

**Leszek Radwan, Antoni Koziorowski, Zinajda Maszczyk,
Robert Pływaczewski*, Piotr Boros, Monika Franczuk,
Janusz Kowalski, Jan Zieliński***

Z Zakładu Fizjopatologii Oddychania
Kierownik: prof.dr hab.med.J. Kowalski
Z Kliniki Chorób Płuc * Kierownik: prof.dr hab.med. J. Zieliński
Z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

ODPOWIEDŹ ODDECHOWA NA ZMIANĘ OPORU WDECHOWEGO U CHORYCH NA OBTURACYJNY BEZDECH SENNY

RESPIRATORY RESPONSE TO ADDED INSPIRATORY RESISTIVE LOAD IN PATIENTS WITH
OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA SYNDROME (OSA)

Summary: Patients with OSA have many episodes of increased airway resistance because of repeated collapses of upper airways during night. The aim of this work was to evaluate respiratory response during chemical stimulation without and with added inspiratory resistive load (10 cmH₂O/L/sec). The studies were performed during quiet breathing with air and during hypercapnic and hypoxic rebreathing tests without and with inspiratory resistive loading in 23 obese (BMI=34,4±4,3 kg/m²) patients with OSA and in 10 healthy subjects with similar weight (BMI=32,4±4,3 kg/m²). The measurements of respiratory responses (ventilation, mouth occlusion pressure) were performed with the use of computerized equipment. During quiet breathing in response to added load an increase of P0.1 in controls and in OSA patients was observed. During hypercapnic stimulation the ventilatory response with additional load decreased in patients as well as in controls. The slope of mouth occlusion pressure response increased significantly in controls (from 4,40 to 6,83 cmH₂O/kPa, p<0,001) and slightly weaker in OSA patients (from 4,21 to 5,43 cmH₂O/kPa, p<0,05). Although the difference between the slopes was not significant, we found that the absolute increase of P0.1 measured at point 8 kPa of PETCO₂ during loaded breathing was significantly smaller in OSA patients in comparison to controls (2,1 vs. 10,3cm H₂O; p<0,001). During hypoxic stimulation occlusion pressure responses were similar in both examined groups. In conclusion we postulate that OSA patients have impaired respiratory compensation of additional inspiratory load, what was demonstrated during hypercapnic rebreathing test.

Key words: obstructive sleep apnoea, control of breathing

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2000, 68, 1-2, 44-56

Wstęp Ocena wpływu dodatkowych oporów zewnętrznych na oddychanie od dawna była interesująca dla fizjologów i patofizjologów. Nawet człowiek zdrowy poddawany jest działaniu zwiększonych oporów oddychania np. korzystając z masek ochronnych w czasie długotrwałej pracy w warunkach szkodliwych zapyeń lub dymów. Od dawna wiadomo, że u ludzi zdrowych dodatkowy opór dla przepływającego powietrza zmniejsza odpowiedź wentylacyjną na CO₂ i hipoksję, a jednocześnie podwyższa ciśnienie okluzyjne tzw.P0.1(2). To podwyższenie ciśnienia okluzyjnego jest zapewne natury odruchowej w odpowiedzi na zwyczaję oporu (load compensation reflex)

Pracę wykonano w ramach projektu badawczego nr 4P05B 086 09 finansowanego przez KBN w latach 1995-1998.

poprzez pobudzenie obwodowych proprioceptorów w przeponie i ścianie klatki piersiowej. Ta odpowiedź zachodzi dzięki ośrodkom w centralnym układzie nerwowym, powyżej pnia mózgu (23).

Chorzy na obturacyjny bezdech senny (OBS) doznają wielokrotnego zwiększenia oporu oddechowego wskutek zapadania się górnych dróg oddechowych w czasie snu. Można się spodziewać, że ten powtarzający się wzrost oporu jest kompensowany poprzez zwiększenie nerwowo-mięśniowego napędu oddechowego, ocenianego na podstawie pomiaru ciśnienia okluzyjnego. Powstaje pytanie, czy sztuczne zwiększenie oporu wdechowego w czasie czuwania poprzez dodanie opornika wdechowego może wywołać podobną reakcję wyrównawczą u chorych na OBS. Rajagopal i wsp.(21) stwierdzili, że chorzy na OBS w przeciwieństwie do ludzi zdrowych, nie zwiększali napędu nerwowo-mięśniowego (P0.1) w czasie testu hiperkapnicznego z dodanym opornikiem wdechowym. Brak tego przyrostu ciśnienia okluzji pod wpływem opornika miał przemawiać wg.tych autorów za osłabieniem u chorych na OBS normalnie działających odpowiedzi na dodatkowe obciążenie oddechowe.

Celem obecnej pracy było sprawdzenie tej hipotezy u chorych na OBS w czasie stymulacji hiperkapnicznej i hipoksycznej przeprowadzonej przed i po dołączeniu zewnętrznego opornika wdechowego.

Material

Zbadano 23 chorych na OBS z nadwagą różnego stopnia; średni wskaźnik masy ciała (BMI) wynosił $34,4 \pm 4,3$ kg/m². Średni wiek chorych wynosił $47,1 \pm 9,6$ lat.

Grupa kontrolna składała się z 10 osób zdrowych z podobną jak chorzy nadwagą (BMI= $32,4 \pm 4,3$ kg/m²), bez klinicznych objawów OBS. Badani w tej grupie byli nieco młodsi; średni wiek wynosił $37,5 \pm 7,1$ lat.

Metody

Rozpoznanie OBS było ustalane na podstawie historii choroby, badania klinicznego i polisomnograficznego (PSG), które wykonywano za pomocą skomputeryzowanego systemu Somnostar 4100 (Sensormedics). Fazy snu oceniano wg. standardowych kryteriów Rechtschaffen'a i Kalesa (22). Zaburzenia snu były określane jako obturacyjne, centralne lub mieszane. Bezdech senny definiowano jako przerwę w przepływie powietrza trwającą co najmniej na 10 s (10); spłyconie oddechu jako zmniejszenie przepływu o więcej niż 50% przez co najmniej 10 s i spadek wysycenia tlenem krwi tętniczej w nocy o co najmniej 4%.. Znacząca desaturację określano wg. kryteriów Blocka i wsp.(3) jako spadek wysycenia tlenowego krwi o więcej niż 4% w stosunku do poprzedzającego wysycenia w czasie snu. Wskaźniki bezdechów i spłyconych oddechów (AHI) liczone z zapisu polisomnograficznego jako średnią wartość zaburzeń oddychania w ciągu godziny snu. Wartość AHI ponad 10 uważano za upoważniającą do rozpoznania OBS.

Wszyscy badani mieli wykonane badania czynnościowe płuc obejmujące pomiary pojemności, maksymalnych przepływów wydechowych oraz oporu dróg oddechowych za pomocą kabiny pletyzmograficznej (Masterlab, f-my E.Jaeger).

Ocenę chemicznej regulacji oddychania przeprowadzono za pomocą skomputeryzowanego zestawu firmy MES (Kraków) oraz kapnografu i pulsoksymetru firmy Neoset. Aparatura ta i program opracowany przy współpracy Zakładu Fizjopatologii (14) umożliwiają ciągły pomiar wentylacji minutowej, wskaźników wzorca oddechowego, ciśnienia okluzji (P0.1), stężenia CO₂ w wydychanym powietrzu (PEtCO₂) oraz wysycenia tlenowego krwi tętniczej (SaO₂) za pomocą czujnika założonego na opuszkę palca. Pomiaru wykonywano w następującej kolejności:

1. oddychanie swobodne powietrzem atmosferycznym co pozwalało na pomiar wskaźników wzorca oddechowego (Ti, Te, Ttot, Vt, Vt/Ti) oraz ciśnienia okluzji w czasie zablokowania przepływu powietrza na początku wdechu na okres 100 ms.(P0.1),

2. stymulacja hiperkapniczna w warunkach hiperoksji w czasie oddychania zwrotnego do worka plastikowego o pojemności około 7 litrów, wypełnionego mieszaną gazową (6-7% CO₂ w tlenie),

3. stymulacja hipoksyczna w warunkach izokapnii w czasie oddychania zwrotnego do tego samego worka plastikowego, wypełnionego powietrzem.

Zastosowany program komputerowy umożliwiał wyliczenie z każdego oddechu zależności pomiędzy wentylacją minutową i ciśnieniem okluzji od PEtCO₂ i SaO₂ i natychmiastowe wyliczenie wyników w trzech postaciach: 1) nachylenie linii ($\Delta V/\Delta PCO_2$, $\Delta P0.1/\Delta PCO_2$ w teście hiperkapnicznym oraz $\Delta V/\Delta SaO_2$ i $\Delta P0.1/\Delta SaO_2$ w teście hipoksycznym), 2) punkt jej przecięcia z osią x (intercept) oraz 3) bezwzględnych wartości wentylacji minutowej i P0.1 w stałych punktach odpowiadających 8 kPa PEtCO₂ lub 80% SaO₂. Szczegóły metodyki tych pomiarów podano w poprzednich pracach (14, 19).

Wzorzec oddychania oraz odpowiedzi oddechowe (wentylacja i P0.1) w czasie stymulacji hiperkapnicznej i hipoksycznej były mierzone przed i w czasie obciążenia dodatkowym oporem wdechowym wynoszącym 10 cm H₂O/L/s..

Wyniki

Chorzy na OBS mieli wykonane badanie PSG, które potwierdziło rozpoznanie choroby. Wskaźnik bezdechów (AHI) wahał się od 24 do 93 na godzinę i wynosił średnio 61,2±19,6. Średnie wysycenie tlenowe w czasie snu wahało się od 64 do 97% (średnio 88,5±6,8%), minimalne od 26 do 91% (średnio 62,7±20,4%). Odsetek czasu snu spędzany w wysyceniu tlenowym poniżej 90% tzw. T90 wynosił średnio 46,2±34,4%.

Średnie wskaźniki czynności płuc u chorych na OBS były prawidłowe i nie różniły się (za wyjątkiem wartości TLC) od danych grupy kontrolnej z nadwagą. W obu grupach zwraca uwagę obniżona średnia wartość zapasowej objętości wydechowej (ERV), co jest typowe dla osób z nadwagą (tab.I). Średnie wartości gazów arterializowanej krwi kapilarnej u chorych były prawidłowe. Również wskaźniki siły mięśni oddechowych (MIP, MEP) były prawidłowe u chorych i u badanych grupy kontrolnej (tab.I).

Odpowiedź oddechowa na zmianę oporu wdechowego w OBS

Tabela I. Średnie wartości wskaźników czynności płuc u chorych na OBS (n=23) i w grupie kontrolnej z nadwagą (n=10).

Table I. Mean values of lung function indices in OSA patients (n=23) and control obese subjects (n=10).

wskaźniki / indices	OBS / OSA	gr. kontrolna / controls
FVC (% pred.)	109.0 ± 11.9	103.8 ± 10.9
FEV1 (% pred.)	108.6 ± 13.5	102.7 ± 12.6
FEV1%VC (%)	80.8 ± 5.1	81.4 ± 5.5
MEF50 (% pred.)	100.6 ± 25.8	100.8 ± 29.4
MEF25 (% pred.)	83.5 ± 35.3	78.7 ± 37.3
Rt (L/s/kPa)	0.201 ± 0.055	0.227 ± 0.074
TGV (% pred.)	94.7 ± 14.3	85.6 ± 24.3
ERV (% pred.)	80.6 ± 42.9	73.2 ± 38.7
RV (% pred.)	104.4 ± 20.7	91.8 ± 25.4
TLC (% pred.)	106.1 ± 7.6*	97.1 ± 12.1
MIP (cmH2O)	118.1 ± 24.8	108 ± 32.6
MEP (cmH2O)	197.6 ± 39.5**	155.5 ± 34.8
PaO2 (mmHg)	77.4 ± 10.4	-
PaCO2 (mmHg)	40.0 ± 3.5	-

*p < 0.05, **p < 0.01

Wzorzec oddechowy i P0.1

Średnie wartości wskaźników wzorca oddechowego i P0.1 w czasie spokojnego oddychania u chorych na OBS nie różniły się od średnich grupy kontrolnej (tab II).

I tak np. P.01 wynosiło 1,98 vs. 1,99 cm H₂O, VT 1,04 vs. 1,02 L, Ti 1,68 vs. 1,62 s, VT/Ti 0,66 vs. 0,66 L/s. W czasie oddychania przez opornik wdechowy wzrosło istotnie ciśnienie okluzji i to zarówno u chorych jak i u zdrowych (tabl.II i ryc.1) Stwierdzono również wydłużenie czasu wdechu w obu grupach i skrócenie czasu wydechu w grupie kontrolnej. Pod wpływem oddychania przez opornik obniżył się wskaźnik VT/Ti, chociaż znamienne tylko w grupie chorych na OBS. (tabl.II i ryc.1) Wzrosła również impedancja wdechowa wyrażona wskaźnikiem tłumienia napędu nerwowo-mięśniowego tj. P0.1/VT/Ti zarówno u chorych jak i w grupie kontrolnej.

Odpowiedzi oddechowe (wentylacji i P0.1) w czasie stymulacji hiperkapnicznej – przed i po włączeniu opornika wdechowego.

Średnie wartości odpowiedzi oddechowych uzyskane w czasie testu stymulacji hiperkapnicznej przed i po dodaniu opornika zarówno u chorych na OBS jak i badanych grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli III. Odpowiedzi wentylacyjne i P0.1 uzyskane u chorych na OBS były podobne lub nie różniły się istotnie od tych uzyskanych u osób grupy kontrolnej z nadwagą.

Po zastosowaniu opornika wdechowego odpowiedź wentylacyjna, wyrażona nachyleniem linii ($\Delta V/\Delta PCO_2$) i bezwzględną wartością wentylacji w stałym

Tabela II. Średnie wartości ciśnienia okluzji i wzorca oddechowego u chorych z OBS i grupie kontrolnej przed i po zastosowaniu dodatkowego oporu wdechowego.**Table II.** Mean values of mouth occlusion pressure and breathing pattern in OSA pts and in control group before and after additional resistive inspiratory load.

Wskaźnik/indices	OBS / OSA		grupa kontrolna / controls	
	bez oporu unloaded	z oporem loaded	bez oporu unloaded	z oporem loaded
P0.1 (cmH ₂ O)	1.98 ± 0.87	2.37 ± 0.93**	1.99 ± 0.77	2.51 ± 0.85**
VT (L)	1.04 ± 0.18	1.04 ± 0.33	1.02 ± 0.15	0.99 ± 0.21
T _I (s)	1.68 ± 0.30	2.01 ± 0.68*	1.62 ± 0.42	1.83 ± 0.40*
T _E (s)	2.38 ± 0.62	2.25 ± 0.70	2.23 ± 0.58	1.82 ± 0.42*
T _{TOT} (s)	4.06 ± 0.84	4.27 ± 1.26	3.84 ± 0.98	3.65 ± 0.80
VT/T _I (L/s)	0.66 ± 0.13	0.54 ± 0.10**	0.66 ± 0.12	0.58 ± 0.14
T _I /T _{TOT}	0.42 ± 0.05	0.48 ± 0.05**	0.42 ± 0.03	0.51 ± 0.03
BF (min ⁻¹)	17.04 ± 4.46	15.93 ± 4.44	17.53 ± 3.99	17.50 ± 3.45
MV (L/min)	15.70 ± 2.75	15.07 ± 3.27	16.42 ± 2.66	16.62 ± 2.67
P01/VT/T _I (cmH ₂ O/L/s)	3.27 ± 1.27	4.44 ± 1.64**	3.01 ± 0.95	4.63 ± 1.46**
PEtCO ₂ (kPa)	5.25 ± 0.60	5.10 ± 0.66	4.44 ± 0.54	4.14 ± 0.53
SaO ₂ (%)	96.73 ± 1.97	96.98 ± 1.46	97.12 ± 1.03	97.18 ± 0.61

* p < 0.05, ** p < 0.01

Legenda: P0.1 – ciśnienie okluzji, VT – objętość oddechowa, T_I – czas wdechu, T_E – czas wydechu, T_{TOT} – czas całego cyklu oddechowego, VT/T_I – średni przepływ wdechowy, T_I/T_{TOT} – komponenta czasowa wzorca, BF – częstość oddychania, MV – wentylacja minutowa, P01/VT/T_I – wskaźnik impedancji, PEtCO₂ – ciśnienie CO₂ pod koniec wydechu, SaO₂ – wysycenie krwi kapilarnej tlenem.

punkcie (V-8kPa) zmniejszyła się istotnie u chorych jak i, w mniejszym stopniu, u badanych grupy kontrolnej (tabl.III). Napęd nerwowo-mięśniowy oceniany nachyleniem linii ciśnienia okluzji ($\Delta P0.1/\Delta PCO_2$) wzrósł natomiast istotnie u zdrowych (p<0,001) jak i nieco słabiej u chorych na OBS (p<0,05). Okazało się jednak, że chociaż różnica przyrostu nachylenia linii odpowiedzi ciśnieniowej ($\Delta P0.1/\Delta PCO_2$) w czasie stymulacji hiperkapnicznej przed i po dodaniu opornika nie jest znikoma, to jednak bezwzględna wartość przyrostu P0.1 w punkcie odpowiadającym 8 kPa PetCO₂ (2,1 vs.10,3 cmH₂O) jest istotnie mniejsza u chorych na OBS w porównaniu do zmian stwierdzonych w grupie kontrolnej (a-b; p<0,001, ryc.2.). Ten fakt mniejszej odpowiedzi napędu nerwowo-mięśniowego dobrze przedstawia ryc. 3.

Odpowiedzi oddechowe (wentylacji i P0.1) w czasie stymulacji hipoksycznej – przed i po włączeniu opornika wdechowego.

Średnie wartości odpowiedzi oddechowych uzyskane w czasie stymulacji hipoksycznej przed i po dodaniu opornika zarówno u chorych jak i u badanych grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli III. Odpowiedzi wentylacyjne i ciśnienia okluzji uzyskane u chorych na OBS były podobne do danych grupy kontrolnej.

Odpowiedź oddechowa na zmianę oporu wdechowego w OBS

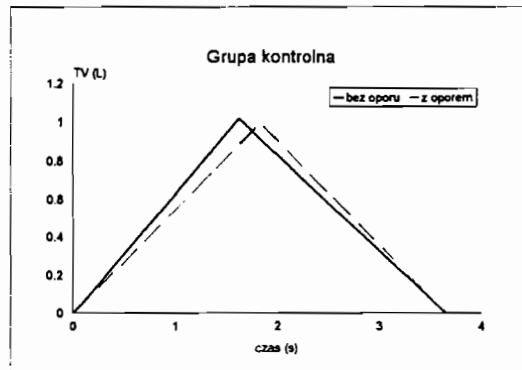
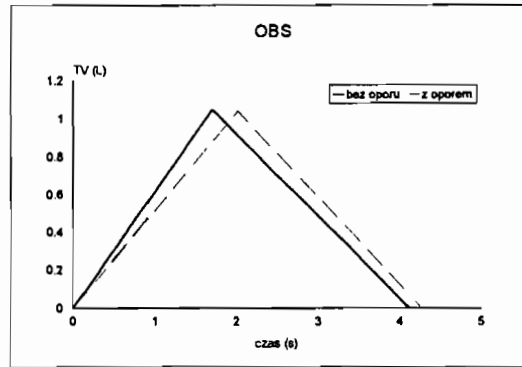
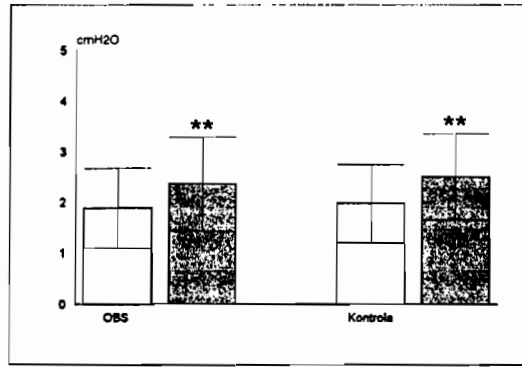
Tabela III. Odpowiedzi wentylacyjna i ciśnienia okluzji w czasie stymulacji hiperkapnicznej (A) i hipoksyicznej (B) u chorych z OBS i grupy kontrolnej przed i po zastosowaniu dodatkowego oporu wdechowego.

Table III. Ventilatory and mouth occlusion pressure responses during hypercapnic (A) and hypoxic (B) stimulation in OSA pts and in control obese group before and after additional resistive inspiratory load.

Wskaźnik/indices	OBS / OSA		grupa kontrolna / controls	
	bez oporu unloaded	z oporem loaded	bez oporu unloaded	z oporem loaded
A				
$\Delta V/\Delta PCO_2$ (L/min/kPa)	21,68±10,33	15,79±5,40***	22,75± 13,22	17,20± 6,34
Intercept (kPa)	5,28±0,81	5,07±0,88	4,47± 0,45	3,87± 0,54**
V - 8kPa (L/min)	56,32±27,04	44,09±14,99**	76,74± 37,07	70,19± 25,63
DP0.1/DPCO ₂ (cmH ₂ O/kPa)	4,21±3,13	5,43±3,04*	4,40± 2,79	6,83± 3,58***
Intercept (kPa)	5,64±0,64	5,64±0,76	4,73± 0,53	4,47± 0,50
P0.1 - 8kPa (cmH ₂ O)	9,44±7,34	11,59±6,50*	13,73± 7,54	23,99± 12,91***
B				
DV/DSaO ₂ (L/min/%)	-1,97±0,79	-2,10±0,97	-1,94± 1,25	-1,91± 0,93
Intercept (%)	108,06±4,47	107,91±7,35	108,89± 5,94	106,60± 5,39
V - 80% (L/min)	52,55±16,91	53,61±17,95	52,20± 23,46	46,65± 16,06
DP0.1/DSaO ₂ (cmH ₂ O/%)	-0,40±0,24	-0,73±0,50***	-0,37± 0,26	-0,69± 0,53*
Intercept (%)	104,68±6,46	103,86±7,52	105,40± 5,27	102,11± 4,15
P0.1 - 80% (cmH ₂ O)	9,27±4,94	15,23±9,33***	8,71± 4,85	13,53± 8,09**

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

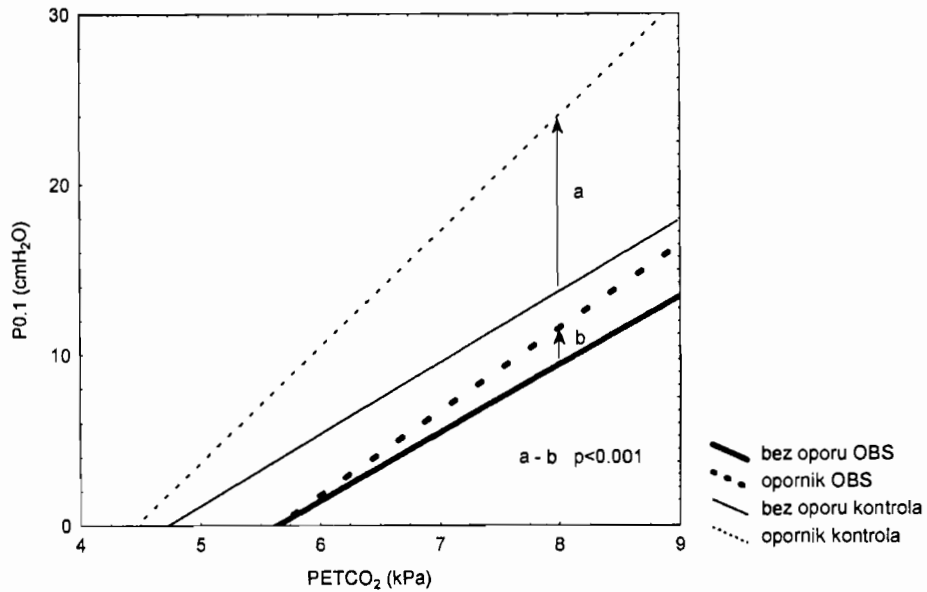
Legenda: $\Delta V/\Delta PCO_2$, $\Delta P0.1/\Delta PCO_2$, $\Delta V/\Delta SaO_2$, $\Delta P0.1/\Delta SaO_2$ - nachylenia linii odpowiedzi wentylacyjnej i ciśnienia okluzji; intercepty – punkty przecięcia linii odpowiedzi z osią x; V - 8kPa, P0.1 - 8kPa, V - 80%, P0.1 - 80% - bezwzględne wartości wentylacji minutowej i P0.1 w punktach odpowiadających 8kPa P_{Et}CO₂ i 80% SaO₂.



Ryc.1 Średnie wartości ciśnienia okluzji w czasie oddychania powietrzem u chorych na OBS i w grupie kontrolnej przed (słupki białe) i z dodanym opornikiem wdechowym (słupki szare). Poniżej wykresy średnich wartości wzorca oddechowego u chorych na OBS i w grupie kontrolnej przed (linia przerywana) i po dodaniu opornika wdechowego (linia ciągła).

Fig.1. Mean values of mouth occlusion pressure during breathing atmospheric air in patients with OSA and in control group without (white bars) and with additional inspiratory load (grey bars). Below graphs of mean values of breathing pattern in patients with OSA and in controls before (dotted lines) and with additional inspiratory load (continuous lines).

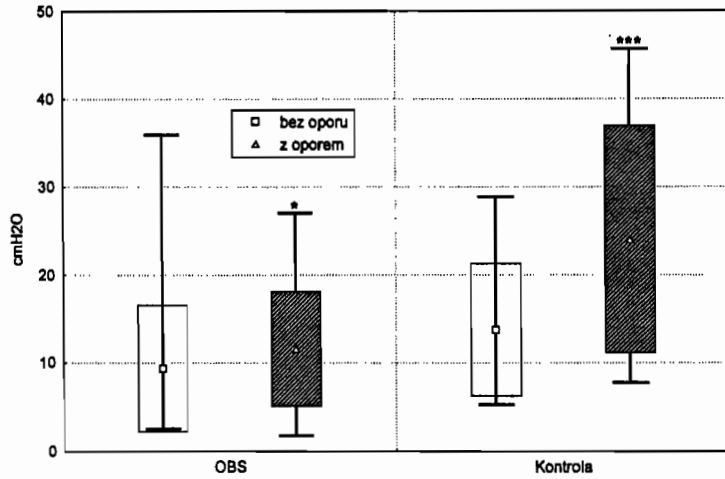
Odpowiedź oddechowa na zmianę oporu wdechowego w OBS



Ryc.2. Linie odpowiedzi ciśnienia okluzji (wartości średnie) w czasie stymulacji hiperkapnicznej u chorych na OBS i w grupie kontrolnej przed (linie ciągłe) i po dodaniu opornika wdechowego (linie przerywane) Dalsze objaśnienia w tekście.

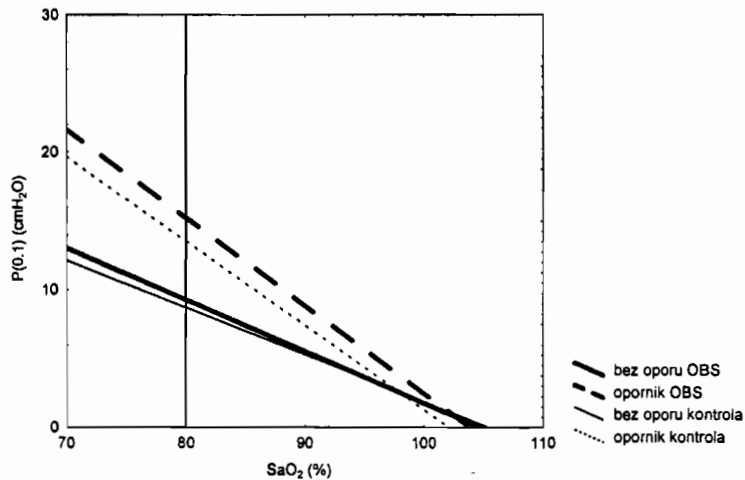
Fig.2 Mouth occlusion pressure lines (mean values) during hypercapnic stimulation in OSA patients and in controls without (continuous lines) and with additional inspiratory load (dotted lines). For further explanations see text.

Po zastosowaniu opornika odpowiedź wentylacyjna nie zmieniła się, natomiast ciśnieniowa ($\Delta P_{0.1}/\Delta SaO_2$ i $P_{0.1}-80\%SaO_2$) wzrosła istotnie zarówno chorych jak i u osób grupy kontrolnej, co przedstawiono w tabeli III jak i na ryc.3. Innymi słowy wzrost napędu nerwowo-mięśniowego w odpowiedzi na włączenie dodatkowego opornika wdechowego u chorych na OBS był podobny jak u osób grupy kontrolnej z nadwagą (ryc.4)



Ryc.3. Wartości P0.1 w punkcie odpowiadającym 8 kPa P_{Et}CO₂ przed i po dodaniu oporu wdechowego u chorych na OBS i w grupie kontrolnej (wartości średnie, odchylenia standardowe i rozrzut). * p < 0,05, *** p < 0,001

Fig.3. The values of P0.1 at the point 8 kPa of P_{Et}CO₂ without and with additional inspiratory load in OSA patients and in control group. (mean, standard deviation and range). * p < 0.05, *** p < 0.001



Ryc.4. Linie odpowiedzi ciśnienia okluzji (wartości średnie) w czasie izokapnicznej hipoksji u chorych na OBS i w grupie kontrolnej przed (linie ciągłe) i po dodaniu opornika wdechowego (linie przerywane).

Fig.4. Mouth occlusion pressure lines (mean values) during isocapnic hypoxia in OSA patients and in controls without (continuous lines) and with additional inspiratory load (dotted lines).

Omówienie W czasie oddychania swobodnego zarówno u chorych na OBS jak i u badanych grupy kontrolnej pod wpływem opornika wdechowego wzrastało ciśnienie okluzji co jest zgodne z wcześniejszymi wynikami Koziorowskiego (13) jak i Pokorskiego i wsp.(17) uzyskanymi u osób zdrowych. Wynika z tego, że chorzy na OBS reagują wzrostem napędu nerwowo-mięśniowego na dodatkowe obciążenie podobnie jak ludzie zdrowi (1,2). Zmiany wskaźników wzorca oddechowego były również podobne w obu grupach.

Uzyskane w naszej pracy wyniki chemicznej regulacji oddychania pokazały, że wskaźniki odpowiedzi oddechowych na stymulację hiperkapniczną i hipoksyyczną u chorych na OBS są podobne do uzyskanych u osób zdrowych z nadwagą. Jest to w zasadzie zgodne z naszymi poprzednimi wynikami zwłaszcza dotyczącymi odpowiedzi oddechowych na stymulację hiperkapniczną.(18,19,20) Podobne wyniki uzyskali inni autorzy (7,8,21). W poprzednio badanej grupie chorych na OBS Radwan i wsp.(20) stwierdzili jednak, że w czasie testu hipoksyicznego część chorych (35%) miała zwiększoną odpowiedź wentylacyjną i ciśnienia okluzji w porównaniu do badanych grupy kontrolnej z nadwaga. Podobne dane uzyskali autorzy australijscy Cistulli i Sullivan (4).

Zasadniczym celem tej pracy była ocena chemicznej regulacji oddychania u chorych na OBS w warunkach oddychania obciążonego dodatkowym oporem i porównanie uzyskanych wyników z danymi grupy kontrolnej o podobnej wadze ciała. W odpowiedzi na dodany opornik wdechowy w czasie testu hiperkapnicznego odpowiedź wentylacyjna zmniejszyła się zarówno u chorych jak i w mniejszym stopniu u badanych grupy kontrolnej (tabl.III). Wyniki te są zgodne z danymi Koziorowskiego(13) oraz Pokorskiego i wsp.(17). Natomiast napęd nerwowo-mięśniowy oceniany za pomocą pomiaru $P_{0.1}$ wzrósł w obu grupach. Okazało się, że chociaż różnica przyrostu nachylenia linii odpowiedzi ciśnieniowych ($\Delta P_{0.1}/\Delta PCO_2$) w czasie stymulacji hiperkapnicznej przed i po dodaniu opornika wdechowego nie była znamienne statystycznie, to jednak bezwzględna wartość przyrostu $P_{0.1}$ w punkcie odpowiadającym 8 kPa $PEtCO_2$ była istotnie mniejsza u chorych na OBS w porównaniu do zmian stwierdzonych w grupie kontrolnej. Oznaczało to, że u badanych chorych przy każdej wartości $PEtCO_2$ w czasie oddychania zwrotnego, ciśnienie okluzji było istotnie mniejsze. (ryc.2) Nie zależało to jednak od mięśni oddechowych ponieważ ich siła była u naszych chorych prawidłowa. Te wyniki wydają się być zgodne z hipotezą Rajagopala i wsp (21) o osłabieniu odpowiedzi oddechowej na dodatkowe obciążenie oddechowe u chorych na OBS w czasie testu hiperkapnicznego. Nasze wyniki różnią się jednak tym, że w odpowiedzi na dodany opór nie zmieniało się istotnie nachylenie linii odpowiedzi, natomiast bezwzględne wartości przyrostów ciśnienia okluzji były znamienne mniejsze, tak jak w pracy cytowanych wyżej autorów. W czasie testu hipoksyicznego pod wpływem dodatkowego opornika nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi u chorych na OBS i zdrowych z nadwagą. Te rezultaty niezupełnie zgodne z danymi Rajagopala i wsp.(21) mogą zależeć od różnic pomiędzy badanymi grupami chorych, dotyczącymi czasu trwania i ciężkości choroby. Autorzy japońscy (2) na podstawie badania odpowiedzi hiperkapnicznej u chorych na OBS w zależności od pozycji ciała wykazali, że napęd wde-

chowy w pozycji leżącej wzrastał aby utrzymać ten sam poziom wentylacji jak w pozycji siedzącej. Na tej podstawie uważają że, u chorych na OBS są zachowane mechanizmy kompensujące wzrost obciążenia tj. wzrost oporu w górnych drogach oddechowych występujący w pozycji leżącej. Z drugiej strony badania McNicholasa i wsp.(15) wykazały u chorych na OBS podwyższenie progu wykrywania dodanego oporu wdechowego i potwierdziły koncepcje upośledzenia regulacji oddychania. Wg. tych autorów może to mieć znaczenie dla patogenezy występowania obturacyjnych bezdechów sennych. W tych badaniach podwyższenie progu wykrywania dodatkowego obciążenia przez chorych na OBS było związane z zmniejszeniem odpowiedzi wentylacyjnej na CO₂. Również w innych pracach (5,9) zwraca się uwagę, że upośledzenie odpowiedzi na dodatkowy opór wdechowy obok innych czynników może mieć znaczenie w patogenezie OBS. Jednak Greenberg i Scharf (9) wykazali odwracalność tego upośledzenia po czterotygodniowym leczeniu za pomocą wspomaganą, nocnej wentylacji pod dodatnim ciśnieniem (CPAP) co wskazuje, że było ono raczej następstwem a nie przyczyną OBS. Ostatnio Pillar i wsp.(16) przedstawiają hipotezę o wpływie czynnika dziedzicznego na występowanie obturacyjnego bezdechu sennego. Zdrowi potomkowie chorych na OBS bardziej zmniejszali objętość oddechową w odpowiedzi na dodatkowy opór w czasie snu w porównaniu do grupy kontrolnej.

Badania opisane w obecnej pracy zostały wykonane w okresie czuwania. Być może gdyby udało się zbadać chorych na OBS w czasie snu to odpowiedzi napędu oddechowego w czasie stymulacji hiperkapnicznej byłyby bardziej osłabione lub całkowicie zniesione. Przemawiają za tym badania doświadczalne na uspijonych kotach (23). Okazało się, że w czasie snu była zniesiona odpowiedź napędu nerwowo-mięśniowego na bodziec hiperkapniczny i zastosowany opornik. Podobne zjawisko obserwowano w czasie narkozy u zwierząt (11) i u ludzi (6), co przemawia za rolą ośrodków nadrzeniowych i kory mózgowej w reakcji oddychania na dodany opór.

Wpływ oddychania z dodatkowym oporem był od dawna wykorzystywany w ocenie regulacji oddychania w chorobach płuc. I tak Kelsen i wsp.(12) wykazali, że chorych na astmę oskrzelową podobnie jak u osób zdrowych występowała zwiększona odpowiedź ciśnienia okluzji w czasie stymulacji hiperkapnicznej po dodaniu zewnętrznego opornika wdechowego. Ta aktywność oddechowa była słabsza u chorych na POChP i nie zwiększała się w warunkach oddychania obciążonego, co może mieć znaczenie prognostyczne w razie nasilenia się obturacji u tych chorych. Pokorski i wsp.(17) w badaniach chemicznej regulacji oddychania po dodaniu opornika wdechowego wykazali u chorych z porażeniem czterokończynowym zaburzenia w odpowiedzi P0.1 w czasie testu hipoksyicznego

W naszych badaniach chemicznej regulacji oddychania u chorych na OBS w okresie czuwania dodanie opornika wdechowego okazało się być przydatne do wykazania upośledzonej odpowiedzi ciśnienia okluzji w czasie stymulacji hiperkapnicznej. Wydaje się więc, że nasze wyniki przemawiają za koncepcją upośledzenia regulacji oddychania u chorych na OBS nawet w okresie czuwania zgodnie z danymi Rajagopala i wsp.(21) oraz McNicholasa i wsp.(15).

Wnioski:

1. W czasie oddychania swobodnego w odpowiedzi na dodany opór nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi na OBS a grupą kontrolną w zachowaniu się wzorca oddechowego i ciśnienia okluzji.

2. Stymulacja hiperkapniczna z dodanym oporem ujawniła, że chorzy na OBS mieli znamienne niższe wartości ciśnienia okluzji przy każdym poziomie CO₂ w czasie oddychania zwrotnego. Może to przemawiać za gorszą kompensacją wzrostu oporu oddechowego u tych chorych.

Piśmiennictwo

1. Altose MD, Kelsen SG, Stanley NN, Cherniack NS, Fishman AP: Effects of hypercapnia and flow-resistive loading on tracheal pressure during airway occlusion. *J. Appl. Physiol.* 1977, 40, 345-360.
2. Anthonissen NR: Some steady-state effects of respiratory loads. *Chest*, 1976, 70, Supl.1, 108-109.
3. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA: Sleep apnoea, hypopnoea and oxygen desaturation in normal subjects: strong male predominance. *N. Engl. J. Med.* 1979, 300, 513-517.
4. Cistulli PA, Sullivan CE: Pathophysiology of sleep apnoea. In Saunders NA, Sullivan CE. Eds. *Sleep and Breathing*. Dekker Inc., New York, 1994, pp. 421-425.
5. Deegan PC, McNicholas WT: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 1995, 8, 1161-1178.
6. Derenne JP, Couture J, Iscoe S, Whitelaw WA, Milic-Emili J: Occlusion pressure in men breathing CO₂ under methoxyflurane anaesthesia. *J. Appl. Physiol.* 1976, 40, 805-814.
7. Garay SM, Rapoport AR, Sorkin B i wsp.: Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnoea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981, 124, 451-457.
8. Gold AR, Schwartz AR, Wise RA, Smith PL: Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnoea. *Chest* 1993, 103, 1325-1329.
9. Greenberg HE, Scharf SM: Depressed ventilatory load compensation in sleep apnoea. Reversal by nasal CPAP. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993, 148, 1610-1615.
10. Guilleminault C, van den Hoed J, Miller M: Clinical overview of the sleep apnoea syndrome in Guilleminault C., Dement W. Eds. *Sleep Apnoea Syndromes*, New York, Alan R. Liss, 1978, pp. 1-12.
11. Isaza GD, Posner JP, Altose MD. I wsp.: Airway occlusion pressure in awake and anesthetized goats. *Respir. Physiol.* 1976, 27, 87-98.
12. Kelsen S.G., Fleegler B., Murray D. I wsp.: Effects of hypercapnia and flow resistive loading on respiratory activity in asthma and chronic obstructive lung disease. *Chest*, 1978, 73, Supl.2, 288-290.
13. Koziorowski A.: Badanie regulacji oddychania u ludzi. Wpływ dodatkowych zewnętrznych oporów przepływu na odpowiedź oddechową na CO₂. *Pneum. Pol.* 1979, 47, 689-695.
14. Koziorowski A., Radwan L, Maszczyk Z i wsp.: Nowy skomputeryzowany system pomiarowy do klinicznych badań regulacji oddychania. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1995, 63, 645-651.
15. McNicholas WT, Bowes G., Zamel N., Philipson A.: Impaired detection of added inspiratory resistance in patients with obstructive sleep apnoea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984, 129, 45-48.
16. Pillar G., Schnall RP, Peled N i wsp.: Impaired respiratory response to resistive loading during sleep in healthy offspring of patients with obstructive sleep apnoea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997, 155, 1602-1608.
17. Pokorski M., Morikawa T., Takaishi S i wsp.: Ventilatory responses to chemosensory stimuli in quadriplegic subjects. *Eur. Respir. J.* 1990, 3, 891-900.
18. Radwan L, Maszczyk Z, Koziorowski A, Koziej M, Cieśllicki J, Śliwiński P, Zieliński J.: Control of breathing in obstructive sleep apnoea and in patients with overlap syndrome. *Eur. Respir. J.* 1995, 8, 542-545.
19. Radwan L., Maszczyk Z., Koziej M i wsp.: Chemiczna regulacja oddychania u chorych na obturacyjny bezdech senny. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1997, 65, 446-456.
20. Radwan L., Maszczyk Z., Koziej M. I wsp.: Respiratory responses to chemical stimulation in patients with obstructive sleep apnoea.

L. Radwan i wsp.

- ea.(OSA). *Monaldi Arch.Chest Dis.* (w druku)
21. Rajagopal KR, Abbrecht PH, TellisCJ.:Control of breathing in obstructive sleep apnea. *Chest* 1984, 85, 174-180.
 22. Rechtschaffen A., Kales A.: A manual of standardized technology, techniques and scoring system for sleep stages of human subject.Los Angeles, Brain Reearch Institute, 1968.
 23. Santiago TV, Sinha AK, Edelman NH.: Respiratory flow-resistive load compensation during sleep. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1981, 123, 382-387.
 24. Satoh M., Hida W., Chonan T., Okabe S. I wsp.: Effects of posture on carbon dioxide responsiveness in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1993,48,537-541.

Wpłynęła: 30.11.1999

Adres: Zakład Fizjopatologii Oddychania Instytutu Gruźlicy Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa