

Beata Zakrzewska-Pniewska, Hubert Kwieciński

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Warszawie

## Powikłania neurologiczne u chorych na OBPS

### Neurological disorders in patients with obstructive sleep apnea (OSA)

W zespole obturacyjnego bezdechu podczas snu (OBPS) powtarzająca się hipoksemia wywiera niezwykle istotny wpływ na funkcje wielu narządów i układów. To nawracające niedotlenienie prowadzi między innymi do zaburzeń metabolicznych mózgu oraz zaburzeń przepływu mózgowego. Hipoksja wywołuje także zaburzenia ze strony układu autonomicznego, często zagrażające życiu. W badaniach doświadczalnych wykazano, że chroniczna przerywana hipoksja (*chronic intermittent hypoxia*) prowadzi do zaburzeń angiogenezy i mielinizacji, a także zmienia funkcję tylnego podwzgórza oraz — poprzez wpływ na układ adrenergiczny i leptynergiczny — prowadzi do zaburzeń metabolicznych [1, 2]. Tłumaczy to fakt współwystępowania OBPS i zespołu metabolicznego (otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze). Aterotrombotyczne zmiany w tętnicach, wtórne do hiperlipidemii i cukrzycy, stanowią jeden z głównych czynników ryzyka udaru niedokrwiennego. Powikłania neurologiczne w OBPS wynikają z wielu czynników. Prowadzą do nich między innymi nadaktywność układu współczulnego, selektywna aktywacja niektórych molekularnych mechanizmów zapalnych, dysfunkcja śródbłonna, zaburzenia układu krzepnięcia, zaburzenia metaboliczne, zwłaszcza oporność na insulinę oraz zaburzenia metabolizmu lipidów [2]. Zmiany w naczyniach tętniczych u chorych na OBPS prowadzą do zaburzeń przepływu mózgowego w czasie czuwania, które nasilają się w czasie snu [3].

#### Powikłania neurologiczne u chorych na OBPS

Przewlekłe niedotlenienie wywołuje u chorych szereg powikłań ze strony układu nerwowego. Należą do nich między innymi przemijające niedokrwienie mózgu (TIA, *transient ischemic at-*

*tack*), udar niedokrwienny, depresja, zaburzenia funkcji poznawczych, padaczka i inne [4].

#### Udar niedokrwienny i TIA

Powyżej omówione patomechanizmy wyjaśniają, dlaczego u chorych na OBPS istnieje duże ryzyko wystąpienia przemijających epizodów niedokrwienia OUN lub udaru niedokrwiennego. Wielu autorów podkreśla niezwykle ścisły związek pomiędzy występowaniem OBPS i udaru niedokrwiennego [5–8]. Według cytowanych autorów zaburzenia oddychania w czasie snu stwierdza się u ponad połowy pacjentów z udarem niedokrwiennym lub TIA.

Podkreśla się także, że udar niedokrwienny może być zarówno konsekwencją, jak i przyczyną OBPS [9]. Do zaburzeń oddychania podczas snu prowadzić może bowiem, na przykład udar niedokrwienny w obrębie pnia mózgu [8].

#### Zaburzenia funkcji afektywnych i poznawczych w OBPS

Przewlekłe niedotlenienie prowadzi do narastających zaburzeń funkcji afektywnych i poznawczych. Częstym powikłaniem OBPS jest nie tylko ciągle zmęczenie (sen nocny nie daje wrażenia wypoczęcia), nadmierna senność w ciągu dnia, ale także pełnoobjawowa depresja [4, 10]. W konsekwencji tych zaburzeń pacjenci z OBPS powodują kilkakrotnie więcej wypadków komunikacyjnych niż kierowcy bez tego zespołu. Zaburzenia funkcji poznawczych w OBPS polegają przede wszystkim na zaburzeniach koncentracji uwagi. Istnienie zaburzeń funkcji wyższych potwierdzają nieprawidłowe wyniki badań neuropsychologicznych oraz obiektywnych testów elektrofizjologicznych, takich jak badanie późnych potencjałów poznawczych P300 [11].

Adres do korespondencji: neurosek@amwaw.edu.pl

Copyright © 2007 Via Medica  
ISSN 0867-7077

## Zaburzenia układu autonomicznego w OBPS

Nie budzi dziś wątpliwości fakt, że w zaburzeniach oddychania w czasie snu istotną rolę odgrywa układ autonomiczny (AUN). Obturacja oskrzeli współistniejąca w OBPS wynika z zaburzenia wpływu hamującego układu GABA-ergicznego i nieprawidłowej reaktywności struktur jądra pasma samotnego w stosunku do bodźców płynących z chemoreceptorów [12]. Zaburzenia ze strony układu autonomicznego stwierdza się w zespołach bezdechu o różnej etiologii. Czynność części współczulnej i przywspółczulnej AUN ma w warunkach fizjologii istotny wpływ na odruchy homeostatyczne (w tym na aktywność ośrodka oddechowego), generowane między innymi przez pień mózgu. Nieprawidłowa czynność AUN może się zatem wiązać z zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i czynności oddechowej. Zajęcie części współczulnej i przywspółczulnej AUN manifestuje się w OBPS zaburzeniami rytmu serca, wahaniami ciśnienia tętniczego, a także zaburzeniami oddychania (bezdechy). Objawy te mogą być groźne dla życia. Obecność dysautonomii w OBPS jest ważnym czynnikiem ryzyka nagłego zgonu w czasie snu. Metody analizy układu autonomicznego mogą mieć inwazyjny (mikroneurografia) [13–15] lub nieinwazyjny charakter (analiza zmienności rytmu serca, współczulne potencjały skórne). W badaniach mikroneurograficznych wykazano nieprawidłową funkcję włókien współczulnych, nasilającą się w okresach bezdechu [16]. Często opisywane są także nieprawidłowe wyniki testów nieinwazyjnych: analizy zmienności rytmu zatokowego HRV oraz badania współczulnych potencjałów skórnych [17–19].

## Piśmiennictwo

- Volgin D.V., Kubin L.: Chronic intermittent hypoxia alters hypothalamic transcription of genes involved in metabolic regulation. *Auton. Neurosci.* 2006; 126–127: 93–99.
- Kanaan A., Farahani R., Douglas R.M., Lamanna J.C., Haddad G.G.: Effect of chronic continuous or intermittent hypoxia and reoxygenation on cerebral capillary density and myelination. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 290 (4): 1105–1114.
- McNicholas W.T., Bonsignore M.R.: Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (1): 156–178.
- Tomori Z., Donic V., Benacka R., Kuchta M., Koval S., Jakus J.: Regulation of respiration and its sleep-related disorders. *Sb. Lek.* 2002; 103 (1): 65–71.
- Neau J.P., Paquereau J., Meurice J.C., Chavagnat J.J., Gil R.: Stroke and sleep apnoea: cause or consequence? *Sleep Med. Rev.* 2002; 6 (6): 457–469.
- Mattei A., Tabbia G., Baldi S.: Diagnosis of sleep apnoea. *Minerva Med.* 2004; 95 (3): 213–231.
- Jimenez P.E., Coloma R., Segura T.: Brain haemodynamics in obstructive sleep apnea syndrome. *Rev. Neurol.* 2005; 41: S21–S24.
- Wierzbička A., Rola R., Wichniak A., Richter P., Ryglewicz D., Jernajczyk W.: The incidence of sleep apnea in patients with stroke or transient ischemic attack. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 57: 385–390.
- Casado-Naranjo I., Ramirez-Moreno J.M.: Prevalence of breathing disorders during sleep in patients with cerebrovascular disease. *Rev. Neurol.* 2005; 41: S7–S12.
- Larner A.J.: Obstructive sleep apnoea syndrome presenting in a neurology outpatient clinic. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57: 150–152.
- Gosselin N., Mathieu A., Mazza S., Petit D., Malo J., Montplaisir J.: Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an event-related potential study. *Clin. Neurophysiol.* 2006; 117: 2228–2235.
- Haxhiu M.A., Kac P., Moore C.T. i wsp.: Brain stem excitatory and inhibitory signaling pathways regulating bronchoconstrictive responses. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98: 1961–1982.
- Donadio V., Liguori R., Vetrugno R. i wsp.: Parallel changes in resting muscle sympathetic nerve activity and blood pressure in hypertensive OSAS patient demonstrate treatment efficacy. *Clin. Auton. Res.* 2006; 16: 235–239.

## Bezdech ośrodkowy

Bezdech występujący w schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego określa się mianem bezdechu ośrodkowego (*central apnea*). Ma on miejsce między innymi w chorobach układu nerwowego zajmujących struktury pnia mózgu i uszkodzających ośrodek neuroregulacji oddychania. Bezdechy pochodzenia centralnego spotyka się w procesach zwyrodnieniowych OUN z dysautonomią, w przebiegu takich chorób jak: zanik wieloukładowy (MSA), dysautonomia rodzinna, choroba Parkinsona, postępujące porażenie nadjądrowe (PSP). Ponadto występuje on w uszkodzeniach pnia mózgu o różnej etiologii (guzy, ogniska niedokrwienne bądź krwotoczne, procesy zapalne). W procesie snu uczestniczą wszystkie struktury układu nerwowego. Dlatego też zaburzenia oddychania w czasie snu mogą występować także w innych chorobach OUN, takich jak padaczka, choroba Alzheimera czy choroby nerwowo-mięśniowe [20–22].

## Podsumowanie

Z ostatnich badań wynika, że zespół OBPS istotnie zwiększa ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym udary mózgu. Ryzyko to zmniejsza się pod wpływem leczenia metodą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) [23]. Ciężki zespół OBPS jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla udaru niedokrwiennego u ludzi w wieku powyżej 70 lat [24]. Istnieje niekorzystna interakcja między OBPS i genetycznym czynnikiem ryzyka dla choroby Alzheimera, którym jest genotyp APOE ε4 [25]. Wczesne wykrycie i leczenie zaburzeń oddychania o charakterze OBPS pozwalają uniknąć powikłań ze strony OUN, zwłaszcza tych groźnych dla życia.

14. Macefield V.G., Wallin B.G.: Effects of static lung inflation on sympathetic activity in human muscle nerve at rest and during asphyxia. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1995; 53: 148–156.
15. Macefield V.G., Wallin B.G.: Modulation of muscle sympathetic activity during spontaneous and artificial ventilation and apnoea in humans. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1995; 53: 137–147.
16. Stoohs R., Guilleminault C.: Obstructive sleep apnoea syndrome or abnormal upper airway resistance during sleep. *J. Clin. Neurophysiol.* 1990; 7: 83–92.
17. Aytemir K., Deniz A., Yavuz B. i wsp.: Increased myocardial vulnerability and autonomic nervous system imbalance in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir. Med.* 2006; 28 (epub).
18. Zakrzewska-Pniewska B., Przybyłowski T., Byśkiniewicz K., Kosterka-Pruszczyk A., Droszcz W., Emeryk-Szajewska B.: Sympathetic skin response in obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Neurobiol. Exp.* 1998; 58: 113–121.
19. Zakrzewska-Pniewska B., Nojszewska M., Przybyłowski T., Byśkiniewicz K.: Clinical versus electrophysiological assessment of dysautonomia in obstructive sleep apnea syndrome. *J. Clin. Neurophysiol.* 2004; 21 (6): 435–439.
20. White D.P.: Central Sleep Apnea. W: Krygier M.H., Roth T., Dement W.C. (red.). *Principles and practice of sleep medicine.* Philadelphia: W.B. Saunders Company 1989: 513–536.
21. Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S.: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle aged adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1230–1235. Brak odnośnika
22. George Ch.F.P.: *Neuromuscular Disorders.* W: Krygier M.H., Roth T., Dement W.C. (red.). *Principles and practice of sleep medicine.* Philadelphia: W.B. Saunders Company 1994: 776–781.
23. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Augusti G.N.: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with CPAP: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–1053.
24. Munoz R., Duran-Cantolla J., Martinez-Vila E. i wsp.: Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006; 37: 2317–2321.
25. O'Hara R., Schroder C.M., Kraemer H.C. i wsp.: Nocturnal sleep apnea/hypopnea is associated with lower memory performance in APNOE e4 carriers. *Neurology* 2005; 65: 642–646.