όγκων. Η αύξηση των πνευμονικών όγκων στην εισπνοή προκαλεί έλξη στην τραχεία και στο λάρυγγα και επομένως εφαρμόζεται διαμήκης πίεση στα φαρυγγικά τοιχώματα [54,55]. Η πίεση αυτή στηρίζει τα τοιχώματα των αεραγωγών και μειώνει την τάση σύμπτωσης.

Αντίθετα σε χαμηλούς πνευμονικούς όγκους σε συνδυασμό με ύπτια θέση και μετάβαση από εγρήγορση σε ύπνο μειώνεται η στήριξη στα τοιχώματα των αεραγωγών [56].

5.2 Έλεγχος της αναπνοής

Ο έλεγχος του αναπνευστικού συστήματος αποτελεί ένα σύστημα παλίνδρομης ρύθμισης. Το αναπνευστικό κέντρο στο στέλεχος του εγκεφάλου ρυθμίζει σε στενά όρια τις τιμές του O₂ και του CO₂ στο αίμα και το επιτυγχάνει με το μικρότερο δυνατό έργο. Η σταθερότητα ενός τέτοιου συστήματος στηρίζεται στη γρήγορη πληροφόρηση μέσω των χημειούποδοχέων για το υπερκαπνικό ή το υποξυγοναιμικό ερέθισμα. Η γρήγορη απάντηση στην υπερκαπνία προσφέρει σταθερότητα στον έλεγχο της αναπνοής. Με την έλευση του ύπνου, η τιμή εξισορρόπησης του CO₂ αυξάνεται ελαφρά και υπολειπουργούν οι μηχανισμοί ελέγχου της αναπνοής [57,58]. Επομένως, μειώνεται σε όλα τα στάδια του ύπνου η ικανότητα του αναπνευστικού κέντρου να

ανταποκρίνεται σε καταστάσεις αυξημένων αντιστάσεων-αυξημένου έργου της αναπνοής καθώς επίσης ελαττώνεται και η ευαισθησία των χημειούποδοχέων κυρίως σε REM ύπνο [59].

Υπάρχουν όμως και συγκεκριμένες καταστάσεις όπου μικρές μεταβολές του αερισμού προκαλούν μεγάλες διακυμάνσεις της τιμής του CO₂. Αυτές είναι η μικρή λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC), ο μικρός νεκρός χώρος, ο χαμηλός μεταβολικός ρυθμός, το χαμηλό κλάσμα εξώθησης, και η υψηλή PCO₂. Με βάση τα παραπάνω η αστάθεια του συστήματος ελέγχου της αναπνοής μπορεί να προκληθεί στις εξής περιπτώσεις:

- I. Σε φασική καθυστέρηση των ερεθισμάτων από τους πνεύμονες στους αισθητήρες του συστήματος ήτοι οι χημειούποδοχείς CO₂ στα καρωτιδικά σωματίδια και στο στέλεχος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η καρδιακή ανεπάρκεια όπου λόγω παράτασης του χρόνου κυκλοφορίας του αίματος, οι πληροφορίες για το αρτηριακό CO₂ καθυστερούν να φτάσουν στους χημειούποδοχείς.
- II. Σε αναντιστοιχία μεταξύ της απάντησης του κέντρου ελέγχου της αναπνοής και του βαθμού της αναπνευστικής διαταραχής.

5.3 Παθογένεια κεντρικής άπνοιας

Υπάρχουν διάφορες μορφές κεντρικών άπνοιών.

5.3.1 Περιοδική αναπνοή σε μεγάλο υψόμετρο

Εμφανίζεται στα περισσότερα άτομα που ανεβαίνουν απότομα σε μεγάλο υψόμετρο. Η υποξία του περιβάλλοντος λόγω χαμηλής βαρομετρικής πίεσης διεγείρει το παλίνδρομο σύστημα ελέγχου της αναπνοής με επακόλουθο τον υπεραερισμό [60]. Ο υπεραερισμός με τη σειρά του προκαλεί υποκαπνία και απάντηση στην υποκαπνία είναι η άπνοια. Επομένως, ο αερισμός κυμαίνεται μεταξύ υπέρπνοιας και άπνοιας.

5.3.2 Ιδιοπαθής κεντρική άπνοια

Είναι σπάνια διαταραχή και οφείλεται σε αυξημένη αναπνευστική απάντηση στην υπερκαπνία. Το PCO₂ μεταβάλλει τον αερισμό στον ύπνο (και στο επίπεδο της θάλασσας) με τον ίδιο τρόπο που επιδρά στην εγρήγορση και σε μεγάλο υψόμετρο [61,62]. Στους ασθενείς παρατηρείται μικρότερη τιμή PCO₂ στην εγρήγορση. Οι κεντρικές άπνοιες συμβαίνουν σε NREM ύπνο εφόσον στην προηγούμενη φάση του REM έχει ελαττωθεί η ευαισθησία των χημειοϋποδοχέων. Ο υπεραερισμός στον REM ύπνο, θα οδηγήσει σε άπνοια με την είσοδο του NREM με τον ίδιο τρόπο που οδηγεί σε άπνοια ο υπεραερισμός σε μεγάλο υψόμετρο.

5.3.3 Αναπνοή Cheyne-Stokes

Αυτού του τύπου η αναπνοή παρατηρείται κυρίως σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω παράτασης του χρόνου κυκλοφορίας του αίματος και αυξημένης χημειοευαισθησίας στην υπερκαπνία [63,64]. Δημιουργείται ένα crescendo-decrescendo πρότυπο αναπνοής με κυκλική εναλλαγή σε χρονικό διάστημα ενός

λεπτού. Παρατηρείται κυρίως σε NREM ύπνου και δεν εμφανίζεται σε όλους τους ασθενείς ακόμα και αν πάσχουν από σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια [65].

5.3.4 Υπερκαπνία σε εγρήγορση

Ασθενείς με παχυσαρκία, σύνδρομο παχυσαρκίας υποαερισμού, νευρομυϊκές παθήσεις κ.ά., εμφανίζουν συχνά κατά τον ύπνο, εκτός από περιφερικές και κεντρικές άπνοιες [66,67].

5.4 Παθογένεια του ΣΑΑΥΥ

Η σύμπτωση των φαρυγγικών τοιχωμάτων είναι πολυπαραγοντική και εξαρτάται:

α. Από την ανατομία του φάρυγγα. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ανατομικά στενό φαρυγγικό στόμιο είτε λόγω πληθώρας ιστών και μαλακών μορίων που περιβάλλουν τον αεραγωγό είτε λόγω μικρού οστικού διαμερίσματος [68-70]. Στην εγρήγορση η αεροφόρος οδός διατηρείται ανοικτή κυρίως από την αντανακλαστική δραστηριότητα των μυών που διατείνουν τον φάρυγγα εξουδετερώνοντας την θετική εξωαυλική ιστική πίεση. Στον ύπνο όμως εξασθενεί η δράση των σεροτονικών και νοραδρενεργικών νευρώνων του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνοι για την νευρομυϊκή δραστηριότητα των μυών αυτών. Επίσης στη φάση REM η μυϊκή δραστηριότητα είναι η μικρότερη δυνατή. Η απουσία μυϊκής δραστηριότητας συνδυαζόμενη με διαταραγμένη ανατομία φάρυγγα επιφέρει υπόπνοια-άπνοια με επακόλουθο την υποξία και την υπερκαπνία. Η λύση

έρχεται με την μετάπτωση από τα στάδια του ύπνου σε επίπεδο υποφλοιώδους αφύπνισης όπου οι εγκεφαλικοί νευρώνες θα αναλάβουν και πάλι δράση [71,72].

β. Από τη δράση των μυών που διατείνουν τον φάρυγγα. Η δραστηριότητα των μυών αυξάνεται με τη μετάπτωση σε επίπεδο υποφλοιώδους αφύπνισης αλλά και από:

- I. Μηχανικά ερεθίσματα που δημιουργούνται από την επίδραση της αυξανόμενης αρνητικής ενδοαυλικής πίεσης στο φαρυγγικό τοίχωμα κατά τη διάρκεια της άπνοιας [73,74].
- II. Αναπνευστικά ερεθίσματα, και συνήθως ως απάντηση στο υπερκαπνικό ερέθισμα [74].

Μεταξύ των ασθενών υπάρχει μεγάλη διακύμανση, από την εμφάνιση ήπιων διαταραχών ύπνου μέχρι την ολοκληρωμένη συμπτωματολογία του ΣΑΑΥΥ. Αυτό οφείλεται στη διαφορετική ανατομία του φάρυγγα και στη διαφορετική απάντηση των φαρυγγικών μυών στο ίδιο το ερέθισμα.

γ. Από τη σταθερότητα του ελέγχου της αναπνοής.

- I. Η δράση των μυών των ανώτερων αεραγωγών επηρεάζεται από την δραστηριότητα του αναπνευστικού συστήματος και την σταθερότητα της αναπνευστικής ώσης. Σε μηδενική αναπνευστική ώση έχουμε σύμπτωση των αεραγωγών και κεντρική άπνοια [75].
- II. Η υποξική περιοδική αναπνοή οδηγεί σε άπνοια-υπόπνοια σε ασθενείς που σε νορμοξικές συνθήκες είχε διαπιστωθεί μόνο ροχαλητό [76,77].

δ. Από βλάβη των φαρυγγικών μυών-νεύρων.

- I. Φλεγμονή ή/και τραύμα των ανώτερων αεραγωγών λόγω ροχαλητού και δονήσεων [78-81].
- II. Εκφυλιστικές παθήσεις των νεύρων που νευρώνουν τους διατακτικούς φαρυγγικούς μύες. Η απονεύρωση των μυών της μαλακής υπερώας και η φλεγμονή της βλεννογονικής και μυϊκής στιβάδας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το ΣΑΑΥΥ είναι νόσος των ανθρώπων που ροχαλίζουν [82].
- III. Απ' ευθείας βλάβη στους ίδιους τους μυς.

6. Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στην εμφάνιση ΣΑΑΥΥ έχουν μελετηθεί ενδελεχώς από διάφορους ερευνητές και συνοψίζονται σε άρθρο των Young και συνεργατών το 2004 [83]. Η επίπτωση είναι μεγαλύτερη σε:

- Παιδιά με υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων.
- Παχύσαρκους ηλικιωμένους και μεσήλικες. Η παχυσαρκία στους μεσήλικες έχει σημαντική συσχέτιση με ΣΑΑΥΥ ακόμα και σε μικρή αύξηση του βάρους [84].
- Διάφορες ανωμαλίες του προσωπικού κρανίου όπως στα σύνδρομα Treacher-Collins και Pierre-Robin.
- Οπισθογναθία της κάτω γνάθου.
- Σκολίωση του ρινικού διαφράγματος και αλλεργική ρινίτιδα.

- Ενδοκρινικές ανωμαλίες, όπως ο υποθυρεοειδισμός και η ακρομεγαλία.
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.
- Εμμηνόπαυση. Οι προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες προστατεύονται από την εμφάνιση ΣΑΑΥΥ ακόμα και αν υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Στις μεταεμμηνόπαυσιακές γυναίκες ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΑΑΥΥ τετραπλασιάζεται.
- Σύνδρομο Down.
- Οικογενή διαταραχή. Άτομα με συγγένεια 1^{ου} βαθμού με ασθενή με ΣΑΑΥΥ έχουν 1,5 με 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΑΑΥΥ, παρατήρηση που ισχύει ακόμα και όταν ο δείκτης μάζας σώματος (ενδεικτικός της παχυσαρκίας) θεωρηθεί ως ανεξάρτητη μεταβλητή στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των μελετών.
- Εμφάνιση APOε4 allele σε ασθενείς με ηλικία < 65 έτη [85].

7. Χαρακτηριστικά ασθενούς με ΣΑΑΥΥ

Αν και ο τυπικός ασθενής με σύνδρομο ΣΑΑΥΥ είναι συνήθως ένας παχύσαρκος άντρας ηλικίας 30 με 60 ετών με έντονο ροχαλητό, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η αποφρακτική υπνική άπνοια μπορεί να εμφανίζεται τόσο σε γυναίκες όσο και σε μη παχύσαρκους ασθενείς [17,86]. Οι λόγοι για την πρωταρχική μη αξιολόγηση του ποσοστού του ΣΑΑΥΥ ανάμεσα στις γυναίκες δεν είναι σαφείς. Αρκετές γυναίκες με διαταραχές αναπνοής στον ύπνο δεν είναι παχύσαρκες και επειδή το προφίλ τους δεν

ταιριάζει με αυτό του κλασικού ασθενούς με ΣΑΑΥΥ, πολλές φορές η διάγνωση του συνδρόμου καθυστερεί [87]. Αρκετές γυναίκες με ΣΑΑΥΥ παρουσιάζουν κρανιοπροσωπικές ανατομικές ανωμαλίες και μικρή περίμετρο λαιμού [88]. Η δυσμηνόρροια και η αμηνόρροια είναι επίσης συνήθη συμπτώματα στις γυναίκες αυτές (43% των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών) και μπορούν να ανταποκριθούν στη θεραπεία με CPAP [88]. Κάποια χαρακτηριστικά του ασθενούς συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για υπνική άπνοια. Σε αυτά περιλαμβάνονται: το άρρεν φύλο, παχυσαρκία ($BMI > 28 \text{ Kg/m}^2$), ηλικία > 40 ετών, περίμετρος λαιμού $> 40 \text{ cm}$, ροχαλητό, νυκτερινό αίσθημα πνιγμού, αρτηριακή υπέρταση [17,89]. Η απουσία των παραπάνω τυπικών χαρακτηριστικών μπορεί να καθυστερήσει στη διάγνωση του ΣΑΑΥΥ. Επίσης ένα οικογενειακό ιστορικό ΣΑΑΥΥ αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση του συνδρόμου αυτού 2 έως 4 φορές [84]. Ακόμα, ορισμένες ενδοκρινολογικές διαταραχές όπως ο υποθυρεοειδισμός, η ακρομεγαλία καθώς και γενετικά σύνδρομα όπως: Marfan's, Pierre-Robin, Hurler-Hunter Syndrome, έχουν συνδεθεί με το ΣΑΑΥΥ. Επίσης, προδιαθεσικοί παράγοντες όπως είναι η χρόνια στέρηση ύπνου, η ύπτια θέση κατά τον ύπνο, η χρήση αλκοόλ ή/και υπνωτικών ουσιών, πρέπει επίσης να συνυπολογίζονται κατά την εκτίμηση ασθενών με ΣΑΑΥΥ. Πάντως, από έρευνα που έγινε από τους Hoffstein και Szalai [91], η διάγνωση του ΣΑΑΥΥ με βάση τα πιο πάνω χαρακτηριστικά παρουσιάζει ευαισθησία στο 60% και ειδικότητα στο 63%. Συμπερασματικά, ασφαλής διάγνωση του ΣΑΑΥΥ γίνεται μόνο κατόπιν πολυπαραμετρικής μελέτης ύπνου.

8. Συμπτωματολογία του ΣΑΑΥΥ

Τα πιο συχνά συμπτώματα του ΣΑΑΥΥ είναι η εκσεσημασμένη ημερήσια υπνηλία, το ροχαλητό, το νυκτερινό αίσθημα πνιγμού και τα απνοϊκά επεισόδια [5]. Το ροχαλητό μπορεί να είναι είτε εξαιρετικά δυνατό και να ενοχλεί το σύντροφο, ολόκληρο το σπίτι, είτε ακόμα και του γείτονες, είτε πολύ χαμηλό που να μην ακούγεται ούτε από το σύντροφο. Το ροχαλητό συνήθως προηγείται του συμπτώματος της ημερήσιας υπνηλίας. Η διακοπή της αναπνοής -όπως αναφέρεται από τον σύντροφο- δημιουργεί συνήθως μεγάλο αίσθημα αγωνίας εξαιτίας του φόβου ότι η αναπνοή μπορεί να σταματήσει. Η ημερήσια υπνηλία είναι σύμπτωμα ενδεικτικό κατακερματισμένου, μη αποδοτικού ή και χρονικά περιορισμένου ύπνου. Οι περισσότεροι ασθενείς, όταν ξυπνάνε το πρωί δεν αισθάνονται ξεκούραστοι και αναζωογονημένοι από το βραδινό ύπνο και συχνά έχουν δυσκολία να σηκωθούν από το κρεβάτι. Αρκετοί αισθάνονται διανοητική σύγχυση (τις πρωινές ώρες οι ασθενείς αυτοί δε μπορούν να θυμηθούν γεγονότα της προηγούμενης ημέρας), παρουσιάζουν διαταραχές μνήμης και συγκέντρωσης. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν δυσκολία στο να παραμείνουν ξύπνιοι κατά τη διάρκεια συμβουλίων, μετά από το φαγητό ή όσο οδηγούν ή διαβάζουν [5]. Καθώς η υπνηλία γίνεται περισσότερο σοβαρή, οι ασθενείς μπορεί να κοιμηθούν κατά τη διάρκεια μιας συζητήσεως, όταν μιλάνε στο τηλέφωνο, όταν οδηγούν ή διαβάζουν ή ακόμα και κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής συνεύρεσης. Χαρακτηριστικά επίσης κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου είναι το αίσθημα υπερβολικής κόπωσης και η μειωμένη ενεργητικότητα που παρουσιάζουν οι ασθενείς οι οποίοι αναφέρουν ότι τις περισσότερες φορές χρησιμοποιούν όλη τους την ενεργητικότητα προκειμένου να ανταποκριθούν στις καθημερινές τους δραστηριότητες. Άλλα κλινικά συμπτώματα

του συνδρόμου είναι η νυκτουρία, η πρωινή κεφαλαλγία, η εφίδρωση, η έντονη ξηρότητα στόματος ή/και λαιμού κατά την αφύπνιση, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και η μειωμένη σεξουαλική επιθυμία [91,5]. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν και ψυχικές διαταραχές όπως κατάθλιψη, ευερεθιστότητα, αίσθημα ανησυχίας, απογοήτευσης και κακοκεφιάς. Πολλές φορές επιθυμούν την απομόνωση και δεν έχουν τη διάθεση για ενασχόληση με οικογενειακές ή άλλες κοινωνικές δραστηριότητες [90,5]. Γενικά τα συμπτώματα του ΣΑΑΥΥ μπορεί να χωριστούν σε νυκτερινά και ημερήσια. Τα ημερήσια είναι συνήθως το αποτέλεσμα του νυκτερινού κατακερματισμένου ύπνου λόγω των απνοϊκών επεισοδίων και των αφυπνίσεων [93].

9. Συνέπειες του ΣΑΑΥΥ

Από πρόσφατες μελέτες βρέθηκε ότι το 40% των ασθενών με ΣΑΑΥΥ παρουσιάζουν αρτηριακή υπέρταση. Αυτό συμβαίνει λόγω του οξειδωτικού stress, της αυξημένης έκκρισης κατεχολαμινών, συνέπεια της υποξυγοναιμίας και της αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος [93]. Το ΣΑΑΥΥ μπορεί να προκαλέσει επίσης μετρίου βαθμού πνευμονική υπέρταση, αλλά συνήθως δεν οδηγεί σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, εφόσον δεν υπάρχει άλλη πάθηση των πνευμόνων [92,93]. Ο Weitzenblum και οι συνεργάτες τους αναφέρουν ότι το 15% των ασθενών με ΣΑΑΥΥ παρουσιάζουν αυξημένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία [94]. Παθήσεις του αναπνευστικού, όπως το άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π) επιδεινώνονται από το ΣΑΑΥΥ. Συγκεκριμένα, 2 μελέτες έχουν αποδείξει ότι ασθενείς που πάσχουν από άσθμα με συνυπάρχον ΣΑΑΥΥ παρουσιάζουν παρόξυνση των

συμπτωμάτων τους ειδικά τη νύχτα κατά τη διάρκεια των απνοϊκών φάσεων του ύπνου [95,96]. Ο μηχανισμός αυτής της επίδρασης παραμένει άγνωστος, αν και πιθανολογείται ότι προκαλείται από τις προσπάθειες του αναπνευστικού για διάνοιξη των ανώτερων αεραγωγών [97]. Η Χ.Α.Π μπορεί επίσης να συνυπάρχει με ΣΑΑΥΥ. Έχει βρεθεί ότι το 10% των ασθενών με ΣΑΑΥΥ, έχουν επίσης Χ.Α.Π. [97]. Όμως, η νυκτερινή υποξυγοναιμία που παρατηρείται στη Χ.Α.Π. προκαλείται κυρίως από τον ελαττωμένο αερισμό που παρατηρείται κατά τη REM φάση του ύπνου και λιγότερο από την ύπαρξη απνοϊκών επεισοδίων. Οι υπερκαπνικοί ασθενείς με Χ.Α.Π. έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζουν στένωση του φάρυγγα όταν ξυπνάνε το πρωί, γεγονός που προδιαθέτει σε αποφρακτικές άπνοιες κατά τον ύπνο. Μια πρόσφατη Σουηδική μελέτη αναφέρει ότι πολλά συμπτώματα του κατώτερου αναπνευστικού, συνυπάρχουν με το ΣΑΑΥΥ σε ασθενείς με Χ.Α.Π. [98]. Αν και ο Sanders και οι συνεργάτες του [99] αναφέρουν ότι δε βρήκαν σαφή σχέση ανάμεσα στη μετρίου βαθμού Χ.Α.Π. και στο ΣΑΑΥΥ, εντούτοις η πτώση του νυκτερινού κορεσμού ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που παρουσίαζαν συνδυασμό των δύο ασθενειών. Η νυκτερινή υποξυγοναιμία και η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος που προκαλούνται από τις αποφρακτικές άπνοιες-υπόπνοιες, προδιαθέτουν σε ισχαιμία του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ και στεφανιαία νόσο. Ο κίνδυνος εμφράγματος αυξάνει όταν ο κορεσμός του οξυγόνου έχει φτάσει στα χαμηλότερα επίπεδα ενώ σφυγμός και αρτηριακή πίεση είναι αυξημένοι. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥΥ παρουσιάζουν ελαττωμένη ικανότητα ινωδόλυσης, γεγονός που επίσης αυξάνει την πιθανότητα εμφράγματος. Άλλες μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση στηθάγχης σε άτομα με

χρόνιο ροχαλητό [100]. Ο Peker και οι συνεργάτες του [101] παρατήρησαν επίσης ότι το 37% των ασθενών με ΣΑΑΥΥ παρουσίαζαν καρδιαγγειακές διαταραχές σε αντίθεση με το 7% που δεν είχαν ΣΑΑΥΥ. Από τις παραπάνω έρευνες συμπεραίνουμε ότι το ΣΑΑΥΥ σχετίζεται ισχυρά με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥΥ είναι επίσης περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών. Οι Hoffstein και Mateika [102] παρατήρησαν αρρυθμίες στο 58% των ασθενών με ΣΑΑΥΥ. Οι ασθενείς με αρρυθμίες είχαν συνήθως σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥΥ και νυκτερινή υποξαιμία. Ο Flemons και οι συνεργάτες του [103] αναφέρουν ότι ένας απνοϊκός δείκτης $AHI \geq 10$ είναι αρρυθμογενεσιουργός. Η πιο συνηθισμένη διαταραχή του ρυθμού, παρουσιάζεται ως βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια της απνοϊκής φάσης, που ακολουθείται από ταχυκαρδία στο τέλος της άπνοιας. Άλλες αρρυθμίες που μπορεί να παρατηρηθούν είναι: δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κολπική μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή ταχυκαρδία [92]. Το ΣΑΑΥΥ αυξάνει, όπως προαναφέρθηκε, τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος γεγονός το οποίο επιδεινώνει την καρδιακή λειτουργία σε ασθενείς με Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΣΚΑ) [104]. Ο κίνδυνος εμφάνισης Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου και κυρίως των παροδικών ισχαιμικών είναι 8 φορές περισσότερος σε ασθενείς με άπνοιες, παχυσαρκία και ροχαλητό και 3.2 φορές σε ασθενείς με απλό ροχαλητό [105,106]. Σημαντικά αυξημένη είναι επίσης η πιθανότητα εμφάνισης ΣΑΑΥΥ σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου [104]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τελευταίες έρευνες στις οποίες διαπιστώθηκε ότι το ΣΑΑΥΥ μπορεί να συνδεθεί με αυξημένα επεισόδια λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού.

Ο Olorade και οι συνεργάτες του [107] μέτρησαν τη συγκέντρωση του εκπνεόμενου πεντανίου (δείκτης οξειδωτικού stress) και του NO που αποτελούν δείκτες φλεγμονής σε 20 ασθενείς με ΣΑΑΥΥ και σε 8 υγιή άτομα μετά τον ύπνο και βρήκαν ότι οι δείκτες αυτοί ήταν αυξημένοι μόνο στους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ. Ο Carraghano και οι συνεργάτες του σε πιο πρόσφατες έρευνες αναφέρουν αυξημένα επίπεδα τόσο του 8-ισοπροστανίου (δείκτης οξειδωτικού stress) όσο και της IL-6 στην αναπνοή 18 ασθενών με ΣΑΑΥΥ [108]. Τέτοια ευρήματα αποτελούν ενδείξεις της αυξημένης εμφάνισης λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ. Πρόσφατα, εξάλλου αναφέρθηκε ότι το ΣΑΑΥΥ συνδέεται με αυξημένα επίπεδα των ενδοκυττάρων μορίων προσκόλλησης I, IL-8 και της χημειοτακτικής πρωτεΐνης I των μονοκυττάρων [109]. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥΥ μπορεί να παρουσιάζουν διανοητικές διαταραχές, όπως μειωμένη μνήμη και ικανότητα συγκέντρωσης, κατάθλιψη, διαταραχές της προσωπικότητας που περιλαμβάνουν ευερεθιστότητα, κακοκεφιά και αίσθημα απογοήτευσης. Τα παραπάνω είναι συνέπειες -εν μέρει- του νυκτερινού κατακερματισμένου ύπνου. Ο Kim και οι συνεργάτες του [110] αναφέρουν επίσης ότι ένας AHI \geq 15, επιβαρύνει τη διανοητική λειτουργία των ασθενών ίσα με το 50% της δράσης χορήγησης ενός υπνωτικού-κατασταλτικού φαρμάκου. Άλλη μια συνέπεια του ΣΑΑΥΥ είναι η έντονη νυκτουρία και πολυουρία που εμφανίζεται ειδικά στα ηλικιωμένα άτομα. Η νυκτερινή πολυουρία στον ύπνο (NPS: nocturnal polyuria in sleep) απαντάται στο 3% των ηλικιωμένων και οφείλεται σε διαταραχή της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης με αποτέλεσμα να είναι η συγκέντρωσή της σε πολύ χαμηλά επίπεδα στο πλάσμα. Αποτέλεσμα αυτής της νυκτερινής πολυουρίας είναι ο διαταραγμένος ύπνος και η ημερήσια υπνηλία [111].

Ειδικά για τους ηλικιωμένους, η νυκτουρία αυξάνει τον κίνδυνο των πτώσεων και ατυχημάτων αφού οι περισσότεροι από αυτούς έχουν και άλλες ασθένειες όπως οστεοπόρωση, καρδιαγγειακά νοσήματα, αστάθεια λόγω νευρομυϊκών νοσημάτων και μειωμένη σωματική ικανότητα [112,113]. Σε μελέτη [114] σχετικά με τις νυκτερινές πτώσεις των ηλικιωμένων κατά τις 'επισκέψεις' τους στην τουαλέτα, βρέθηκε ότι ούρηση πάνω από 2 φορές τη νύχτα συνδέεται με διπλάσιο κίνδυνο πτώσεων. Οι ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΑΥΥ παρουσιάζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο ατυχημάτων τόσο στο χώρο της εργασίας τους –ειδικά οι χειρώνακτες- όσο και όταν οδηγούν αυτοκίνητο ή μηχανή [92]. Τα τροχαία ατυχήματα λόγω υπνηλίας, υπολογίζονται ότι αντιστοιχούν στο 16-23% του συνόλου των τροχαίων ατυχημάτων [115]. Ο Masa και οι συνεργάτες του [115] αναφέρουν ότι τα περισσότερα ατυχήματα λόγω υπνηλίας συμβαίνουν στους ασθενείς με $AHI > 15/h$. Επίσης, από άλλη μελέτη των Findley και συνεργατών [116] βρέθηκε ότι ο ρυθμός των ατυχημάτων στους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ στο Κολοράντο ήταν 0,07 ατυχήματα για κάθε οδηγό το χρόνο, σε αντίθεση με τα 0,01 ατυχήματα αντίστοιχα στους υπόλοιπους οδηγούς στο Κολοράντο. Γενικά οι ασθενείς με μη αντιμετωπιζόμενο ΣΑΑΥΥ παρουσιάζουν χαμηλή ποιότητα ζωής, η οποία επηρεάζει και τους συντρόφους τους [117]. Το έντονο ροχαλητό των ΣΑΑΥΥ ασθενών τη νύχτα διαταράσσει και την ποιότητα του ύπνου των συντρόφων τους. Ο Beninati και οι συνεργάτες του [118] εξέτασαν 10 ζευγάρια στα οποία ο ένας σύντροφος εκ των δύο έπασχε από ΣΑΑΥΥ. Οι υγιείς σύντροφοι ανέφεραν χαμηλή ποιότητα ύπνου, η οποία όμως βελτιώθηκε όταν οι ασθενείς χρησιμοποίησαν τη CPAP.

10. Αντιμετώπιση του ΣΑΑΥΥ

Η αρχική αντιμετώπιση του ΣΑΑΥΥ ήταν η τραχειοστομία [119].

Η πρώτη αναφορά αντιμετώπισης του ΣΑΑΥΥ με την εφαρμογή συσκευής CPAP έγινε από τους Sullivan και συνεργάτες το 1981 με το άρθρο τους στο Lancet [120]. Υποστηρίχθηκε για πρώτη φορά ότι η εφαρμογή συσκευής CPAP αποτελεί μία χαμηλού κινδύνου αποτελεσματική λύση.

Η συσκευή εφαρμόζεται κυρίως μέσω ρινικής προσωπίδας και λειτουργεί ως νάρθηκας αέρα που κρατά ανοικτούς τους ανώτερους αεραγωγούς κατά την εισπνοή [121,122]. Η τεχνολογική πρόοδος στον τομέα του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού οδήγησε στην δημιουργία συσκευών (auto CPAP) που ρυθμίζουν αυτόματα την πίεση χορήγησης αέρα. Αυτό προέκυψε από την ανάγκη για διαφορετικές εισπνευστικές πιέσεις ανάλογα με:

- Την στάση του ασθενούς κατά τον ύπνο (ύπτια ή πλάγια)
- Το στάδιο ύπνου (REM ή NREM)
- Τη ρινική συμφόρηση κ.ά.

Η συμμόρφωση των ασθενών στην θεραπεία εκτός από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της προσωπικότητάς τους (άρνηση να δεχθούν την χρήση της συσκευής), εξαρτάται και από τη βαρύτητα του συνδρόμου [123]. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥΥ ήπιας βαρύτητας δείχνουν και την μικρότερη συμμόρφωση. Η γενική συμμόρφωση ποικίλλει από 65 έως 78% [124,125].

Η σταφυλοϋπερωιοφαρυγγοπλαστική έχει εφαρμοσθεί σε επιλεγμένους ασθενείς και τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα [126,127]. Η αρχική εφαρμογή έγινε από τον

Fujita και συνεργάτες το 1981 την ίδια περίπου εποχή με την έναρξη της χρήσης της συσκευής CPAP [126]. Δεν υπάρχει άλλη τυχαιοποιημένη που να αποδεικνύει την χρησιμότητα και την θέση της σταφυλοϋπερωιοφαρυγγοπλαστικής στη θεραπεία του ΣΑΑΥΥ. Εφαρμόζεται κυρίως σε ασθενείς με υπερτροφική μαλακή υπερώα και σταφυλή που δεν εμφανίζουν οπισθογνάθια ή ιδιαίτερη παχυσαρκία και πάσχουν από ΣΑΑΥΥ μέτριας βαρύτητας.

Η χειρουργική θεραπεία έχει επίσης θέση σε ασθενείς με ανατομικές ανωμαλίες της μύτης και ρινική απόφραξη που πρέπει να λάβουν θεραπεία με CPAP και ασθενείς που η θεραπεία με CPAP ήταν αποτυχημένη είτε λόγω μη συμμόρφωσης ή για άλλους λόγους [128].

Η ενδοστοματική τοποθέτηση συσκευών που επαναπροσδιορίζουν την θέση της κάτω γνάθου και διατηρούν ανοικτό τον αεραγωγό αποτελούν θεραπεία 2^{ης} γραμμής κυρίως λόγω των εξής μειονεκτημάτων [129]:

- I. Δεν μπορούν να εφαρμοσθούν σε όλες τις περιπτώσεις παρά μόνο στο ήπιο ΣΑΑΥΥ.
- II. Σε αρκετούς ασθενείς παρά την σωστή εφαρμογή δε βελτιώνεται ο δείκτης απνοιών-υποπνοιών.

Κατά καιρούς έχουν δοκιμασθεί και διάφορες θεραπείες με φάρμακα όπως η προτρυπιλλίνη και φλουοξετίνη που είναι μη κατασταλτικά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και μειώνουν τον REM ύπνο με παράλληλη αύξηση της δράσης των μυών που διατείνουν τους ανώτερους αεραγωγούς [130,131]. Επίσης έχουν δοκιμασθεί

η προγεστερόνη, η ακεταζολαμίδη και η θεοφυλλίνη. Η αντιμετώπιση του ΣΑΑΥΥ με την χρήση τέτοιων ουσιών ήταν απογοητευτική.

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση με αγωνιστές των 5-HT_{2A} υποδοχέων θα ήταν μία υποσχόμενη θεραπεία η οποία θα ενίσχυε την σεροτονινική δράση κατά τον ύπνο σε επίπεδα εγρήγορσης [50]. Δυστυχώς όμως οι υποδοχείς αυτοί ρυθμίζουν παράλληλα και παράπλευρα πολλά νευρικά συστήματα και η διέγερσή τους θα είχε μη επιτρεπτές παρενέργειες από άλλα συστήματα του ανθρώπινου σώματος.

Εκτός από τα παραπάνω υπάρχουν και συντηρητικά μέτρα μείωσης της βαρύτητας ή/και αντιμετώπισης του συνδρόμου.

- I. Μείωση του σωματικού βάρους. Βοηθά κυρίως σε μέτριας βαρύτητας ΣΑΑΥΥ με ΑΗΙ<20/ώρα ύπνου. Η απώλεια βάρους, ως δύσκολη διαδικασία στα φυσιολογικά άτομα, στους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ είναι ακόμα πιο δύσκολη και απαιτητική λόγω της ημερήσιας υπνηλίας και της επακόλουθης μείωσης της ημερήσιας δραστηριότητας. Επίσης η ελάττωση της αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ προδιαθέτει στην εναπόθεση λίπους από την περίσσεια θερμίδων [132].
- II. Αλλαγή θέσης ύπνου [133]. Στον NREM ύπνο τα αποφρακτικά επεισόδια συμβαίνουν ως επί τω πλείστον στην ύπτια θέση κυρίως λόγω βαρύτητας και της τοποθέτησης της γλώσσας και των μαλακών μορίων σε οπίσθια θέση. Στον REM ύπνο αντίθετα τα αποφρακτικά επεισόδια συμβαίνουν ανεξαρτήτως θέσεως [134]. Η αποφυγή της ύπτιας θέσης με ένα ενοχλητικό μπαλάκι που θα βρίσκεται στην πλάτη του ρούχου του ασθενούς θα βοηθήσει την αποφυγή

αποφρακτικών επεισοδίων στον NREM ύπνο. Άλλα συστήματα με ηχητικές συσκευές που ενεργοποιούνται σε ύπτια θέση βασίζονται στην ίδια φιλοσοφία δράσης.

- III. Αποφυγή αλκοόλ, ηρεμιστικών-κατασταλτικών φαρμάκων και τοξικών ουσιών.
- IV. Θεραπεία συνυπάρχοντος υποθυρεοειδισμού [135]. Η εναπόθεση βλεννοπρωτεϊνών στη γλώσσα και στο φάρυγγα, και η υποθυρεοειδική μυοπάθεια ευθύνονται για τη μείωση του αυλού και την ελάττωση της δραστηριότητας των μυών των ανώτερων αεραγωγών αντίστοιχα [136,137]. Έχει μάλιστα διαπιστωθεί σημαντική μείωση του AHI μετά από επιτυχή θεραπεία υποθυρεοειδικών ασθενών με ΣΑΑΥΥ [135,136].
- V. Αντιμετώπιση της ρινικής συμφόρησης [138].
- VI. Διακοπή καπνίσματος [139]. Δεν έχει βρεθεί αιτιολογική συσχέτιση καπνίσματος και ΣΑΑΥΥ. Πιθανολογείται όμως ότι το κάπνισμα μέσω αύξησης του ροχαλητού προκαλεί κατάτμηση ύπνου.

Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν σημαντική βελτίωση στις επιπτώσεις του ΣΑΑΥΥ με την χρήση της συσκευής CPAP όπως η υποκειμενική υπνηλία, η μετρούμενη με διάφορα test υπνηλία, η ποιότητα ζωής, η ικανότητα οδήγησης, η μείωση της κατάθλιψης, η μείωση της υπέρτασης κ.ά [140].

11. Οι μικροί αεραγωγοί

11.1 Εισαγωγή

Από τη δεκαετία του 1960, οι βασικές παρατηρήσεις αρκετών ερευνητών [141-143] έδειξαν ότι τα χρόνια αποφρακτικά αναπνευστικά νοσήματα αρχίζουν στην περιφέρεια των πνευμόνων και παρεμβαίνουν σοβαρά στη λειτουργία των μικρών αεραγωγών, πολύ καιρό πριν παράγουν συμπτώματα ή μπορούν να ανιχνευθούν με παραδοσιακές πνευμονικές εξετάσεις.

Λειτουργικά, οι μικροί αεραγωγοί ονομάστηκαν «ήσυχη ζώνη» λόγω της μεγάλης αποθεματικής τους ικανότητας και του γεγονότος ότι απαιτείται υψηλή δραστηριότητα της νόσου προτού προκαλέσουν μείωση της πνευμονικής λειτουργίας ή εμφάνιση συμπτωμάτων [144].

Οι αεραγωγοί ξεκινούν από την τραχεία και διαιρούνται σε 8-23 γενεές, ανάλογα με το μήκος της διαδρομής [145] μέχρι τα τελικά βρογχιόλια (οι μικρότεροι αεραγωγοί χωρίς κυψελίδες) και τα αναπνευστικά βρογχιόλια που οδηγούν στη συσκευή ανταλλαγής αερίων (τις κυψελίδες) [146]. Οι μικροί (αγώγιμοι) αεραγωγοί ορίζονται ως οι αεραγωγοί χωρίς χόνδρο και με εσωτερική διάμετρο <2mm. Αυτός ο ορισμός έγινε αυθαίρετα στα τέλη της δεκαετίας του 1960, επειδή ο μικρότερος καθετήρας που μπορούσε να χρησιμοποιηθεί μέχρι τότε για πειραματικούς λόγους ήταν διαμέτρου 2 mm [142]. Αυτοί οι αεραγωγοί εντοπίζονται από περίπου την όγδοη γενεά των αναπνευστικών οδών έως τα αναπνευστικά βρογχιόλια και αντιπροσωπεύουν το 98,8% (περίπου 4500 ml) του συνολικού όγκου του πνεύμονα (σε σύγκριση με όγκο πνεύμονα των 50ml στους μεγάλους αεραγωγούς) [147] [Εικόνα 3]. Επειδή οι μικροί αεραγωγοί περιέχουν ελάχιστο ή καθόλου χόνδρο, είναι εύκολα πτυσσόμενοι, για παράδειγμα, κατά τη διάρκεια της βίαιης εκπνοής και/ή της συστολής των λείων μυών. Ωστόσο, αν

και η αθροιστική περιοχή εγκάρσιας διατομής των αεραγωγών είναι πολύ μεγάλη, η συνολική αντίσταση των υγιών μικρών αεραγωγών είναι πολύ χαμηλή [147,148].

Μεγάλοι αεραγωγοί

Volume 50ml
Surface 290cm ²
Average Airway diameter
~ 2cm

Μικροί αεραγωγοί

Volume 4500ml
Surface 140m ²
Average Total Airway diameter
~471m



Εικόνα 3. Εκμαγεία μεγάλων και μικρών αεραγωγών του πνεύμονα

Στα φυσιολογικά άτομα, η περιοχή εγκάρσιας διατομής των αεραγωγών αυξάνεται ταχέως από συνολικά 2,5 cm² στην τραχεία σε περίπου 180 cm² στο επίπεδο των μικρών αεραγωγών. Η αντίσταση στη ροή του αέρα σε έναν σωλήνα (ή έναν αεραγωγό)

εξαρτάται αντιστρόφως ανάλογα από την τέταρτη δύναμη της ακτίνας και την αντίσταση της ροής αέρα σε παράλληλους σωλήνες (ή σε διακλαδώσεις αεραγωγών) που επηρεάζονται αντιστρόφως ανάλογα από την τέταρτη δύναμη της συνολικής περιοχής διατομής. Το γεγονός αυτό εξηγεί κυρίως γιατί το μεγαλύτερο μέρος της αντίστασης στη ροή του αέρα, στους υγιείς ανθρώπους βρίσκεται στους εγγύτερους αεραγωγούς (πάνω από την έκτη διαίρεση) και γιατί οι μικροί αεραγωγοί αποτελούν λιγότερο από το 10% της αντίστασης των αεραγωγών [149].

Ωστόσο, σε νόσους, όπως το άσθμα και η ΧΑΠ, επεμβατικοί μέθοδοι μέτρησης της αντίστασης των αεραγωγών, έχουν αποδείξει ότι οι μικροί αεραγωγοί θα μπορούσαν να είναι ο χώρος περιορισμού της ροής του αέρα, και αν και κάτι σημαντικό, αποδεικνύεται δύσκολο να μελετηθεί στην καθημερινή πρακτική [150,151].

11.2 Νόσος των μικρών αεραγωγών

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τον τρόπο με τον οποίο πρέπει να οριστούν οι νόσοι των μικρών αεραγωγών. Συνεπώς, υπάρχει ανάγκη για μια πολυεπιστημονική προσέγγιση για την ταξινόμηση τους, χρησιμοποιώντας κλινικά, λειτουργικά, απεικονιστικά και ιστοπαθολογικά κριτήρια. Στον Πίνακα 1, προτείνεται μια τέτοια προσπάθεια από τους Rice και Nicholson [152].

Στη συνέχεια, θα συζητηθούν οι πιο συνηθισμένοι νόσοι των μικρών αεραγωγών: η βλάβη τους λόγω του καπνίσματος και η συμμετοχή των μικρών αεραγωγών στη ΧΑΠ και το άσθμα.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της νόσου των μικρών αεραγωγών^α

Κλινική (με βάση τον αιτιολογικό παράγοντα)	Απεικονιστική (HRCT)	Ιστοπαθολογική
Τοπική	Περιοριστική (αποφολιδωτική) βρογχιολίτιδα	Φλεγμονώδης
Λοίμωξη	Έμμεσα σημεία στην HRCT	Οξεία
Φάρμακα		Χρόνια
Αλλεργική		Οξεία επί χρονίας
Περιβαλλοντική	“Εξιδρωματική” βρογχιολίτιδα	Κοκκιωματώδης
Ιδιοπαθής	Άμεσα σημεία στην HRCT	Ιωσινοφιλική
Συστηματική νόσος		Ινο-αποφολιδωτική
Νόσος συνδετικού ιστού		Περιβρογχικό πρότυπο
Σαρκοείδωση		Ενδοαυλικό πρότυπο (οργανοποιούς πνευμονίας)
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου Περιοριστικό πρότυπο (π.χ. ελκώδης κολίτιδα)		
Αγγειίτιδα (π.χ. κοκκιωματώση του Wegener)		Παθολογική
Δερματική νόσος (π.χ. πέμφιγα)		Διάχυτη ιδιοπαθής νευροενδοκρινική παρανεοπλασματική υπερπλασία κυττάρων
		Διάχυτη πανβρογχιολίτιδα

^α Τροποποιημένη από τους Rice & Nicholson[152].

11.2.1 Το κάπνισμα και οι μικροί αεραγωγοί

Στη δεκαετία του '60, οι Hogg και συνεργάτες, χρησιμοποιώντας τη νέα τεχνική του ανάδρομου καθετήρα, διαπίστωσαν τετραπλάσια αύξηση της αντίστασης των περιφερικών αεραγωγών, σε εκτομή πνευμόνων καπνιστών με ήπιο εμφύσημα σε σύγκριση με τους πνεύμονες μη καπνιστών, ενώ η ολική αντίσταση των αεραγωγών παρέμεινε αμετάβλητη [143]. Έτσι, καθιερώθηκε η ιδέα ότι οι περιφερειακοί αεραγωγοί είναι η κύρια περιοχή αυξημένης αντίστασης και νόσου, στην αποφρακτική πνευμονική νόσο που προκαλείται από τον καπνό. Η αυξημένη αντίσταση αυτών των αεραγωγών μπορεί να εμφανιστεί χωρίς αλλαγές στην ολική αντίσταση των πνευμόνων στον πνεύμονα ή στη σπιρομέτρηση.

Ο πιο πιθανός λόγος για την αύξηση της αντίστασης των μικρών αεραγωγών στους καπνιστές είναι ότι το κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδη αντίδραση που αφορά ολόκληρο το τραχειοβρογχικό δέντρο, ακόμη και αν δεν υπάρχει καθιερωμένη απόφραξη της ροής του αέρα [153,154]. Λόγω του μεγέθους των μικρών αεραγωγών, αυτό είναι πιο σχετικό σε αυτό το τμήμα των αεραγωγών. Οι Niewoehner και συν. [155] έδειξαν ότι υπάρχει ήδη φλεγμονώδης αντίδραση στα αναπνευστικά βρογχιόλια νεαρών καπνιστών, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι πρώιμες παθολογικές αλλαγές εμφανίζονται στους περιφερικούς αεραγωγούς των καπνιστών πριν από την καθιέρωση της ΧΑΠ. Αυτή η φλεγμονώδης αντίδραση συνίστατο κυρίως στην διείσδυση μονοπύρηνων κυττάρων στο τοίχωμα των αεραγωγών και σε συστάδες μακροφάγων στον αυλό των αεραγωγών. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι αυτές οι βλάβες ήταν

παρούσες απουσία αξιοσημείωτης καταστροφής ιστού και ίνωσης και πρότειναν ότι αυτό το στάδιο της νόσου θα μπορούσε να είναι αναστρέψιμο [155].

Οι Cosio και συνεργάτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ των παθολογικών βλαβών σε μικρούς αεραγωγούς και τις λειτουργικές ανωμαλίες στους καπνιστές [156] και έχουν αναπτύξει ένα παθολογικό σκορ για να περιγράψουν τις μικροσκοπικές αλλαγές στους περιφερειακούς αεραγωγούς. Το σκορ αυτό περιελάμβανε τον ποσοτικό προσδιορισμό της αποφράξεως του αυλού, της μεταπλασίας των κυπελοειδών κυττάρων, της μεταπλασίας των πλακωδών κυττάρων, της υπερτροφίας των μυών, της διήθησης των φλεγμονωδών κυττάρων και της ίνωσης του τοιχώματος των αεραγωγών [156].

Επιπλέον, ο Milic-Emili J, με τη θεωρία της «μηχανικής βλάβης των αεραγωγών», υποθέτει ότι το άνοιγμα / κλείσιμο των αεραγωγών και ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής (EFL) που υπάρχει σε κάθε αναπνοή μπορεί να προκαλέσει συνεχή βλάβη στους περιφερειακούς μικρούς αεραγωγούς και, κατά συνέπεια, πνευμονική βλάβη στους καπνιστές [157].

11.2.2 Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και μικροί αεραγωγοί

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ορίζεται ως μια κοινή, αποτρέψιμη και θεραπεύσιμη ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από συνεχή περιορισμό της ροής του αέρα που είναι συνήθως προοδευτική και συνδυάζεται με αυξημένα χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση στους αεραγωγούς και στον πνεύμονα σε επιβλαβή σωματίδια

ή αέρια. Οι παροξύνσεις και οι συν-νοσηρότητες συμβάλλουν στη συνολική σοβαρότητα των επιμέρους ασθενών [158].

Επιπροσθέτως, η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από χρόνια περιορισμό της ροής του αέρα που προκαλείται από το σύνολο της νόσου των αεραγωγών και της καταστροφής του παρεγχυματικού ιστού του πνεύμονα. Η σχέση αυτών των δύο παθολογικών καταστάσεων ποικίλλει μεταξύ των ατόμων [159,160].

Στους περιφερειακούς αεραγωγούς, οι δομικές αλλαγές που συσχετίζονται με την ανώμαλη φλεγμονώδη απόκριση περιλαμβάνουν: (1) την φλεγμονώδη διήθηση κυττάρων, (2) τις επιθηλιακές μεταβολές και απόφραξη του αυλού από βλενώδη βύσματα και (3) την υπερτροφία των λείων μυών και την ίνωση του τοιχώματος [153].

Οι Hogg και συνεργάτες [161], κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η απόφραξη των μικρών αεραγωγών στη ΧΑΠ, σχετίζεται με πύκνωση του τοιχώματος των αεραγωγών (που περιέχει επιθήλιο, ιδιαίτερο στρώμα, λείο μυικό μυ του αεραγωγού και χιτώνα) μέσω μιας διαδικασίας αναδιαμόρφωσης, η οποία σχετίζεται με επισκευή των ιστών και μια δυσλειτουργία της βλεννοκροσσωτής συσκευής εκκενώσεως του έμφυτου αμυντικού συστήματος του ξενιστή, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση φλεγμονωδών εκκρίσεων στον αυλό. Υποστηρίχθηκαν επίσης ότι ο αποικισμός και η μόλυνση των κατώτερων αεραγωγών σχετίζονται με μια προσαρμοστική ανοσοαπόκριση που αντιπροσωπεύει την αύξηση των λεμφοκυττάρων και την οργάνωσή τους σε λεμφοειδή θυλάκια σε ασθενείς με σοβαρή (στάδιο 3) και πολύ σοβαρή (στάδιο 4) ΧΑΠ [161]. Η περιβρογχιολική ίνωση είναι επίσης ένα σημαντικό χαρακτηριστικό που είναι υπεύθυνο για τη στένωση των μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με ΧΑΠ [156,162].

Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, έχει καταδειχθεί η ενίσχυση της φλεγμονώδους απόκρισης σε περιφερικούς αεραγωγούς, με σχεδόν 3-φορές αύξηση στον αριθμό των λευκοκυττάρων, ιδιαίτερα T λεμφοκυττάρων, και μακροφάγων, υποδηλώνοντας ότι η φλεγμονή αρχίζει με το κάπνισμα τσιγάρου και χειροτερεύει καθώς η ροή αέρα επιδεινώνεται [163,164]. Αυτή η φλεγμονώδης απόκριση σχετίζεται με το βαθμό περιορισμού της ροής αέρα, την πνευμονική υπερδιάταση, τη δυσλειτουργία διάχυσης και το ακτινολογικό εμφύσημα, παίζοντας ένα ρόλο στην κλινική εξέλιξη της νόσου [163].

Επιπλέον, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η αυτοανοσία μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ. Αυτή η υπόθεση τέθηκε για πρώτη φορά με βάση την παρατήρηση ότι τα λεμφοκύτταρα είναι τα κυρίαρχα κύτταρα που διηθούν το πνευμονικό ιστό των ασθενών με ΧΑΠ και ότι οι αριθμοί τους είναι έντονα σχετίζονται με την απόπτωση των διαρθρωτικών κυττάρων και βλάβη της λειτουργίας των πνευμόνων [165]. Αξίζει να σημειωθεί ότι, έχει επίσης παρατηρηθεί ένας θετικός συσχετισμός μεταξύ της σοβαρότητας της ΧΑΠ και του αριθμού των λεμφοειδών θυλακίων στους μικρούς αεραγωγούς [161]. Επί του παρόντος, υπάρχουν άμεσες και έμμεσες αποδείξεις της συμμετοχής των κυτταρικών και χυμικών ανοσοαποκρίσεων στην πνευμονική βλάβη της ΧΑΠ, που ενδεχομένως υποστηρίζονται από την αναγνώριση πνευμονικών αυτο-αντιγόνων, τροποποιημένο από το κάπνισμα και την αποτυχία των μηχανισμών ρύθμισης ανοσολογικής ανοχής [154]. Επιπλέον, οι Tzoumakidou και συνεργάτες, απέδειξαν ότι οι μικροί αεραγωγοί και τα κυψελιδικά δενδριτικά κύτταρα που εκφράζουν το δείκτη ωρίμανσης CD83, μειώνονται σε ασθενείς

με ΧΑΠ, γεγονός που οδηγεί στην ανάπτυξη ακατάλληλων ανοσολογικών αποκρίσεων σε ευπαθείς καπνιστές και μη φυσιολογική φλεγμονώδη αντίδραση σε αντιγόνα, που ευνοούν την ανάπτυξη της ΧΑΠ [166, 167]. Παρ' όλα αυτά, δεν έχει αποδειχθεί ακόμα η σχέση αιτίου-αποτελέσματος που σχετίζουν τη ΧΑΠ με την αυτοάνοση βλάβη, και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να το διερευνήσουν.

Συνοπτικά, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος ξεκινά από τους μικρούς αεραγωγούς (αποφρακτική βρογχιολίτιδα) με δομικές ανωμαλίες και φλεγμονώδεις μεταβολές που οδηγούν σε μειωμένη ελαστική επαναφορά και εμφύσημα ή φλεγμονή των μεγαλύτερων αεραγωγών, με τον κλινικό φαινότυπο της χρόνιας βρογχίτιδας ή και τα δύο (εμφύσημα και βρογχίτιδα).

11.2.3 Άσθμα και μικροί αεραγωγοί

Το άσθμα ορίζεται ως μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών στην οποία πολλά κύτταρα και κυτταρικά στοιχεία παίζουν ρόλο. Η χρόνια φλεγμονή σχετίζεται με υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών που οδηγεί σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας, σφίξιμο στο στήθος, και βήχα, ιδιαίτερα τη νύχτα ή νωρίς το πρωί. Αυτά τα επεισόδια συνήθως συνδέονται με την ευρέως διαδεδομένη, αλλά μεταβλητή, απόφραξη των αεραγωγών, συχνά είναι αναστρέψιμα, είτε αυθόρμητα είτε με θεραπεία [168].

Τα κύρια παθολογικά και δομικά χαρακτηριστικά του άσθματος περιλαμβάνουν επιθηλιακή απόρριψη, αυξημένη μάζα λείων μυϊκών ινών (εξαιτίας υπερτροφίας,

υπερπλασίας, ή μετανάστευσης), υπερπλασία βλεννογοννίων αδένων, υπο-επιθηλιακή ίνωση, και διήθηση του βρογχικού τοιχώματος με φλεγμονώδη κύτταρα [169].

Ο Humid, διερεύνησε το ρόλο των μικρών αεραγωγών στο άσθμα και έδειξε διήθηση των αεραγωγών με φλεγμονώδη κύτταρα και αυξορρύθμιση των κυτοκινών τύπου Th₂, ιδίως των IL-5, IL-4, IL-9 και IL-13 [170]. Οι Carroll και συνεργάτες εξέτασαν την κατανομή των φλεγμονωδών κυττάρων σε όλο το βρογχικό δένδρο στο θανατηφόρο και μη θανατηφόρο άσθμα και έδειξαν αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων και ηωσινοφύλων ομοιόμορφα κατανεμημένα στους μεγάλους και άπω αεραγωγούς σε ήπιους και σοβαρούς ασθματικούς [171].

Πρόσφατα, οι περιφερειακοί αεραγωγοί έχουν αναγνωριστεί ως μια άλλη κυρίαρχη θέση απόφραξης της ροής του αέρα στους ασθματικούς. Στη διαίρεση των κεντρικών και περιφερειακών αεραγωγών, σε ξύπνιους ανθρώπους, οι Yanai και συνεργάτες, [150] κατέδειξαν δραματικά αυξημένη συμβολή των περιφερικών αεραγωγών στη συνολική αντίσταση των πνευμόνων σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή άσθμα σε σύγκριση με υγιή άτομα ή ήπια ασθματικούς. Σε αυτούς τους ασθενείς, οι μετρήσεις πνευμονικής λειτουργίας διεξήχθησαν σε ένα μόνο λοβό του πνεύμονα και μπορεί να υποστηριχθεί ότι αυτό δεν είναι ακριβής απεικόνιση της συνολικής αντίστασης πνεύμονα, ωστόσο, αυτές οι τιμές ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε δείγματα ανθρώπινου πνεύμονα μεταθάνατον [143]. Περαιτέρω, οι Wagner και συνεργάτες [172], έδειξαν σε ήπιο άσθμα με φυσιολογική σπιρομέτρηση, η αντίσταση των περιφερικών αεραγωγών αυξήθηκε έως και επτά φορές όταν συγκρίνεται με τους μάρτυρες και αυτές οι μετρήσεις συσχετίζονται με ανταπόκριση στη μεταχολίνη.

Επιπλέον, ασυμπτωματικοί ασθματικοί μπορούν να επιδείξουν σημαντικές αυξήσεις στην αντίσταση των περιφερικών αεραγωγών, η οποία είναι πιθανό να είναι ένα αποτέλεσμα φλεγμονής στην περιφέρεια του πνεύμονα. Επιπλέον, υπολογιστικές αναλύσεις που βασίζονται σε ποσοτική ιστολογία έχουν δείξει τους περιφερικούς αεραγωγούς να λογοδοτούν για την πλειοψηφία της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών μεταξύ των ασθματικών [173].

Οι Kraft και συν, πρότειναν ότι σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα, η προοδευτική απώλεια πνευμονικής λειτουργίας προκαλείται από δομικές αλλοιώσεις και αναδιαμόρφωση των εγγύς και απομακρυσμένων αεραγωγών και καταστροφή πνευμονικού παρεγχύματος [174].

Περαιτέρω, οι Kraft και συν., έχουν επίσης περιγράψει ειδικές ανωμαλίες των περιφερικών αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος στο νυκτερινό άσθμα, το οποίο εμφανίζεται στο 30-75% του ασθματικού πληθυσμού [175]. Στο νυκτερινό άσθμα βρέθηκε μια πιο έντονη φλεγμονή στους περιφερειακούς αεραγωγούς απ' ό τι στους μεγάλους κεντρικούς αεραγωγούς, με σημαντική αύξηση των λεμφοκυττάρων, των μακροφάγων και των ηωσινοφίλων κατά τη διάρκεια της νύχτας [176].

11.3 Μέθοδοι για την αξιολόγηση της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών

Αρκετές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη λειτουργία των μικρών αεραγωγών στην υγεία και τη νόσο, χρησιμοποιώντας πολύπλοκες και μερικές φορές επεμβατικές τεχνικές. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχει αποδεκτός βιολογικός δείκτης ή λειτουργική μέθοδος ως gold standard για την αξιολόγηση της νόσου των μικρών αεραγωγών. Παρόλο που

ορισμένες παράμετροι των μικρών αεραγωγών έχουν διασταυρούμενη σύνδεση με την παρουσία σοβαρότητας νόσου (άσθμα ή ΧΑΠ έναντι υγιούς ατόμου) ή με τη σοβαρότητα της νόσου [156,177], δεν υπάρχουν διαθέσιμα διαχρονικά δεδομένα για να δείξουν τις αλλαγές ή η διαμόρφωση αυτών των δεικτών μετά από κλινικές εκβάσεις της κατάστασής τους [178]. Οι μέθοδοι αξιολόγησης της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών θα μπορούσαν να ταξινομηθούν σε: α) Παθολογικές-Κυτταρολογικές (Πίνακας 2), β) Λειτουργικές (Πίνακας 3) και γ) Απεικονιστικές (Πίνακας 4).

11.3.1 Παθολογικές-Κυτταρολογικές μέθοδοι (Πίνακας 2)

1. Επεμβατικές μετρήσεις

Μετεγχειρητικά και χειρουργικά δείγματα πνευμόνων

Τα ευρήματα της αυτοψίας από θανάτους από άσθμα παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τη φλεγμονή και την αναδιαμόρφωση των κεντρικών σε σχέση με τους περιφερικούς αεραγωγούς [179,180]. Μία αύξηση στην πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών και στην περιοχή των λείων μυών ήταν κυρίαρχη στους περιφερικούς αεραγωγούς των θανόντων ασθματικών σε σύγκριση με τους ασθματικούς που πέθαναν από άλλες αιτίες [181]. Περαιτέρω, η ανίχνευση των θετικών σε χυμάση ιστοκυττάρων στους περιφερικούς αεραγωγούς έχει προταθεί ότι είναι προστατευτική για την πνευμονική λειτουργία στο σοβαρό άσθμα [182]. Οι χειρουργικές βιοψίες πνευμόνων που λαμβάνονται με θωρακοτομή ή θωρακοσκόπηση είναι η πλέον επεμβατική μέθοδος για την απόκτηση πνευμονικών ιστών. Οι Humid και συνεργάτες [183], εξέτασαν τη φλεγμονώδη διεργασία στους κεντρικούς και περιφερικούς

αεραγωγούς των χειρουργικά εκτομηθέντων πνευμόνων από ασθματικούς και κατέδειξαν σημαντικές αυξήσεις στον αριθμό των T-κυττάρων και των ηωσινοφίλων σε σύγκριση με τα μη ασθματικά άτομα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπήρχε παρόμοια, αλλά πιο σοβαρή, φλεγμονώδης διαδικασία στους περιφερικούς αεραγωγούς των ασθενών με άσθμα σε σύγκριση με τους μεγαλύτερους αεραγωγούς [183]. Πιο πρόσφατα, με την ανάπτυξη χειρουργικής μείωσης όγκου του πνεύμονα (LVRS) για σοβαρό εμφύσημα, οι Hogg και συνεργάτες [161] ήταν σε θέση να μελετήσουν τα άτομα με πιο σοβαρή ΧΑΠ, αλλά από ένα φαινότυπο κυρίαρχου εμφυσήματος. Αυτή η προσέγγιση παρέχει συσχετισμό μεταξύ δομικών ανωμαλιών και περιορισμού της ροής αέρα. Οι σημαντικοί περιορισμοί των μεταθανάτιων και χειρουργικών ιστών είναι ότι τα δείγματα παρουσιάζουν ένα σοβαρό στάδιο της νόσου, το οποίο οδήγησε σε θάνατο ή χειρουργική επέμβαση [184]. Υπάρχει επίσης μια λιγότερο ακριβής γνώση του παρελθοντικού ιατρικού ιστορικού, η αδυναμία εκτέλεσης φυσιολογικών εξετάσεων, η μη εφαρμογή θεραπευτικών μελετών και η παρουσία μίας υποκείμενης πνευμονικής νόσου που απαιτεί χειρουργική επέμβαση (περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα) [184]. Ωστόσο, τα μεταθανάτια ή χειρουργικά δείγματα επιτρέπουν μια μοναδική και συνολική κατανόηση της παθογένειας των ασθενειών των αεραγωγών [184].

Βρογχοσκόπηση

Διαβρογχικές βιοψίες

Η ινωδοπτική βρογχοσκόπηση είναι λιγότερο επεμβατική από τη χειρουργική επέμβαση και μπορεί να επαναληφθεί. Οι ενδοβρογχικές βιοψίες (EBB) επιτρέπουν την αξιολόγηση της αναδιαμόρφωσης μόνο των μεγάλων αεραγωγών, αλλά έχουν ένα σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επιπλοκών όταν συγκρίνονται με τις διαβρογχικές βιοψίες (TBB) [185]. Επίσης, οι διαβρογχικές βιοψίες, εκτελούνται υπό εύκαμπτη βρογχοσκόπηση για τη δειγματοληψία των περιφερικών αεραγωγών και των κυψελιδικών ιστών [184]. Παρ' όλα αυτά, μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές, ανεπιθύμητες ενέργειες (αιμόπτυση και πνευμονοθώρακα), ειδικά σε υποκείμενη ΧΑΠ [185], ο βασικός λόγος για περιορισμένες μελέτες. Οι Balzar και συνεργάτες [182] μελέτησαν τις βρογχικές και διαβρογχικές βιοψίες, σε 20 σοβαρά ασθματικούς ασθενείς και ανέφεραν αυξημένη ιστοκύτταρα θετικά στην χυμάση στους περιφερικούς αεραγωγούς, τα οποία ήταν θετικά συσχετιζόμενα με την πνευμονική λειτουργία. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιήθηκε από τους Kraft και συνεργάτες, όπως συζητήθηκε προηγουμένως [186].

Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα BALF

Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BALF) είναι χρήσιμο για δειγματοληψία φλεγμονωδών κύτταρων στους περιφερικούς αεραγωγούς [187], ακόμη και αν σε εκτεταμένες εμφύσημα μπορεί να έχουμε χαμηλή ανάκτηση σε υγρό BAL [188]. Πολλοί διαμεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένης της αποικοδόμησης προκολλαγόνου και των προϊόντων σύνθεσης, matrix μεταλλοπρωτεάσες (MMP) και αναστολέα ιστού μεταλλοπρωτεασών (TIMP), καθώς και προϊνωτικές κυτταροκίνες, μπορεί να

ποσοτικοποιηθούν στο BALF. Οι MMP-9 και TIMP-1 έχουν επιτυχώς ποσοτικοποιηθεί και έχει ανιχνευθεί η δραστηριότητά τους στο BALF των ασθματικών ατόμων [189]. Σε σύγκριση με τη TBB, η δειγματοληψία BALF είναι μια διαδικασία χαμηλού κινδύνου για τη μελέτη των περιφερικών αεραγωγών και είναι καλά ανεκτή από άτομα, με ελάχιστον επιπλοκές όπως ήπιος πυρετός [184]. Οι περιορισμοί της μελέτης της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών χρησιμοποιώντας το BALF είναι: 1) η μη διάκριση μεταξύ των περιφερικών αεραγωγών και των κυψελίδων, 2) τόσο η έμμεση και η περιορισμένη εκτίμηση της αναδιαμόρφωσης σε ορισμένους διαλυτούς δείκτες που σχετίζονται με την παραγωγή του εξωκυττάρου matrix (ECM) και την υποβάθμιση του, και 3) η εγγενής ασυνέπεια στο αποσυρθέν όγκο BAL και επίσης και ο συντελεστής αραίωσης [184].

2. Μη επεμβατικές μετρήσεις

Προκλητά πτύελα

Τα προκλητά πτύελα μετά την εισπνοή υπερτονικού αλατούχου διαλύματος είναι μια απλή, αναπαραγωγίσιμη και μη επεμβατική μέθοδος για την αξιολόγηση των φλεγμονωδών κυττάρων των αεραγωγών και των μεσολαβητών [184]. Δυστυχώς, τα προκλητά πτύελα διερευνούν κυρίως τους εγγύς αεραγωγούς [184]. Επιπρόσθετα, η διάρκεια της πρόκλησης των πτυέλων επηρεάζει σημαντικά την κυτταρική και βιοχημική σύνθεση των προκλητών πτυέλων με τρόπο που υποδηλώνει τη δειγματοληψία των μεγάλων αεραγωγών στην αρχή της πρόκλησης των πτυέλων, ενώ οι περιφερικοί αεραγωγοί και οι κυψελίδες υποβάλλονται σε δειγματοληψία σε

μεταγενέστερες χρονικές περιόδους [190]. Τα πτύελα της τελευταίας φάσης που λαμβάνονται από την πρόκληση του 10% υπέρτονου αλατούχου διαλύματος, που λαμβάνονται μετά από 15 λεπτά εισπνοής, μπορεί να είναι χρήσιμα για την αξιολόγηση της φλεγμονώδους κατάστασης των περιφερικών αεραγωγών [191].

Εν κατακλείδι, είναι μια μέθοδος που κερδίζει δημοτικότητα στην έρευνα, όχι μόνο επειδή είναι απλή, αναπαραγωγίμη και μη επεμβατική, αλλά είναι επίσης καλά ανεκτή από τους ασθενείς [184].

Μέθοδος	Παράμετροι	ΣΥΝ	ΠΛΗΝ
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ			
Δείγματα πνευμόνων	Χειρουργείο και αυτοψία	<ul style="list-style-type: none"> Αναδιαμόρφωση των αεραγωγών και φλεγμονώδη κύτταρα Πολύ ενημερωτική 	<ul style="list-style-type: none"> Επεμβατική Κίνδυνος επιπλοκών Σοβαρό στάδιο νόσου
	Διαβρογχικές και ενδοβρογχικές βιοψίες	<ul style="list-style-type: none"> Αναδιαμόρφωση των αεραγωγών και φλεγμονώδη κύτταρα Πολύ ενημερωτική 	<ul style="list-style-type: none"> Επεμβατική Περιορίζεται σε ερευνητικές μελέτες μεμονομένων κέντρων
	BALF	<ul style="list-style-type: none"> Φλεγμονώδη κύτταρα και μεσολαβητές 	<ul style="list-style-type: none"> Επεμβατική Συμπεριλαμβάνει τις κυψελίδες
ΜΗ-ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ			
Πρόκληση πτυέλων (καθυστερημένη φάση)	<ul style="list-style-type: none"> Δείκτες φλεγμονής Κύτταρα 	<ul style="list-style-type: none"> Μη επεμβατική 	<ul style="list-style-type: none"> Θέματα αναπαραγωγιμότητας και τυποποίησης

Πίνακας 2. Παθολογικές και κυτταρολογικές μέθοδοι

11.3.2 Λειτουργικές μέθοδοι (Πίνακας 3)

Σπιρομέτρηση και πληθυσμογραφία

Αρχικά, ο Hutchinson εισήγαγε τη σπιρομέτρηση το 1846 [192], μια δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας για την εκτίμηση της υγείας και της νόσου. Πέντε δεκαετίες αργότερα, οι Lueallan και Fowler [193], πρόσθεσαν τη μέγιστη μεσοεκπνευστική ροή αρχικά και αργότερα, ως βίαιη εκπνευστική ροή, μεσοεκπνευστικής φάσης (FEF₂₅₋₇₅), για την αξιολόγηση της εκπνευστικής απόφραξης των αεραγωγών.

Έχει προταθεί ότι ένας μειωμένος FEV₁ μπροστά σε κανονικό λόγο FEV₁/FVC αντικατοπτρίζει στην πραγματικότητα απόφραξη μικρών αεραγωγών [194]. Εναλλακτικά, η FVC χρησιμοποιείται επίσης ως δείκτης λειτουργίας των μικρών αεραγωγών, συγκεκριμένα του κλεισίματος των αεραγωγών και του παγιδευμένου αέρα από κάτω [195-198]. Το 1981 και το 1985 αντίστοιχα, οι Crapo και συνεργάτες [199] και οι Miller και συνεργάτες [200] δημοσίευσαν εξισώσεις αναφοράς για λευκούς ενήλικες, εκείνες που προκαλούν τον εκπνεόμενο όγκο σε 3s (FEV₃) και τις τιμές λόγου FEV₃/FVC.

Η FVC και η βραδεία εισπνευστική ζωτική χωρητικότητα (SVC) είναι παράμετροι που μπορεί να παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργία των μικρών αεραγωγών. Παράγοντες που μπορεί να περιορίσουν τη FVC και τη SVC, όπως μετρώνται σε ένα άτομο, είναι η κατάρρευση των κυψελίδων, το κλείσιμο των αεραγωγών και η ελαστική επαναφορά του θωρακικού τοιχώματος, τα οποία

μειώνονται με τη γήρανση [201]. Σε ασθενείς με άσθμα, περιγράφεται ότι η διαφορά μεταξύ της FVC και SVC είναι μεγαλύτερη από ό, τι σε υγιή άτομα ελέγχου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της κατάρρευσης των μικρών αεραγωγών. Η διαφορά αυτή αυξάνεται όταν υπάρχει μεγαλύτερη απόφραξη των αεραγωγών και η νόσος είναι πιο σοβαρή [201, 202]. Όχι μόνο η διαφορά μεταξύ FVC και SVC αλλά και ο λόγος των δύο παραμέτρων έχει εφαρμοστεί στην έρευνα, ως δείκτης κατάρρευσης των μικρών αεραγωγών και της παγίδευσης αέρα [203, 204]. Οι μελέτες που περιγράφουν τη χρήση του λόγου FVC/SVC επικεντρώνονται στις αποφρακτικές νόσους των αεραγωγών. Έτσι, είναι αβέβαιο σε ποιο βαθμό επηρεάζονται οι μικροί αεραγωγοί, καθώς οι μεγαλύτεροι αεραγωγοί έχουν αποδειχθεί ότι συμβάλλουν επίσης στην απόφραξη των αεραγωγών [205].

Μετρήσεις των πνευμονικών όγκων, όπως η ζωτική χωρητικότητα (VC), ο υπολειπόμενος όγκος (RV) και η βίαιη ζωτική χωρητικότητα (FVC), σε κάποιο βαθμό, συσχετίζονται με τη λειτουργική κατάσταση των περιφερικών αεραγωγών. Η VC μειώνεται σε ασθενείς με απόφραξη περιφερικών αεραγωγών και αυτή η μείωση μπορεί να συμβεί πριν από την αναλογία FEV_1/VC [206]. Ο RV αυξάνεται σε ασθενείς με παγίδευση αέρα, ένα φαινόμενο που είναι δευτερογενές των αλλοιώσεων που συμβαίνουν κυρίως στο επίπεδο των περιφερικών αεραγωγών [178]. Η FVC μειώνεται σε οποιοδήποτε επίπεδο απόφραξης των αεραγωγών, αλλά μπορεί επίσης να είναι μια αντανάκλαση της παγίδευσης αέρα [178]. Στα τέλη της δεκαετίας του ενενήντα, περιγράφηκε από τον Stanescu ένα σπιρομετρικό μοτίβο, το οποίο χαρακτηρίζεται από τη μείωση της FEV_1 και της VC, αύξηση του RV και RV/TLC, και κανονικές TLC και

FEV₁/FVC [207]. Δεδομένου ότι μια αύξηση στην RV και RV/TLC αντιπροσωπεύουν ένα δείκτη υπερδιάτασης και παγίδευσης αέρα, αυτό το μοτίβο έχει προταθεί ως ένας πρώιμος ανιχνευτής της περιφερικής νόσου των αεραγωγών [208,209]. Αυτή η αλλοίωση παρατηρήθηκε στα αρχικά στάδια του εμφυσήματος, στους ηλικιωμένους και στο ασυμπτωματικό άσθμα [208,209]. Αν και η μέτρηση του RV είναι ένα εύκολο πραγματοποιήσιμη, με καλή αναπαραγωγιμότητα και χαμηλή μεταβλητότητα εντός του ασθενούς, κοινώς θεωρείται ως μία πολύ αδρής μέθοδος εκτίμησης της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών, κυρίως γιατί επιτρέπει έναν ογκομετρικό χαρακτηρισμό της πρόωρης σύγκλεισης των αεραγωγών και της παγίδευσης αέρα και δεν είναι σε θέση να ανιχνεύσει λιγότερο προφανείς λειτουργικές μεταβολές της αγωγιμότητας των περιφερικών αγωγών και των συστημάτων αερισμού.

Επιπλέον, η μέση βίαιη εκπνευστική ροή (FEF) μεταξύ 25% και 75% της FVC (FEF₂₅₋₇₅) έχει προταθεί για τη διερεύνηση των μικρών αεραγωγών στην υγεία και τη νόσο [143, 210-219]. Ωστόσο, η χρήση του FEF₂₅₋₇₅ στην κλινική πρακτική περιορίζεται από ζητήματα φυσιολογικής μεταβλητότητας και ασυνέπειας σε μετρήσεις [220]. Η αξία της ως προγνωστικός δείκτης της περιφερικής απόφραξης έχει επίσης αμφισβητηθεί από αποτελέσματα του Severe Asthma Research Program of the National Heart Lung and Blood Institute, τα οποία έδειξαν έλλειψη συσχετισμού μεταξύ FEF₂₅₋₇₅ και των άλλων δεικτών παγίδευσης αέρα [220].

Συμπερασματικά, αν και η σπιρομέτρηση εξακολουθεί να είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη δοκιμασία, η χρήση της στη μελέτη των μικρών αεραγωγών στη νόσο [221], δεν είναι πολύ συγκεκριμένη.

Οι καμπύλες ροής-όγκου

Η καμπύλη ροής-όγκου δείχνει ότι κατά την εκπνοή ο ρυθμός της ροής αυξάνεται με την προσπάθεια και φτάνει σε ένα μέγιστο κατά το πρώτο ένα έκτο του εκπνευστικού κύκλου, όμως, κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο τρίτων της ζωτικής χωρητικότητας, η προσπάθεια δεν έχει καμία επίδραση στο ρυθμό ροής και στο πρότυπο [222]. Οι παράγοντες που επηρεάζουν το μέγιστο εκπνευστικό ρυθμό ροής κατά τη διάρκεια των ανεξάρτητα προσπάθειας τμημάτων, είναι η αντίσταση των μικρών αεραγωγών και η ελαστική πίεση επαναφοράς του πνεύμονα, στην μεσαία περιοχή ζωτικής χωρητικότητας [223]. Κατά τη διάρκεια της ήρεμης εκπνοής, οι εισπνευστικοί μύες χαλαρώνουν, επιτρέποντας στον πνεύμονα να επανέλθει, αυξάνοντας την κυψελιδική και την ενδοβρογχική πίεση πάνω από την ατμοσφαιρική, οδηγώντας τον αέρα από τις κυψελίδες προς το στόμα [223]. Με τη βίαιη εκπνοή, υπάρχει αυξημένη κινητήριος δύναμη μέχρι την εκπνοή λόγω της ενεργού σύσπασης των εκπνευστικών μυών [223]. Αυτή η πίεση προστίθεται στη στατική δύναμη επαναφοράς των πνευμόνων, αυξάνοντας έτσι την κυψελιδική πίεση και έχοντας περαιτέρω σαν αποτέλεσμα αυξημένη εκπνευστική ροή, αρχικά [223]. Καθώς εκκενώνεται ο αέρας, θα πέσει η κυψελιδική πίεση και σε μερικά σημεία κατά μήκος του αεραγωγού, η πίεση έξω από τον αεραγωγό (υπεζωκοτική πίεση) θα είναι ίση με την πίεση στο εσωτερικό του αεραγωγού [223]. Αυτή η περιοχή έχει οριστεί από τους Mead και συνεργάτες ως "σημείο ισότητας πίεσης" (EPP) [141]. Η απόφραξη των μικρών αεραγωγών θα προκαλέσει μια πιο γρήγορη πτώση της πίεσης κατά μήκος του ανοδικού τμήματος, ως

αποτέλεσμα περιορισμός της ροής σε ένα σημείο περαιτέρω ανοδικά από τη θέση της απόφραξης [223]. Έτσι, το τελευταίο τμήμα της ροής κοντά στον υπολειπόμενο όγκο θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει τη λειτουργία των μικρών αεραγωγών.

Η μέθοδος ηλίου-οξυγόνου

$\Delta \dot{V}_{max50}$ και $\Delta \dot{V}_{max25}$

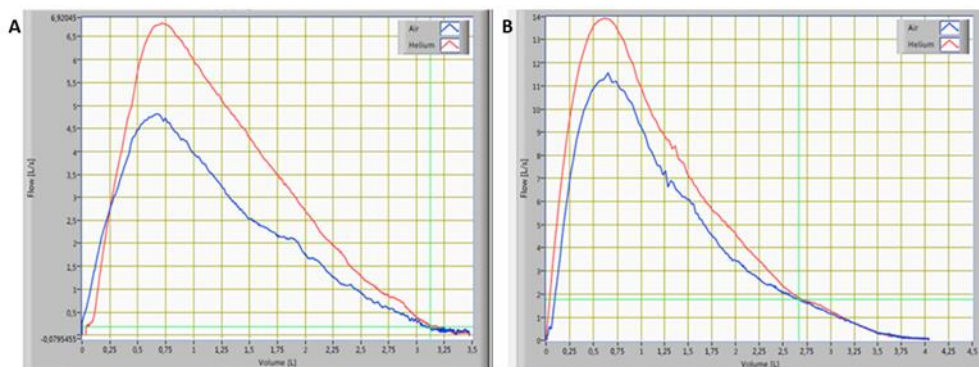
Ο μέγιστος εκπνευστικός ρυθμός ροής-όγκου, σε φυσιολογικά άτομα εξαρτάται από την πυκνότητα του αερίου, την αντίσταση μεταξύ των κυψελίδων και του σημείου όπου ξεκινάει η δυναμική συμπίεση (Rus), το οποίο εξαρτάται ως επί το πλείστον από την επιτάχυνση και τη στροβιλώδη ροή [224].

Αυτή η δοκιμασία εκτελείται μετρώντας το μέγιστο εκπνευστικό ρυθμό ροής στο 50% και στο 25% της ζωτικής χωρητικότητας, κατά την αναπνοή σε αέρα και σε μείγμα ηλίου-οξυγόνου. Η διαφορά των ρυθμών ροής κατά την αναπνοή αυτών των δύο διαφορετικών αερίων ονομάζεται $\Delta \dot{V}_{max50}$ και $\Delta \dot{V}_{max25}$ [223]. Η δοκιμασία βασίζεται στην αρχή ότι η απορρόφηση ενέργειας κατά τη διάρκεια της στροβιλώδους ροής μειώνεται όταν χρησιμοποιούνται αέρια χαμηλής πυκνότητας. Η στροβιλώδης ροή συμβαίνει σε φυσιολογικούς πνεύμονες σε όγκους πνευμόνων άνω του 25% της ζωτικής χωρητικότητας [225]. Η χρήση μιγμάτος ηλίου-οξυγόνου μειώνει την πυκνότητα του αερίου και αυξάνει το \dot{V}_{max50} σε σύγκριση με το ρυθμό ροής αναπνοής στον αέρα [224]. Η απόφραξη των περιφερικών αεραγωγών προκαλεί δυναμική συμπίεση σε υψηλότερους όγκους πνεύμονα. Επιπλέον, τα σημεία ίσης πίεσης (EPP) θα κινηθούν αντίθετα προς τους μικρούς αεραγωγούς [224,226]. Στη συνέχεια, έπεται ότι

η $\Delta \dot{V}_{\max 50}$ και η $\Delta \dot{V}_{\max 25}$ θα μειωθούν σε άτομα με απόφραξη μικρών αεραγωγών σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικό πνεύμονα ή κεντρική απόφραξη αεραγωγών [224].

Viso \dot{V} - Όγκος ίσων ροών [Εικόνα 4]

Το 1974, οι Hutcheon και συνεργάτες εισήγαγαν τον όγκο των ίσων ροών, ως νέο τεστ για την ανίχνευση της απόφραξης των μικρών αεραγωγών [226]. Κατά τη διάρκεια του τελικού 10% έως 15% της ζωτικής ικανότητας, οι ρυθμοί ροής κατά την αναπνοή ηλίου-οξυγόνου και κατά την αναπνοή αέρα είναι ίδιες; αυτός είναι ο όγκος του σημείου ίσων ροών [223]. Το φαινόμενο των ίσων ροών παρατηρείται επειδή η ροή στους μικρούς αεραγωγούς είναι γραμμική και δεδομένου ότι η γραμμική ροή είναι ανεξάρτητη από την πυκνότητα αερίου, οι ταχύτητες ροής σε αυτό το τμήμα της ζωτικής χωρητικότητας είναι ίσες [227]. Ως Viso \dot{V} εκφράζεται το ποσοστό της ζωτικής ικανότητας και εμφανίζεται σε φυσιολογικά μη καπνίζοντα άτομα στο 10% έως 15% της ζωτικής ικανότητας [228]. Η μείωση της ακτίνας καθιστά το φαινόμενο της γραμμικής ροής να συμβαίνει σε υψηλότερους όγκους πνεύμονα (αύξηση στο Viso \dot{V}). Αυτή η τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί για να διερευνήσει τη λειτουργία των μικρών αεραγωγών και σε μη αναπνευστικές ασθένειες όπως οι φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου, με ενδιαφέροντα αποτελέσματα [229].



Εικόνα 4.

A. Οι καμπύλες δυναμικής εκπνοής ροής-όγκου στον εισπνεόμενο αέρα (μπλε καμπύλη) και το μίγμα 80% He και 20% O₂ (κόκκινη καμπύλη) σε ένα μάρτυρα.

B. Το ίδιο με την Εικόνα 4A, ενός τυπικού ασθενούς με ΣΑΑΥΥ.

Οι πράσινες γραμμές δείχνουν το σημείο όπου συμπίπτουν οι δύο καμπύλες (V_{iso}).

Εκπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου (NO)

Η μέτρηση του εκπνεόμενου κλάσματος του μονοξειδίου του αζώτου (FeNO) έχει προταθεί ως μη επεμβατικό εργαλείο για την αξιολόγηση της φλεγμονής των αεραγωγών κυρίως στους ασθματικούς. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι μεταβολές στο FeNO, που σχετίζονται με τα ηωσινόφιλα των αεραγωγών και τα συμπτώματα άσθματος, μπορεί να είναι χρήσιμες στην παρακολούθηση του ελέγχου του άσθματος [230-232]. Πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία έχουν δείξει ότι το NO παράγεται τόσο σε

εγγύς όσο και σε απομακρυσμένες αεραγωγούς. Πρώτον, η μέτρηση της συσσώρευσης NO στα αέρια των βρογχιολίων κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης έδειξε ότι η τοπική σύνθεση του NO εμφανίστηκε εντός των περιφερικών αεραγωγών [233]. Η επιθηλιακή επαγωγίμη δραστηριότητα σύνθεσης NO είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της συγκέντρωσης NO στην εκπνοή, επίσης [234]. Η NO συνθάση 2 εκφράζεται στο επιθήλιο των αεραγωγών στους εγγύς αεραγωγούς και πιθανότατα εκφράζεται και στο επιθήλιο των μικρών αεραγωγών [234]. Δεύτερον, παρατηρείται αύξηση του εκπνεόμενου NO σε ασθένειες που χαρακτηρίζονται από περιφερική συμμετοχή των αεραγωγών, συμπεριλαμβανομένης της κυψελιδίτιδας [235], της ινώδους κυψελιδίτιδας [236], της κίρρωσης του ήπατος [237] και της πνευμονικής νόσου στο σκληρόδερμα [238].

Η παραγωγή NO μπορεί να εκτιμηθεί με μέτρηση του FeNO κατά τη διάρκεια παρατεταμένης εκπνοής με σταθερή εκπνευστική ροή. Αυτή η τεχνική δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την προέλευση του εκπνεόμενου NO. Η ανάλυση της σχέσης μεταξύ της εκπνεόμενης NO και της εκπνευστικής ροής επιτρέπει την εκτίμηση άλλων παραμέτρων της ανταλλαγής NO, συμπεριλαμβανομένης της συγκέντρωσης κυψελιδικού NO (CalvNO) [239-241]. Η ερμηνεία της πολλαπλής μέτρησης και του υπολογισμού του CalvNO μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την φλεγμονή των εγγύς αεραγωγών, αλλά περιλαμβάνει και τις κυψελίδες. Η μέτρηση του CalvNO συσχετίζεται με ηωσινόφιλα στο BALF σε σοβαρά ασθματικά άτομα [242] και σε ποντίκια που εκτίθενται σε αλλεργιογόνα [243], υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι το κυψελιδικό NO είναι ένα μέτρο της φλεγμονής των περιφερικών αεραγωγών. Αυξημένο

CalvNO βρέθηκε επίσης σε συμπτωματικά ασθματικά άτομα με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία, υποδεικνύοντας ένα ρόλο φλεγμονής στους περιφερικούς αεραγωγούς [244,245]. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι το CalvNO συσχετίζεται με απόφραξη των περιφερικών αεραγωγών, όπως μετράται με σπιρομέτρηση [245] ή με δοκιμή μιας αναπνοής αζώτου [246]. Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στις συγκεντρώσεις του κυψελιδικού NO μεταξύ των καπνιστών και των ατόμων με ΧΑΠ, γεγονός που υποδηλώνει ότι η έκθεση στον καπνό είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της μείωσης του κυψελιδικού NO σε ΧΑΠ, περιορίζοντας έτσι τη χρησιμότητα αυτής της τεχνικής σε αυτή την ασθένεια [247].

Συμπερασματικά, τα FeNo και CalvNO είναι εύκολο να εκτελεστούν, μη επεμβατικές δοκιμές για την ανίχνευση του βαθμού φλεγμονής των περιφερειακών αεραγωγών και μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιπρόσθετα στις λειτουργικές εξετάσεις. Ωστόσο, αυτές οι μετρήσεις περιλαμβάνουν κυψελιδικό NO στους υπολογισμούς τους.

Δοκιμασίες απόπλυσης αζώτου

Οι δοκιμασίες απόπλυσης αζώτου είναι απλές, μη επεμβατικές δοκιμές που αποσκοπούν στην ποσοτικοποίηση της αποτελεσματικότητας της ανάμιξης μεταξύ εισπνεόμενων και πνευμονικών αερίων και έχουν τη δυνατότητα να διερευνήσουν τη λειτουργία των απομακρυσμένων αεραγωγών.

Απόπλυση μιας αναπνοής

Η απόπλυση μιας αναπνοής (SBW) είναι μια παλιά τεχνική που συνίσταται στην ανάλυση της συγκέντρωσης αζώτου στον εκπνεόμενο αέρα μετά από μία μόνο εισπνοή

100% οξυγόνου (από τον υπολειπόμενο όγκο έως τη συνολική ζωτική χωρητικότητα του πνεύμονα). Στη συνέχεια, τα άτομα εκπνέουν με σταθερό ρυθμό ροής περίπου 0,5 l/s μέχρι τον υπολειπόμενο όγκο. Κατά τη διάρκεια της εκπνοής, μετριέται η συγκέντρωση αζώτου. Κατά τη διάρκεια της φάσης I, η συγκέντρωση του εκπνεόμενου αζώτου βρίσκεται κοντά στο 0% όταν πρώτα βγαίνει οξυγόνο από τους κεντρικούς αεραγωγούς. Μετά από αυτό, η συγκέντρωση αζώτου αυξάνεται ραγδαία κατά τη διάρκεια της φάσης II λόγω ενός μείγματος αερίου από τον ανατομικό νεκρό χώρο και τις κυψελίδες. Το επόμενο μέρος, φάση III, είναι η ονομαζόμενη πλατφόρμα κυψελιδικού αζώτου. Η φάση IV αρχίζει από την απότομη αύξηση της συγκέντρωσης του N₂, η οποία ορίζεται ως η πρώτη απόκλιση αυτής της γραμμής. Ο απόλυτος όγκος του πνεύμονα σε αυτό το σημείο ονομάζεται ικανότητα κλεισίματος (CC). Ο όγκος κλεισίματος (CV) ορίζεται ως CC - υπολειπόμενος όγκος[248]. Η αύξηση του όγκου κλεισίματος (CV, φάση IV) ή η ικανότητα κλεισίματος (CV + RV) και η αύξηση της κλίσης φάσης III (κυψελιδική κλίση), οι οποίες έχουν συσχετιστεί με ανωμαλίες στους περιφερικούς αεραγωγούς [156, 249, 250], και σχετίζονται με τον περιορισμό της ροής αέρα σε άτομα με ΧΑΠ [251]. Οι Cosío κ.ά. [156] ανέφεραν μεγαλύτερη ευαισθησία της κλίσης φάσης III έναντι FEF_{25-75%} σε καπνιστές με ήπιες φλεγμονώδεις αλλαγές στους μικρούς αεραγωγούς. Η κλίση φάσης III της έκπλυσης αντανακλά τις διαφορές συγκέντρωσης που παράγονται ακόμη και σε φυσιολογικούς πνεύμονες, λόγω της παρουσίας δομικής ετερογένειας τόσο στις αγωγίμες όσο και στις ακτινικές πνευμονικές ζώνες. Κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας έκπλυσης, οι αγωγίμοι και οι ακτινικοί αεραγωγοί είναι εγγενώς συνδεδεμένοι με τη μεταφορά αερίων με μεταφορά και διάχυση, αντίστοιχα και το προκύπτον σχεδόν

στατικό μέτωπο διάχυσης του αναπνεόμενου αερίου μπορεί να διαχωρίσει αυτά τα δύο διαμερίσματα [252]. Ένας σημαντικός περιορισμός αυτής της μεθόδου είναι ότι η τυποποιημένη κλίση μοναδικής φάσης αναπνοής III είναι δυνητικά ευαίσθητη στις δομικές μεταβολές των απομακρυσμένων αεραγωγών, όμως είναι αδύνατον να συναχθεί από μία αυξημένη κλίση φάσης III και κατά πόσο οι περιφερικοί αεραγωγοί είναι μοναδικά υπεύθυνες γι' αυτήν ή σε πιο σοβαρές περιπτώσεις δεν υπάρχει σαφής διαχωρισμός της φάσης III και IV. Έτσι, ο CV θεωρείται ο πιο αξιόπιστος δείκτης αυτής της μεθόδου.

Έκπλυση αζώτου με πολλαπλές αναπνοές

Μια πολλαπλή έκπλυση αζώτου κατά την αναπνοή (MBW) προσφέρει τη δυνατότητα ποσοτικοποίησης τόσο της αγωγίμης όσο και της ακτινωτής ετερογένειας εξαερισμού, επειδή η κλίση φάσης III, όταν ομαλοποιείται για τη μειούμενη μέση συγκέντρωση αζώτου που έχει λήξει, αυξάνεται καθώς εξελίσσεται το MBW. Επειδή η αγωγίμη ετερογένεια παράγει μια ομαλοποιημένη κλίση (S_n), η οποία αυξάνεται σταθερά ως συνάρτηση της μεταβολής του πνεύμονα (αναπνεόμενος όγκος προς τον λόγο FRC) και η ακτινωτή ετερογένεια παράγει ένα οριζόντιο ασυμπτώτο S_n στους πρώτους κύκλους του πνεύμονα που εύκολα αποσυντίθεται στα αγωγή και ακτινικά συστατικά του [253]. Ο δείκτης της ετερογένειας αγωγίμου εξαερισμού (S_{cond}) υπολογίζεται ως ο ρυθμός ανόδου του S_n σε σχέση με τον πνευμονικό κύκλο κύματος μεταξύ 1,5 και 6 περιστροφών στον πνεύμονα. Ο δείκτης της ετερογένειας ακτινωτού εξαερισμού (S_{acin}) στη συνέχεια προσδιορίζεται ως η τιμή S_n της πρώτης αναπνοής μείον τη συμβολή του αγωγίμου εξαερισμού στην αύξηση της S_n της πρώτης αναπνοής. Στους

καπνιστές και τους ασθενείς με ΧΑΠ, παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις τόσο στην Sacin όσο και στο Scond [254,255], με πολύ περιορισμένη αναστρεψιμότητα είτε Sacin είτε Scond σε ασθενείς με ΧΑΠ [255,256]. Στους καπνιστές χωρίς ΧΑΠ μπορεί να επιτευχθεί παρατεταμένη αντιστρεψιμότητα στο Scond με διακοπή του καπνίσματος [257]. Πρόσφατα, οι Verbanck και συνεργάτες [258] μελέτησαν τη συσχέτιση μεταξύ της ετερογένειας εξαερισμού και του κυψελιδικού NO σε 30 ανεπαρκώς ελεγχόμενους ασθματικούς. Η επίμονη λειτουργική ανωμαλία των μικρών αγωγίμων αεραγωγών σε ασθενείς με σταθερό άσθμα ήταν σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητη από τη φλεγμονή, όπως μετρήθηκε με το εκπνεόμενο NO. Στο κυψελιδικό διαμέρισμα, βρέθηκε λειτουργική συσχέτιση του κυψελιδικού NO σε μια υποομάδα ασθενών με σταθερό άσθμα σε μέτριες έως υψηλές δόσεις συντήρησης εισπνεόμενων στεροειδών [258]. Συνοπτικά, παρόλο που η έκπλυση πολλαπλών αναπνοών αζώτου εμφανίζεται ως μια ελκυστική τεχνική για τη μέτρηση των ανωμαλιών των απομακρυσμένων αεραγωγών, η έλλειψη τυποποίησης και η απουσία διαθέσιμων στο εμπόριο συσκευών, αποκλείουν τη μεγάλη κλινική χρήση και περιορίζουν τα έμπειρα κέντρα για ερευνητικούς σκοπούς.

Αναγκαστικές ταλαντώσεις

Η τεχνική αναγκαστικής ταλάντωσης συνίσταται στην εφαρμογή περιοδικών μεταβολών πίεσης (με τη μορφή τυχαίου θορύβου ή βραχέων παλμών) κατά τη διάρκεια της κανονικής ολικής αναπνοής, προκαλώντας μεταβολές στην αναπνευστική ροή [186]. Η σχέση μεταβολών πίεσης και μεταβολών ροής (μετρούμενη στο στόμα) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της αναπνευστικής αντίστασης (Rrs) και της

αναπνευστικής επαγωγικής αντίστασης (Xrs), του πραγματικού και του φανταστικού τμήματος της σχέσης πίεσης-ροής, αντίστοιχα [186]. Η επαγωγική αντίσταση καθορίζεται από κοινού από τις ελαστικές ιδιότητες που κυριαρχούν στις χαμηλές συχνότητες και τις αδρανειακές δυνάμεις που γίνονται πιο σημαντικές καθώς αυξάνεται η συχνότητα, που προκύπτουν από την επιτάχυνση του αέρα στο σύστημα [259]. Οι πιέσεις που ασκούνται από τις συχνότητες ταλάντωσης .15 Hz απορροφώνται πριν φθάσουν στους μικρούς αγωγούς (μεγάλοι αεραγωγοί), ενώ για συχνότητες 10-15 Hz οι πιέσεις ταλάντωσης διεισδύουν στον περιφερειακό πνεύμονα (μικροί αεραγωγοί). Ενώ η θέση της μετάβασης μεταξύ των εγγύς και των μικρών αεραγωγών δεν έχει προσδιοριστεί σαφώς ανατομικά, τα πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν απώλεια απομακρυσμένων αεραγωγών που οδηγεί σε κυρίαρχη αύξηση της αντίστασης χαμηλής συχνότητας [260].

Σε φυσιολογικά άτομα, το Rrs είναι ανεξάρτητο από τη συχνότητα ταλάντωσης, ενώ το Xrs ποικίλλει με τη συχνότητα ταλάντωσης, είναι αρνητικό σε χαμηλές συχνότητες όπου κυριαρχεί το ελαστικό συστατικό και γίνεται θετικό σε υψηλές συχνότητες όπου επικρατεί το φαινόμενο της αδρανείας. Σε φυσιολογικά άτομα είναι μεταξύ 7 και 12 Hz και αυξάνεται σε ασθενείς με απόφραξη της ροής του αέρα. Η ταυτόχρονη εφαρμογή διαφορετικών συνιστωσών συχνότητας (δηλ. η χρήση σύνθετων σημάτων όπως σήματα ψευδοτυχαίου θορύβου) προτιμάται [259]. Αυτή η μέθοδος ταλαντώσεων πολλαπλών συχνοτήτων εφαρμόζει συχνότητες στο άτομο που είναι πάνω και κάτω από τη συχνότητα συντονισμού, παρέχοντας υπολογισμένες μετρήσεις των Rrs και Xrs σε διαφορετικές συχνότητες. Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά άτομα, όπου το Rrs είναι

ανεξάρτητο από τη συχνότητα, αν οι αεραγωγοί εμποδίζονται, οι Rrs αυξάνονται σε συχνότητες χαμηλής ταλάντωσης και αυξάνονται λιγότερο στις συχνότητες υψηλής ταλάντωσης [186]. Με τον τρόπο αυτό, η απόφραξη των αεραγωγών δημιουργεί μια αρνητική συχνότητα εξάρτησης των Rrs, η οποία πιστεύεται ότι οφείλεται εν μέρει στην ετερογένεια της απόφραξης των αεραγωγών και/ή της απόφραξης των απομακρυσμένων αεραγωγών. Η αντίδραση χαμηλής συχνότητας εξετάζει ειδικότερα τη συμμόρφωση των περιφερικών αεραγωγών [186]. Έχει διαπιστωθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ολικής επαγωγικής αντίστασης και της διαπνευμονικής αντοχής που μετράται με οισοφαγική μανομετρία [261].

Πιο πρόσφατα, οι Orpenheimer και συνεργάτες, πρότειναν ότι το IOS μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μη επεμβατικό εργαλείο για την αξιολόγηση της λειτουργίας των περιφερικών αεραγωγών, όταν η σπιρομετρία είναι φυσιολογική [262] και μπορεί να εφαρμοστεί σε διάφορες κλινικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένης της έγκαιρης διάγνωσης της ΧΑΠ και του άσθματος στην κλινική ύφεση και στην επαγγελματική/περιβαλλοντική ερεθιστική έκθεση.

Ωστόσο, η μεταβλητότητα των παραπάνω μετρήσεων μεταξύ των ατόμων, είναι μεγάλη και αυτός είναι ένας σημαντικός περιορισμός της μεθόδου.

Τεχνική βρογχοσκόπησης με σφήνα

Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν την τεχνική βρογχοσκόπησης σφήνας για να λάβουν άμεση μέτρηση της αντίστασης των περιφερειακών αεραγωγών σε ένα περιφερικό τμήμα [264]. Αυτή η τεχνική είναι ένα ερευνητικό εργαλείο που δεν μπορεί να

εφαρμοστεί ευρέως επειδή είναι τεχνικά δύσκολη και επεμβατική [146]. Επιπλέον, ένας σημαντικός περιορισμός της τεχνικής βρογχοσκόπησης σφήνας είναι ότι η μέτρηση που λαμβάνεται σε ένα δεδομένο τμήμα μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτική του πληθυσμού των περιφερικών αεραγωγών, επειδή οι ασθένειες των μικρών αεραγωγών είναι ετερογενείς μέσα στον πνεύμονα [146].

Μέθοδος	Παράμετροι	ΣΥΝ	ΠΛΗΝ
Σπιρομέτρηση	FVC, FEV ₁ , and FEV ₁ /FVC	<ul style="list-style-type: none"> • Μη επεμβατική • Εύκολη στην εκτέλεση • Χαμηλό κόστος • Μη χρονοβόρα 	<ul style="list-style-type: none"> • Μη ειδικά τεστ για τη μέτρηση της νόσου των μικρών αεραγωγών
	(FEV ₃) and FEV ₃ /FVC	<ul style="list-style-type: none"> • Μη επεμβατική • Εύκολη στην εκτέλεση • Χαμηλό κόστος • Μη χρονοβόρα 	<ul style="list-style-type: none"> • Μη ειδικά τεστ για τη μέτρηση της νόσου των μικρών αεραγωγών
	SVC, FVC/SVC	<ul style="list-style-type: none"> • Μη επεμβατική • Εύκολη στην εκτέλεση • Χαμηλό κόστος • Μη χρονοβόρα 	<ul style="list-style-type: none"> • Μη ειδικά τεστ για τη μέτρηση της νόσου των μικρών αεραγωγών
	FEF ₂₅₋₇₅	<ul style="list-style-type: none"> • Μη επεμβατική • Εύκολη στην εκτέλεση • Χαμηλό κόστος • Μη χρονοβόρα 	<ul style="list-style-type: none"> • Εξαρτάται από την FVC • Χαμηλή αναπαραγωγικότητα • Μεγάλο εύρος φυσιολογικών

			τιμών
Πληθυσμογραφία	VC, RV, FEV ₁ /VC	<ul style="list-style-type: none"> Μη-επεμβατική Εύκολη στην εκτέλεση Χαμηλό κόστος 	<ul style="list-style-type: none"> Μη ειδικά τεστ για τη μέτρηση της νόσου των μικρών αεραγωγών
	RV/TLC	<ul style="list-style-type: none"> Μη επεμβατική 	<ul style="list-style-type: none"> Σχετικά χρονοβόρα (30λεπτά) Μη ειδική για τη μέτρηση της νόσου των μικρών αεραγωγών αλλά για την υπερδιάταση
Μέθοδος ηλίου-οξυγόνου	$\Delta \dot{V}_{max50}$ and $\Delta \dot{V}_{max25}$	<ul style="list-style-type: none"> Μη επεμβατική Ειδική εξέταση για τη μέτρηση της νόσου των μικρών αεραγωγών 	<ul style="list-style-type: none"> Σχετικά χρονοβόρα Μη ευρέως διαθέσιμη Εκτελείται από εκπαιδευμένο προσωπικό
	\dot{V}_{isoV}	<ul style="list-style-type: none"> Μη επεμβατική Ειδική εξέταση για τη μέτρηση της νόσου των μικρών αεραγωγών 	<ul style="list-style-type: none"> Σχετικά χρονοβόρα Μη ευρέως διαθέσιμη Εκτελείται από εκπαιδευμένο προσωπικό
Εκπεόμενο NO	FeNO, CalvNO	<ul style="list-style-type: none"> Μη επεμβατική 	<ul style="list-style-type: none"> Χρειάζονται περισσότερες μελέτες Απαιτείται υπολογιστική παρέκταση Συμπεριλαμβάνει τις κυψελίδες
Δοκιμασίες απόπλυσης	Μονής αναπνοής <ul style="list-style-type: none"> Όγκος 	<ul style="list-style-type: none"> Καλή αναπαραγωσιμότητα 	<ul style="list-style-type: none"> Μη ευρέως διαθέσιμη

αζώτου	κλεισίματος <ul style="list-style-type: none"> • Ικανότητα κλεισίματος • Κλίση καμπύλης φάσης III 	τα <ul style="list-style-type: none"> • Καλή ευαισθησία/ειδικότητα • Μη επεμβατική 	<ul style="list-style-type: none"> • Εκτελείται από εκπαιδευμένο προσωπικό
	Πολλαπλών αναπνοών <ul style="list-style-type: none"> • Scond • Sacin 	<ul style="list-style-type: none"> • Καλή αναπαραγωσιμότητα • Καλή ευαισθησία/ειδικότητα 	<ul style="list-style-type: none"> • Μη ευρέως διαθέσιμη • Εκτελείται από εκπαιδευμένο προσωπικό • Υψηλό κόστος
Αναγκαστικές ταλαντώσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Rrs (Αντίσταση) • Xrs (Επαγωγική αντίσταση) 	<ul style="list-style-type: none"> • Απλότητα • Μη επεμβατική 	<ul style="list-style-type: none"> • Μη ευρέως διαθέσιμη • Μη καλή αναπαραγωσιμότητα • Υψηλό κόστος
Τεχνική βρογχοσκόπησης με σφήνα	Άμεση μέτρηση της αντίστασης των αεραγωγών	<ul style="list-style-type: none"> • Άμεση μέτρηση 	<ul style="list-style-type: none"> • Επεμβατική • Ερευνητική διαδικασία

Πίνακας 3. Λειτουργικές μεθόδους

11.3.3 Απεικονιστικές μέθοδοι (Πίνακας 4)

Αξονική τομογραφία

Η απεικόνιση πρόσφατα, χρησιμοποιήθηκε στην αξιολόγηση των μικρών αεραγωγών στις αποφρακτικές πνευμονικές νόσους. Η αξονική τομογραφία (CT) του θώρακα, ακόμη και υψηλής ευκρίνειας, επιτρέπει την άμεση αξιολόγηση μόνο των μεγάλων και

μεσαίων αεραγωγών (διαμέτρου > 2-2,5 χιλ.). Ωστόσο, οι πρόσφατα αναπτυγμένες εφαρμογές λογισμικού είναι σε θέση να αναλύσουν τις σαρώσεις του πνευμονικού παρεγχύματος, θα μπορούσαν να παρέχουν έμμεσες πληροφορίες (τόσο ποιοτικές όσο και ποσοτικές) για τη βλάβη των μικρών αεραγωγών. Οι ζώνες μωσαϊκής απεικόνισης των πνευμόνων στην εισπνευστική φάση αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας (έμμεσες ενδείξεις ανομοιογένειας αναπνοής) και στην εκπνευστική σάρωση (σημεία παγίδευσης αέρα) έχουν μελετηθεί ως δείκτες νόσου των μικρών αεραγωγών [265, 266]. Είναι ενδιαφέρον ότι η απεικόνιση θα μπορούσε να θεωρηθεί εργαλείο ικανό να συνδέει την παθολογία των μικρών αεραγωγών, τη λειτουργία και την κλινική εικόνα. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι η υπολογιζόμενη παγίδευση αέρα με αξονική τομογραφία συσχετίζεται τόσο με τις κλασικές παραμέτρους λειτουργίας του πνεύμονα, τις παραμέτρους παγίδευσης αέρα [268], το πρόωρο κλείσιμο των αεραγωγών και με τη σοβαρότητα της νόσου [269]. Οι περιορισμοί των σαρώσεων με αξονική τομογραφία, περιλαμβάνουν το σχετικά υψηλό κόστος, τις τεχνικές πτυχές των σαρωτών και την έκθεση στην ακτινοβολία.

Πρόσφατα, η τρισδιάστατη ανάλυση της δομής του δέντρου των αεραγωγών, με τη βοήθεια υπολογιστή, προχώρησε στην αξιολόγηση της νόσου των μικρών αεραγωγών. Με τη χρήση αυτής της τεχνικής σε ασθματικούς ασθενείς, έχει αποδειχθεί ότι η ισχυρότερη συσχέτιση με την απόφραξη της ροής του αέρα βρέθηκε μέσω των μετρήσεων των τοιχωμάτων των πιο απομακρυσμένων αεραγωγών [269].

Επιπλέον, οι Galban και συνεργάτες, έχουν τροποποιήσει σημαντικά την αναλυτική προσέγγιση της Parametric Response Map (PRM) προκειμένου να αξιοποιήσουν την

ισχύ της ανά ζεύγη ανάλυσης σε εισπνευστικές και εκπνευστικές αξονικές τομογραφίες μπνευμονικού παρεγχύματος, για να επιτρέψουν την ποσοτικοποίηση της λειτουργικής νόσου των μικρών αεραγωγών ξεχωριστά από το εμφύσημα, που δεν είναι δυνατό όταν αναλύονται ανεξάρτητα [270]. Η προτεινόμενη μέθοδος PRM είναι επομένως μια μοναδική προσέγγιση ποσοτικού δείκτη για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ΧΑΠ, φαινότυπου και χωρικής ετερογένειας, χρησιμοποιώντας εικόνες αξονικής τομογραφίας [270]. Υπάρχουν τρία θεμελιώδη βήματα για την εφαρμογή των PRM σε δεδομένα αξονικής τομογραφίας, πριν από την κλινική διάγνωση, που περιλαμβάνουν την απόκτηση εικόνας, την συν-καταχώριση και τελικά την ταξινόμηση των voxels, αποτελούμενα από το πνευμονικό παρέγχυμα που είναι φυσιολογικό (πράσινο), τη λειτουργική νόσο των μικρών αεραγωγών (fSAD, κίτρινο) ή το εμφύσημα (κόκκινο) [270]. Ωστόσο, η PRM ταξινομεί τις τοπικές παραλλαγές της πνευμονικής λειτουργικότητας, με βάση τη σύγκριση των μεταβολών εξασθένησης των πνευμόνων από ψηφιακά συν-καταγεγραμμένες λήψεις εισπνευστικής και εκπνευστικής φάσης, ώστε να παρέχεται τόσο παγκόσμια όσο και τοπική αξιολόγηση της σοβαρότητας και του φαινοτύπου της ΧΑΠ [270]. Η PRM, με τη δυνατότητα να διακρίνει τις σχετικές συνεισφορές του fSAD και του εμφυσήματος σε φαινότυπους ΧΑΠ, μπορεί να χρησιμεύσει ως συμπληρωματική ανάγνωση των τρεχουσών δοκιμών πνευμονικής λειτουργίας (PFTs) και μετρήσεων με βάση CT, που θα επιτρέψουν ακριβέστερη διάγνωση και βελτίωση της διαχείρισης της θεραπείας σε μεμονωμένους ασθενείς [270].

Παρόλο που τα σημερινά στοιχεία δείχνουν ότι η απόφραξη των μικρών αεραγωγών θα μπορούσε να αξιολογηθεί με τη χρήση της CT ανίχνευσης, η τεχνική αυτή έχει κάποιους περιορισμούς, όπως η έλλειψη τυποποίησης των τεχνικών παραμέτρων του σαρωτή CT, η έλλειψη συναίνεσης για τον καλύτερο δείκτη για την εκτίμηση της νόσου των μικρών αεραγωγών, και η έκθεση των ατόμων σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Πράγματι, η τακτική αξιολόγηση της νόσου των μικρών αεραγωγών μέσω CT απεικόνισης, δεν αποτελεί ακόμη μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής [271].

Οπτική τομογραφία συνεκτικότητας (OCT)

Μια νέα μη επεμβατική τεχνική που ονομάζεται οπτική τομογραφία συνεκτικότητας (OCT) κερδίζει αξιοπιστία ως εργαλείο απεικόνισης του θώρακα[271-274]. Παρόλο που είναι παρόμοια κατ'αρχήν με τον υπέρηχο τύπου Β, το OCT χρησιμοποιεί κοντά στο υπέρυθρο φως αντί για ηχητικά κύματα και δεν απαιτεί μέσο μετατροπής. Ένας ανιχνευτής χρησιμοποιείται για να συλλέξει τα πίσω και τα ανακλώμενα κύματα από τους ιστούς, τα οποία στη συνέχεια συγκρίνονται με μία δέσμη αναφοράς χρησιμοποιώντας ένα δευτερεύον μέτρο [272]. Λόγω της χρήσης χαμηλού φωτός συνεκτικότητας, το OCT μπορεί να παράγει εικόνες με ανάλυση στο εύρος από 5 έως 15 χιλ. [272-275]. Οι Coxson και συνεργάτες, πρότειναν ότι το OCT είναι ένα πιο ευαίσθητο εργαλείο για την ανίχνευση της αναδιαμόρφωσης του τοιχώματος των αεραγωγών στους νυν και πρώην καπνιστές σε σύγκριση με τις CT σαρώσεις. Αυτό εγείρει την πιθανότητα ότι οι OCT θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να μελετηθούν οι

αλλαγές των αεραγωγών in vivo και να εκτιμηθεί το θεραπευτικό δυναμικό των νέων θεραπειών [276].

Μαγνητική τομογραφία

Επιπλέον, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού μετά από την εισπνοή υπερπολωμένου ήλιου και ξένου, καθώς αυτό θα μπορούσε να δώσει περαιτέρω εικόνα για τη συμμετοχή των μικρών αεραγωγών στο άσθμα και την ΧΑΠ [277-280]. Πράγματι, αυτές οι τεχνικές εμπλουτισμού του αερίου επιτρέπουν υψηλότερη ανάλυση και μπορούν να ανιχνεύσουν και να ποσοτικοποιήσουν την ετερογένεια αερισμού και εγχύσεως, η οποία οφείλεται κυρίως σε περιφερειακά και δυναμικά σχήματα κλεισίματος των αεραγωγών [281], αλλά και λόγω περιφερικών πνευμονικών ανωμαλιών χωρίς έκθεση στην ακτινοβολία [282]. Υπερπολωμένο ήλιο έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της περιφερικής απόφραξης της ροής του αέρα και του δαιαταραχών αερισμού στο άσθμα, καθώς και για την αξιολόγηση του εμφυσήματος της Χ.Α.Π., παρέχοντας πληροφορίες στο επίπεδο των κυψελίδων και των μικρών αεραγωγών. Ωστόσο, αυτή τη στιγμή, αυτές οι τεχνικές είναι διαθέσιμες μόνο σε λίγα κέντρα, είναι τεχνικά απαιτητικές και δεν έχουν καθιερωθεί για κλινικές εφαρμογές ROUTE.

11.3.4 Συνδυαστικές μέθοδοι

Μικρο-απεικόνιση φθορισμού

Η μικρο-απεικόνιση φθορισμού των κυψελιδικών αγωγών και των σάκων κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης καθιστά δυνατή την ακριβή διερεύνηση του περιφερικού πνεύμονα in vivo [283]. Χρησιμοποιώντας μίνι μικροσκόπιο μήκους 1,4χιλ. που εισάγεται στο κανάλι εργασίας της βρογχοσκόπησης και προχωράει απομακρυσμένα στις κυψελίδες, οι Thiberville και συνεργάτες [283] ήταν σε θέση να αποκτήσουν ακτινωτή μικροσκοπική απεικόνιση από μεμονωμένη ακμή εντός των πνευμόνων και να αναγνωρίσουν διαρθρωτικές ανωμαλίες στα τοιχώματα των αεραγωγών, καθώς και προσληφθέντα φλεγμονώδη κύτταρα. Παρόλο που είναι συναρπαστικό, η γενική συμβολή αυτής της τεχνικής στην κατανόηση των ανωμαλιών των περιφερικών αεραγωγών στη ΧΑΠ εξακολουθεί να έχει καθιερωθεί.

Technegas

Οι Pellegrino και συνεργάτες [143], μελέτησαν τον περιορισμό της εκπνευστικής ροής με τη χρήση υπολογιστικής τομογραφίας εκπομπής απλού φωτονίου Technegas. Αν και η ετερογένεια της συσσώρευσης Technegas σε εγγύς αναπνευστικές οδούς μετά από πρόκληση μεθαχολίνης αποδείχθηκε, αυτή η τεχνική δεν έχει επαρκή ανάλυση για τον εντοπισμό αλλαγών στους περιφερικούς αεραγωγούς.

Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) με τη χρήση N13 έχει χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικές μελέτες για την αξιολόγηση του λόγου αερισμού/διάχυσης στις κυψελίδες. Παρόλο που αυτές οι μελέτες ήταν χρήσιμες για την πρόταση θεωρητικών μοντέλων

που εξηγούν την ετερογένεια αερισμού στους αεραγωγούς των ασθματικών, αυτή η τεχνική δεν μπορεί να προταθεί λόγω του κόστους και της υψηλής ακτινοβολίας της για χρήση ρουτίνας [285,286].

Μέθοδος	Παράμετροι	ΣΥΝ	ΠΛΗΝ
Απεικονιστικές	HRCT <ul style="list-style-type: none"> • Lung attenuation (ημιποσοτική) • Lung altenuation (ποσοτική) 	<ul style="list-style-type: none"> • Υποσχόμενη • Πληροφορίες σχετικά με την ακεραιότητα των αεραγωγών 	<ul style="list-style-type: none"> • Υψηλό κόστος • Τεχνικά απαιτητική • Μη αναπαραγώσιμη • Έκθεση στην ακτινοβολία
	Parametric Response Map (PRM)	<ul style="list-style-type: none"> • Υποσχόμενη • Ξεχωρίζει fSAD και εμφύσημα 	<ul style="list-style-type: none"> • Υψηλό κόστος • Τεχνικά απαιτητική • Μη αναπαραγώσιμη • Έκθεση στην ακτινοβολία
	Οπτική τομογραφία συνεκτικότητας	<ul style="list-style-type: none"> • Μη επεμβατική • Περισσότερη ευαίσθητη στην ανίχνευση νόσου των μικρών αεραγωγών • Μη έκθεση στην ακτινοβολία 	<ul style="list-style-type: none"> • Χρειάζεται βρογχοσκόπηση • Τεχνικά απαιτητική • Μη επικυρωμένη
	MRI με εισπνεόμενα υπερπολωμένα αέρια <ul style="list-style-type: none"> • Lung attenuation 	<ul style="list-style-type: none"> • Πολύ ενημερωτική 	<ul style="list-style-type: none"> • Υψηλό κόστος • Τεχνικά απαιτητική • Μη αναπαραγώσιμη • Μικρή

			διαθεσιμότητα <ul style="list-style-type: none"> • Μη επικυρωμένη • Λίγες μελέτες
Συνδυαστικές τεχνικές	Μικρο-απεικόνιση φθορισμού	<ul style="list-style-type: none"> • Πολύ ενημερωτική 	<ul style="list-style-type: none"> • Μη ευρέως διαθέσιμη • Εκτελείται από εκπαιδευμένο προσωπικό • Υψηλό κόστος • Μη επικυρωμένη • Χρειάζονται περισσότερες μελέτες
	Technegas SPECT		<ul style="list-style-type: none"> • Λίγες μελέτες
	PET	<ul style="list-style-type: none"> • Πολύ ενημερωτική 	<ul style="list-style-type: none"> • Υψηλό κόστος • Υψηλή ακτινοβολία • Ερευνητικές μελέτες • Μη ειδική για τη νόσο των μικρών αεραγωγών • Μη επικυρωμένη

Πίνακας 4. Απεικονιστικές-συνδυαστικές μεθόδους

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Ο ύπνος είναι μία πολύπλοκη, ενεργητική και σε πολλά επίπεδα διαφορετική διαδικασία από την εγρήγορση. Ο έλεγχος της αναπνοής υπόκειται σε διαφορετική

ρύθμιση. Σε υγιή άτομα, κατά τη διάρκεια του ύπνου, η αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών αυξάνεται και η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα μειώνεται. Αυτή η ελάττωση των πνευμονικών όγκων κατά τη διάρκεια του ύπνου, υποστηρίζεται ότι οδηγεί σε αυξημένη ενδοτικότητα των ανώτερων αεραγωγών και συνεισφέρει στον περιορισμό της ροής κατά την εισπνοή, αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δεν έχουν περιγραφεί [57,287,288].

Η παθογένεια του ΣΑΑΥΥ είναι πολυπαραγοντική, οδηγεί σε ανατομικές και λειτουργικές μεταβολές του ανώτερου αεραγωγού και των μυών του, με τελικό αποτέλεσμα τη μερική ή πλήρη περιοδική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τον ύπνο. Οι ανατομικές αλλαγές συμβάλλουν στην ελάττωση της διαμέτρου του ανώτερου αεραγωγού ενώ οι λειτουργικές την αυξημένη ενδοτικότητα του και την προδιάθεση για απόφραξη. Στους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ δομής (ανατομικές μεταβολές) και λειτουργίας (λειτουργικές αλλαγές) δηλαδή, οι δομικές αλλαγές επηρεάζουν τη λειτουργία και αντιστρόφως [289].

Επιπροσθέτως, έχει αποδεικτεί ότι σε παχύσαρκα άτομα με ΣΑΑΥΥ, η μείωση των πνευμονικών όγκων οδηγεί δευτεροπαθώς σε στένωση και απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού [290].

Υπάρχουν αναφορές ότι ο αερισμός σε χαμηλούς πνευμονικούς όγκους, οδηγεί σε ένα μη φυσιολογικό αλληπάλληλο άνοιγμα και κλείσιμο των μικρών αεραγωγών. Η περιοδική αυτή συνεχής σύγκλειση και διάνοιξη δημιουργεί συνθήκες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στις περιοχές του τελικού βρογχιολίου και των κυψελιδικών σάκων δηλαδή σε καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος [291,292].

Ως μικρούς αεραγωγούς ονομάζουμε τα περιφερικά μεμβρανώδη βρογχιόλια, διαμέτρου μικρότερη των 2χιλ.. Αποτελούν μία περιοχή δύσκολα προσβάσιμη τόσο κλινικά, όσο και θεραπευτικά [3].

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μελέτες οι οποίες να διερευνούν τις διαταραχές στη λειτουργία των μικρών αεραγωγών στο ΣΑΑΥΥ.

2. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Κατά τη διάρκεια του ύπνου, σε φυσιολογικά άτομα, η αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών αυξάνεται και η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα μειώνεται [288].

Η μείωση των πνευμονικών όγκων οδηγεί σε αύξηση των αντιστάσεων του στοματοφαρυγγικού τμήματος των αεραγωγών και συνακόλουθα σε περιορισμό της ροής [287]. Οι συνολικές αντιστάσεις των αεραγωγών έχουν βρεθεί ότι αυξάνονται στο ΣΑΑΥΥ. Η αύξηση αυτή φαίνεται να σχετίζεται με την ξαφνική περιοδική μείωση των πνευμονικών όγκων. Η αναπνοή σε χαμηλούς όγκους έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση των ελαστικών δυνάμεων επαναφοράς των πνευμόνων (elastic recoil) και την μείωση της ακτινωτής έλξης που ασκεί το πνευμονικό παρέγχυμα στους αεραγωγούς διατηρώντας τους ανοικτούς και με μειωμένες αντιστάσεις ροής [293].

Η πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία του ΣΑΑΥΥ έχει μελετηθεί και ανασκοπηθεί εκτενώς [294]. Από τα σημαντικότερα παθοφυσιολογικά μονοπάτια είναι: 1) η ανατομία/ενδοτικότητα του φάρυγγα, 2) το ρυθμιστικό κέντρο της αναπνοής (loop gain), 3) η ικανότητα των ανώτερων αεραγωγών να διαστέλλονται σε απάντηση στην

αυξημένη αναπνευστική ώση και σε αργαστή συνεργασία με την περιοδική ανάγκη εισπνοής & 4) η ουδός της αφύπνισης [295].

Σύμφωνα με τους Hoffstein et al, η στένωση και η επακόλουθη απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών στο ΣΑΑΥΥ δημιουργείται δευτεροπαθώς μετά τη μείωση των πνευμονικών όγκων [290]. Επιπλέον, το ΣΑΑΥΥ σχετίζεται με συστηματική φλεγμονή και φλεγμονή των αεραγωγών [296-299].

Οι D'Angelo E, Milic-Emili J et al, έδειξαν ότι ο αερισμός σε μικρούς όγκους προκαλεί βλάβη των περιφερικών αεραγωγών και αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών σε φυσιολογικά κουνέλια [300]. Επίσης, Zerah-Lancner et al., βρήκαν σημαντική μείωση στο λόγο FEV₁/FVC, στη V₅₀ και στη V₂₅ με την αύξηση της βαρύτητας του ΣΑΑΥΥ, σε 170 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μελέτη ύπνου [301].

Οι Heinzer και συν., έδειξαν, ότι η αύξηση των πνευμονικών όγκων, μειώνει τις διαταραχές αναπνοής στον ύπνο και βελτιώνει την αρχιτεκτονική του ύπνου σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ, κατά τη διάρκεια του non-REM ύπνου [302].

Οι μικροί αεραγωγοί του πνεύμονα, η επονομαζόμενη «ήσυχη ζώνη» [145], είναι μία δύσκολα ανατομικά περιοχή για προσέγγιση και συνεπώς για μελέτη. Πολλαπλές μέθοδοι έχουν προταθεί να μελετήσουν αυτή την περιοχή του πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένου περίπλοκων και επεμβατικών τεχνικών. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει έλλειψη μίας παγκοσμίως αποδεκτής μεθόδου για την προσέγγιση των μικρών αεραγωγών [179].

3. Μεθοδολογία

3.1 Σκοπός της μελέτης

Η μελέτη της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και η ανεύρεση ή όχι νόσου των μικρών αεραγωγών. Για τη μελέτη της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του Ηλίου-Οξυγόνου.

3.2 Διαδικασία πρωτοκόλλου

1. Τα άτομα της μελέτης εξετάστηκαν με λήψη αναλυτικού ατομικού και οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, λήψη ιστορικού σχετικού με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, και αξιολόγηση της ημερήσιας υπνηλίας με την κλίμακα Epworth, πλήρη αντικειμενική εξέταση κατά συστήματα και μέτρηση βασικών ανθρωπομετρικών δεικτών: 1) Το Βάρος (kg) και το Ύψος (m) σώματος. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με ζυγό και αναστημόμετρο αντίστοιχα. Τα υπό μελέτη άτομα, και στις δύο μετρήσεις, δε φορούσαν τα υποδήματά τους, ενώ ανέβαιναν στο ζυγό με ελαφρά ένδυση. 2) Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI). Για τον υπολογισμό του BMI διαιρέθηκε το βάρος (kg) δια του τετράγωνου του ύψους (m^2), 3) Η περίμετρος λαιμού (cm) που υπολογίστηκε, με μετρική ταινία, στο ύψος του κρικοθυροειδούς χόνδρου, 4) Η περίμετρος μέσης (cm) που υπολογίστηκε, με μετρική ταινία και παρατήρηση από μπροστά, στη μικρότερη περίμετρο της περιοχής του ομφαλού, μεταξύ κατώτερης πλευράς και λαγόνιας ακρολοφίας. Τα υπό μελέτη άτομα στεκόταν σε όρθια θέση και, για ακριβέστερα αποτελέσματα, οι μετρήσεις έγιναν με τις

- ανατομικές περιοχές γυμνές, 5) Μέτρηση Αρτηριακής πίεση (mmHg), με το ίδιο πάντοτε υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο τοποθετημένο στον αριστερό βραχίονα και τον εξεταζόμενο σε καθιστή θέση (2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 10 λεπτών μεταξύ τους).
2. Οι ασθενείς και η ομάδα ελέγχου υποβλήθηκαν σε πλήρη αιματολογικό έλεγχο όσον αναφορά το μεταβολικό τους προφίλ και τους δείκτες της φλεγμονής, κατά τη διάγνωση.
 3. Οι ασθενείς και η ομάδα ελέγχου υποβλήθηκαν σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου όπου καταγράφηκαν οι εξής μεταβλητές: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) πολλαπλών απαγωγών, Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ), Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) του υπογενειδίου μυός και των προσθίων κνημιαίων μυών άμφω, Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας και του καρδιακού ρυθμού, ροχαλητό με μικρόφωνο τοποθετημένο στο ύψος της σφαγίτιδας, η ανίχνευση της ροής του αέρα με ρινοστοματικό θερμίστορα και μετατροπέα ρινικής πίεσης, ο κορεσμός της οξυαιμοσφαιρίνης με παλμικό οξύμετρο δακτύλου, η κίνηση θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος με πληθυσμογραφία με ειδικές ελαστικές ζώνες θώρακα κοιλιάς για την καταγραφή της αναπνευστικής προσπάθειας και η θέση του σώματος (ύπτια, πρόσθια, αριστερή ή δεξιά πλάγια).
 4. Η διάγνωση ΣΑΑΥΥ τέθηκε με το δείκτη $AHI \geq 5$ και αντίστοιχα η μη ύπαρξη ΣΑΑΥΥ με $AHI < 5$. Το ΣΑΑΥΥ ανάλογα τη βαρύτητά του διακρίνεται σε:

- Ελαφριά μορφή με: $5 \leq \text{AHI} < 15$
- Μέτρια μορφή με: $15 \leq \text{AHI} < 30$
- Σοβαρή μορφή με: $\text{AHI} \geq 30$

Στην ανάλυσή μας, ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν τα άτομα χωρίς ΣΑΑΥΥ ($\text{AHI} < 5$).

5. Οι ασθενείς και η ομάδα ελέγχου υποβλήθηκαν σε πλήρη λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού σε όρθια και ύπτια θέση για την εκτίμηση της πνευμονικής λειτουργίας σύμφωνα με τα κριτήρια της ERS/ATS, και ειδικότερα θα εκτιμηθεί και η λειτουργία των μικρών αεραγωγών. Συγκεκριμένα, η μέθοδος της μέγιστης εκπνευστικής καμπύλης ροής/ όγκου αναπνέοντας αέρα και μίγμα χαμηλής πυκνότητας αποτελούμενο από 80% ήλιο και 20% οξυγόνο διεξήχθη για υπολογιστεί το $\text{Viso}\dot{V}$ και η $\Delta\dot{V}\text{max}_{50}$. Η διαφορά των ροών στο 50% της FVC ($\Delta\dot{V}\text{max}_{50}$) και ο όγκος ίσων ροών ($\text{Viso}\dot{V}$) υπολογίστηκαν, τα οποία υποδηλώνουν έμμεσα τη λειτουργία των μικρών αεραγωγών.
6. Επιπλέον, έγινε πρόκληση πτυέλων (βραχείας και μακράς αποδέσμευσης) στους ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου, για την ανεύρεση δεικτών φλεγμονής κατά τη διάγνωση.
7. Επιπλέον, επανεκτιμήθηκαν οι παραπάνω παράμετροι, στους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ, μετά από 6 μήνες με 1 χρόνο θεραπείας.

3.3 Δείγμα

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 23 άτομα (13 άνδρες και 10 γυναίκες, με μέση ηλικία 51.6 έτη), με διάγνωση ηπίου έως σοβαρού ΣΑΑΥΥ, χωρίς συνοδά νοσήματα και 8 μάρτυρες (3 άνδρες και 5 γυναίκες, με μέση ηλικία 45.9 έτη) χωρίς ΣΑΑΥΥ (Πίνακας 5).

Τα παραπάνω άτομα στρατολογήθηκαν από το Εργαστήριο Ύπνου της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, από τα άτομα που προσήλθαν από τον Ιούνιο 2013 έως τον Αύγουστο 2014, για διερεύνηση πιθανής διαταραχής αναπνοής στον ύπνο. Στο παραπάνω εργαστήριο εξετάστηκαν με πλήρη πολυσωματογραφική μελέτη ύπνου. Στη συνέχεια, εκτιμήθηκε η λειτουργία των μικρών αεραγωγών στα άτομα του δείγματός μας.

Όλες οι διαδικασίες που διεξήχθησαν στη μελέτη ήταν σύμφωνες με τα δεοντολογικά πρότυπα της Επιτροπής Δεοντολογίας και Έρευνας του Πανεπιστημίου Κρήτης και με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι του 1964 και τις μεταγενέστερες τροποποιήσεις ή με συγκρίσιμα ηθικά πρότυπα. Το σύνολο των ατόμων που επιλέχθηκαν, υπέγραψαν έντυπο εθελοντικής συμμετοχής και συγκατάθεσης.

A) Κριτήρια εισαγωγής

- Ηλικία 18-70 έτη

B) Κριτήρια αποκλεισμού

- Νοσογόνος παχυσαρκία ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$)
- Νυν κάπνισμα

- ΧΑΠ
- Άσθμα
- Διάμεση πνευμονοπάθεια
- Διαγνωσμένη διαταραχή ύπνου
- Ασθενείς με κλινικά σημαντικό νεφρικό, καρδιαγγειακό, νευρολογικό, ενδοκρινολογικό, ανοσολογικό, ψυχιατρικό, γαστρεντερικό ή αιματολογικό νόσημα
- Εγκυμοσύνη
- Ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι αναξιόπιστοι ή μη συμμορφούμενοι.

Πίνακας 5.	Ασθενείς (n=23)	Μάρτυρες (n=8)	p-value
Φύλο			0.433
	Άνδρες 13 (56.5)	3 (37.5)	
	Γυναίκες 10 (43.5)	5 (62.5)	
Ηλικία	51.6 ± 12.7	45.9 ± 15.5	0.310
Κάπνισμα			0.676
	Πρώην καπνιστές 9 (39.1)	2 (25.0)	
	Μη-καπνιστές 14 (60.9)	6 (75.0)	
ESS	10.8 ± 5.5	5.6 ± 3.4	0.020
BMI (kg/m ²)	31.6 ± 5.7	24.6 ± 3.4	0.003
Περίμετρος λαιμού (cm)	40.0 ± 3.4	36.5 ± 5.0	0.036

Ήπιο ΣΑΑΥΥ (5≤ΑΗΙ<15)	5 (21.7)		
Μέτριο ΣΑΑΥΥ (15≤ΑΗΙ<30)	10 (43.5)		
Σοβαρό ΣΑΑΥΥ (ΑΗΙ≥30)	8 (34.8)		
FEV ₁ (L/min)	93.2 ± 13.7	104.8 ± 11.3	0.070
FVC (L/min)	97.9 ± 15.6	106.0 ± 14.1	0.262
FEV ₁ /FVC	79.7 ± 5.2	84.2 ± 3.9	0.062

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά ασθενών και υγιών μαρτύρων

3.4 Αξιολόγηση των μικρών αεραγωγών

Η λειτουργία του μικρών αεραγωγών εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ροής-όγκου Ηλίου (He) –Οξυγόνου (O₂). Το υπό εξέταση υποκείμενο ήταν καθισμένο και του δώθηκαν οδηγίες να εκτελεί καμπύλες μέγιστης εκπνοής ροής-όγκου ενώ αναπνέει αέρα δωματίου και στη συνέχεια το μίγμα 80% He και 20% O₂. Οι καμπύλες όγκου-ροής κατά την αναπνοή He-O₂ μετρήθηκαν αφού το άτομο είχε εισπνεύσει τουλάχιστον τρεις ζωτικές χωρητικότητες (VC) του μίγματος He-O₂ (heliox). Οι δύο καμπύλες που ελήφθησαν από τον εισπνεόμενο αέρα και το μίγμα He-O₂ τοποθετήθηκαν οπτικά η μία πάνω στην άλλη, από την ολική χωρητικότητα πνεύμονα (TLC). Μία διαφορά μικρότερη από 5% στη δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC) μεταξύ του εισπνεόμενου αέρα και του μίγματος He-O₂ θεωρήθηκε αποδεκτή (ο μέσος όρος των δεδομένων ήταν <3%). Όταν οι καμπύλες V-V δεν είχαν ταυτόσημη FVC, υπερτεθήκαν από τον υπολειπόμενο όγκο (RV) [3,303] (Εικόνα 4). Ο όγκος στον οποίο οι ρυθμοί ροής έγιναν ταυτόσημοι

ορίσθηκε ως VisoV. Το VisoV εκφράστηκε ως ποσοστό της FVC, σύμφωνα με τη μέθοδο των Dosman και συναδέλφων [3] (Εικόνα 4). Η τιμή του $\Delta\dot{V}_{\max 50}$ υπολογίστηκε από την εξίσωση $\Delta\dot{V}_{\max 50} = (\dot{V}_{E_{\max 50He}} - \dot{V}_{E_{\max 50air}}/\dot{V}_{E_{\max 50air}}) \times 100$ και εκφράστηκε ως ποσοστό $\Delta\dot{V}_{\max 50}$ ενώ αναπνέει αέρα δωματίου [3].

3.5 Στατιστική Ανάλυση

Για τις αναλύσεις της παρούσης διδακτορικής διατριβής, χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά προγράμματα SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) και το Stata 13.0 (StataCorp, College Station, Texas, US).

Η παρούσα είναι μια μελέτη συγχρονικού χαρακτήρα ασθενών-μαρτύρων.

Πραγματοποιήθηκε περιγραφική ανάλυση των χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων. Η παραδοχή της κανονικότητας των συνεχών μεταβλητών εκτιμήθηκε με τη δοκιμή Kolmogorov - Smirnov One Test και με γραφική επιθεώρηση, διαγράμματα αναμενόμενης προς παρατηρηθείσας πιθανότητας (γνωστά ως P-P plots). Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση \pm τυπική απόκλιση (SD) ή ως διάμεσο και 25^ο -75^ο εκατοστημόρια. Στην περίπτωση των κατηγορικών μεταβλητών παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές και σχετικές συχνότητες (%). Οι διαφορές μεταξύ των συνεχών μεταβλητών αξιολογήθηκαν μέσω της ανεξάρτητης δειγματοληψίας T-test και της ανεξάρτητης δοκιμής Mann-Whitney U, όπου ενδείκνυται. Οι διαφορές μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών αξιολογήθηκαν μέσω της ακριβούς δοκιμής του Fisher. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τη συσχέτιση του ΣΑΑΥΥ με το VisoV (εξαρτημένη μεταβλητή), προσαρμοσμένο για BMI (ανεξάρτητη μεταβλητή).

Η δοκιμή Wilcoxon matched-pairs signed-ranked χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση μεταξύ καθιστής και ύπτιας θέσης.

Τιμές πιθανότητας εσφαλμένης απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης (H_0 =δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα μεγέθη υπό σύγκριση) (p -value) $\leq 0,05$ θεωρούνται ότι επιβεβαιώνουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση των υπό εξέταση μεταβλητών, ενώ τιμές $0,05 \leq p$ -value $\leq 0,1$ θεωρούνται ότι φανερώνουν στατιστικά σημαντική τάση.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά στοιχεία, οι συνήθειες καπνίσματος, οι δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας (PFT) και οι μεταβλητές που σχετίζονται με τον ύπνο παρουσιάζονται στον Πίνακα 5, χωριστά για ασθενείς και μάρτυρες.

Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων, βρέθηκαν όσον αφορά το δείκτη μάζας σώματος (BMI), την κλίμακα υπνηλίας (ESS) Erworth και την περιφέρεια του αυχένα (τιμή $p < 0.05$).

Οι μεταβλητές της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Οι μέσες τιμές των βασικών παραμέτρων της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών ($Viso\dot{V}\%$ και $\Delta\dot{V}max50\%$) σε ασθενείς και μάρτυρες παρουσιάζονται στο Εικόνα 5. Το $Viso\dot{V}$ ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένο σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ σε σύγκριση με μάρτυρες ($18,79 \pm 9,39$ έναντι $4,72 \pm 4,68$, $p=0,004$).

Το ΣΑΑΥΥ συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερο VisoV [beta (95% CI) = 12.118 (1.51, 22.73)], ανεξάρτητα από το BMI. Επομένως, το BMI δεν αποτελεί συγχυτικό παράγοντα στη στατιστικά σημαντική αύξηση του VisoV στο ΣΑΑΥΥ.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του VisoV και του ESS ή της περιφέρειας του αυχένα σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ.

Ωστόσο, το $\dot{V}_{max50\%}$ δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό {26,2 (9,1, 55,6) έναντι 37,2 (29,5, 41,8), $p=0,551$ }, αν και παρατηρήθηκε τάση μείωσης στους ασθενείς.

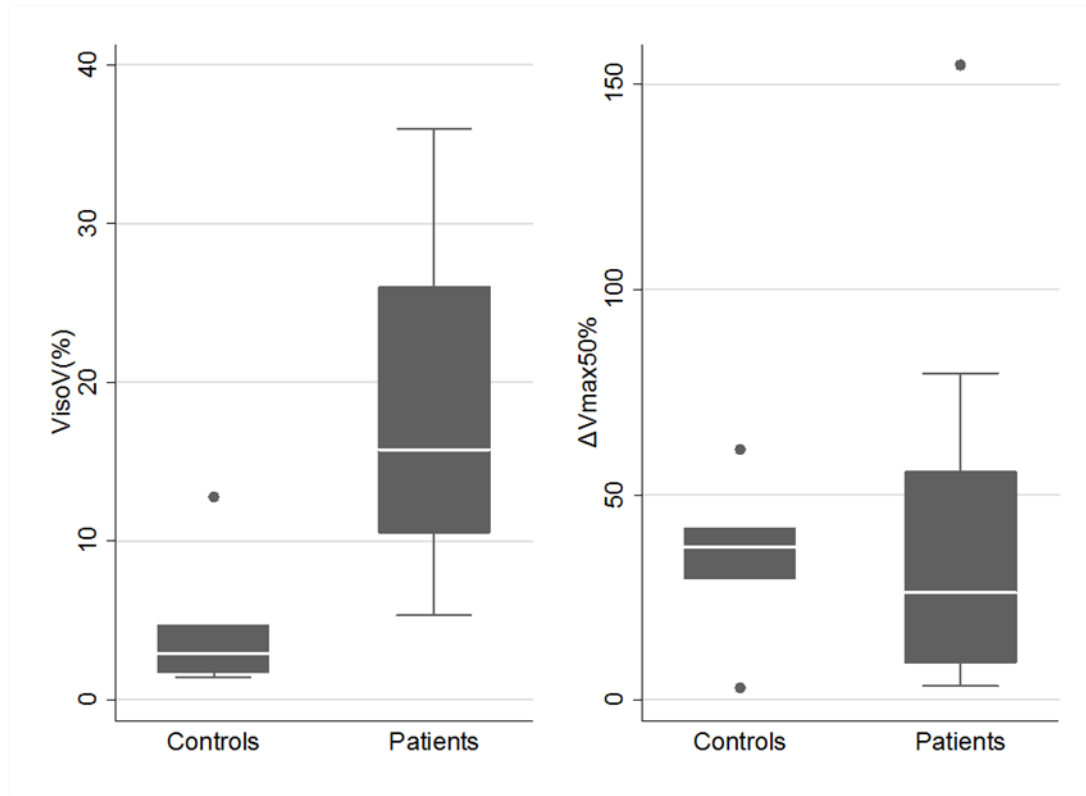
Μη σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές της FVC, του δυναμικού εκπεμπόμενου όγκου σε 1sec (FEV1), FEV1 / FVC, μέγιστης (μέσης) εκπνευστικής ροής στο 25-75% της FVC (MMEF₂₅₋₇₅) και της μέγιστης (μέσης) ροής στο 50% της FVC (MMEF₅₀) βρέθηκε μεταξύ των ασθενών με OSAHS και των μαρτύρων (Πίνακας 5,6).

Σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ, οι μέσες τιμές των λειτουργικών δοκιμασιών του πνεύμονα στην ύπτια θέση έχουν μειωθεί στατιστικά σημαντικά από τις τιμές τους στην καθιστή θέση (Πίνακας 7).

Πίνακας 6.	Ασθενείς (n=23)	Μάρτυρες (n=8)	P-value
MMEF ₂₅₋₇₅	77.5 ± 25.5	100.8 ± 16.3	0.067
MEF ₅₀	86.3 ± 28.1	103.8 ± 21.0	0.174
VisoV (%)	18.8 ± 9.4	4.7 ± 4.7	0.004
^a $\dot{V}_{max50\%}$	26.2 (9.1, 55.6)	37.2 (29.5, 41.8)	0.551

Πίνακας 6. Παράμετροι της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών σε ασθενείς και μάρτυρες στην καθιστή θέση.

^a Οι τιμές παρουσιάζονται ως διάμεσοι (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο)



Εικόνα 5. Οι μέσες τιμές (\pm SD) των VisoV% και $\Delta\dot{V}_{max50\%}$ σε μάρτυρες και σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ σε καθιστή θέση.

Πίνακας 7.	Καθιστή θέση	Ύπτια θέση	P-value
FEV ₁ (L/min)	92.5 (87.0, 101.0)	85.5 (74.0, 98.0)	0.0021
FVC (L/min)	95.0 (91.0, 109.0)	91.0 (79.0, 99.0)	0.004
FEV ₁ /FVC	80.0 (78.5, 81.7)	78.6 (71.7, 83.3)	0.004

MMEF ₂₅₋₇₅	74.0 (58.0, 98.7)	63.5 (50.0, 82.0)	0.0039
MEF ₅₀	86.0 (64.0, 108.0)	86.5 (58.0, 91.0)	0.0157

* Wilcoxon matched-pairs signed-ranked test

Πίνακας 7. Λειτουργικές δοκιμασίες πνεύμονα σε καθιστή και ύπτια θέση στους ασθενείς.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Γενικά

Οι μικροί αεραγωγοί είναι τα περιφερειακά μεμβρανώδη βρογχιόλια με διάμετρο μικρότερη από 2χιλ. που σχηματίζουν μια μεγάλη περιοχή, δύσκολα προσεγγίσιμη λειτουργικά, κλινικά και θεραπευτικά [3,304].

Η παρούσα μελέτη διερευνά το κατά πόσο επηρεάζεται η λειτουργία των μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ. Το κύριο συμπέρασμα ήταν ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥΥ εμφάνισαν δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών, καθώς το VisoV αυξήθηκε, παρά τις φυσιολογικές τιμές σπυρομέτρησης. Αυτά τα ευρήματα, απ'όσο γνωρίζουμε, αναφέρονται για πρώτη φορά.

Η παθογένεση του ΣΑΑΥΥ είναι πολυπαραγοντική, οδηγώντας σε ανατομικές και λειτουργικές μεταβολές του ανώτερου αεραγωγού και των μυών του, οδηγώντας τελικά σε μερική ή πλήρη επαναλαμβανόμενη απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι ανατομικές αλλαγές συμβάλλουν στη μείωση της διαμέτρου του ανώτερου αεραγωγού, ενώ οι λειτουργικές αλλαγές στην αυξημένη ευενδετότητα και ευαισθησία στην απόφραξη. Σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ, υπάρχει

αλληλεπίδραση μεταξύ της δομής (ανατομικές αλλαγές) και της λειτουργίας (λειτουργικές αλλαγές), δηλαδή οι δομικές αλλαγές επηρεάζουν τη λειτουργία και το αντίστροφο [305].

Είναι ευρέως γνωστό, ότι κατά την διάρκεια του ύπνου, το μοτίβο της αναπνοής μεταβάλλεται και τα στάδια του ύπνου επηρεάζουν σημαντικά αυτό το πρότυπο [306].

Επιπλέον, αναφέρεται ότι στο ΣΑΑΥΥ, οι πνευμονικοί όγκοι ενδέχεται να ποικίλλουν, κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου και αυτό μπορεί να συμβάλλει στην κατάρρευση των ανωτέρων αεραγωγών [307]. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια του ύπνου, το συνηθισμένο εύρημα είναι η μείωση της FRC ή του πνευμονικού όγκου στο τέλος της εκπνοής (EELV), ακόμη κι αν κυμαίνεται. Η αναπνοή σε μικρούς όγκους έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ελαστικής δύναμης επαναφοράς των πνευμόνων (ελαστική επαναφορά) και μειώνει την ακτινική έλξη που εξασκείται από το πνευμονικό παρέγχυμα στους αεραγωγούς ώστε να διατηρούνται ανοικτοί με μειωμένες αντιστάσεις ροής [308]. Αυτό συμβαίνει ακόμη και σε φυσιολογικά άτομα που κοιμούνται και μπορεί να αυξηθεί ασυνήθιστα στις διαταραχές του ύπνου [287].

Επιπρόσθετα, σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ, έχει αποδειχθεί ότι οι μειωμένοι πνευμονικοί όγκοι οδηγούν δευτερευόντως σε στένωση και απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού [309]. Οι Jordan και συνεργάτες, έδειξαν ότι όταν ο γενειογλωσσικός μυς, αποτυγχάνει να σταθεροποιήσει την αναπνοή στο ΣΑΑΥΥ, το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται σε μειωμένους πνευμονικούς όγκους [310]. Ωστόσο, η πλειονότητα των

παθοφυσιολογικών μελετών, από την άποψη της μηχανικής αναπνοής στον ΣΑΑΥΥ, επικεντρώθηκε στην ευενδετότητα της ανώτερης αναπνευστικής οδού.

Αντίθετα, η μελέτη μας διαπίστωσε μια επηρεασμένη λειτουργία στην περιοχή των μικρών αεραγωγών. Υποθέτουμε ότι τα ευρήματά μας θα μπορούσαν να οφείλονται στο άνοιγμα και το κλείσιμο των μικρών αεραγωγών που προκαλούνται από τις απότομες αλλαγές στην πίεση των αεραγωγών σε χαμηλό όγκο πνεύμονα. Είναι γνωστό ότι κατά τη διάρκεια της απόφραξης στους άνω αεραγωγούς η πίεση της αναπνευστικής οδού αυξάνεται προκειμένου να ξανανοίξει η απόφραξη και να ξεκινήσει η εισπνευστική ροή. Όταν αυτό είχε επιτευχθεί, παρατηρήθηκε σημαντική και απότομη πτώση στην πίεση των αεραγωγών. Αυτές οι μεταβολές στην πίεση των αεραγωγών μεταδίδονται σε ολόκληρο το αναπνευστικό σύστημα και μπορεί να προκαλέσουν συρρίκνωση και πτύχωση στη θέση των μεμβρανών μικρών αεραγωγών. Προς υποστήριξη αυτού του επιχειρήματος, υπάρχουν μελέτες σε ζώα που δείχνουν ότι ο αερισμός σε χαμηλούς όγκους πνεύμονα οδηγεί σε ανώμαλο διαδοχικό άνοιγμα και κλείσιμο των μικρών αεραγωγών [311]. Μια τέτοια περιοδική συνεχής απόφραξη και άνοιγμα δημιουργεί συνθήκες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στις περιοχές των τελικών βρογχιολών και των κυψελιδωτών σάκων, γεγονός που σημαίνει καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος [311].

Το 1985, οι D'Angelo E, Milic-Emili J και συνεργάτες, ανέφεραν ότι ο αερισμός σε μικρούς όγκους προκαλεί περιφερική βλάβη των αεραγωγών και αυξάνει την

αντίσταση των αεραγωγών σε φυσιολογικά κουνέλια και αυτό οφείλεται πιθανώς στο κυκλικό άνοιγμα και κλείσιμο των περιφερειακών αεραγωγών [300].

Επιπρόσθετα, ο Yalcin HC και συνεργάτες, σε ένα in vitro μοντέλο επαναλειτουργίας της αναπνευστικής οδού έδειξαν σημαντική βλάβη επιθηλιακών κυττάρων [312]. Επιπλέον, οι Zerah-Lancner και συνεργάτες, βρήκαν σημαντική μείωση της αναλογίας FEV₁/FVC, στις V₅₀ και V₂₅, με την αύξηση της σοβαρότητας του ΣΑΑΥΥ σε 170 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μελέτη ύπνου [313].

Οι Baydur και συνεργάτες, απέδειξαν σε ασθενείς με ΧΑΠ και ΣΑΑΥΥ περιορισμό της εκπνευστικής ροής, αλλά τα αποτελέσματά τους, δεν μπορούσαν να ξεχωρίσουν τις δύο κοορτές [314].

Τέλος, σε συμφωνία με τα αποτελέσματά μας είναι εκείνα των Abdeyrim A και συνεργατών και Cai ZC και συνεργατών, που χρησιμοποίησαν την τεχνική ταλάντωσης παλμών για να δείξουν ότι η αντίσταση των περιφερειακών αεραγωγών αυξήθηκε σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ [315-6]. Επιπλέον, οι Abdeyrim και συνεργάτες, έδειξαν ότι η επαγωγική αντίσταση στα 5 Hz συσχετίστηκε με αντίσταση των περιφερικών αεραγωγών και με μειωμένη FRC [315].

Επιπλέον, οι Anraam και οι συνεργάτες, ανέφεραν ότι οι μειώσεις της FVC, σε ύπτια θέση και σε αυξημένο σωματικό βάρος μπορεί να συμβάλουν στην επιδείνωση του ΣΑΑΥΥ [317].

Σε συμφωνία με αυτές τις μελέτες, είναι και τα αποτελέσματά μας που δείχνουν σημαντική μείωση των τιμών της πνευμονικής λειτουργίας σε ύπτια θέση σε σχέση με την καθιστή σε ασθενείς, (πίνακας 7). Γεγονός που ενισχύει το επιχειρήματά μας ότι η αναπνοή σε χαμηλούς όγκους πνευμόνων μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη λειτουργία των μικρών αεραγωγών.

Οι Heinzer και συνεργάτες, έδειξαν ότι η αύξηση των πνευμονικών όγκων, μειώνει τις διαταραχές του ύπνου και βελτιώνει την αρχιτεκτονική του ύπνου σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ κατά τη διάρκεια του μη-REM ύπνου [318].

5.2 Επανεξέταση και κριτική της μεθόδου

Το 1974, οι Hutcheon και συνεργάτες εισήγαγαν τον όγκο των ίσων ροών ως νέα δοκιμή για την ανίχνευση της δυσλειτουργίας των μικρών αεραγωγών [228]. Στο τελικό 10% έως 15% του VC, οι ρυθμοί ροής κατά την αναπνοή ηλίου-οξυγόνου και η αναπνοή αέρα είναι ίδιες; αυτός είναι ο όγκος του σημείου ίσων ροών [319]. Το φαινόμενο των ίσων ροών παρατηρείται επειδή η ροή στους μικρούς αεραγωγούς είναι γραμμική και συνεπώς ανεξάρτητη από την πυκνότητα του αερίου [319]. Το $Viso\dot{V}$ εκφράζεται ως ποσοστό του VC και εμφανίζεται σε κανονικά άτομα μη καπνιστές, στο 10% έως 15% του VC από τον RV [227]. Η μείωση της ακτίνας καθιστά το φαινόμενο της γραμμικής ροής ακριβές σε μεγαλύτερο όγκο πνεύμονα (αύξηση $Viso\dot{V}$), και αυτό θεωρείται δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών [226].

Οι Despas και συνεργάτες ανέφεραν ότι η πρόωγη εκδήλωση της απόφραξης των περιφερικών αεραγωγών μπορεί να ανιχνευθεί σε ασθενείς με ήπιο άσθμα

χρησιμοποιώντας το μίγμα He-O₂ [224]. Επιπλέον, οι Dosman και συνεργάτες, έδειξαν ότι η χρήση του Heliox κατά τη διάρκεια ενός μέγιστου εκπνευστικού ελιγμού όγκου-ροής ήταν ικανός να ανιχνεύσει λειτουργικές ανωμαλίες στους καπνιστές σε ένα στάδιο όπου οι σπιρομετρικοί δείκτες βρίσκονταν εντός της κανονικής κλίμακας [320].

Αυτή η τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί από τους Siafakas και συνεργάτες, για να διερευνήσει τη λειτουργία των μικρών αεραγωγών στην ακρομεγαλία [321]. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί από το τμήμα μας για τη διερεύνηση της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών σε μη αναπνευστικές νόσους όπως οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, με ενδιαφέροντα αποτελέσματα [322]. Σε συμφωνία με την παρούσα μελέτη, έχουν διαπιστωθεί αλλοιώσεις μόνο στον δείκτη VisoV και όχι στο ΔVmax50 και θεώρησαν ότι η ΔVmax50 δεν μπορούσε να είναι ένας δείκτης για την έγκαιρη ανίχνευση μικρής δυσλειτουργίας των αεραγωγών [323].

Είναι γνωστό ότι οι μικροί αεραγωγοί του πνεύμονα, η αποκαλούμενη "ήσυχη ζώνη" [144], είναι μια δύσκολη ανατομική περιοχή για να προσεγγίσουμε και ως εκ τούτου για να μελετήσουμε. Έχουν προταθεί πολλαπλές μέθοδοι για τη μελέτη αυτής της περιοχής του πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένων περίπλοκων και επεμβατικών τεχνικών. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει έλλειψη μιας ευρέως αποδεκτής προσέγγισης για τη διερεύνηση των μικρών αεραγωγών [178].

Υπάρχουν μερικές μελέτες που επικρίνουν τις δοκιμασίες εξάρτησης από την πυκνότητα, για τη μεταβλητότητα τους και την εγκυρότητά τους για την ανίχνευση της

στένωσης των μικρών αεραγωγών [324]. Ωστόσο, η πλειοψηφία συμφωνεί ότι αυτές οι δοκιμές συσχετίζονται καλά με τη λειτουργία των μικρών αεραγωγών [325-6].

Αν και, ο BMI διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, η ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι το Viso[®] ήταν στατιστικά υψηλότερος στους ασθενείς με ΣΑΑΥΥ, ανεξάρτητα από τον BMI. Ομοίως, οι Abdeyrim και συνεργάτες, ανέφεραν ότι οι μειώσεις της FRC και του εφεδρικού εκπνεόμενου όγκου, ήταν ανεξάρτητες από τον BMI σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ [315].

Δυστυχώς, η πρόκληση πτυέλων ήταν πολύ χρονοβόρα και σε πολλές περιπτώσεις μη καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Για το λόγω αυτό, αν και είχε αρχικά είχε σχεδιαστεί στις μεθόδους, πρακτικά δεν μπόρεσε να ολοκληρωθεί ως διαδικασία.

Σημαντικός περιορισμός της μελέτης μας είναι το πολύ μικρό δείγμα. Μόνο 23 ασθενείς με ΣΑΑΥΥ μελετήθηκαν και 8 μάρτυρες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα του Viso[®] διαχωρίζουν σαφώς τους ασθενείς από τους μάρτυρες (Εικόνα 5).

Τέλος, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα έδειξαν μια τάση βελτίωσης των παραμέτρων των μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ μετά τη θεραπεία με CPAP. Έτσι, αξίζει να διερευνήσουμε τις επιπτώσεις της θεραπείας του ΣΑΑΥΥ στη λειτουργία των μικρών αεραγωγών στο μέλλον.

5.3 Συμπεράσματα

Το κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥΥ έδειξαν δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών, καθώς ο δείκτης Viso[®] αυξήθηκε, παρά τις φυσιολογικές τιμές σπιρομέτρησης.

Αυτό πιθανότατα οφείλεται στη μείωση του όγκου των πνευμόνων, στο κυκλικό άνοιγμα και στο κλείσιμο των μικρών αεραγωγών και στην επακόλουθη φλεγμονή και οξειδωτικό στρες.

Η λειτουργία των μικρών αεραγωγών μπορεί να επηρεάσει τη φυσική ιστορία του ΣΑΑΥΥ και τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ωστόσο, απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων μας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Οι περισσότερες από τις μελέτες της παθοφυσιολογίας του Σύνδρομου της Αποφρακτικής Άπνοιας-Υπόπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥΥ) επικεντρώνονται στην ευενδετότητα και την απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών. Σκοπός της μελέτης μας ήταν η διερεύνηση της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ.

Μέθοδοι

Μελετήσαμε 23 ασθενείς (μέση ηλικία, 51,6 έτη) που διαγνώστηκαν με ήπιο έως σοβαρό ΣΑΑΥΥ, χωρίς συννοσηρότητες και 8 μάρτυρες (μέση ηλικία, 45,9 έτη). Όλα τα υποκείμενα υποβλήθηκαν σε πλήρη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου, σπιρομέτρησης και μέγιστες καμπύλες ροής/όγκου ενώ αναπνέουν αέρα δωματίου και ένα μίγμα 80% He-20% O₂. Ο όγκος των ίσων ροών (VisoV) των δύο καμπυλών και η διαφορά των ροών στο 50% της FVC (ΔV_{max50}) υπολογίστηκαν, όπως υποδεικνύουν τη λειτουργία των μικρών αεραγωγών.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το VisoV ήταν σημαντικά αυξημένο σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($18,79 \pm 9,39$ έναντι $4,72 \pm 4,68$, $p = 0,004$). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ΔV_{max50} ($p = 0,551$), ή τη μέγιστη ροή εκπνοής στο 25-75% της FVC ($p = 0,067$) και τη μέγιστη εκπνευστική ροή στο 50% FVC ($p = 0,174$) αέρα αναπνοής.

Συμπέρασμα

Καταλήξαμε στο συμπέρασμα, ότι σε ασθενείς με ΣΑΑΥΥ, κατά τη στιγμή της διάγνωσης, η λειτουργία των μικρών αεραγωγών έχει επηρεαστεί. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αναπνοή σε χαμηλά επίπεδα πνευμονικών όγκων και στο κυκλικό κλείσιμο/άνοιγμα των μικρών αεραγωγών και μπορεί να επηρεάσει τη φυσική ιστορία του ΣΑΑΥΥ. Τα ευρήματα θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις, στοχεύοντας άμεσα στους μικρούς αεραγωγούς.

ABSTRACT

Background

Most of the studies of the pathophysiology of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS) are focusing in the collapsibility and obstruction of the upper airways. The aim of our study was the investigation of small airways' function in patients with OSAHS.

Methods

We studied 23 patients (mean age, 51.6 years) diagnosed with mild to severe OSAHS, without comorbidities and 8 controls (mean age, 45.9 years). All subjects underwent full polysomnography sleep study; spirometry and maximum flow/volume curves while breathing room air and a mixture of 80%He-20%O₂. The volume of equal flows (V_{iso}) of the two curves and the difference of flows at 50% of FVC (ΔV_{max50}) were calculated, as indicators of small airways' function.

Results

The results showed that V_{iso} was significantly increased in patients with OSAHS compared with controls (18.79 ± 9.39 vs. 4.72 ± 4.68 , $p=0.004$). No statistically significant difference was found in ΔV_{max50} ($p=0.551$); or the maximum Expiratory flow at 25-75% of FVC ($p=0.067$) and the maximum expiratory flow at 50% of FVC ($p=0.174$) breathing air.

Conclusion

We concluded that at the time of diagnosis of OSAHS, the function of small airways is affected. This could be due to breathing at low lung volumes and the cyclic

closure/opening of the small airways and may affect the natural history of OSAHS. The findings could lead to new therapeutic implications, targeting directly the small airways.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Decary A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep* 2000; 23:369-381.
2. J. Drazen M. Sleep Apnea Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 346.
3. Baraldo S, Saetta M, Cosio MG. Pathophysiology of the small airways. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24:465-72.
4. International Classification of Sleep Disorders 3rd Ed. Darien, IL USA: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
5. Attarian H.P, MD; Sabri A.N: Postgraduate Medicine: When to suspect OSAS. Symptoms may be subtle, but treatment is Straightforward. *Postgraduate Medicine* 2002:Vol 111/ No3, 148.
6. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC: The Sleep Apnea Syndromes. *Annu Rev. Med* 1976; 27:465-84.
7. Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens. *Clin Chest Med* 1985; 6:555-62.
8. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG: Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; 21:811-8.
9. Rochester DF, Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. Mechanical and circulatory factors. *Am J Med* 1974; 57:402-20.

10. Gaustaut H, Tassinari CA, Duron B. Etude polygraphique des manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 1965; 112:568-79.
11. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. In: Albert K, Bally C, Stradle JP eds. *Sleep mechanisms*. Elsevier, Amsterdam 1965; 18:140-59.
12. Remmers JE, De Groot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44:931-8.
13. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Resp Dis* 1978; 118:909-39.
14. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L.: Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-5.
15. Gould CA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM, Douglas NJ. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1988; 137:895-8.
16. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk M et al: A cause of excessive daytime sleepiness: the upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993; 104:781-7.
17. Newman AB et al: Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:2408–13.
18. Naresh M. Punjabi: The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 2008; 5:136–43.

19. Alchanatis M. Breathing Disorders During Sleep. Athens: Medical Publications P.Pasxalidis, 1998.
20. Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat. Dublin Hospital Report 1818; 2:216-23.
21. Stokes W. The Diseases of the Heart and Aorta. Duplin, Ireland: Hodges & Smith, 1854.
22. 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; 22:667-89.
23. Mathis J. [The history of sleep research in the 20th century]. Schweiz Rundsch Med Prax 1995; 84:1479-85.
24. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science. 1953; 118:273-4.
25. National Sleep Foundation, The Sleep-Wake Cycle: Its Physiology and Impact on Health, Arlington: NSF, 2006. Available at: <http://sleepfoundation.org/primary-links/how-sleep-works>.
26. Bonnet MH. Acute sleep deprivation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:54-66.
27. National Sleep Foundation, The Sleep-Wake Cycle: Its Physiology and Impact on Health, Arlington: NSF, 2006. Available at: <http://sleepfoundation.org/primary-links/how-sleep-works>.

28. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2006; 10:49-62.
29. Huber R, Esser SK, Ferrarelli F, et al. TMS-Induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS ONE* 2(3):e276. doi:10.1371/journal.pone.0000276.
30. Hauri P. *Current Concepts: The Sleep Disorders*, 2nd Edition, Kalamazoo, MI: Upjohn Company; 1982.
31. Missouri University of Science, Psychology World website, Sleep Stages, no date. Available online at: http://web.mst.edu/~psyworld/sleep_stages.htm.
32. Wever R. *The Circadian System of Man: Results of Experiments Under Temporal Isolation*. New York: Springer, 1979.
33. Horner RL. Motor control of the pharyngeal musculature and implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19:827-53.
34. Younes M, Ostrowski M, Thompson W, et al. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1181-90.
35. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, et al. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44: 931-8.
36. Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, et al. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol* 1988; 64:535-42.

37. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:494-8.
38. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, et al. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol* 1997; 82:1319-26.
39. Shelton KE, Gay SB, Hollowell DE, et al. Mandible enclosure of upper airway and weight in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:195-200.
40. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, et al. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:260-5.
41. Fouke JM, Strohl KP. Effect of position and lung volume on upper airway geometry. *J Appl Physiol* 1987; 63:375-80.
42. Olson L, Fouke J, Hokje P, et al. A biomechanical view of the upper airway. *The Respiratory Function of the Upper Airway*. Eds. OP Mathew and G. Saint'Ambroggio, Marcel Dekker 1988:359-90.
43. Sauerland EK, Mitchell SP. Electromyographic activity of the human Genioglossus muscle in response to respiration and to positional changes of the head. *Bull Los Angeles Neurol Soc* 1970; 35:69-73.
44. Mathew OP, Abu-Osba YK, Thach BT. Influence of upper airway pressure changes on respiratory frequency. *Respir Physiol* 1982; 49:223-33.
45. Mathew OP, Abu-Osba YK, Thach BT. Genioglossus muscle responses to upper airway pressure changes: afferent pathways. *J Appl Physiol* 1982; 52:445-50.

46. Horner RL, Innes JA, Holden HB, et al. Afferent pathway(s) for pharyngeal dilator reflex to negative pressure in man: a study using upper airway anaesthesia. *J Physiol* 1991; 436:31-44.
47. van Lunteren E. Muscles of the pharynx: structural and contractile properties. *Ear Nose Throat J* 1993; 72:27-9, 33.
48. Fogel RB, Trinder J, Malhotra A, et al. Within-breath control of genioglossal muscle activation in humans: effect of sleep-wake state. *J Physiol* 2003; 550:899-910.
49. Jeleu A, Sood S, Liu H, et al. Microdialysis perfusion of 5-HT into hypoglossal motor nucleus differentially modulates genioglossus activity across natural sleep-wake states in rats. *J Physiol* 2001; 532:467-81.
50. Fenik P, Veasey SC. Pharmacological characterization of serotonergic receptor activity in the hypoglossal nucleus. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:563-9.
51. Horner RL, Innes JA, Morrell MJ, et al. The effect of sleep on reflex genioglossus muscle activation by stimuli of negative airway pressure in humans. *J Physiol* 1994; 476:141-51.
52. Wheatley JR, White DP. The influence of sleep on pharyngeal reflexes. *Sleep* 1993; 16:87-9.
53. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal men. *J Appl Physiol* 1991; 70:2574-81.
54. Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* 1988; 65:2124-31.

55. Van de Graaff WB. Thoracic traction on the trachea: mechanisms and magnitude. *J Appl Physiol* 1991; 70:1328-36.
56. Ballard RD, Irvin CG, Martin RJ, et al. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 1990; 68:2034-41.
57. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, et al. Hypoxic ventilatory response during sleep in normal premenopausal women. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:530-3.
58. Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:758-62.
59. Wiegand L, Zwillich CW, White DP. Sleep and the ventilator response to resistive loading in normal men. *J Appl Physiol* 1988; 64:1186-95.
60. White DP, Gleeson K, Pickett CK, et al. Altitude acclimatization: influence on periodic breathing and chemoresponsiveness during sleep. *J Appl Physiol* 1987; 63:401-12.
61. Xie A, Rutherford R, Rankin F, et al. Hypocapnia and increased ventilatory responsiveness in patients with idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1950-5.
62. Xie A, Rankin F, Rutherford R, et al. Effects of inhaled CO₂ and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol* 1997; 82:918-26.
63. Javaheri S, Corbett WS. Association of low PaCO₂ with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med* 1998; 128:204-7.

64. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:949-54.
65. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1101-6.
66. Mellins RB, Balfour HH, Jr., Turino GM, et al. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1970; 49:487-504.
67. Tassinari CA, Dalla Bernardina B, Cirignotta F, et al. Apnoeic Periods and the respiratory related arousal patterns during sleep in the Pickwickian syndrome. A polygraphic study. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1972; 8:1087-1102.
68. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, et al. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1673-89.
69. Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, et al. Computerized tomography in obstructive sleep apnea. Correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:221-6.
70. Horner RL, Shea SA, McIvor J, et al. Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Q J Med* 1989; 72:719-35.
71. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:295-300.

72. Berry RB, Gleeson K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. *Sleep* 1997; 20:654-75.
73. Malhotra A, Trinder J, Fogel R, et al. Postural effects on pharyngeal protective reflex mechanisms. *Sleep* 2004; 27:1105-12.
74. Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, et al. Genioglossus muscle responsiveness to chemical and mechanical stimuli during non-rapid eye movement sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:945-9.
75. Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, et al. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol* 1995; 78:1806-15.
76. Warner G, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol* 1987; 62:2201-11.
77. Kimura H, Nijima M, Edo H, et al. The effect of hypoxic depression on genioglossal muscle activity in healthy subjects and obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993; 16:135-6.
78. Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, et al. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:250-5.
79. Svanborg E. Upper airway nerve lesions in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:187-9.
80. Friberg D, Gazelius B, Hokfelt T, et al. Abnormal afferent nerve endings in the soft palatal mucosa of sleep apnoics and habitual snorers. *Regul Pept* 1997; 71:29-36.

81. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, et al. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:541-6.
82. Friberg D, Ansved T, Borg K, et al. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:586-93.
83. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama* 2004; 291:2013-6.
84. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, et al. The familiar aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:682-7.
85. Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, et al. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2004; 63:664-8.
86. Young T, Hutton R, Finn L, et al: The gender bias in sleep apnea diagnosis. *Arch Intern Med* 1996; 156:2445-51.
87. Redline S, Kump K, Tishler PV: Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:722-6.
88. Guilleminault C, Stoohs R, Kim Y, et al: Upper airway sleep-disordered breathing in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:493-501.
89. Flemmons WW, Whitelaw WA, Brant R, et al: Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1279-85.
90. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16:118–22.

91. Pouliot Z, Peters M, Neufeld H, et al: Using selfreported questionnaire data to prioritize OSA patients for polysomnography. *Sleep* 1997; 20:232-6.
92. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:416-22.
93. Leech JA, Onal E, Baer P, Lopata M. Determinants of hypercapnea in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987; 92:807-13.
94. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallee E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:345-9.
95. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1502-4.
96. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R, Romaker A, Partinen M, et al: Nocturnal asthma: snoring, small pharynx, and nasal CPAP. *Eur Respir J* 1988; 1:902-7.
97. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R: Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:82-6.
98. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B. Symptoms related to obstructive sleep apnea are common in objects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population. *Respir Med* 2001; 95:423-9.

99. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J et al:
Sleep and sleep disordered breathing in adults with predominantly mild
obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:7-14.
100. Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langinvainio H, Sarna S, Heikkila K:
Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1985; 1:893-
6.
101. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J: Increased incidence of
cardiovascular disease in middle aged men with obstructive sleep apnea: a 7-
year follow up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:159-65.
102. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring and sleep apnea.
Chest 1994; 106:466-71.
103. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac
arrhythmias: is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:618-21.
104. Skomto R. and Kryger M. Clinical Presentations of OSAHS. *Progress in
Cardiovascular Diseases* 1999; 41(5):pp331-40.
105. Spriggs DA, French JM, Murdy JM, Bates D, James OF. Historical risk
factors for stroke: a case control study. *Age Ageing* 1990; 19:280-7.
106. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infection. *Stroke* 1991;
22:1021-5.
107. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, Hua C, Swedler WI, Scheff PA, et al:
Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea.
Chest 1997; 111:1500-4.

108. Capragnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Grammiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002; 122:1162-7.
109. Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003; 94:179-84.
110. Kim HC, Young T, Mathews CG, Weber SM, Woodward AR, Palta M. Sleep disordered breathing and neurophysiological deficits. A population based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1813-9.
111. Asplund R. Nocturia, nocturnal polyuria and sleep quality in the elders *Journal of Psycho- Somatic Research* 56 (2004) 517-25.
112. Norton R, Galgali G, Cambell AJ, Reid IR, Robinson E, Butler M, Gray H. Is physical activity protective against hip fracture in frail older people? *Age Ageing* 2001; 30:262-4.
113. Kenny AM, Prestwood KM. Osteoporosis. Pathogenesis, diagnosis, and treatment in older adults. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26:569-91.
114. Stewart RB, Moore MT, May FE, Marks RG, Hale WE. Nocturia: a risk factor for falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1217-20.
115. Masa JF, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1407-12.

116. Findley L, Smith C, Hooper J, Dineen M, Suratt PM. Treatment with nasal CPAP decreases automobile accidents in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:857-9.
117. Susan M, Harding MD: Complications and consequences of obstructive sleep apnea. *Current opinion in Pulmonary Medicine* 2000; 6:485-9.
118. Betinati W, Harris CD, Herold DL, Shepard JW Jr: The effect of snoring and obstructive sleep apnea on the sleep quality of bed partners. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:955-8.
119. Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term follow-up experience. *Arch Intern Med* 1981; 141:985-8.
120. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-5.
121. Smith PL, Wise RA, Gold AR, et al. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1988; 64:789-95.
122. Alex CG, Aronson RM, Onal E, et al. Effects of continuous positive airway pressure on upper airway and respiratory muscle activity. *J Appl Physiol* 1987; 62:2026-30.
123. Rolfe I, Olson LG, Saunders NA. Long-term nasal CPAP does not ameliorate obstructive sleep apnoea. *Aust N Z J med* 1991; 21:235-8.

124. Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:149-54.
125. Meurice JC, Dore P, Paquereau J, et al. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1994; 105:429-33.
126. Fujita S, Conway W, Zorick F, et al. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89:923-34.
127. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996; 19:156-77.
128. DePaso W, Weaver E. Treating sleep apnea: continuous positive airway pressure, surgery, or dental appliances. In: Watson N, Vaugh B, eds. *Clinician's Guide to Sleep Disorders*. New York: Marcel Dekker, In press.
129. Mehta A, Qian J, Petocz P, et al. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1457-61.
130. Strolla PJ, Jr., Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334:99-104.
131. Bonora M, St John WM, Bledsoe TA. Differential elevation by protriptyline and depression by diazepam of upper airway respiratory motor activity. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:41-5.

132. Rudman D, Feller AG, Cohn L, et al. Effects of human growth hormone on body composition in elderly men. *Horm Res* 1991; 36 Suppl 1:73-81.
133. George CF, Millar TW, Kryger MH. Sleep apnea and body position during sleep. *Sleep* 1988; 11:90-9.
134. Cartwright RD, Lloyd S, Lillie J, et al. Sleep position training as treatment for sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Sleep* 1985; 8:87-94.
135. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS, et al. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101:491-4.
136. Skatrud J, Iber C, Ewart R, et al. Disordered breathing during sleep in hypothyroidism. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:325-9.
137. Orr WC, Males JL, Imes NK. Myxedema and obstructive sleep apnea. *Am J Med* 1981; 70: 1061-6.
138. Lenders H, Schaefer J, Pirsig W. Turbinate hypertrophy in habitual snorers and patients with obstructive sleep apnea: findings of acoustic rhinometry. *Laryngoscope* 1991; 101:614-8.
139. Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* 1988; 93:678-83.
140. Patel SR, White DP, Malhotra A, et al. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163:565-71.

141. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 22:95-108.
142. Macklem PT, Mead J: Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22:395.
143. Hogg JC. Macklem PT, Thurlbeck WM: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278:355.
144. Mead J. The lung's "quiet zone". *N Engl J Med* 1970; 282:1318–9.
145. Horsfield k., Cumming G. Morphology of the bronchial tree in man. *J Appl Physiol* 1968; 24:373-83.
146. Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev* 2011; 20:23-33.
147. Virchow JC. Asthma—a small airway disease: concepts and evidence. *Pneumologie* 2009; 63:96-101.
148. van den Berge M, ten Hacken NHT, van der Wiel E, Postma DS. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy* 2013; 68:16-26.
149. Martin C, Frija J, Burgel PR. Dysfunctional lung anatomy and small airways degeneration in COPD. *International Journal of COPD* 2013; 8:7-13.
150. Yanai M, Sekizawa K, Ohrui T, et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992; 72:1016-23.

151. Burgel P-R, de Blic J, Chanez P, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev* 2009; 18:80-95.
152. Rice A, Nicholson GA. The pathologist's approach to small airways disease. *Histopathology* 2009; 54:117-33.
153. Baraldo S, Saetta M, Cosio GM. Pathophysiology of the Small Airways. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 25:465-72.
154. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2445-54.
155. Niewoehner DE, Klienerman J, Rice D: Pathological changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291:755-8.
156. Cosio M, Ghezzo H, Hogg JC, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med*. 1978; 298:1277-81.
157. Milic-Emili J. Does Mechanical Injury of the Peripheral Airways Play a Role in the Genesis of COPD in Smokers? *COPD* 2004; 1:85-92.
158. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2011. <http://www.goldcopd.org/>.
159. Kauczor HU, Wielputz MO, Owsijewitsch M, Ley Zaporozhan J. Computed tomographic imaging of the airways in COPD and asthma. *J Thorac Imaging* 2011; 26: 290-300.

160. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2012. Doi 10.1164/rccm.201204-0596PP. [Epub ahead of print].
161. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
162. Mitchell RS, Stanford RE, Johnson JM, Silvers GW, Dart G, George MS. The morphologic features of the bronchi, bronchioles, and alveoli in chronic airway obstruction: a clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis.* 1976; 114:137-45.
163. Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Beghe B, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 105-10.
164. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciruba FC, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:469-73.
165. Baraldo S, Turato G, Saetta M. Pathophysiology of the Small Airways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2012; 84:89-97.

166. Tsoumakidou M, Demedts IK, Brusselle GG, et al. Dendritic cells in chronic obstructive pulmonary disease: new players in an old game. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1180-6.
167. Tsoumakidou M, Koutsopoulos AV, Tzanakis N, Dambaki K, Tzortzaki E, Zakynthinos S, Jeffery PK, Siafakas NM. Decreased small airway and alveolar CD83+ dendritic cells in COPD. 2009; 136:726-33.
168. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2012. <http://www.ginasthma.org/>.
169. Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13:27-33.
170. Hamid Q. Pathogenesis of Small Airways in Asthma. *Respiration* 2012; 84: 4–11.
171. Carroll N, Cooke C, James A: The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J* 1997; 10: 292-300.
172. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:584-8.
173. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:149-60.
174. Kraft M, Pak J, Martin RJ, Kaminsky D, Irvin CG. Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1551-6.

175. Kraft M, Martin RJ, Wilson S, Djukanovic R, Holgate ST. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:228-34.
176. Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1251-8.
177. van Veen IH, Sterk PJ, Schot R, Gauw SA, Rabe KF, Bel KH. Alveolar nitric oxide versus measures of peripheral airway dysfunction in severe asthma. *Eur Respir J* 2006; 27:951-6.
178. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, Hamid Q, Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010; 65:141-151.
179. Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Tools used to measure airway remodeling in research. *Eur Respir J* 2007; 29:596-604.
180. Tulic MK, Christodoulopoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respir Res* 2001; 2:333-9.
181. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1220-5.
182. Balzar S, Chu HW, Strand M, Wenzel S. Relationship of small-airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:431-9.

183. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airway in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:49-51.
184. Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Tools used to measure airway remodeling in research. *Eur Respir J* 2007; 29:596-604.
185. Burgel PR, Bourdin A, Chanez P, Chabot F, Chaouat A, Chinet T, de Blic J, Devillier P, Deschildre A, Didier A, Garcia G, Jebrak G, Laurent F, Morel H, Perez T, Pilette C, Roche N, Tillie-Leblond I, Verbanck S, Dusser D. Update on the roles of distal airways in COPD. *Eur Respir Rev* 2011; 20:7-22.
186. Kraft M, Martin RJ, Wilson S, et al. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:228-34.
187. Lofdahl JM, Wahlstrom J, Skold CM. Different inflammatory cell pattern and macrophage phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients, smokers and non-smokers. *Clin Exp Immunol* 2006; 145:428-37.
188. Lofdahl JM, Cederlund K, Nathell L, et al. Bronchoalveolar lavage in COPD: fluid recovery correlates with the degree of emphysema. *Eur Respir J* 2005; 25:275-81.
189. Ko FW, Diba C, Roth M, et al. A comparison of airway and serum matrix metalloproteinase-9 activity among normal subjects, asthmatic patients, and patients with asthmatic mucus hypersecretion. *Chest* 2005; 127:1919-27.
190. Gershman NH, Liu H, Wong HH, Liu JT, Fahy JV. Fractional analysis of sequential induced sputum samples during sputum induction: evidence that

- different lung compartments are sampled at different time points. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:322-8.
191. Ohbayashi H, Adachi M. The evaluation of the distal airway inflammation of well controlled asthmatic patients using sputum induction by inhalation of 10% hypertonic saline for 15 minutes. [Article in Japanese] *Arerugi* 2008; 57:1000-11.
192. Hutchinson J. On the capacity of the lungs and on the respiratory movements with the view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Trans Med Chir Soc Lond* 1846; 29:137-252.
193. Leuallen EC, Fowler WS. Maximal midexpiratory flow. *Am Rev Tuberc* 1955; 72:783-800.
194. Stănescu D, Veriter C: A normal FEV1/VC ratio does not exclude airway obstruction. *Respiration* 2004; 71:348-52.
195. Ben Saad H, Khemis M, Bougmiza I, Prefaut C, Aouina H, Mrizek N, Garrouche A, Zbidi A, Tabka Z: Spirometric profile of narghile smokers. *Rev Mal Respir* 2011; 28:39-51.
196. Stav D, Raz M: Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study. *Chest* 2009; 136:381-6.
197. Cohen J, Postma DS, Vink-Klooster K, van der Bij W, Verschuuren E, Ten Hacken NH, Koëter GH, Douma WR: FVC to slow inspiratory vital capacity ratio: a potential marker for small airways obstruction. *Chest* 2007; 132:1198-203.

198. Chapman DG, Berend N, King GG, Salome CM: Increased airway closure is a determinant of airway hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 2008; 32:1563-9.
199. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:659-64.
200. Miller MR, Grove DM, Pincock AC. Time domain spirogram indices: their variability and reference values in nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:1041-8.
201. Chhabra SK. Forced vital capacity, slow vital capacity, or inspiratory vital capacity: which is the best measure of vital capacity? *J Asthma* 1998; 35:361-5.
202. Chan ED, Irvin CG. The detection of collapsible airways contributing to airflow limitation. *Chest* 1995; 107:856-9.
203. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1001-8.
204. Postma D. Perspectives for future asthma treatment: the role of small airways. 2004; 73-8.
205. Cohen J, Postma DS, Vink-Klooster K, van der Bij W, Verschuuren E, Ten Hacken NH, Koëter GH, Douma WR. FVC to slow inspiratory vital capacity ratio: a potential marker for small airways obstruction. *Chest* 2007; 132:1198-203.

206. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. Asthma outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(2 Pt 2): S9-18. discussion S19-20.
207. Stanescu D. Small airways obstruction syndrome. *Chest* 1999; 116:231-3.
208. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523-32.
209. Timmins S, Diba C, Farrow C, Shoeffel R, Berend N, Salome C, et al. The relationship between airflow obstruction, emphysema extent and small airways function in COPD. *Chest* 2012; 142:312-9.
210. Macklem PT, Thurlbeck WM, Fraser RG. Chronic obstructive disease of small airways. *Ann Intern Med* 1971; 74:167-77.
211. Kory RC, Callahan R, boren HG, et al. The Veterans Administration-Army cooperative study of pulmonary function: I. Clinical spirometry in normal men. *Am J Med* 1961; 30:243-58.
212. Birath G, Kjellmer I, Sandqvist L. Spirometric studies in normal subjects: ventilator capacity tests. *Acta Med Scand* 1963; 173:193-8.
213. Dickman ML, Schmidt CD, Gardner RM, et al. On-line computerized spirometry in 738 normal adults. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100:780-90.
214. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia, PA: WB Sannders, 1971.

215. Morris JF, Koski A, Johnson LC. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103:57-67.
216. Cherniak RM, Raber MB. Normal standards for ventilator function using an automated wedge spirometer. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106:38-46.
217. Bass H. the flow volume loop: normal standards and abnormalities in obstructive pulmonary disease. *Chest* 1973; 63:171-6.
218. Knudson RJ, Statin RC, Lebowitz MD, et al. The maximal expiratory flow-volume curve: normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:587-600.
219. Knudson RJ, Lebowitz MD. Maximal mid-expiratory flow (FEF_{25-75%}): normal limits and assessment of sensibility. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:609-10.
220. Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Phys* 2008;104:394-403.
221. Verbanck S. Physiological Measurement of the Small Airways. *Respiration* 2012; 84:177-88.
222. Fry D, Hyatt R. Mechanics: A unified analysis of the relationship between pressure-volume and gas flow in the lungs of normal and diseased human subjects. *Am J Med* 1960; 29:672-89.
223. Ranga V, Kleinerman J. Structure and Function of Small Airways in Health and Disease. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102:609-17.

224. Despas PJ, Leroux M, Macklem PT. Site of airway obstruction in asthma as determined by measuring maximal expiratory flow breathing air and helium-oxygen mixture. *J Clin Invest* 1972; 51:3235-43.
225. Schilder DP, Roberts A, Fly DL. Effect of gas density and viscosity on maximal expiratory flow volume relationship. *J Clin Invest* 1963; 42:1705-13.
226. Macklem PT, Fraser RG, Brown WG: Bronchial pressure measurements in emphysema and bronchitis. *J Clin Invest* 1965; 44:897-905.
227. Gelb A F and Klein E. The volume of isoflow and increase in maximal flow at 50 percent of forced vital capacity during helium-oxygen breathing as tests of small airway dysfunction. *Chest* 1977; 71:396-9.
228. Hutcheon M, Griffin P, Levison H et al. Volume of isoflow: A new test in detection of mild abnormalities of lung mechanics. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:458-65.
229. Tzanakis N, Samiou M, Bouros D, Mouzas J, Kouroumalis E, Siafakas MN. Small Airways Function in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:382-6.
230. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J* 2008; 31:539-46.
231. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163-73.

232. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1077-82.
233. Dweik RA, Laskowski D, Abu-Soud HM, et al. Nitric oxide synthesis in the lung. Regulation by oxygen through a kinetic mechanism. *J Clin Invest* 1998; 101:660-6.
234. Lane C, Knight D, Burgess S, et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax* 2004; 59:757-60.
235. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. Extended exhaled NO measurement differentiates between alveolar and bronchial inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1557-61.
236. Paredi P, Kharitonov SA, Loukides S, et al. Exhaled nitric oxide is increased in active fibrosing alveolitis. *Chest* 1999; 115:1352-6.
237. Delclaux C, Mahut B, Zerah-Lancner F, et al. Increased nitric oxide output from alveolar origin during liver cirrhosis versus bronchial source during asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:332-7.
238. Tiev KP, Cabane J, Aubourg F, et al. Severity of scleroderma lung disease is related to alveolar concentration of nitric oxide. *Eur Respir J* 2007; 30:26-30.
239. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, et al. Marked flowdependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:260-7.

240. George SC, Hogman M, Permutt S, et al. Modeling pulmonary nitric oxide exchange. *J Appl Physiol* 2004; 96:831-9.
241. Mahut B, Louis B, Zerah-Lancner F, et al. Validity criteria and comparison of analytical methods of flow-independent exhaled NO parameters. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 153:148-56.
242. Berry M, Hargadon B, Morgan A, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005; 25:986-91.
243. Iijima H, Duguet A, Eum SY, et al. Nitric oxide and protein nitration are eosinophil dependent in allergenchallenged mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1233-40.
244. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. Peripheral inflammation in patients with asthmatic symptoms but normal lung function. *J Asthma* 2005; 42:605-9.
245. Mahut B, Delacourt C, Zerah-Lancner F, et al. Increase in alveolar nitric oxide in the presence of symptoms in childhood asthma. *Chest* 2004; 125:1012-8.
246. Battaglia S, den Hertog H, Timmers MC, et al. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax* 2005; 60:639-44.
247. Lehouck A, Carremans C, De Bent K, et al. Alveolar and bronchial exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2010; 104:1020-6.

248. Milic-Emili J, Torchio R, D'Angelo E. Closing volume: a reappraisal (1967-2007). *Eur J Appl Physiol* 2007; 99:567-83.
249. Corbin RP, Loveland M, Martin RR, et al. A four-year follow-up study of lung mechanics in smokers. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:293-304.
250. Fregonese L, van Veen HP, Sterk PJ, et al. Ventilation inhomogeneity in α 1-antitrypsin-deficient emphysema. *Eur Respir J* 2006; 28:323-9.
251. Gennimata SA, Palamidas A, Karakontaki F, et al. Pathophysiology of evolution of small airways disease to overt COPD. *COPD* 2010; 7:269-75.
252. Paiva M. Gas transport in the human lung. *J Appl Physiol* 1973; 35:401-10.
253. Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem A, et al. Ventilation distribution during histamine provocation. *J Appl Physiol* 1997; 83:1907-16.
254. Verbanck S, Schuermans D, Meysman M, et al. Noninvasive assessment of airway alterations in smokers: the small airways revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:414-19.
255. Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem A, et al. Conductive and acinar lung-zone contributions to ventilation inhomogeneity in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1573-7.
256. Verbanck S, Schuermans D, Vincken W. Small airways ventilation heterogeneity and hyperinflation in COPD: response to tiotropium bromide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2:625-34.

257. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, et al. Small airway function improvement after smoking cessation in smokers without airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:853-7.
258. Verbanck S, Schuermans D, Vincken W. Inflammation and airway function in the lung periphery of patients with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:611-16.
259. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003; 22:1026-41.
260. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 148: 179-94.
261. Johnson MK, Birch M, Carter R, et al. Use of reactance to estimate transpulmonary resistance. *Eur Respir J* 2005; 25:1061-9.
262. Oppenheimer BW, Goldring RM, Berger KI. Distal airway function assessed by oscillometry at varying respiratory rate: comparison with dynamic compliance. *COPD* 2009; 6:162-70.
263. Ohishi J and Kurosawa H. Time lag between oscillatory pressure and flow affecting accuracy of forced oscillation technique. *BioMedical Engineering OnLine* 2011. 10:65.
264. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, et al. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:584-8.

265. Beigelman-Aubry C, Capderou A, Grenier PA et al. Mild intermittent asthma: CT assessment of bronchial cross-sectional area and lung attenuation at controlled lung volume. *Radiology* 2002; 223:181-7.
266. Laurent F, Latrabe V, Raherison C, Marthan R, Tunon-de-Lara JM. Functional significance of air trapping detected in moderate asthma. *Eur Radiol* 2000; 10:1404-10.
267. Ueda T, Niimi A, Matsumoto H et al. Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1019-25.
268. Busacker A, Newell JD Jr, Keefe T et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest* 2009; 135:48-56.
269. Montaudon M, Lederlin M, Reich S, Begueret H, Tunon-de-Lara JM, Marthan R, et al. Bronchial measurements in patients with asthma: comparison of quantitative thin-section CT findings with those in healthy subjects and correlation with pathologic findings. *Radiology* 2009; 253:844-53.
270. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, Galbán S, Rehemtulla A, Kazerooni EA, Martinez FJ, Ross BD. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012; 18:1711-5.

271. Scichilone N, Contoli M, Paleari D, Pirina P, Rossi A, Sanguinetti CM, Santus P, Sofia M, Sverzellati N. Assessing and accessing the small airways; implications for asthma management. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26:172-9.
272. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178-81.
273. Armstrong JJ, Leigh MS, Sampson DD, Walsh JH, Hillman DR, Eastwood PR. Quantitative upper airway imaging with anatomic optical coherence tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:226-33.
274. Hanna N, Saltzman D, Mukai D, Chen Z, Sasse S, Milliken J, Guo S, Jung W, Colt H, Brenner M. Two-dimensional and 3-dimensional optical coherence tomographic imaging of the airway, lung, and pleura. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:615-22.
275. Whiteman SC, Yang Y, Gey van Pittius D, Stephens M, Parmer J, Spiteri MA. Optical coherence tomography: real-time imaging of bronchial airways microstructure and detection of inflammatory/neoplastic morphologic changes. *Clin Cancer Res* 2006; 12:813-8.
276. Coxson OH, Quiney B, Sin DD, Xing L, McWilliams MA, Mayo RJ, and Lam S. Airway Wall Thickness Assessed Using Computed Tomography and Optical Coherence Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1201-6.
277. Samee S, Altes T, Powers P, de Lange EE, Knight-Scott J, Rakes G et al. Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3

- magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1205-11.
278. Evans A, McCormack DG, Santyr G, Parraga G. Mapping and quantifying hyperpolarized ³He magnetic resonance imaging apparent diffusion coefficient gradients. *J Appl Physiol* 2008; 105:693-9.
279. Kauczor HU, Chen XJ, van Beek EJ, Schreiber WG. Pulmonary ventilation imaged by magnetic resonance: at the doorstep of clinical application. *Eur Respir J* 2001; 17:1008-23.
280. Fain SB, Korosec FR, Holmes JH, O'Halloran R, Sorkness RL, Grist TM. Functional lung imaging using hyperpolarized gas MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25:910-23.
281. de Lange EE, Altes TA, Patrie JT, Gaare JD, Knake JJ, Mugler JP III et al. Evaluation of asthma with hyperpolarized helium-3 MRI: correlation with clinical severity and spirometry. *Chest* 2006; 130:1055-62.
282. Yablonskiy DA, Sukstanskii AL, Leawoods JC, Gierada DS, Bretthorst GL, Lefrak SS et al. Quantitative in vivo assessment of lung microstructure at the alveolar level with hyperpolarized ³He diffusion MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:3111-6.
283. Thiberville L, Salaun M, Lachkar S, et al. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *Eur Respir J* 2009; 33:974-85.

284. Pellegrino R, Biggi A, Papaleo A, et al. Regional expiratory flow limitation studied with Technegas in asthma. *J Appl Physiol* 2001; 91:2190-8.
285. Tgavalekos NT, Tawhai M, Harris RS, et al. Identifying airways responsible for heterogeneous ventilation and mechanical dysfunction in asthma: an image functional modeling approach. *J Appl Physiol* 2005; 99:2388-97.
286. Venegas JG, Schroeder T, Harris S, et al. The distribution of ventilation during bronchoconstriction is patchy and bimodal: a PET imaging study. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 148:57-64.
287. Kay A. Progressive changes in airway resistance during sleep. *J Appl Physiol* 1996; 81: 282-92.
288. Hudgel DW, devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1319-22.
289. Hoffstein V., Oliver Z. Pulmonary Function and Sleep Apnea. *Sleep and Breath* 2003; 7:159-65.
290. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson AE. Lung Volume Dependence of Pharyngeal Cross-Sectional Area in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:175-8.
291. Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, Bryan AC, and Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressure can augment lung injury. *Am J respire crit Care Med* 1994; 149: 1327-34.

292. Robertson B. Lung surfactant. In: Pulmonary Surfactant, edited by Robertson B, Van Goulde L, and Batenburg J. Amsterdam: Elsevier 1984, p. 79-103.
293. Macklem PT, Woolcock AJ, Hogg C, Nadel JA, and Wilson NJ. Partitioning of pulmonary resistance in the dog. *J Appl Physiol* 1969; 26:798-805.
294. Fogel RB, White DP. Obstructive sleep apnea. *Adv Intern Med* 2000; 45:351-89.
295. Wellman A, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Passaglia CL, Jackson AC, Gautam S, Owens RL, Malhotra A, White DP. A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2011; 110:1627–37.
296. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51:392–99.
297. Quercioli A, Mach F, Montecucco F. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Sleep Breath* 2010; 14:261–69.
298. Sabato R, Guido P, Salerno FG, Resta O, Spanevello A, Barbaro MP. Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006; 65:102–5.
299. Petrosyan M, Perraki E, Simoes D, Koutsourelakis I, Vagiakis E, Roussos C, Gratiou C. Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2008; 12:207–15.

300. D'Angelo E, Pecchiari M, Baraggia P, Saetta M, Balestro E, and Milic-Emili J. Low-volume ventilation causes peripheral airway injury and increased airway resistance in normal rabbits. *J Appl Physiol* 2002; 92: 949-56.
301. Zerah-Lancner F, Lofaso F, Coste A, et al. Pulmonary function in obese snorers with or without sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:522-7.
302. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Jordan AS, Patel SR, Lo Y-L, Wellman A, Schory K, Dover L, White DP. Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2006; 61:435-9.
303. Dosman, J., F.R. Bode, J. Urbanetti, R.R. Martin, and P.T. Macklem. The use of a helium-oxygen mixture during maximum expiratory flow to demonstrate obstruction in small airways in smokers. *J Clin invest* 1975; 55:1090-9.
304. Usmani OS. Treating the small airways. *Respiration*. 2012; 84(6):441-53.
305. Macklem PT, Woolcock AJ, Hogg C, Nadel JA, and Wilson NJ. Partitioning of pulmonary resistance in the dog. *J Appl Physiol* 1969; 26:798-805.
306. Douglas NJ., White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 37(11):840-4.
307. Aronson RM, Alex CG, Onal E, Lopata M. Changes in end-expiratory lung volume during sleep in patients with occlusive apnea. *J Appl Physiol* (1985). 1987 Oct; 63(4):1642-7.

308. Hoffstein V., Oliver Z. Pulmonary Function and Sleep Apnea. *Sleep and Breath* 2003; 7:159-65.
309. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson AE. Lung Volume Dependence of Pharyngeal Cross-Sectional Area in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:175-8.
310. Jordan AS, White DP, Lo YL, Wellman A et al. Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2009 Mar; 32(3):361-8.
311. Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, Bryan AC, and Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressure can augment lung injury. *Am J respire crit Care Med* 1994; 149:1327-34.
312. Yalcin HC, Perry SF, Ghadiali SN. Influence of airway diameter and cell confluence on epithelial cell injury in an in vitro model of airway reopening. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Nov; 103(95):1796-805. Epub 2007 Aug 2.
313. Zerah-Lancner F, Lofaso F, Coste A, Ricolfi F, Goldenberg F, Harf A. Pulmonary function in obese snorers with or without sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:522-7.
314. Baydur A, Vigen C, Chen Z. Expiratory Flow Limitation in Obstructive Sleep Apnea and COPD: A Quantitative Method to Detect Pattern Differences Using the Negative Expiratory Pressure Technique. *Open Respir Med J* 2012;6:111-20.

315. Abdeyrim A, Tang L, Muhamat A et al. Receiver operating characteristics of impulse oscillometry parameters for predicting obstructive sleep apnea in preobese and obese snorers. *BMC Pulm Med* 2016; 16:125.
316. Cai ZC, Li TF, LU XX, Wang YF, Wang X, Xu T: Alteration of respiratory resistance in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2018, Jun 20:38(6):765-8.
317. Avraam J, Dawson A, Rochford PD et al. The effect of sex and body weight on lung volumes during sleep. *Sleep* 2019 Oct 9; 42(10).
318. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A et al. Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2006; 61:435-9.
319. Ranga V, Kleinerman J. Structure and Function of Small Airways in Health and Disease. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102:609-17.
320. Dosman, J., F.R. Bode, J. Urbanetti, R.R. Martin, and P.T. Macklem. The use of a helium-oxygen mixture during maximum expiratory flow to demonstrate obstruction in small airways in smokers. *J Clin invest* 1975; 55:1090-9.
321. Siafakas NM, Sigalas J, Filaditaki B, Tsirogiannis K. Small airway function in acromegaly. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23(4):329-34.
322. Tzanakis N, Samiou M, Bouros D, Mouzas J, Kouroumalis E, Siafakas MN. Small Airways Function in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:382-6.

323. Stockley JA, Cooper BG, Stockley RA, Sapey E. Small airways disease: time for a revisit? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 Aug 7; 12:2343-53.
324. Teculescu DB. Density dependence of forced expiratory flows: methodological aspects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:193-204.
325. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978; 298:1277-81.
326. Wright JL, Lawson LM, Paré PD, Kennedy S, Wiggs B, Hogg JC. The detection of small airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:989-94.

ΞΕΝΗ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ

Small airways' function in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome

**Katerina Giannadaki^{1,2}, Sofia Schiza^{1,2}, Georgios Vavougiou³, Vlassios
Ladopoulos⁴, Nikolaos Tzanakis^{1,2} and Nikolaos Siafakas^{1,2}**

¹Department of Thoracic Medicine, University Hospital of Heraklion, Heraklion,
Crete, Greece

²Sleep Disorders Center, Medical School, University of Crete, Heraklion, Crete,
Greece

³Department of Neurology, Athens Naval Hospital and Scientific Research Associate,
University of Thessaly, Larisa, Greece

⁴Foundation for Research and Technology Hellas, Institute of Electronic Structure and
Laser, Heraklion, Crete, Greece

Running Head: The silent zone of the airways in OSAHS

Corresponding author:

Nikolaos Siafakas MD, PhD

Emeritus Professor of Thoracic Medicine

University of Crete,

Chandakos 63, 71202

Heraklion, Crete, Greece

Tel: 0030 6937215519

Email: siafak@med.uoc.gr, siafakan@uoc.gr

<https://orcid.org/0000-0001-6747-2377>

Preliminary results of this study have been previously reported, as abstract, at the ERS International Congress 2017 Eur Resp J 2017 50: PA2309;

Authors contributions:

KG: She was involved in all parts of this work, the design of the study, the experiments, the analysis of the data, and the interpretation of the results, the drafting and writing of the manuscript.

SS: Contributed in the design of the study, in the analysis of the data and supervised the polysomnographic sleep studies.

GV: Contributed in the acquisition and the analysis of the data and in their statistical interpretation.

VL: He was involved in the design of the study, in the analysis of the data and supervised the Heliox experiments.

NT: contributed in the design of the study, organized the Heliox experiments and was involved in the analysis of the data.

NS: He is the senior investigator of the study involved in all aspects: design, analysis, interpretation of the results and supervised the writing of the manuscript.

All authors have read and approved the final manuscript.

ABSTRACT

Introduction and Objectives

Most of the studies of the pathophysiology of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS) focus on the collapsibility and obstruction of the upper airways. The aim of our study was the investigation of small airways' function in patients with OSAHS.

Materials and Methods

We studied 23 patients (mean age, 51.6 years) diagnosed with mild to severe OSAHS, without comorbidities and 8 controls (mean age, 45.9 years). All subjects underwent full polysomnography sleep study; spirometry and maximum flow/volume curves while breathing room air and a mixture of 80% He-20% O₂. The volume of equal flows ($\text{Viso}\dot{V}$) of the two curves and the difference of flows at 50% of FVC ($\Delta\dot{V}_{\text{max}50}$) were calculated, as indicators of small airways' function.

Results

The results showed that $\text{Viso}\dot{V}$ was significantly increased in patients with OSAHS compared with controls (18.79 ± 9.39 vs. 4.72 ± 4.68 , $p=0.004$). No statistically significant difference was found in $\Delta\dot{V}_{\text{max}50}$ ($p=0.551$); or the maximum Expiratory flow at 25-75% of FVC ($p=0.067$) and the maximum expiratory flow at 50% of FVC ($p=0.174$) breathing air.

Conclusions

We conclude that at the time of the diagnosis of OSAHS, the function of the small airways is affected. This could be due to breathing at low lung volumes and the cyclic closure/opening of the small airways and may affect the natural history of OSAHS. The findings could lead to new therapeutic implications, targeting directly the small airways.

Key words: sleep disorders, lung mechanics, physiology, isoflow, heliox

INTRODUCTION

Sleep is a complex, active and in many ways a different condition from alertness. During sleep, the control of breathing is subject to an altered regulation. In addition, the mechanics of breathing change, the resistance of the upper airways increases and the functional residual capacity decreases. This reduction in lung volumes leads to an increased tendency towards upper airway obstruction and contributes to the reduction of flow during inhalation, although the exact mechanisms of these findings have not been described in detail [1, 2].

The most common sleep disorder-OSAHS-has been studied and reviewed extensively [3, 4]. Among the important physiological traits causing OSAHS are: 1) pharyngeal anatomy/collapsibility, 2) ventilatory control system gain (loop gain), 3) the ability of the upper airway to dilate/stiffen in response to an increase in ventilator drive, and 4) arousal threshold [4]. Although, large and small airways are part of the same anatomical compartment of the lungs, the studies of the pathophysiology of OSAHS are focusing primarily on the function of the upper airways.

The aim of our study is to investigate the function of small airways in patients with OSAHS, and to compare it with healthy controls.

To the best of our knowledge, this is the first investigation of the small airways in OSAHS showing that their function is affected.

MATERIALS & METHODS

Subjects

23 subjects (13 males, 10 females; mean age, 51,6 years) with a diagnosis of mild to severe OSAHS, without comorbidities and 8 controls (3 males, 5 females; mean age, 45,9 years) (Table I) were included in the study. Patients and controls were recruited at the Sleep Disorders Center of the Medical School of University of Crete from June 2013 to July 2014, complaining of sleep-related symptoms.

Subjects having any of the following were excluded from the study:

1) Severe obesity (Body Mass Index (BMI) $>40\text{kg/m}^2$), 2) Current smokers or ex-smokers $>30\text{pys}$, 3) Patients with concomitant pulmonary disease (e.g. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), asthma, interstitial lung disease, active pulmonary tuberculosis, 4) Patients previously diagnosed with sleep-related disorder, 5) Patients who have clinically significant renal, cardiovascular, neurological, endocrine, immunological, psychiatric, gastrointestinal, hepatic, or hematological abnormalities, 6) Pregnancy.

Protocol

1. Physical examination was performed and medical history was taken, including sleep disorders symptoms. The daytime somnolence was evaluated with the Epworth scale and measurements of: Weight (kg) and Height (m) were performed. The BMI (kg/m^2) was calculated, and the neck circumference (cm) was measured at the height of the cricothyroid cartilage.
2. Patients and control subjects underwent polysomnographic sleep study where the following parameters were recorded: Electroencephalography, Electrooculogram, Electromyography in submental muscle and anterior tibia muscles bilaterally, Electrocardiogram, microphone should be placed over the trachea or on the side of the neck (from AAST), the detection of air flow with oral-nasal thermistor and

pressure transducer, oxyhemoglobin saturation by finger pulse oximeter, the movement of thoracic and abdominal wall with special elastic belts of thorax and abdomen for the recording of the respiratory effort and body position.

The diagnosis of OSAHS was set when the Apnea-Hypopnea Index (AHI) ≥ 5 and its severity was distinguished in:

- Mild: $5 \leq \text{AHI} < 15$

- Moderate: $15 \leq \text{AHI} < 30$

- Severe: $\text{AHI} \geq 30$

3. Patients and controls underwent spirometry, according to the ERS/ATS guidelines, in sitting and supine position.

Assessment of small airways

The small airways' function was assessed using the Helium-Oxygen flow-volume method. The subject was seated and instructed to perform maximal expiratory flow-volume curves while breathing room air or the mixture of 80% He and 20% O₂. Flow-volume curves while breathing He-O₂ were measured after the subject had breathed at least three Vital Capacity (VC) inspirations of the He-O₂ mixture (heliox). The two curves obtained from the breathing room air and the He-O₂ mixture, were superimposed visually from Total Lung Capacity (TLC). A difference of less than 5% in FVC between breathing room and the He-O₂ mixture was considered acceptable (the mean of our data was $< 3\%$). When the \dot{V} -V curves did not have identical FVC, they were superimposed from Residual Volume (RV) [5, 6] (Figure I). The volume at which the flow became identical was defined as $\text{Viso}\dot{V}$. The $\text{Viso}\dot{V}$ was expressed as a percentage of the Forced Vital Capacity (FVC), according to the method of Dosman and colleagues [6] (Figure I). The value of $\Delta\dot{V}_{\text{max}50}$ was calculated from the equation

$\Delta\dot{V}_{\max 50} = (\dot{V}_{E\max 50\text{He}} - \dot{V}_{E\max 50\text{air}} / \dot{V}_{E\max 50\text{air}}) \times 100$, and expressed as a percentage of $\dot{V}_{E\max 50}$ while breathing room air [6].

Statistical Analysis

Descriptive analysis of the participants' characteristics was conducted. The normality assumption of the continuous variables was assessed via the One Sample Kolmogorov – Smirnov Test and through graphical inspection. Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation (SD) or as median and 25th-75th percentiles. Differences between continuous variables were assessed via the independent samples T-test and the independent Mann-Whitney U Test where appropriate. Differences between categorical variables were assessed via the Fisher's exact test. Linear regression analysis was used on the association of OSAHS with \dot{V}_{isoV} , adjusted for BMI. Wilcoxon matched-pairs signed-ranked test was used for comparison between sitting and supine posture. For all tests, a p-value <0.05 was considered statistically significant. All statistical tests were performed employing the SPSS 22.0 (IBM Corporation, Illinois, US) and Stata 13.0 (StataCorp, College Station, Texas, US).

RESULTS

Demographic data, smoking habits, pulmonary function tests (PFTs), and sleep related parameters of the patients and control subjects, are shown on Table I.

Statistical significant differences between patient and controls, were found regarding BMI, Epworth Sleepiness Scale (ESS) and neck circumference (p-value <0.05).

The parameters of small airways' function are shown on Table II.

The mean values of the basic parameters of small airways' function ($\text{Viso}\dot{V}\%$ and $\Delta\dot{V}_{\text{max}50\%}$) in patients and controls are shown in Figure 2. $\text{Viso}\dot{V}$ was statistically significantly increased in patients with OSAHS compared to controls (18.79 ± 9.39 vs. 4.72 ± 4.68 , $p=0.004$). OSAHS was significantly associated with higher $\text{Viso}\dot{V}$ [beta (95% CI) = 12.118 ($1.51, 22.73$)], independently of BMI. No statistically significant relationship was found between $\text{Viso}\dot{V}$ and ESS or neck circumference in OSAHS patients.

$\Delta\dot{V}_{\text{max}50\%}$ was not statistically significantly different (26.2 ($9.1, 55.6$) vs. 37.2 ($29.5, 41.8$), $p=0.551$), although a trend of decrease was seen in patients.

Non-significant differences in the mean values of FVC, Forced Expiratory Volume in 1sec (FEV_1), FEV_1/FVC , Maximal (mid-) Expiratory Flow at 25-75% of FVC (MMEF_{25-75}) and Maximal (mid-) Expiratory Flow at 50% of FVC (MMEF_{50}) were found between patients with OSAHS and the controls in sitting position (Table I, II).

In patients with OSAHS, the mean values of pulmonary function tests in supine position had been decreased statistically significantly, from their values in sitting position. (Table III).

DISCUSSION

Small airways are the peripheral membranous bronchioles, with a diameter less than 2mm. They form a very large area which is difficult to approach functionally, clinically and therapeutically [7, 8].

The main finding of the present study is that small airways' function is affected in OSAHS, as the $\text{Viso}\dot{V}$ increases, despite normal baseline spirometric values. These findings, to the best of our knowledge, are reported for the first time.

The pathogenesis of OSAHS is multifactorial; anatomical and functional changes of the upper airway and its musculature, results in partial or complete and recurrent obstructions of the upper airway, during sleep. Anatomical changes contribute to the reduction of the diameter of the upper airway while the functional changes to the increased collapsibility and susceptibility to obstruction, and these changes may interact, i.e., the structural changes affect the functional ones and vice versa [9].

It is well known, that during sleep the pattern of breathing is variable and that sleep stages significantly affect the pattern [10]. In addition, in OSAHS it is reported that lung volumes may continuously vary during NREM sleep and this may contribute to passive collapse of the upper airways [11]. However, during sleep, the common finding is the reduction of FRC or the End Expiratory Lung Volume (EELV), even if it fluctuates. Breathing at low volumes results in reduction of the elastic restoring force of the lungs (elastic recoil) and reduces radial traction exerted by the lung parenchyma on the airways to keep them open with reduced flow resistances [12]. This occurs even in normal sleeping subjects and may be enhanced abnormally in sleeping disorders [1].

Additionally, in obese subjects with OSAHS, it has been shown that reduced pulmonary volumes, secondarily lead to narrowing and obstruction of the upper airways [13]. Jordan et al showed that when genioglossus muscle fails to stabilize breathing in OSAHS, this may be related to reduced lung volume [14].

Therefore, the majority of the pathophysiological studies had been focused on the collapsibility of the upper airways.

In contrast, our study found an affected function at the site of the small airways. We speculate that this could be due to opening and closure of the small airways caused by the abrupt changes in the airway pressure at low lung volumes. It is well known, that during the obstruction of the upper airways the airway pressure increases in order to

reopen the collapsed site and to initiate inspiratory flow. When this has been achieved, a significant and abrupt drop in the airway pressure is seen. Those changes in airway pressure are transmitted in the whole respiratory system and may cause collapsibility and flapping at the site of the membranous small airways. In support of this argument there are studies in animal showing that ventilation at low lung volumes leads to an abnormal successive opening and closure of small airways [15]. Such periodic continuous occlusion and opening, creates conditions of inflammation and oxidative stress in the regions of the final bronchioles and alveolar sacks, which means destruction of lung parenchyma [15].

In 2002, D'Angelo E, Milic-Emili J et al, reported that small-volume ventilation causes peripheral airway injury and increases airway resistance in normal rabbits and this is probably due to cyclic opening and closing of the peripheral airways [16].

In addition, Yalcin HC et al, in an in vitro model of airway reopening showed significant epithelial cell injury [17]. Moreover, Zerah-Lancner et al, found a significant decrease in the FEV₁/FVC ratio, in the V₅₀ and V₂₅, as the severity of OSAHS increases, in 170 patients undergoing a sleep study [18].

Baydur et al, showed expiratory flow limitation in COPD and OSAHS patients, but their results couldn't distinguish the two cohorts [19].

Finally, in agreement with our results are those of Abdeyrim A et al and Cai ZC et al that used the impulse oscillation technique to show that the peripheral airway resistance increased in obese OSAS patients [20, 21]. Moreover, Abdeyrim et al showed that Reactance at 5 Hz correlated with peripheral airway resistance and with the decreased FRC [20].

In addition, Avraam et al reported that reductions in FVC while supine and with increased body weight may contribute to worsening of OSAHS [22].

In accordance with these studies, are our results showing a significant decrease in pulmonary function values in supine position from the sitting in patients, (table III) that strengthens our argument that breathing at low lung volumes may affect negatively small airways function.

Moreover, Heinzer et al showed that the increase in pulmonary volumes, reduces sleep disturbances and improves sleep architecture in patients with OSAHS during non-REM sleep [23].

Review and critique of the method

In 1974, Hutcheon et al introduced the volume of isoflow as a new test for the detection of small-airway dysfunction [24]. During the terminal 10% to 15% of VC, the flow rates during helium-oxygen and air breathing are identical; this is the volume of isoflow point [25]. The isoflow phenomenon is seen because flow in the small airways is laminar and thus, independent of gas density [26]. V_{iso} is expressed as a percent of VC and occurs in normal nonsmoking subjects at 10% to 15% of VC from RV [26]. The reduction in radius is making the phenomenon of laminar flow to accurate at higher lung volumes (increase in V_{iso}) and this is considered as malfunction of small airways [27].

Despas et al reported that early manifestation of peripheral airway obstruction can be detected in patients with mild asthma using the He-O₂ mixture [5]. Moreover, Dosman et al showed that the use of Heliox during a maximal expiratory flow-volume maneuver was capable of detecting functional abnormalities in smokers at a stage when spirometric indices were within the normal range [6].

This technique has been used by Siafakas et al to investigate small airways' function in acromegaly [28]. It has been also used by our department, for the investigation of small airways' function in non-respiratory diseases such as inflammatory bowel

diseases, with interesting results [29]. In agreement with the present study they found alterations only in the $\text{Viso}\dot{V}$ index and not in the $\Delta\dot{V}_{\text{max}_{50}}$ and considered that $\Delta\dot{V}_{\text{max}_{50}}$ could not be a sensitive index for the early detection of small airway dysfunction [30].

It is well known that, the small airways of the lung, the so-called "quiet zone" [30, 31], is a difficult anatomical area to approach and therefore for studying its function. Multiple methods have been proposed to study this area of the lung, including complicated and invasive techniques. Nevertheless, there is a lack of a globally acceptable methodology to investigate small airways [32, 33].

There are some studies that criticize density-dependence tests for their variability and their validity for detecting narrowing of the small airways [34], however the majority agree that those tests correlate well with the small airways function [35, 36].

Although, BMI was statistically different between the two groups, regression analysis showed that $\text{Viso}\dot{V}$ was statistically higher in OSAHS patients, independently of BMI. Similarly, Abdeyrim et al reported that FRC and Expiratory Reserve Volume reductions were independent from BMI in OSAHS patients [20].

Limitation of our study is the quite small sample. Only 23 patients with OSAHS studied and 8 controls. However, the results of $\text{Viso}\dot{V}$ clearly separated patients from controls (Figure II).

Finally, preliminary results have showed a trend of improvement in small airways parameters in OSAHS patients after therapy with CPAP. Thus, it would be worth to investigate the effects of treatment of OSAHS on the function of small airways in the future.

Conclusions

The main finding of the present study is that patients with OSAHS showed a dysfunction of the small airways, since the \dot{V}_{50} index was increased, despite their normal baseline spirometric values.

This is probably due to the reduction of the lung volumes, the cycle opening and closure of the small airways and a subsequent inflammation and oxidant stress.

The function of the small airways may affect the natural history of OSAHS and these findings could lead to new therapeutic implications. However, larger studies are needed to verify our results.

Compliance with Ethical Standards

This study was supported by an unrestricted grant to University of Crete by Elpen Hellas, with no any other involvement in the study.

Conflict of interest:

The authors declare that they have no conflict of interest.

The authors have no relationship with the tobacco industry or its affiliates and subsidiaries that benefited any of the manuscript authors or the tobacco industry in its promotion of tobacco products.

Ethical approval: All procedures performed in the study were in accordance with the ethical standards of the Research Ethics and Deontology Committee of the University of Crete, and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

All subjects have signed an Informed Consent Form prior to any investigation.

References

1. Kay A. Progressive changes in airway resistance during sleep. *J Appl Physiol* 1996;81:282-92.
2. Hudgel DW, devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984;57:1319-22.
3. Fogel RB, White DP. Obstructive sleep apnea. *Adv Intern Med* 2000;45:351-89.
4. Wellman A, Eckert DJ, Jordan AS et al. A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2011;110:1627-37.
5. Despas, P. J., M. Lenoux, and P. T. Macklem. Site of airway obstruction in asthma as determined by measuring maximal expiratory flow breathing air and a helium-oxygen mixture. *J Clin Invest* 1972;51:3235-43.
6. Dosman, J., F.R. Bode, J. Urbanetti, R.R. Martin, and P.T. Macklem. The use of a helium-oxygen mixture during maximum expiratory flow to demonstrate obstruction in small airways in smokers. *J Clin invest* 1975;55:1090-9.
7. Baraldo S, Saetta M, Cosio MG. Pathophysiology of the small airways. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:465-72.
8. Usmani OS. Treating the small airways. *Respiration*. 2012;84(6):441-53.
9. Macklem PT, Woolcock AJ, Hogg C, Nadel JA, and Wilson NJ. Partitioning of pulmonary resistance in the dog. *J Appl Physiol* 1969;26:798-805.
10. Douglas NJ., White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982;37(11):840-4.

11. Aronson RM, Alex CG, Onal E, Lopata M. [Changes in end-expiratory lung volume during sleep in patients with occlusive apnea.](#) J Appl Physiol (1985). 1987 Oct;63(4):1642-7.
12. Hoffstein V., Oliver Z. Pulmonary Function and Sleep Apnea. Sleep and Breath 2003;7:159-65.
13. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson AE. Lung Volume Dependence of Pharyngeal Cross-Sectional Area in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Am Rev Respir Dis 1984;130:175-8.
14. Jordan AS, White DP, Lo YL, Wellman A et al. Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. Sleep 2009 Mar;32(3):361-8.
15. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressure can augment lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 1994 May;149(5):1327-34.
16. D'Angelo E, Pecchiari M, Baraggia P, Saetta M, Balestro E, and Milic-Emili J. Low-volume ventilation causes peripheral airway injury and increased airway resistance in normal rabbits. J Appl Physiol 2002;92:949-56.
17. Yalcin HC, Perry SF, Ghadiali SN. Influence of airway diameter and cell confluence on epithelial cell injury in an in vitro model of airway reopening. J Appl Physiol (1985). 2007 Nov; 103(95):1796-805. Epub 2007 Aug 2.
18. Zerah-Lancner F, Lofaso F, Coste A, Ricolfi F, Goldenberg F, Harf A. Pulmonary function in obese snorers with or without sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:522-7.
19. Baydur A, Vigen C, Chen Z. Expiratory Flow Limitation in Obstructive Sleep Apnea and COPD: A Quantitative Method to Detect Pattern Differences Using

- the Negative Expiratory Pressure Technique. *Open Respir Med J* 2012;6:111-20.
20. Abdeyrim A, Tang L, Muhamat A et al. Receiver operating characteristics of impulse oscillometry parameters for predicting obstructive sleep apnea in preobese and obese snorers. *BMC Pulm Med* 2016;16:125.
 21. Cai ZC, Li TF, LU XX, Wang YF, Wang X, Xu T: Alteration of respiratory resistance in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2018, Jun 20;38(6):765-8.
 22. Avraam J, Dawson A, Rochford PD et al. The effect of sex and body weight on lung volumes during sleep. *Sleep* 2019 Oct 9;42(10).
 23. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A et al. Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2006;61:435-9.
 24. Hutcheon M, Griffin P, Levison H, Zamel N. Volume of isoflow: A new test in detection of mild abnormalities of lung mechanics. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:458-65.
 25. Ranga V, Kleinerman J. Structure and Function of Small Airways in Health and Disease. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:609-17.
 26. Gelb A F and Klein E. The volume of isoflow and increase in maximal flow at 50 percent of forced vital capacity during helium-oxygen breathing as tests of small airway dysfunction. *Chest* 1977;71:396-9.
 27. Macklem PT, Fraser RG, Brown WG: Bronchial pressure measurements in emphysema and bronchitis. *J Clin Invest* 1965;44:897-905.

28. Siafakas NM, Sigalas J, Filaditaki B, Tsirogiannis K. Small airway function in acromegaly. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987;23(4):329-34.
29. Tzanakis N, Samiou M, Bouros D, Mouzas J, Kouroumalis E, Siafakas MN. Small Airways Function in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:382-6.
30. Stockley JA, Cooper BG, Stockley RA, Sapey E. Small airways disease: time for a revisit? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 Aug 7;12:2343-53.
31. Mead J. The lung's "Quiet Zone". *N Engl J Med* 1970;282:1318-9.
32. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy* 2010;65:141-51.
33. Katsoulis K, Kostikas K, Kontakiotis T. Techniques for assessing small airways function: Possible application in asthma and COPD. *Respir Med.* 2016 Oct;119:e2-e9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.003. Epub 2013 Jun 10.
34. Teculescu DB. Density dependence of forced expiratory flows: methodological aspects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985;21:193-204.
35. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med* 1978;298:1277-81.
36. Wright JL, Lawson LM, Paré PD, Kennedy S, Wiggs B, Hogg JC. The detection of small airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:989-94.

Tables

Table I.	Patients (n=23)	Controls (n=8)	p-value
Sex			0.433
	Male 13 (56.5)	3 (37.5)	
	Female 10 (43.5)	5 (62.5)	
Age	51.6 ± 12.7	45.9 ± 15.5	0.310
Smoking			0.676
	Ex-smokers 9 (39.1)	2 (25.0)	
	Nonsmokers 14 (60.9)	6 (75.0)	
ESS	10.8 ± 5.5	5.6 ± 3.4	0.020
BMI (kg/m ²)	31.6 ± 5.7	24.6 ± 3.4	0.003
Neck circumference(cm)	40.0 ± 3.4	36.5 ± 5.0	0.036
Mild OSAHS (5≤AHI<15)	5 (21.7)		
Moderate OSHAS (15≤AHI<30)	10 (43.5)		
Severe OSHAS (AHI≥30)	8 (34.8)		
FEV ₁ (L/min)	93.2 ± 13.7	104.8 ± 11.3	0.070
FVC (L/min)	97.9 ± 15.6	106.0 ± 14.1	0.262
FEV ₁ /FVC	79.7 ± 5.2	84.2 ± 3.9	0.062

Table I. Characteristics of patients and controls subjects. AHI= Apnea-Hypopnea Index, ESS= Epworth Sleepiness Scale, BMI= Body Mass Index.

Table II.	Patients (n=23)	Controls (n=8)	P-value
MMEF ₂₅₋₇₅	77.5 ± 25.5	100.8 ± 16.3	0.067
MEF ₅₀	86.3 ± 28.1	103.8 ± 21.0	0.174
Viso \dot{V} (%)	18.8 ± 9.4	4.7 ± 4.7	0.004
^a $\Delta\dot{V}_{\max 50\%}$	26.2 (9.1, 55.6)	37.2 (29.5, 41.8)	0.551

Table II. Parameters of small airways' function in patients and control subjects in sitting position.

^a Values are presented as Median (25th, 75th percentile)

Table III.	Sitting position	Supine position	P-value
FEV ₁ (L/min)	92.5 (87.0, 101.0)	85.5 (74.0, 98.0)	0.0021
FVC (L/min)	95.0 (91.0, 109.0)	91.0 (79.0, 99.0)	0.004
FEV ₁ /FVC	80.0 (78.5, 81.7)	78.6 (71.7, 83.3)	0.004
MMEF ₂₅₋₇₅	74.0 (58.0, 98.7)	63.5 (50.0, 82.0)	0.0039
MEF ₅₀	86.0 (64.0, 108.0)	86.5 (58.0, 91.0)	0.0157

* Wilcoxon matched-pairs signed-ranked test

Table III. Pulmonary function tests in sitting and supine position, in patients.

Legends of Figures

Figure IA. Forced expiratory flow-volume curves on breathing air (blue curve) and the mixture 80% He and 20% O₂ (red curve) in a control subject.

Figure IB. Same as Figure 1A of a typical OSAHS patient.

Green lines show the point at where the two curves coincide ($\text{Viso}\dot{V}$).

Figure II. Mean values (\pm SD) of $\text{Viso}\dot{V}\%$ and $\Delta\dot{V}\text{max50\%}$ in control subjects and in patients with OSAHS.

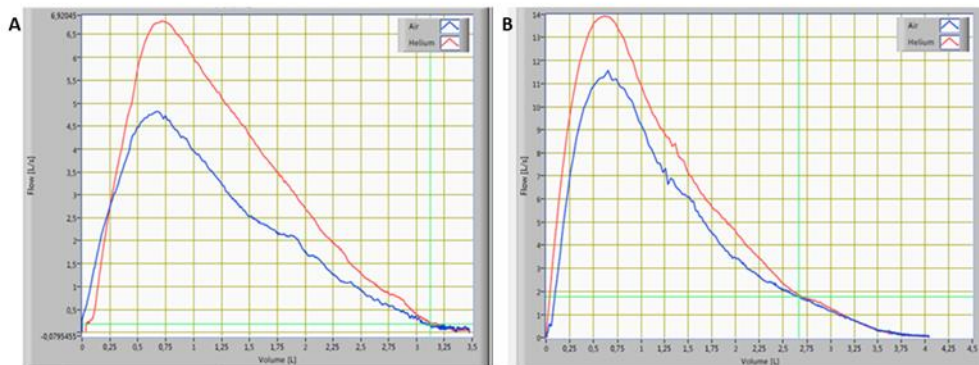


Figure I.

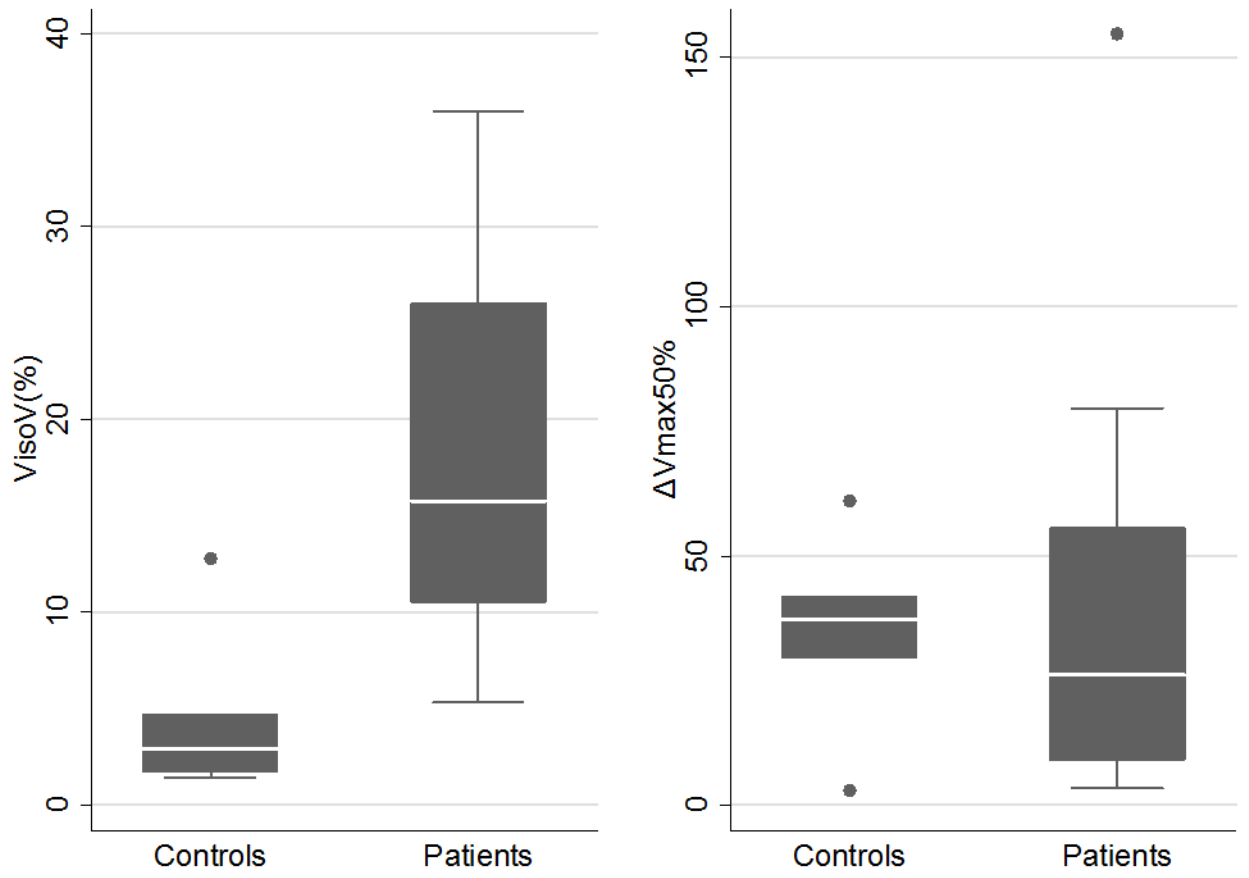


Figure II.