

Artykuł oryginalny

Jacek J. Klawe<sup>1</sup>, Małgorzata Tafil-Klawe<sup>2</sup>, Adriana Laudenska<sup>1</sup>, Małgorzata Szady-Grad<sup>1</sup>,  
Monika Siekierka<sup>2</sup>, Ilona Miśkowiec<sup>1</sup>, Anna Grabowska-Gawel<sup>3</sup>, Wojciech Sikorski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Higieny i Epidemiologii Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Fizjologii Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

# Zmiany odruchowej odpowiedzi oddechowej na hiperkapnię u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym

The changes of reflex ventilatory response to hypercapnia in obstructive sleep apnea patients

## Streszczenie

Odruchową odpowiedź oddechową na postępującą hiperkapnię hiperoksyczną badano w 3 grupach osób z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS). Wśród pacjentów z prawidłowym stężeniem dwutlenku węgla nie obserwowano różnic w wielkości oddechowej reakcji na hiperkapnię. Pacjenci z lekko podwyższonym stężeniem dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym wykazywali cechy przesunięcia w prawo prostych regresji charakteryzujących zależność wentylacji minutowej od stężenia dwutlenku węgla. U chorych z OBS i współistniejącą niewydolnością oddechową stwierdzono niemalże całkowity brak reakcji oddechowej na hipoksję. Oznacza to, że u tych pacjentów dochodzi do całkowitego załamania się możliwości obrony przed hiperkapnią, a tym samym do wyeliminowania odruchowych mechanizmów przerywających bezdech.

**Słowa kluczowe:** obturacyjny bezdech senny, odpowiedź wentylacyjna na hiperkapnię

## Abstract

The reflex ventilatory response to progressive hyperoxic hypercapnia was studied in three groups of obstructive sleep apnea patients. In patients with normal end-tidal  $\text{PACO}_2$  no differences were found as compared with the control group. Patients with increased end-tidal  $\text{PACO}_2$  showed an impaired ventilatory response to hypercapnia, occurring on a background elevation of the arterial carbon dioxide: 1. the right shift with the normal slope of the regression curve of relationship between end-tidal  $\text{PACO}_2$  and minute ventilation and 2. the right shift with decrease of slope of the regression curve of relationship between end-tidal  $\text{PACO}_2$  and minute ventilation. Patients, who develop hypercapnic respiratory failure awake, showed an impaired hypercapnic defence reaction.

**Key words:** obstructive sleep apnea, the ventilatory response to hypercapnia

Adres do korespondencji: dr med. Jacek J. Klawe  
Katedra i Zakład Higieny i Epidemiologii AM w Bydgoszczy  
ul. M. Skłodowskiej-Curie, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 (0 prefiks 52) 585 36 16



Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 1, 5-8  
Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644-115X

## Wstęp

Obturacyjny bezdech senny (OBS) charakteryzuje się powtarzającymi epizodami bezdechów występującymi podczas snu, w następstwie znacznego zwężenia lub zamknięcia górnych dróg oddechowych. Śród-senne bezdechy wywołują objawy krążeniowo-oddechowe, stopniowo przybierające formę utrwalonych zmian patologicznych, takich jak: nadciśnienie płucne, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, spadek objętości wyrzutowej lewej komory [1]. Powtarzane epizody hipoksji i hiperkapni podczas powtarzających się bezdechów sennych stanowią dodatkowy bodziec dla receptorów kontrolujących ciśnienie parcjale tlenu i dwutlenku węgla ( $\text{CO}_2$ ) we krwi tętniczej. U niektórych pacjentów zmiany prężności gazów we krwi tętniczej pojawiają się również w ciągu dnia, przyjmując postać utrwalonej niewydolności oddechowej. Wystąpienie niewydolności oddechowej i wymienionych wyżej powikłań kardiologicznych znacznie pogarsza stan ogólny pacjentów.

Opisane zmiany patologiczne świadczą o załamaniu się podstawowych mechanizmów obronnych, regulujących ciśnienie parcjale tlenu i  $\text{CO}_2$ . Narastające stężenie  $\text{CO}_2$  we krwi tętniczej i spadek prężności tlenu przerywają bezdech zbyt późno, co może być wynikiem upośledzenia chemicznej kontroli oddychania. Za odruchowy przyrost wentylacji w odpowiedzi na wzrost prężności  $\text{CO}_2$  we krwi tętniczej odpowiadają obszary chemowrażliwe rdzenia przedłużonego. Przyjęto zatem, że test postępującej hiperkapni hiperoksycznej jest miarą reaktywności obszarów chemowrażliwych mózgu w odpowiedzi na narastającą prężność  $\text{CO}_2$ . Dane z piśmiennictwa dotyczące zachowanie tej reakcji u pacjentów z OBS są niejednoznaczne. U większości chorych z OBS nie obserwowano cech hipowentylacji podczas czuwania [2]. W grupie pacjentów z utrzymującą się hiperkapnią w ciągu dnia stwierdzono słabą odpowiedź wentylacyjną na hiperkapnię. Wykazano również, że zastosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia wydechowego (CPAP, *continuous positive airway pressure*) przywraca prawidłową odpowiedź na hiperkapnię u tych pacjentów [3].

Celem niniejszej pracy jest ocena odpowiedzi wentylacyjnej na hiperkapnię hiperoksyczną, a tym samym ocena reaktywności obszarów chemowrażliwych rdzenia przedłużonego u pacjentów z potwierdzonym diagnostycznie OBS, bez cech niewydolności oddechowej oraz u osób z niewydolnością oddechową różnego stopnia. Pozwoli to na wyjaśnienie, czy wystąpienie niewydolności oddechowej współistnieje z osłabieniem funkcjonowania mechanizmów obronnych organizmu, zapobiegających wzrostowi ciśnienia parcjalego  $\text{CO}_2$  we krwi tętniczej.

## Materiał i metody

Badaniom poddano 3 grupy pacjentów z potwierdzonym za pomocą badania polisomnograficznego obturacyjnym bezdechem sennym (27 chorych) i 25 osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę 3 grup pacjentów z OBS i grupy kontrolnej, z uwzględnieniem wieku i końcowo-wydechowego ciśnienia parcjalego  $\text{CO}_2$  w spoczynku podczas czuwania.

Odpowiedź oddechową na hiperkapnię hiperoksyczną badano, stosując test oddychania zwrotnego do przestrzeni zamkniętej metodą Reada w modyfikacji Kozirowskiego [4, 5]. Hiperkapnię hiperoksyczną osiągnięto, wprowadzając do układu zamkniętego mieszaninę gazów:  $\text{CO}_2$  (ok. 8%) i  $\text{O}_2$  (ok. 92%). Duża procentowa zawartość tlenu pozwoliła na wyłączenie chemoreceptorów kłębków szyjnych. W sposób ciągły mierzono wentylację minutową wydechową, przeliczaną na  $\text{m}^2$  powierzchni ciała i końcowo-wydechowe parcjale ciśnienie  $\text{CO}_2$ . Dla każdego badanego wyznaczano linię regresji przedstawiającą zależność wentylacji minutowej wydechowej liczonej na  $\text{m}^2$  powierzchni ciała od końcowo-wydechowego ciśnienia parcjalego dwutlenku węgla. Dane z piśmiennictwa pozwalają na zastosowanie aproksymacji liniowej. Dla każdego badanego indywidualnie liczonego współczynnik korelacji liniowej.

## Wyniki

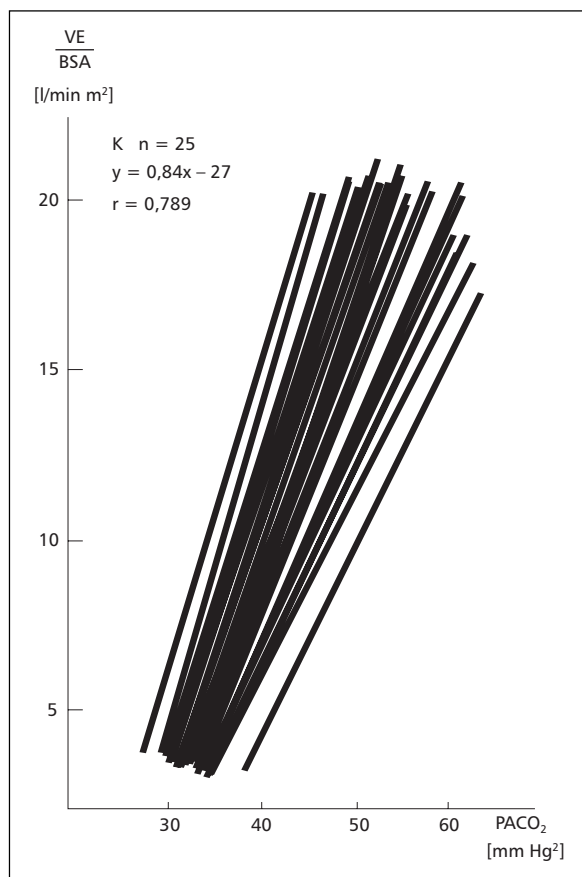
U wszystkich badanych stwierdzono liniowy przyrost wentylacji w odpowiedzi na narastającą hiperkapnię. Porównanie nachyleń prostych regresji wykazało następujące różnice między grupami (ryc. 1, 2): — w grupie pierwszej odpowiedź oddechowa na hiperkapnię nie różniła się od odpowiedzi obserwowanej w grupie kontrolnej (grupa 4);

**Tabela 1. Badane grupy (1, 2, 3) pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS) i grupa kontrolna (4)**

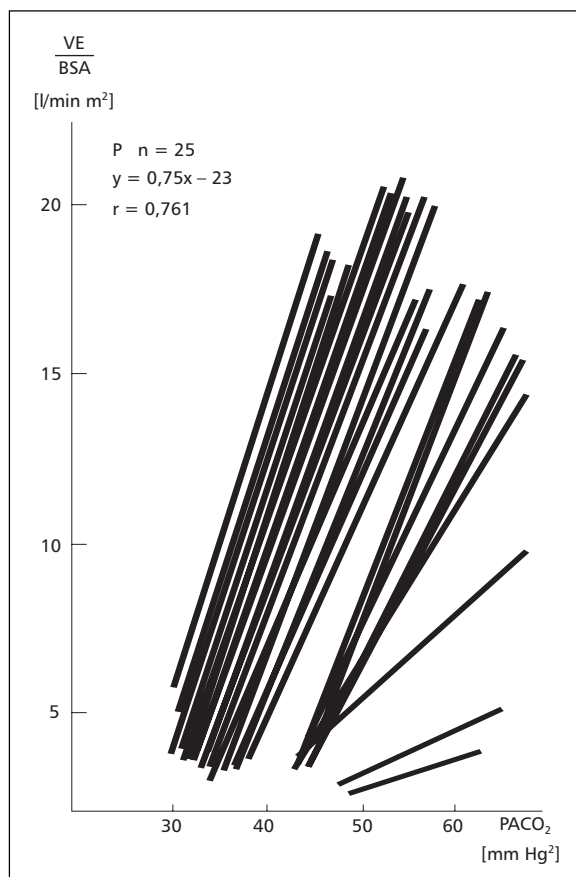
**Table 1. Patients with obstructive sleep apnea (groups 1, 2, 3) and controls (group 4)**

Grupa	Liczba badanych	Wiek (lata) $\pm$ SD	$\text{PACO}_2$	OBS/ /kontrola
1	15	45 $\pm$ 1,12	41 $\pm$ 2	OBS
2	9	47 $\pm$ 1,34	49 $\pm$ 1	OBS
3	3	51 $\pm$ 1,1	56 $\pm$ 0,8	OBS
4	25	46 $\pm$ 1,8	39 $\pm$ 2	Kontrola

$\text{PACO}_2$  (partial pressure of carbon dioxide in arterial blood) — średnia wartość końcowo-wydechowego ciśnienia parcjalego  $\text{CO}_2$  w spoczynku podczas czuwania; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe



**Rycina 1.** Proste regresji wyznaczone indywidualnie dla każdego badanego, obrazujące przyrost wentylacji minutowej na m<sup>2</sup> powierzchni ciała (VE/BSA) w odpowiedzi na wzrost prężności dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym (PACO<sub>2</sub>) uzyskane w grupie kontrolnej. VE (*minute ventilation*) — wentylacja minutowa; BSA (*body surface area*) — powierzchnia ciała  
**Figure 1.** Regression curves of individual patients showing the increase in VE/BSE in reaction to the increase in PACO<sub>2</sub> — control group



**Rycina 2.** Proste regresji wyznaczone indywidualnie dla każdego z badanych pacjentów, obrazujące przyrost wentylacji minutowej na m<sup>2</sup> powierzchni ciała (VE/BSA) w odpowiedzi na wzrost prężności dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym (PACO<sub>2</sub>) u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS). VE (*minute ventilation*) — wentylacja minutowa; BSA (*body surface area*) — powierzchnia ciała  
**Figure 2.** Regression curves of individual patients showing the increase in VE/BSE in reaction to the increase in PACO<sub>2</sub> — patients with obstructive sleep apnea

- w grupie drugiej obserwowano przesunięcie linii regresji w prawo w stosunku do grupy kontrolnej, przy zachowaniu porównywalnego współczynnika nachylenia;
- w grupie trzeciej stwierdzono wyraźne osłabienie odruchowej odpowiedzi na hiperkapnię: proste regresji były przesunięte w prawo, a ich współczynnik nachylenia we wszystkich trzech przypadkach był mniejszy od współczynników nachylenia prostych regresji uzyskanych dla pozostałych badanych.

## Dyskusja

Uzyskane wyniki wskazują na istnienie prawdopodobnie kilku etapów adaptacji obszarów chemo-

wrażliwych rdzenia przedłużonego do powtarzających się epizodów hiperkapni. W początkowej fazie choroby obserwuje się niezmienną reakcję wentylacyjną na hiperkapnię. Kolejną zmianą jest przesunięcie prostej regresji w prawo, przy zachowaniu takiego samego nachylenia jak u osób zdrowych. Oznacza to najprawdopodobniej brak zmian w reaktywności stref chemowrażliwych na CO<sub>2</sub>. U pacjentów z umiarkowaną hiperkapnią utrzymującą się w ciągu dnia obserwuje się kompensacyjne zmiany pH płynu mózgowo-rdzeniowego, a test oddychania zwrotnego w warunkach narastającej hiperkapni rozpoczyna się u nich od wyższej wartości końcowo-wydechowego ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla. Taka interpretacja wyjaśnia obserwowane przesunięcie prostych regresji w prawo [2, 3].

Na szczególną uwagę zasługują wyniki uzyskane u 3 pacjentów z nasiloną niewydolnością oddechową. Stwierdzono u nich dalsze przesunięcie prostych regresji w prawo z jednoczesnym spadkiem ich współczynnika nachylenia. Oznacza to nie tylko wyższy spoczynkowy poziom hiperkapni, ale i spadek wrażliwości obszarów chemowrażliwych na hiperkapnię. Można zatem przypuszczać, że u pacjentów z OBS i niewydolnością oddechową w ciągu dnia dochodzi do załamania się jednego z podstawowych odruchów obronnych — reakcji oddechowej na hiperkapnię. Można również sądzić, że brak odpowiedzi na hiperkapnię jest nie tylko wyrazem braku możliwości obrony organizmu przed narastającym stężeniem CO<sub>2</sub>, ale dodatkowo jeszcze pogarsza stan chorego, utrudniając przerwanie bezdechu i kontynuowanie prawidłowego oddychania. U tych pacjentów zaczyna zatem funkcjonować zamknięty układ patologicznych sprzężeń zwrotnych dodatnich. Można to traktować jako wyraz skrajnego załamania organizmu.

## Wnioski

1. Powtarzane epizody hipoksji i hiperkapni podczas bezdechów śródśennych u pacjentów z OBS prowadzą do adaptacji odruchowej odpowiedzi wentylacyjnej na hiperkapnię hiperoksyczną.
2. U pacjentów z OBS bez cech niewydolności oddechowej odpowiedź wentylacyjna na hiperkap-

nię nie różni się od reakcji obserwowanej u osób zdrowych.

3. U pacjentów z OBS i hiperkapnią utrzymującą się w ciągu dnia obserwuje się równoległe przesunięcie w prawo prostej regresji charakteryzującej zależność: wentylacja minutowa na m<sup>2</sup> powierzchni ciała a końcowo-wydechowe ciśnienie CO<sub>2</sub>, a w miarę narastania niewydolności oddechowej — dalsze przesunięcie w prawo i zmniejszenie współczynnika nachylenia przedstawionych prostych regresji.
4. Współistnienie OBS i niewydolności oddechowej zmniejsza możliwości obronne organizmu, eliminując odruchowe pobudzenie wentylacji w odpowiedzi na hiperkapnię.

## Piśmiennictwo

1. Tafil-Klawe M., Klawe J.J. Sercowo-naczyniowe i oddechowe następstwa obturacyjnych bezdechów sennych. W: Pokorski M. red. Kliniczne aspekty regulacji oddychania. *α-medica press* 2001, 119–133.
2. Cistulli P.A., Sullivan C.E. Pathophysiology of Sleep Apnea. W: Saunders N.A., Sullivan C.E. red. Sleep and breathing. 1994, 405–448.
3. Berthon-Jones M., Sullivan C.E. Time course of change of ventilatory response to CO<sub>2</sub> with longterm CPAP therapy for obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 144–147.
4. Read D.J.C., Leigh J. Blood brain tissue PCO<sub>2</sub> relationship and ventilation during rebreathing. *J. Appl. Physiol.* 1967; 23: 53–58.
5. Koziorowski A., Radwan L., Maszczyk Z., Dymek A., Jasiński J. Nowy skomputeryzowany system pomiarowy do klinicznych badań regulacji oddychania. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1993; 63: 11–12, 654–651.