

Παθήσεις που οφείλονται σε διαταραχή του νευρικού μηχανισμού ελέγχου της αναπνοής

22

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	389
ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΚΥΦΕΛΙΔΙΚΟΣ ΥΠΟΑΕΡΙΣΜΟΣ	390
Παθογένεια	390
Κλινική εικόνα και διάγνωση	390
Διαφορική διάγνωση	390
Θεραπεία	391
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ	391
Ύπνος και αναπνοή	391
Εργαστηριακή μελέτη των διαταραχών της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας στον ύπνο	392
Ορισμοί	392
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ	393
Παθογένεια	393
Κλινική εικόνα	394
Διάγνωση	395
Θεραπεία	395
ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ	395
Παθογένεια	396
Νοσήματα που συνοδεύονται από κεντρικές άπνοιες	396
Θεραπεία	397
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ	397
Χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες	397
Άλλες παθήσεις του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος	398
Βιβλιογραφία	398

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αναπνοή ρυθμίζεται από δύο ανατομικά ξεχωριστούς αλλά λειτουργικά στενά συνδεδεμένους νευρικούς μηχανισμούς, που αναφέρονται ως: 1. μεταβολικό (ή αυτόματο) σύστημα ελέγχου και 2. βολητικό σύστημα ελέγχου της αναπνοής.

Το μεταβολικό σύστημα τοποθετείται ανατομικά στη γέφυρα και τον προμήκη και ρυθμίζει την οξεοβασική ισορροπία (PaCO_2) και την ομοιοστασία του O_2 , δηλαδή την αναπνοή. Αντίθετα, το βολητικό τοποθετείται στον φλοιό και ελέγχει τις μη αναπνευστικές λειτουργίες του αναπνευστικού συστήματος, όπως π.χ. την ομιλία.

Έκπτωση του μεταβολικού συστήματος προκαλεί υποαερισμό, επειδή οι διαταραχές των αερίων του αίματος και της οξεοβασικής ισορροπίας του ΚΝΣ δεν γίνονται αντιληπτές ή και εάν γίνουν, δεν προκαλούν τις κατάλληλες φυγόκεντρες διεγέρσεις από τα αναπνευστικά κέντρα του εγκεφαλικού στελέχους. Τα άτομα αυτά έχουν ελαττωμένη αναπνευστική απάντηση σε διάφορα συνήθη ερεθίσματα που προκαλούν αύξηση του αερισμού. Όμως, το βουλητικό σύστημα ελέγχου, οι κινητικοί αναπνευστικοί νευρώνες και η αναπνευστική συσκευή, επειδή λειτουργούν φυσιολογικά, είναι σε θέση με εκούσια αύξηση του αερισμού να επαναφέρουν τις μερικές πιέσεις O_2 και CO_2 στα φυσιολογικά επίπεδα. Οι ασθενείς αυτοί μπορούν αλλά δεν θέλουν να αναπνεύσουν.

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟΣ ΥΠΟΑΕΡΙΣΜΟΣ

Ο πρωτοπαθής κυψελιδικός υποαερισμός είναι μια διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από χρόνια αύξηση της $PaCO_2$ και υποξυγοναιμία. Η νόσος αποδίδεται σε ελάττωση της αναπνευστικής ώσης, λόγω βλάβης του μεταβολικού συστήματος ελέγχου της αναπνοής. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση αποτελεί η απουσία παθήσεων του νευρικού συστήματος, των αναπνευστικών μυών και του πνεύμονα.

Ο αμιγής πρωτοπαθής κυψελιδικός υποαερισμός είναι σπάνια νόσος. Παρόλα αυτά στοιχεία κυψελιδικού υποαερισμού συνυπάρχουν και διαμορφώνουν την κλινική εικόνα καταστάσεων, όπως το σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού, τον βρογχιτιδικό τύπο ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή και την αναπνευστική ανεπάρκεια αρκετών ασθενών με παθήσεις των αναπνευστικών μυών. Στις περιπτώσεις αυτές μόνη η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας δεν αρκεί για να δικαιολογήσει τη βαρύτητα της αναπνευστικής ανεπάρκειας, γεγονός που υποδηλώνει την ελάττωση της αναπνευστικής ώσης.

Παθογένεια

Πιστεύεται ότι η νόσος οφείλεται σε ανεπάρκεια των χημειοϋποδοχέων ή των νευρικών τους συνδέσεων με τα κέντρα του προμήκους. Οι μέχρι σήμερα ιστοπαθολογικές έρευνες δεν πέτυχαν να εντοπίσουν τη βλάβη.

Κλινική εικόνα και διάγνωση

Στην αρχή διαταραχές εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια του ύπνου, επειδή σ' αυτόν η αναπνοή εξαρτάται αποκλειστικά από το μεταβολικό σύστημα το οποίο δεν επαρκεί. Πράγματι, στον ύπνο παρατηρούνται διαταραχές του ρυθμού της αναπνοής, άπνοιες, υπόπνοιες και διαταραχή των αερίων του αίματος.

Στα αρχικά στάδια της νόσου δεν υπάρχουν σημαντικές διαταραχές των αερίων. Παρόλα αυτά οι ασθενείς παραπονούνται για υπνηλία και πρωινές κεφαλαλγίες που είναι συμπτώματα κακής ποιότητας ύπνου.

Συχνά η διάγνωση τίθεται από επεισόδιο βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας έπειτα από χορήγηση ηρεμιστικού ή ελαφράς αναισθησίας.

Η κυάνωση, η πολυερυθραιμία, η πνευμονική υπέρταση και η πνευμονική καρδιά είναι κλινικά χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου στην πλήρη της ανάπτυξη.

Η διάγνωση βασίζεται στην ύπαρξη αναπνευστικής ανεπάρκειας με φυσιολογική συνήθως κυψελιδο-αρτηριακή διαφορά O_2 . Η πνευμονική λειτουργία είναι φυσιολογική, όπως αποδεικνύεται από τους φυσιολογικούς πνευμονικούς όγκους και τις φυσιολογικές εκπνευστικές ροές. Οι αναπνευστικοί μύες είναι φυσιολογικοί, γεγονός που αποδεικνύεται από την ύπαρξη φυσιολογικών στοματικών πιέσεων. Αντίθετα, η αναπνευστική απάντηση στην υποξία και την υπερκαπνία είναι ελαττωμένες. Τέλος, οι ασθενείς αυτοί, με ακούσιο υπεραερισμό, είναι σε θέση να επαναφέρουν την PCO_2 και την PO_2 στα φυσιολογικά επίπεδα.

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση γίνεται από νοσήματα που προσβάλλουν την περιοχή του εγκεφαλικού στελέχους, όπου εδράζεται το μεταβολικό σύστημα ελέγχου της αναπνοής (δευτεροπαθής κυψελιδικός υποαερισμός). Τέτοια νοσήματα είναι η πολιομυελίτιδα, η εγκεφαλίτιδα, οι νεοπλασίες του ΚΝΣ, η σαρκοείδωση, η κατά πλάκας σκλήρυνση και η ανεπάρκεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η αξονική τομογραφία του εγκεφάλου και η επισταμένη νευρολογική εξέταση βοηθούν στη διάγνωση των νοσημάτων αυτών.

Θεραπεία

Στους ασθενείς αυτούς η χορήγηση οξυγόνου πρέπει να γίνεται με προσοχή, επειδή είναι δυνατό να επιδεινώσει την υπερκαπνία.

Η Progesterone διεγείρει τους κεντρικούς χημειοϋποδοχείς και έχει χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα σε μερικούς ασθενείς. Η Acetazolamide ελαττώνει τα HCO_3 του ΚΝΣ και ευαισθητοποιεί τους κεντρικούς χημειοϋποδοχείς· χρησιμοποιείται σε ασθενείς που παρουσιάζουν δευτεροπαθή μεταβολική αλκάλωση.

Οι περισσότεροι ασθενείς απαιτούν, ιδίως κατά τις νυχτερινές ώρες, μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Αυτή μπορεί να παρασχεθεί κατά περιπτώση με αιωρούμενη κλίνη (rocking bed), με αναπνευστήρες αρνητικής πίεσης ή με αναπνευστήρες θετικής πίεσης. Στους τελευταίους η σύνδεση με τον άρρωστο γίνεται με μάσκα. Τέλος, και η βηματοδότηση του διαφράγματος έχει εφαρμοστεί σε ασθενείς με κεντρικό υποαερισμό.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

Ύπνος και αναπνοή

Ο ύπνος, και ιδιαίτερα ο νυχτερινός, δεν αποτελεί από νευροφυσιολογική (και ηλεκτροεγκεφαλογραφική) άποψη ενιαίο και ομοιογενές σύνολο. Στον ύπνο διακρίνονται δύο ανεξάρτητες μεταξύ τους φάσεις: η φάση του *ορθόδοξου* ή *κλασικού* ή *βραδέος ύπνου* και η φάση του *παράδοξου* ή *ταχείος* ή *REM ύπνου*. Η πρώτη, σε αντιδιαστολή με τη δεύτερη, επικράτησε να λέγεται non-REM ύπνος. Οι όροι αυτοί του ύπνου προέρχονται από τις διάφορες βιοφυσιικές παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν ως κριτήρια διαχωρισμού των φάσεων. Ο παράδοξος ή REM ύπνος ονομάζεται έτσι, επειδή υπάρχει διάσταση μεταξύ του μεγάλου βάθους του ύπνου και του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG), το οποίο παρουσιάζει εικόνα παρόμοια μ' αυτή της εγρήγορης, αλλά και από τις ταχείες κινήσεις των οφθαλμών (rapid eye movements, REM) που παρατηρούνται κατά τη διάρκειά του. Αντίθετα, ο βραδύς ύπνος ονομάστηκε έτσι, επειδή οι ρυθμοί του EEG είναι βραδείς. Σε φυσιολογικά άτομα ο ύπνος αρχίζει με τη non-REM φάση, η οποία διακρίνεται σε τέσσερα στάδια που χαρακτηρίζονται ανάλογα με το βάθος του ύπνου ως στάδιο I (υπνη-

λία), στάδιο II, στάδιο III και στάδιο IV (βαθύς ύπνος). Μετά από μία τουλάχιστον ώρα non-REM ύπνου εμφανίζονται διαστήματα REM ύπνου διάρκειας 10-30 λεπτών. Η φάση REM χαρακτηρίζεται από μυϊκή υποτονία που είναι υπεύθυνη για σημαντική διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας. Τον πρώτο υπνικό κύκλο τον ακολουθούν συνήθως άλλοι 3-5 κύκλοι. Στους ενήλικες η διάρκεια της non-REM φάσης του ύπνου διαρκεί 75-80% της συνολικής διάρκειας του ύπνου. Αντίθετα, στα παιδιά και ιδίως στα νεογνά η REM φάση διαρκεί πολύ περισσότερο.

Ο REM και ο μη REM ύπνος έχουν σημαντικές επιπτώσεις στο σχήμα της αναπνοής, στην αναπνευστική ώση και στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος.

Η *αναπνευστική απάντηση στην υποξία και υπερκαπνία* ελαττώνονται κατά τη διάρκεια του μη REM ύπνου και η ελάττωση είναι μεγαλύτερη στο 4ο στάδιο απ' ό,τι στα πρώτα. Στον REM ύπνο η ελάττωση είναι ακόμη μεγαλύτερη.

Το γεγονός αυτό έχει δύο επιπτώσεις: 1. Κατά τη διάρκεια του ύπνου ο αερισμός ελαττώνεται $1-2 \text{ l min}^{-1}$, έτσι η PaCO_2 αυξάνεται 2-8 mm Hg και η PaO_2 ελαττώνεται 5-10 mm Hg. 2. Στην αρχή του ύπνου η εγρήγορη εναλλάσσεται με την 1η και 2η φάση του μη REM ύπνου. Οι εναλλαγές αυτές προκαλούν αναπνευστική αρρυθμία ή και άπνοιες βραχείας διάρκειας, επειδή στις διάφορες φάσεις του ύπνου η ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου διαφέρει. Έτσι, αν άτομο που βρίσκεται στη 2η φάση του ύπνου παρουσιάσει στιγμιαία αφύπνιση, η PaCO_2 θα είναι σχετικά υψηλή για τη νέα ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου και θα προκληθεί σχετική αύξηση του αερισμού. Αν συμβεί το αντίθετο, ο ασθενής θα παρουσιάσει άπνοια ή ελάττωση του αερισμού.

Κατά τη διάρκεια του REM ύπνου η αναπνευστική ώση παρουσιάζει διακυμάνσεις και η αναπνευστική απάντηση σε χημικά και μηχανικά ερεθίσματα ελαττώνεται ή χάνεται, με αποτέλεσμα την εμφάνιση άπνοιών που φθάνουν τα 10-20". Επιπλέον, στο στάδιο αυτό επέρχεται ελάττωση του τόνου των σκελετικών μυών, γεγονός που οδηγεί σε αδυναμία συνεργασίας θωρακικών και κοιλιακών μυών, με αποτέλεσμα την ελάττωση του αερισμού.

Πίνακας 22.1. Νοσήματα που οφείλονται ή επιδεινώνονται από διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας στον ύπνο

Νοσήματα που οφείλονται αποκλειστικά σε διαταραχές του ύπνου

1. Σύνδρομο αποφρακτικών άπνοιών στον ύπνο
2. Σύνδρομο κεντρικών άπνοιών στον ύπνο

Νοσήματα που επιδεινώνονται από διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

1. Κυψελιδικός υποαερισμός (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής)
2. Νευρομυϊκές παθήσεις του αναπνευστικού
3. Παθήσεις του θωρακικού τοιχώματος
4. Παθήσεις των πνευμόνων

Οι μεταβολές αυτές έχουν ελάχιστες επιπτώσεις σε φυσιολογικά άτομα. Όταν όμως υπάρχει πρωτοπαθής κυψελιδικός υποαερισμός, μυοπάθειες ή διαφραγματική παράλυση, τότε είναι δυνατό να προκληθεί βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επίσης, σε άτομα με ελαττωμένη διάμετρο των ανώτερων αεροφόρων οδών, η ελάττωση του τόνου των μυών που εξασφαλίζουν τη βατότητα της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας, κατά τη διάρκεια του REM ύπνου είναι δυνατό να προκαλέσει απόφραξη των ανώτερων αεροφόρων οδών.

Οι διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι υπεύθυνες για σημαντικό αριθμό κλινικών συνδρόμων (πίν. 22.1). Οι διαταραχές αυτές μπορεί να είναι αποκλειστικά υπεύθυνες για ένα σύνδρομο (π.χ. για το σύνδρομο αποφρακτικών άπνοιών στον ύπνο) ή να επιδεινώνουν μια προϋπάρχουσα νόσο (π.χ. τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια).

Εργαστηριακή μελέτη των διαταραχών της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας στον ύπνο

Η σταδιοποίηση του ύπνου γίνεται μόνο με τη βοήθεια του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG). Η διάγνωση του REM ύπνου απαιτεί την καταγραφή της κίνησης των οφθαλμών (οφθαλμογράφημα) και του μυογραφήματος του γενειογλωσσικού (EMG). Η συνεχής καταγραφή του EEG μας επιτρέπει να προσδιορίσουμε τα στάδια του ύπνου, τις εναλλαγές τους, καθώς και τα επεισόδια αφυπνίσεων, δηλαδή τα στοιχεία που καθορίζουν την ποιότητα του ύπνου. Οι συχνές αφυπνίσεις και η ελάττωση της διάρκειας του 3ου και 4ου σταδίου ύπνου

είναι δυνατό να προκαλούν διάφορα συμπτώματα, όπως υπνηλία, κεφαλαλγίες, διαταραχές της προσωπικότητας.

Ο απλούστερος τρόπος ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας είναι η συνεχής καταγραφή του κορεσμού της Hb με ένα οξύμετρο. Τα οξύμετρα είναι όργανα που αναίμακτα (από το δάκτυλο ή από το αυτί) μπορούν να υπολογίζουν και να καταγράφουν συνεχώς την τιμή της HbO₂ με αρκετά μεγάλη ακρίβεια ($\pm 2\%$). Η μελέτη της αναπνευστικής λειτουργίας συμπληρώνεται: 1. Με την καταγραφή των μεταβολών της ροής του αέρα από τη μύτη και το στόμα από τις μεταβολές της θερμοκρασίας του εκπνεόμενου αέρα (thermistors). 2. Με την καταγραφή των κινήσεων του θώρακα και της κοιλίας με κατάλληλους μετρητές “τάσης” (strain gauge) ή με την επαγωγική πληθυσμογραφία. Είναι σημαντικό να διακρίνουμε αν μια άπνοια (απουσία ροής αέρα) συνοδεύεται ή όχι από δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών.

Η καρδιακή λειτουργία ελέγχεται με τη συνεχή καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

Κατάλληλη επεξεργασία των παραμέτρων αυτών μας επιτρέπει να ελέγχουμε τις διαταραχές της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας σε κάθε στάδιο του ύπνου.

Ορισμοί

Άπνοια ονομάζουμε τη διακοπή της ροής του αέρα από το στόμα και τη μύτη κατά τη διάρκεια του ύπνου η οποία διαρκεί τουλάχιστον 10". Οι άπνοιες ονομάζονται *κεντρικές*, όταν οφείλονται στην αναστολή της αναπνευστικής ώσης. Στην περίπτωση αυτή η διακοπή της ροής αέρα συνοδεύεται από απουσία σύσπασης των θωρακικών μυών. Αντίθετα, οι *αποφρακτικές* άπνοιες οφείλονται στην πλήρη απόφραξη των ανώτερων αεροφόρων οδών στο ύψος του στοματοφάρυγγα, παρά την αυξημένη δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών. Τέλος, *μικτές* χαρακτηρίζονται οι άπνοιες που αρχίζουν ως κεντρικές, για να εξελιχθούν σε αποφρακτικές.

Υπόπνοια ονομάζουμε την περιοδική σημαντική (> 50%) ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου, σε σχέση με την άμεση προηγούμενη περίοδο, όταν αυτή συνοδεύεται από ελάττωση του SaO₂ κατά 4%.

Περιοδική αναπνοή ονομάζουμε τη ρυθμική αύξηση και ελάττωση του εύρους του αναπνεόμενου όγκου αέρα. Αν αυτή περιλαμβάνει και βραχείες κεντρικές άπνοιες, τότε την ονομάζουμε *αναπνοή Cheyne-Stokes*.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

Έτσι ονομάζεται το σύνδρομο που χαρακτηρίζεται, κατά τη διάρκεια του ύπνου, από συχνά επεισόδια αποφρακτικών απνοιών (περισσότερα από 5 κάθε ώρα) και, κατά τη διάρκεια της ημέρας, από υπνηλία η οποία συνοδεύεται από παχυσαρμία, διαταραχές της συμπεριφοράς, πολυερυθραιμία, πνευμονική και αρτηριακή υπέρταση, ανικανότητα κ.ά.

Παθογένεια

Η απόφραξη των ανώτερων αεροφόρων οδών οφείλεται στην οπίσθια παρεκτόπιση της μαλθακής υπερώας και της γλώσσας και στη σύμπτωσή τους με το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα.

Κατά τη διάρκεια της εισπνοής αναπτύσσονται στις ανώτερες αεροφόρους οδούς αρνητικές πιέσεις. Τα τοιχώματα των αεροφόρων οδών δεν συμπιέζονται, λόγω της ανατομικής κατασκευής και λόγω του τόνου των μυών του ρινοφάρυγγα.

Στους ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών ο τόνος των μυών του ρινοφάρυγγα είναι ιδιαίτερα ελαττωμένος κατά τη διάρκεια του ύπνου. Έχει βρεθεί ότι οι ανώτεροι

αεροφόροι οδοί των ασθενών αυτών αποφράσσονται στον ύπνο με πιέσεις μόλις $-2,5 \text{ cm H}_2\text{O}$, ενώ, σε φυσιολογικά άτομα, η σύμπτωση των τοιχωμάτων επέρχεται, μόνον όταν η πίεση μέσα στις αεροφόρους οδούς κατέλθει σε $-35 \text{ cm H}_2\text{O}$.

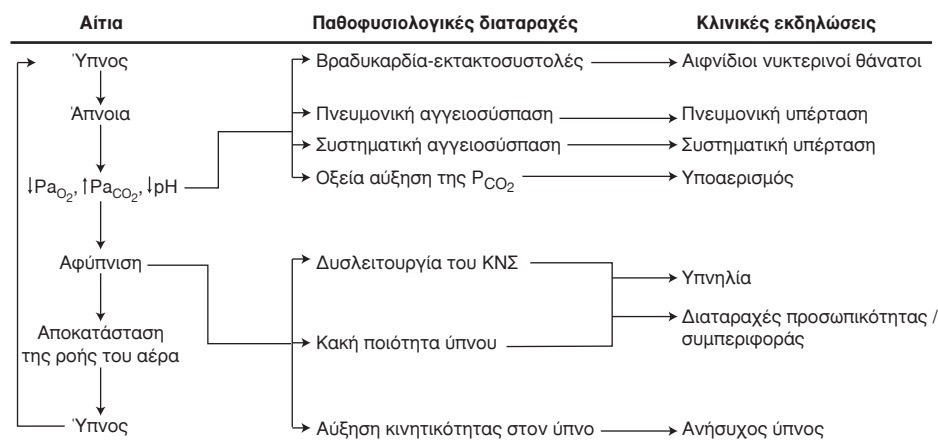
Στους περισσότερους ασθενείς εκτός από την απώλεια του τόνου των μυών υπάρχουν και ανατομικοί λόγοι που συμβάλλουν στην απόφραξη. Η διάμετρος των ανώτερων αεροφόρων οδών ελαττώνεται λόγω μικρογναθίας, υπερτροφίας των αμυγδαλών ή μακρογλωσσίας. Συχνά η αποκάλυψη των ανωμαλιών αυτών γίνεται με την εξέταση του ρινοφάρυγγα στον αξονικό τομογράφο.

Η άπνοια έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της PaO_2 και την αύξηση της PaCO_2 . Οι μεταβολές αυτές διεγείρουν τους χημειοϋποδοχείς και το αναπνευστικό κέντρο και έτσι το άτομο αφυπνίζεται. Οι αφυπνίσεις είναι συνήθως εγκεφαλογραφικές και το άτομο δεν τις συνειδητοποιεί.

Η ποιότητα του ύπνου είναι κακή (αφυπνίσεις, ελάττωση της διάρκειας των σταδίων 3 και 4) και γι' αυτό ο ασθενής εμφανίζει υπνηλία και διαταραχές της προσωπικότητας και της συμπεριφοράς.

Η υποξυγοναιμία, η οποία εξαρτάται από τη διάρκεια των απνοιών, από το SaO_2 πριν από την εκδήλωση της άπνοιας και από τον όγκο του O_2 που υπάρχει στον αέρα του πνεύμονα, είναι υπεύθυνη για την πνευμονική υπέρταση και την πολυερυθραιμία.

Οι άπνοιες, τέλος, προκαλούν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και μαζί με την υποξυγοναιμία αυξάνουν τις περιφερικές αντιστάσεις (εικ. 22.1).



Εικόνα 22.1. Οι παθοφυσιολογικές διαταραχές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των απνοιών και οι κλινικές τους εκδηλώσεις.

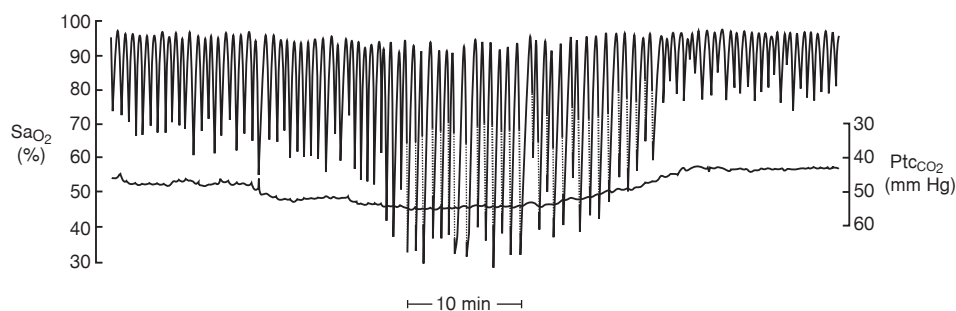
Κλινική εικόνα

Κατά τη διάρκεια της ημέρας οι ασθενείς παρουσιάζουν υπνηλία. Στην αρχή η υπνηλία δεν είναι ακαταμάχητη και εκδηλώνεται, όταν το άτομο αναπαύεται, παρακολουθεί τηλεόραση ή διαβάζει. Αργότερα εμφανίζεται και κατά τη διάρκεια της εργασίας, της συνουσίας ή όταν οδηγεί αυτοκίνητο. Πολλοί ασθενείς εμπλέκονται σε εργατικά ατυχήματα. Συγχρόνως παρουσιάζονται και διαταραχές της προσωπικότητας, έκπτωση των διανοητικών ικανοτήτων, απώλεια μνήμης. Οι ασθενείς αισθάνονται κουρασμένοι το πρωί και συχνά παραπονούνται για πονοκέφαλο και ανικανότητα. Οι διαταραχές οφείλονται στην κακή ποιότητα του νυχτερινού ύπνου λόγω απνοιών.

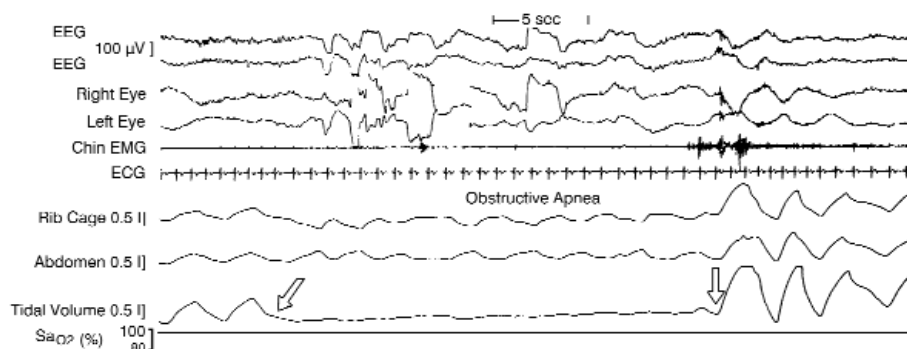
Οι περισσότεροι ασθενείς είναι παχύσαρκοι και σε ποσοστό 60% παρουσιάζουν αρτηριακή υπέρταση. Κατά τη διάρκεια των απνοιών επεισοδίων, λόγω της υποξυγοναιμίας, η πνευμονική πίε-

ση αυξάνεται. Πνευμονική υπέρταση και πνευμονική καρδιά παρατηρείται μόνο στο 15% των ασθενών και, πιο συχνά, μεταξύ αυτών που παρουσιάζουν και πνευμονικό νόσημα (χρονία αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή κεντρικό κυψελιδικό υποαερισμό), ώστε να παρουσιάζουν υποξυγοναιμία και κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ασθενείς με υπνηλία, παχυσαρκία, κυψελιδικό υποαερισμό κατά τη διάρκεια της ημέρας και χρονία πνευμονική καρδιά αναφέρονται ως πάσχοντες από το σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού (Pickwickian syndrome).

Κατά τη διάρκεια του ύπνου οι ασθενείς ροχαλίζουν έντονα. Παρουσιάζουν άπνοιες οι οποίες μπορεί να διαρκέσουν και 60". Κατά τη διάρκεια των απνοιών το SaO_2 ελαττώνεται σημαντικά (50-60%) και ο ασθενής είναι δυνατό να παρουσιάξει ακούσιες κινήσεις ή και σπασμούς. Η διακοπή της άπνοιας συνοδεύεται από έντονο ροχαλητό. Συχνά οι ασθενείς αφυπνίζονται με αίσθημα πνιγμού.



Εικόνα 22.2. Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών. Χαρακτηριστικό διάγραμμα καταγραφής SaO_2 . Κάθε διακύμανση του SaO_2 υποδηλώνει ένα επεισόδιο άπνοιας. Κατά τη διάρκεια ορισμένων επεισοδίων άπνοιας, SaO_2 ελαττώνεται ως το 35%. Οι μεταβολές της PCO_2 είναι μικρότερες.



Εικόνα 22.3. Τμήμα καταγραφής εγκεφαλογραφήματος (EEG), οφθαλμογραφήματος (Right και Left eye), μυογραφήματος του γενειογλωσσικού (chin EMG), κινήσεων θώρακα (rib cage), κοιλίας (abdomen) και αναπνεόμενου όγκου (tidal volume) με τη μέθοδο της επαγωγικής πληθυσμογραφίας. Με τα βέλη σημειώνονται η αρχή και το τέλος αποφρακτικής άπνοιας (obstructive apnea). Αυτή χαρακτηρίζεται από τον μηδενισμό του αναπνεόμενου όγκου, παρά τις έντονες και παράδοξες κινήσεις του θώρακα και της κοιλίας.

Διάγνωση

Η διάγνωση είναι εύκολη, όταν το σύνδρομο είναι πλήρως ανεπτυγμένο (υπνηλία, ροχαλητό, παχυσαρκία, διαταραχές προσωπικότητας) και υπάρχει μαρτυρία συγγενών που επιβεβαιώνουν τα επεισόδια άπνοιας. Αν, όμως, το έντονο ροχαλητό της νύχτας δεν συνοδεύεται από υπνηλία και άλλα συμπτώματα, τότε η διάγνωση θα γίνει στο εργαστήριο ύπνου, όπου υπάρχει η δυνατότητα συνεχούς καταγραφής EEG, EKG, HbO₂, των εκπνευστικών ροών και των κινήσεων του θώρακα και της κοιλίας (εικ. 22.2, 22.3).

Θεραπεία

Η θεραπεία αποσκοπεί: 1. στην αύξηση του τόνου των αναπνευστικών μυών του οροφάρυγγα ή στην αύξηση της διαμέτρου του και 2. στην αποφυγή αρνητικών πιέσεων στον αυλό των ανώτερων αεροφόρων οδών, ώστε να αποφύγουμε τη σύμπτωσή τους στον ύπνο (πίν. 22.2).

Οι ελαφρές περιπτώσεις του συνδρόμου αντιμετωπίζονται με την αποφυγή οινόπνευματών και ηρεμιστικών φαρμάκων, την απώλεια βάρους, την αποφυγή της υπτίας θέσεως κατά τη διάρκεια του ύπνου και τη θεραπεία νοσημάτων που ελαττώνουν τη διάμετρο της μύτης και του φάρυγγα (αφαίρεση αμυγδαλών, υπερτροφικής σταφυλίδας, σκολιού ρινικού διαφράγματος κ.ά.). Χορηγείται Protryptiline (20 mg κάθε βράδυ), φάρμακο που ελαττώνει τη διάρκεια του REM ύπνου και έτσι μειώνει τον αριθμό των απνοϊκών επεισοδίων.

Η χορήγηση O₂ βελτιώνει την υποξυγοναιμία, αλλά παρατείνει τη διάρκεια των απνοϊών.

Σε σοβαρές περιπτώσεις συνδρόμου αποφρακτικών απνοϊών η θεραπεία επιλογής συνίσταται

στην εφαρμογή, με κατάλληλη ρινική μάσκα, συνεχούς θετικής πίεσης (nasal CPAP). Η συνεχής θετική πίεση εξασφαλίζει τη βατότητα των ανώτερων αεροφόρων οδών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Διαφυγή αέρος από το στόμα δεν παρατηρείται, επειδή η μαλθακή υπερώα αποφράσσει την έξοδο της στοματικής κοιλότητας. Τα αποτελέσματα της θεραπείας αυτής είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικά ακόμη και από την πρώτη νύχτα της εφαρμογής της.

Η χειρουργική θεραπεία αποσκοπεί στη διεύρυνση του οροφάρυγγα. Η πιο διαδεδομένη εγχείρηση είναι η πλαστική σταφυλίδας-υπερώας-φάρυγγα, η οποία είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη θεραπεία του ροχαλητού και λιγότερο των απνοϊών. Άλλες χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η οστεοτομή του υοειδούς οστού και επεμβάσεις στην κάτω γνάθο, αποσκοπούν να δημιουργήσουν ανατομικές συνθήκες που να εμποδίζουν την απόφραξη του φάρυγγα από τη γλώσσα.

Η τραχειοστομία απαιτείται σε ελάχιστες περιπτώσεις, στις οποίες η ζωή του ασθενούς βρίσκεται σε κίνδυνο από αρρυθμίες, αναπνευστική ανεπάρκεια ή καρδιακή ανεπάρκεια και η θεραπεία με ρινική CPAP δεν γίνεται ανεκτή από τον ασθενή.

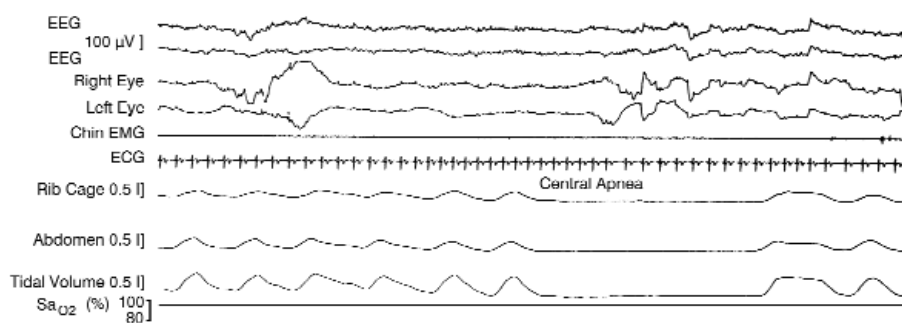
Η αντιμετώπιση των απνοϊκών επεισοδίων με CPAP βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου και τη συμπεριφορά του ασθενούς, ώστε να είναι σε θέση να χάσει βάρος με δίαιτα. Η απώλεια βάρους είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη θεραπεία του συνδρόμου.

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΑΠΝΟΙΩΝ

Υπάρχουν ασθενείς που στον ύπνο τους παρουσιάζουν κεντρικές άπνοιες, γεγονός που υποδηλώ-

Πίνακας 22.2. Θεραπεία του συνδρόμου αποφρακτικών απνοϊών

Θεραπευτικός στόχος	Θεραπευτική αγωγή	
	Ήπιες περιπτώσεις	Βαριές περιπτώσεις
Ενδυνάμωση του τόνου των μυών των αεροφόρων οδών	Αποφυγή: οινόπνευματος, ηρεμιστικών	Τρικούκλια αντικαταθλιπτικά (Protryptiline)
Αύξηση της διαμέτρου των ανώτερων αεροφόρων οδών	Απώλεια βάρους, αποφυγή υπτίας θέσης στον ύπνο	Πλαστική σταφυλίδας-υπερώας-φάρυγγα
Ελάττωση της πίεσης στις αεροφόρους οδούς	Θεραπεία ρινικών αποφράξεων	Ρινική CPAP
Παράκαμψη της απόφραξης του οροφάρυγγα		Τραχειοστομία



Εικόνα 22.4. Κεντρική άπνοια (central apnea). Αυτή χαρακτηρίζεται από τον μηδενισμό του αναπνεόμενου όγκου, ο οποίος συνοδεύεται και από την απουσία των κινήσεων θώρακα και κοιλίας, γεγονός που υποδηλώνει την απουσία κάθε μυϊκής δραστηριότητας (οι ίδιες επεξηγήσεις με αυτές της εικόνας 22.3).

νει αναστολή της νευρικής αναπνευστικής ώσης (εικ. 22.4) ή συχνά επεισόδια περιοδικής αναπνοής. Η τελευταία οφείλεται σε περιοδικές διακυμάνσεις της αναπνευστικής ώσης.

Παθογένεια

Τα σύνδρομα κεντρικών απνοιών είναι δυνατό να προκληθούν από δύο βασικούς μηχανισμούς: 1. Από διαταραχή της λειτουργίας του νευρικού μηχανισμού ελέγχου της αναπνοής, όπως συμβαίνει στα σύνδρομα κεντρικού υποαερισμού. Σ' αυτά οι ασθενείς παρουσιάζουν αναπνευστική ανεπάρκεια κατά την εγρήγορση. Οι διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας είναι πιο βαριές στον ύπνο, λόγω των συχνών απνοιών. 2. Από παροδική αστάθεια του νευρικού μηχανισμού ελέγχου της αναπνοής. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, οι μεταπτώσεις από το ένα στάδιο του ύπνου στο άλλο συνοδεύονται από μεταβολές της αναπνευστικής απάντησης στην υπερακαπνία. Έτσι, συχνά υπάρχει αυξημένη ή ελαττωμένη $PaCO_2$ για την τρέχουσα ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου, γεγονός που προκαλεί αύξηση ή ελάττωση του αερισμού, που μπορεί να εκδηλωθεί ως κεντρική άπνοια ή περιοδική αναπνοή.

Φαίνεται ότι για τη ρυθμικότητα της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου πιο αποφασιστικός είναι ο ρόλος του CO_2 . Ο Bulow διαπίστωσε ότι άπνοια ή υποαερισμός στον ύπνο συμβαίνει, όταν η PCO_2 ελαττωθεί κάτω από έναν ουδό (apnea level). Ο ίδιος ερευνητής διαπίστωσε ότι ο αριθμός των απνοιών σχετίζεται με τον βαθμό της προς τα δεξιά απόκλισης της καμπύλης που συσχετίζει τις μεταβολές του αερισμού προς τις μεταβολές της

PCO_2 . Κατά τον Bulow, η τάση για περιοδικές αναπνοές και άπνοιες είναι τόσο μεγαλύτερη, όσο μεγαλύτερη αύξηση της PCO_2 απαιτείται για να αυξηθεί ο αερισμός (προς τα δεξιά απόκλιση της σχέσης). Αντίθετα, αν μικρές μεταβολές της PCO_2 διεγείρουν τον αερισμό, τότε η ρυθμικότητα της αναπνοής διατηρείται καλύτερα κατά τη διάρκεια του ύπνου. Τελευταία επίσης αποδείχθηκε ότι περιοδική αναπνοή κατά τον ύπνο, που παρατηρείται σε καταστάσεις υποξίας, μπορεί να αναταχθεί, όταν η PCO_2 ξεπεράσει τον ουδό άπνοιας, γεγονός που φανερώνει ότι η υποκαπνία που προκαλεί η υποξία αυξάνοντας τον αερισμό, και όχι η υποξία μόνη της, είναι υπεύθυνη για την περιοδική αναπνοή. Οι παρατηρήσεις αυτές βοηθούν στην ερμηνεία των απνοιών που παρατηρούνται σε φυσιολογικά άτομα, όταν αυτά κοιμούνται σε μεγάλο υψόμετρο.

Νοσήματα που συνοδεύονται από κεντρικές άπνοιες

- α) Ο πρωτοπαθής κυψελιδικός υποαερισμός εκδηλώνεται με διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας στον ύπνο (άπνοιες, περιοδική αναπνοή), πριν παρουσιαστούν σημεία αναπνευστικής ανεπάρκειας κατά την εγρήγορση.
- β) *Νευρομυϊκές παθήσεις* που προκαλούν κυψελιδικό υποαερισμό. Οι συνηθέστερες νευρολογικές παθήσεις που συνοδεύονται από κεντρικές άπνοιες είναι αυτές που προσβάλλουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα (σύνδρομο Shy-Drager, οικογενής δυσавтоνομία). Παθήσεις που προσβάλλουν τους κεντρικούς χημειοϋποδοχείς και εκδηλώνονται με σημεία δευτεροπαθούς κυψε-

λιδικού υποαερισμού παρουσιάζουν και κεντρικές άπνοιες στον ύπνο (εγκεφαλίτιδα, νεοπλάσματα ή έμφρακτα του εγκεφαλικού στελέχους, αυχενική χορδοτομή κ.ά.).

γ) **Καρδιακή ανεπάρκεια.** Από πολλά χρόνια έχουν περιγραφεί περιοδικές διαταραχές του ρυθμού της αναπνοής και κεντρικές άπνοιες (αναπνοή Cheyne-Stokes). Σήμερα η παθογένεια της αναπνοής Cheyne-Stokes ερμηνεύεται με βάση την παράταση του χρόνου κυκλοφορίας (δηλαδή του χρόνου μεταφοράς πληροφοριών από την περιφέρεια στους χημειούποδοχείς) και την έκπτωση της ευαισθησίας των υποδοχέων που παρατηρείται ιδιαίτερα στον ύπνο. Με την παράταση του χρόνου κυκλοφορίας οι υποδοχείς αντιλαμβάνονται τις μεταβολές των αερίων στην περιφέρεια με καθυστέρηση αρκετού χρόνου. Οι υποδοχείς διεγείρονται και τα αποτελέσματα της διέγερσής τους (αύξηση αερισμού) εκδηλώνονται, όταν πιθανότατα η κατάσταση στην περιφέρεια έχει μεταβληθεί. Η καθυστερημένη δράση τους προκαλεί αντιδράσεις (π.χ. ελάττωση της PCO_2) που τροποποιούν τον ρυθμό της αναπνοής. Απνοϊκά επεισόδια επιβαρύνουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια του ύπνου, κυρίως διότι αυξάνεται το μεταφορτίο της αριστεράς. Έχει διαπιστωθεί ότι η εφαρμογή θετικής πίεσης στις ανώτερες αεροφόρους οδούς κατά τη διάρκεια του ύπνου βελτιώνει την καρδιακή ανεπάρκεια.

δ) Η **ρινική απόφραξη** (π.χ. έπειτα από κοινό κρυ-

ολόγημα) συχνά συνοδεύεται από κεντρικές άπνοιες. Πιθανότατα υπάρχουν υποδοχείς που αντιλαμβάνονται τη ροή του αέρα στη μύτη και η διακοπή της ροής επηρεάζει τον ρυθμό της αναπνοής.

Θεραπεία

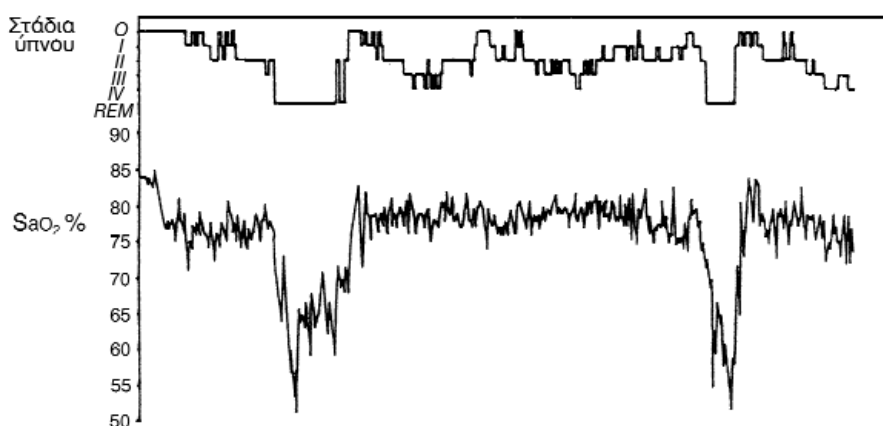
Οι ασθενείς που παρουσιάζουν πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή κυψελιδικό υποαερισμό που εκδηλώνεται με αναπνευστική ανεπάρκεια την ημέρα και επιδεινώνεται με άπνοιες τη νύχτα αντιμετωπίζονται με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, ιδίως τις νυκτερινές ώρες. Η θεραπεία αυτή συνδυάζεται την ημέρα με οξυγονοθεραπεία και χορήγηση φαρμάκων που διεγείρουν τους υποδοχείς (π.χ. Progesterone ή Almitrine).

Ασθενείς με κεντρικές άπνοιες, οι οποίες δεν παρουσιάζουν κυψελιδικό υποαερισμό την ημέρα, αντιμετωπίζονται με φαρμακευτική αγωγή και με την εφαρμογή CPAP. Σε πολλούς ασθενείς η απόφραξη των αεροφόρων οδών προκαλεί αντανακλαστικώς καταστολή της αναπνευστικής ώσης.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες

Ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα-εμφύσημα παρουσιάζουν συχνά σημαντική ελάττωση του κορεσμού της Hb. Η ελάττωση αυτή συμβαίνει κατά τη διάρκεια του REM ύπνου (εικ. 22.5). Η PaO_2 ελαττώνε-



Εικόνα 22.5. Κατά τη διάρκεια του REM ύπνου παρατηρείται σημαντική ελάττωση του κορεσμού της Hb (SaO_2) ενός ασθενούς με βρογχιτιδικού τύπου αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

ται μέχρι και 20 mm Hg, ενώ η HbO₂ ελαττώνεται μέχρι και 30%. Οι διαταραχές αυτές είναι πιο σημαντικές σε ασθενείς που πάσχουν από βρογχιτιδικού τύπου αποφρακτική πνευμονοπάθεια, γεγονός που φυσικά δεν σημαίνει ότι τέτοιες διαταραχές είναι σπάνιες και στους εμφυσηματικού τύπου ασθενείς. Η ελάττωση της αναπνευστικής ώσης, η οποία συχνά παρατηρείται στους βρογχιτιδικούς ασθενείς, πιθανότατα συμβάλλει στην εμφάνιση των διαταραχών αυτών.

Παθολόγεια

Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση του SaO₂ είναι πιο σημαντική σε ασθενείς που εμφανίζουν σημαντική ελάττωση του SaO₂ κατά τη διάρκεια της εγρήγορης. Αναφέρθηκε ότι ο ύπνος ελαττώνει τον αερισμό και προκαλεί, ακόμη και σε φυσιολογικά άτομα, ελάττωση της PaO₂ κατά 5-10 mm Hg. Η ελάττωση αυτή της PaO₂ ελάχιστη μεταβολή προκαλεί στο SaO₂, επειδή αφορά το επίπεδο τμήμα της καμπύλης διάσπασης της HbO₂. Αντίθετα, η ίδια μεταβολή σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια προκαλεί μεγαλύτερη μεταβολή στο SaO₂, επειδή αφορά το κάθετο τμήμα της καμπύλης διάσπασης της HbO₂.

Εκτός από την ελάττωση του αερισμού παρατηρούνται και σημαντικές διαταραχές της σχέσης \dot{V}/\dot{Q} κατά τη διάρκεια του ύπνου ασθενών με χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες. Ο τόνος των αναπνευστικών μυών του θώρακα ελαττώνεται στη REM φάση του ύπνου, γεγονός που προκαλεί την ελάττωση της FRC, η οποία γίνεται πιο μικρή από τη χωρητικότητα σύγκλεισης των πνευμόνων. Αυτό σημαίνει ότι κατά τη διάρκεια της αναπνοής κάποιες πνευμονικές περιοχές δεν αερίζονται. Η PaCO₂ κατά τη διάρκεια των επεισοδίων υποξυγοναιμίας, ελάχιστα αυξάνεται. Έτσι, μπορούμε να υποθέσουμε ότι, στην παθολόγεια της υποξυγοναιμίας που παρατηρείται στον ύπνο ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η ελάττωση

της σχέσης \dot{V}/\dot{Q} είναι πιο σημαντική από την ελάττωση του κυψελιδικού αερισμού.

Κλινικές εκδηλώσεις και διάγνωση

Οι διαταραχές αυτές επιταχύνουν την εγκατάσταση επιπλοκών, όπως είναι η χρόνια πνευμονική καρδιά και η πολυερυθραιμία. Πρέπει πάντοτε να υποπτευόμαστε την ύπαρξη νυκτερινής υποξυγοναιμίας, όταν ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια εμφανίζουν πνευμονική καρδιά, χωρίς σημαντική βρογχική απόφραξη και υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αιφνίδιοι θάνατοι από αρρυθμίες έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, παρότι η ποιότητα του ύπνου είναι κακή, δεν παρουσιάζουν εκσεσημασμένη υπνηλία, όπως οι ασθενείς με σύνδρομο απνοιών στον ύπνο. Η παρουσία εκσεσημασμένης υπνηλίας υποδηλώνει τη συνύπαρξη των δύο νοσημάτων (overlap syndrome).

Θεραπεία

Η χορήγηση O₂ θεραπεύει τα επεισόδια υποξυγοναιμίας των ασθενών αυτών, χωρίς κατά τη διάρκεια του ύπνου η PaCO₂ ν' αυξάνεται περισσότερο από 5 mm Hg. Συγχρόνως απαιτείται και συμβατική θεραπεία της κυρίας νόσου. Η συνύπαρξη συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών αποτελεί ένδειξη για την εφαρμογή CPAP, διότι μόνη η οξυγονοθεραπεία είναι δυνατό να προκαλέσει αύξηση της διάρκειας των απνοιών και της PaCO₂.

Άλλες παθήσεις του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος

Υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια της REM φάσης του ύπνου παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με κυστική ίνωση, κυφοσκολίωση και λιγότερο σε ασθενείς με νοσήματα του διαμέσου πνευμονικού ιστού.

Βιβλιογραφία

- Bulow K. Respiration and wakefulness in man. Acta Physiol Scand 1963; (Supl) 59: 1-110.
 Carrol N, Parker RA, et al. Use of protriptyline in chronic air flow limitation. Thorax 1988; 43: 253P.
 Carrol N, Branthwaite MA. Control of nocturnal hypoventilation by nasal intermittent positive pressure ventilation. Thorax 1988; 43: 349-53.
 Connaughton JJ, Catterall JR, et al. Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic

- obstructive pulmonary disease; *Am Rev Resp Dis* 1988; 138: 341-345.
- Daskalopoulou E, Patakas D, et al.* Comparison of almitrine dismesylate and medroxy-progesteron acetate on oxygenation during wakefulness and sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1990; 45: 666-669.
- Flemons WW.* Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002; 347: 498-504.
- Flenley DC.* Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6: 651-661.
- Fletcher EC, ed.* Abnormalities of respiration during sleep. Orlando: Grune and Stratton Inc, 1986.
- Krieger J.* Sleep apnoea syndromes in adults. *Physiopath Respir* 1986; 22: 147-189.
- Πατάκας Δ, Δασκαλοπούλου Ε.* Διαταραχές του Ύπνου στην έκδοση της Ελλ. Πνευμονολογικής Εταιρείας: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Αθήνα, 1991: 202.
- Πατάκας Δ, Κάξης Α.* Οι διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας στον ύπνο. *Ελλ. Ιατρική* 1987; 6: 365-374.
- Phillipson E.* Sleep Disorders. In: Murray J, Nadel J. *Textbook of Respiration Medicine*. Saudners Co, 1988: 1841-60.
- Phillipson E.* Control of breathing during sleep. *Am Rev Resp Dis* 1978; 118: 909-939.
- Phyllips BA, Cooper KR, et al.* The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1978; 91: 29-32.
- Shahar E, et al.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
- White D.* Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Thorax* 1995; 50: 797-804.
- Weinberger SE, Schwartzstein RM, Weiss JW.* Hypercapnia. *N Engl J Med* 1989; 321: 1223-1231.
- Xie A, Skatrud JB, Dempsey JA.* Effect of hypoxia on the hypopnoeic and apnoeic threshold for CO₂ in sleeping humans. *J Physiol* 2001; 535: 269-278.
- Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, et al.* Apnea-hypopnea threshold for CO₂ in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1245-1250.
-