13ο Εκπαιδευτικό Φροντιστήριο
Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία
Συνδυάζοντας την τεκμηριωμένη θεωρία με την Κλινική Πράξη
Pulmonary Board Review Refreshing Course

ΝΑΥΠΛΙΟ
NAFPLIA PALACE

6-8 Οκτωβρίου 2017

Σύνδρομο Απνοιών στον ύπνο
Σύνδρομο παχυσαρκίας/υποαερισμού
Κλινικά περιστατικά

Πασχάλης Στειρόπουλος MD, PhD

Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας

Τμήμα Ιατρικής

Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Δομή ομιλίας

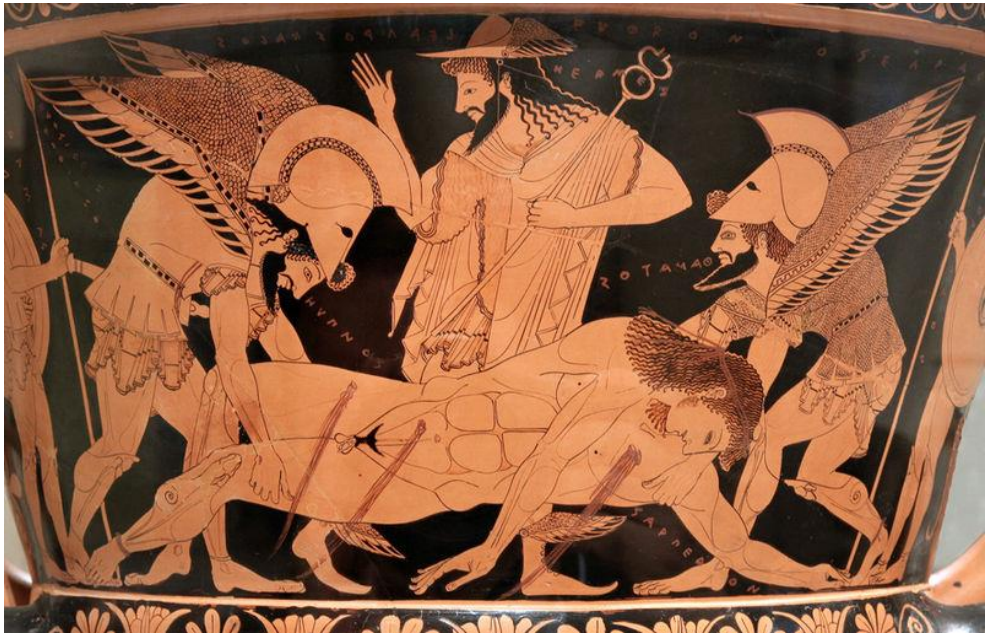
- Εισαγωγή στον ύπνο
- ΣΑΥ
- Σύνδρομο παχυσαρκίας – υποαερισμού

- **Ιστορικά στοιχεία**
- **Ορισμός συνδρόμου**
- **Επιδημιολογία**
- **Παθοφυσιολογία**
- **Κλινική εικόνα - διάγνωση**
- **Νοσηρότητα – θνητότητα**
- **Θεραπεία**

Ύπνος

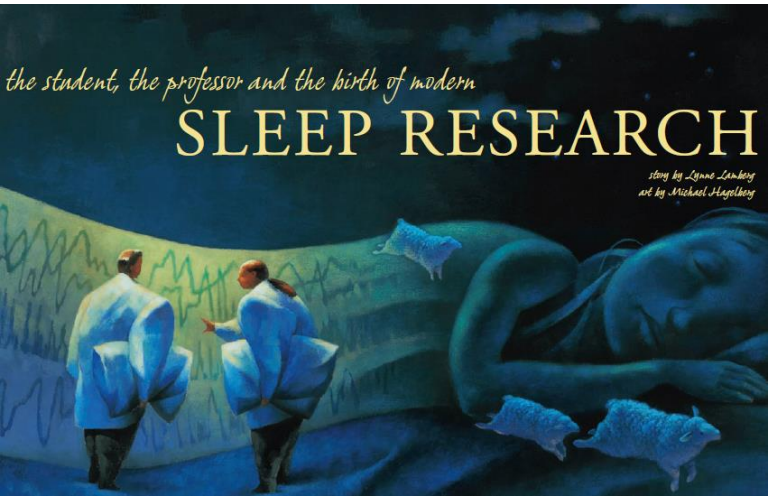
- Ο `Ύπνος και ο αδελφός του Θάνατος», πίνακας του Γουίλιαμ Γουότερχαουζ

- Ο Θάνατος και ο Ύπνος μεταφέρουν το νεκρό κορμί του *Σαρπηδόνα*. Παράσταση από ερυθρόμορφο *κύλικα* των αρχών του 5ου αι. π.Χ



Ιστορική αναδρομή

THE CHICAGO 5
For more than a half a century, University of Chicago researchers have led the field of sleep research. *From left:* Nathaniel Kleitman, Eugene Aserinsky, Eve Van Cauter, William Dement and Allan Rechtschaffen.



«Εάν ο ύπνος δεν παριστά μια ζωτικής σημασίας λειτουργία του οργανισμού, τότε αποτελεί το μεγαλύτερο λάθος στην διαδικασία εξέλιξης των όντων που έγινε ποτέ»

A. Rechtschaffen

ΣΑΥ
Ιστορικά στοιχεία

- **1976 C. Guilleminault**

Πρώτη περιγραφή συνδρόμου υπνικής άπνοιας σε παιδιά (*Pediatrics 1976;58:23-30*)

"...and on the box sat a fat and red-faced boy, in the state of somnolency."

Charles Dickens introduces us to Joe (in the upper right of the drawing). Dickens described many of the features of sleep apnea 120 years before this syndrome was identified by medical science.

Dickens, C.: The Posthumous Papers of the Pickwick Club, London, Chapman & Hall, Published in Serial Form 1836–1837.

Ρύθμιση ύπνου- εγρήγορσης

Δύο είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν την ρύθμιση της υπνηλίας/εγρήγορσης

1. Ισορροπία ύπνου/αφύπνισης (ομοιοστατική ώση για ύπνο)

όσο μεγαλύτερο το διάστημα εγρήγορσης τόσο μεγαλύτερη η αίσθηση υπνηλίας

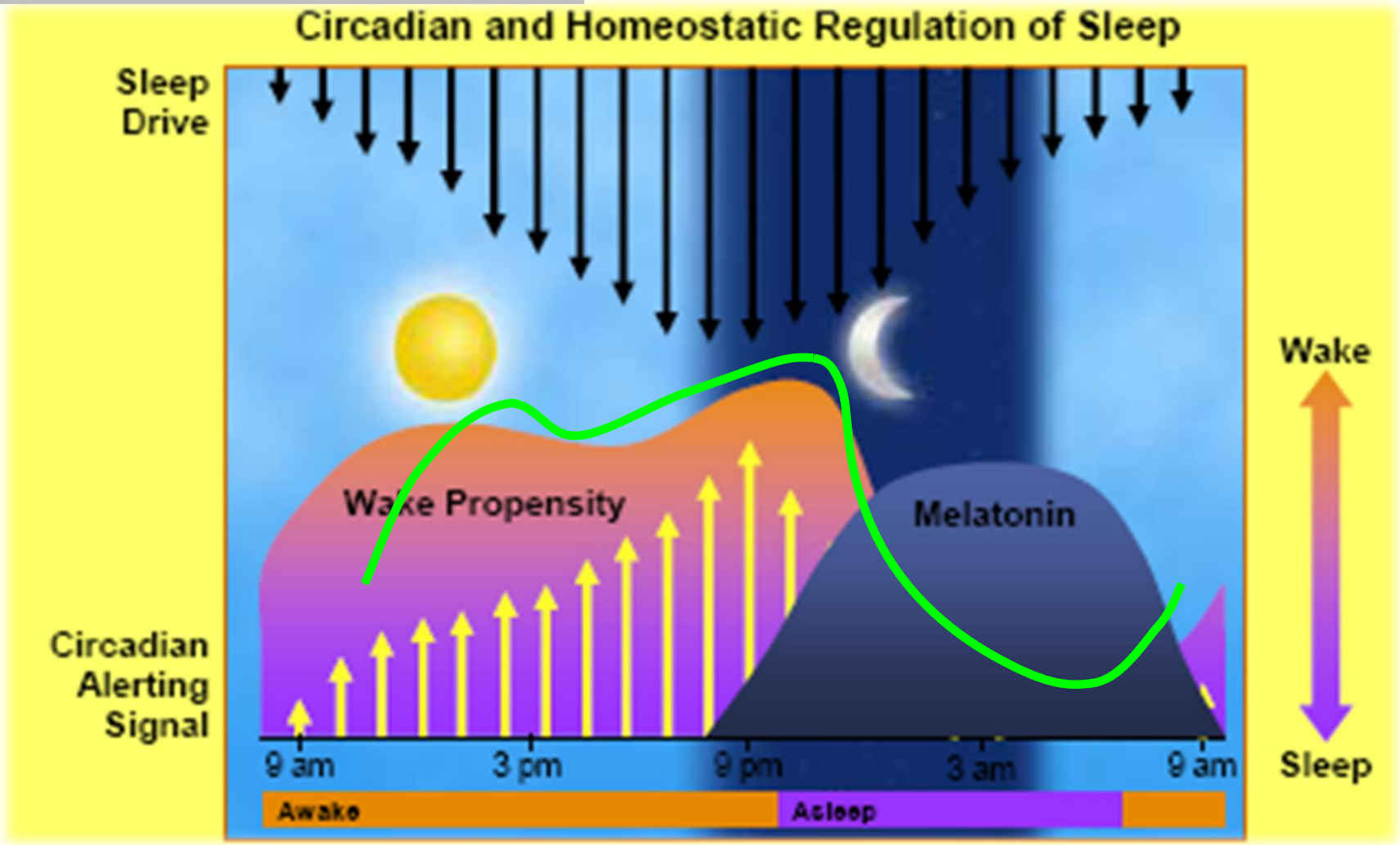
2. Κιρκάδιοι ρυθμοί (βιολογικό ρολόι)

ήπια υπνηλία αργά το μεσημέρι και μεγαλύτερη το βράδυ, που εκδηλώνονται σε συγκεκριμένες ώρες.

Ρύθμιση ύπνου- εγρήγορσης

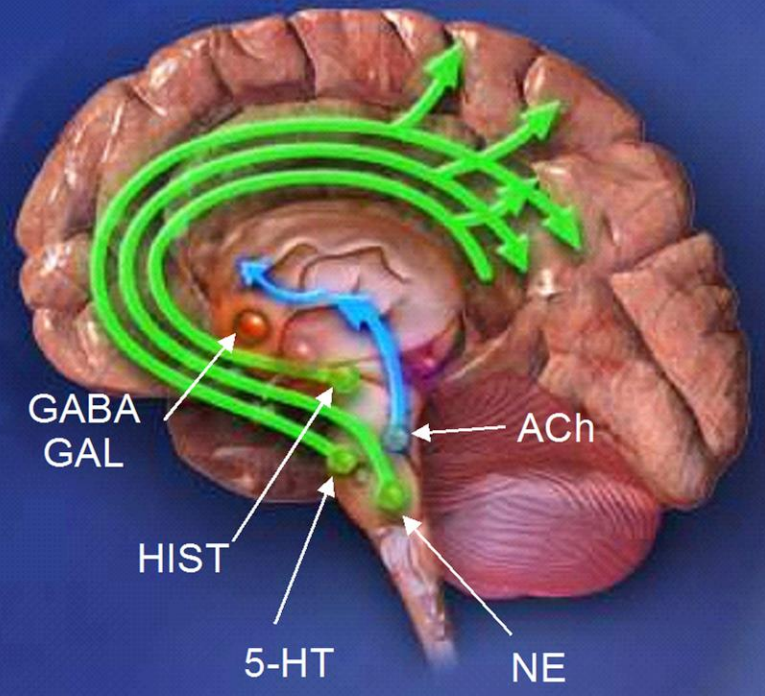
Κιρκάδιο στοιχείο

Ομοιοστατική ώση για ύπνο

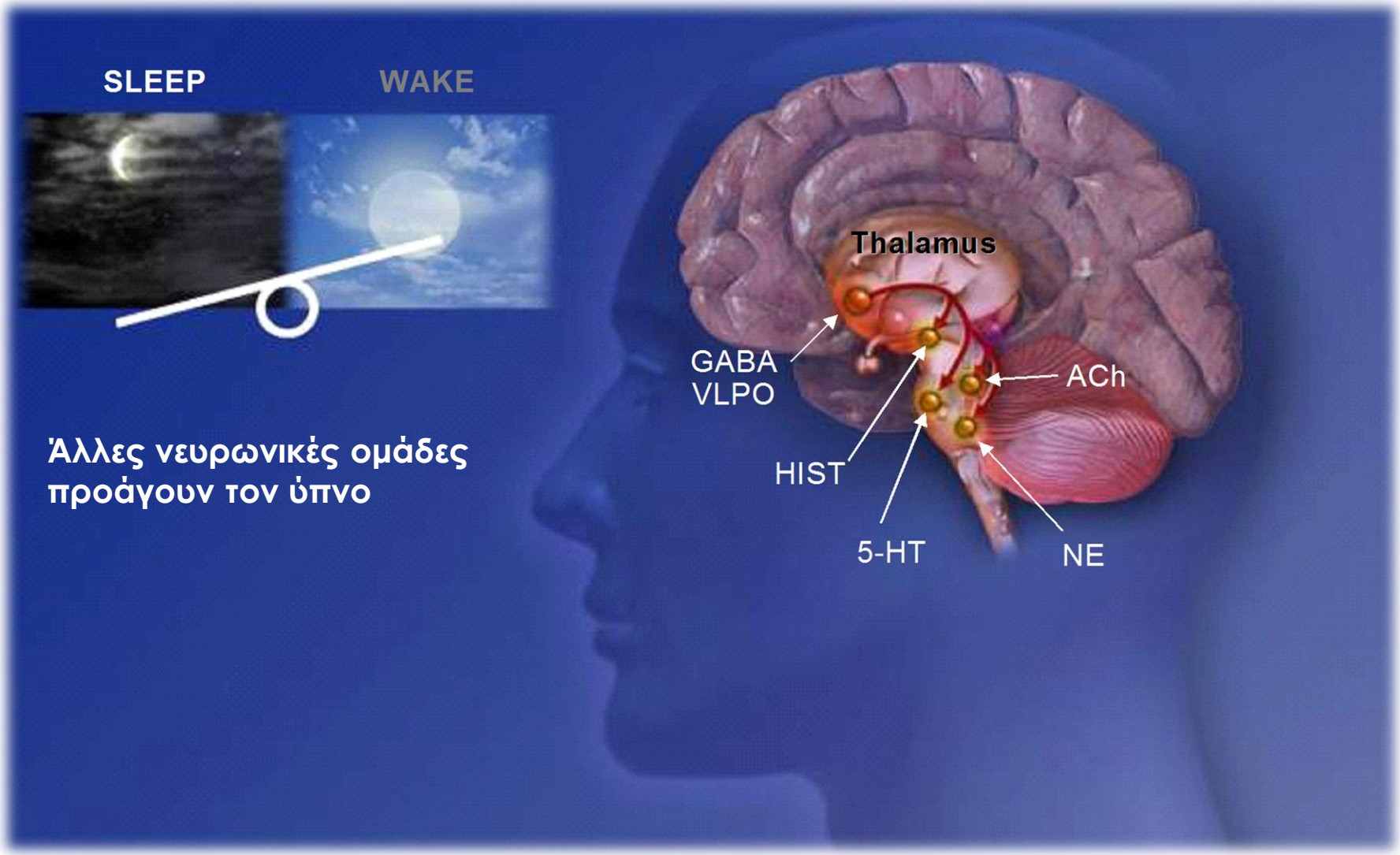


Εγρήγορση

Ρυθμίζεται από το ανιόν δικτυωτό ενεργοποιητικό σύστημα που ξεκινά από τη γέφυρα και το μεσεγκέφαλο



Ύπνος



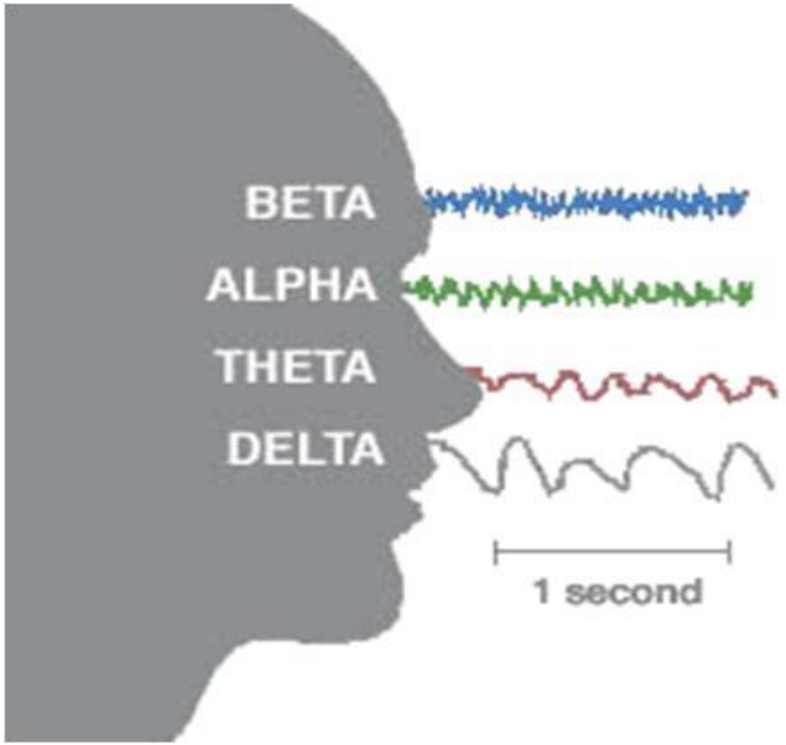
Άλλες νευρωνικές ομάδες προάγουν τον ύπνο

Νευροδιαβιβαστές του ύπνου

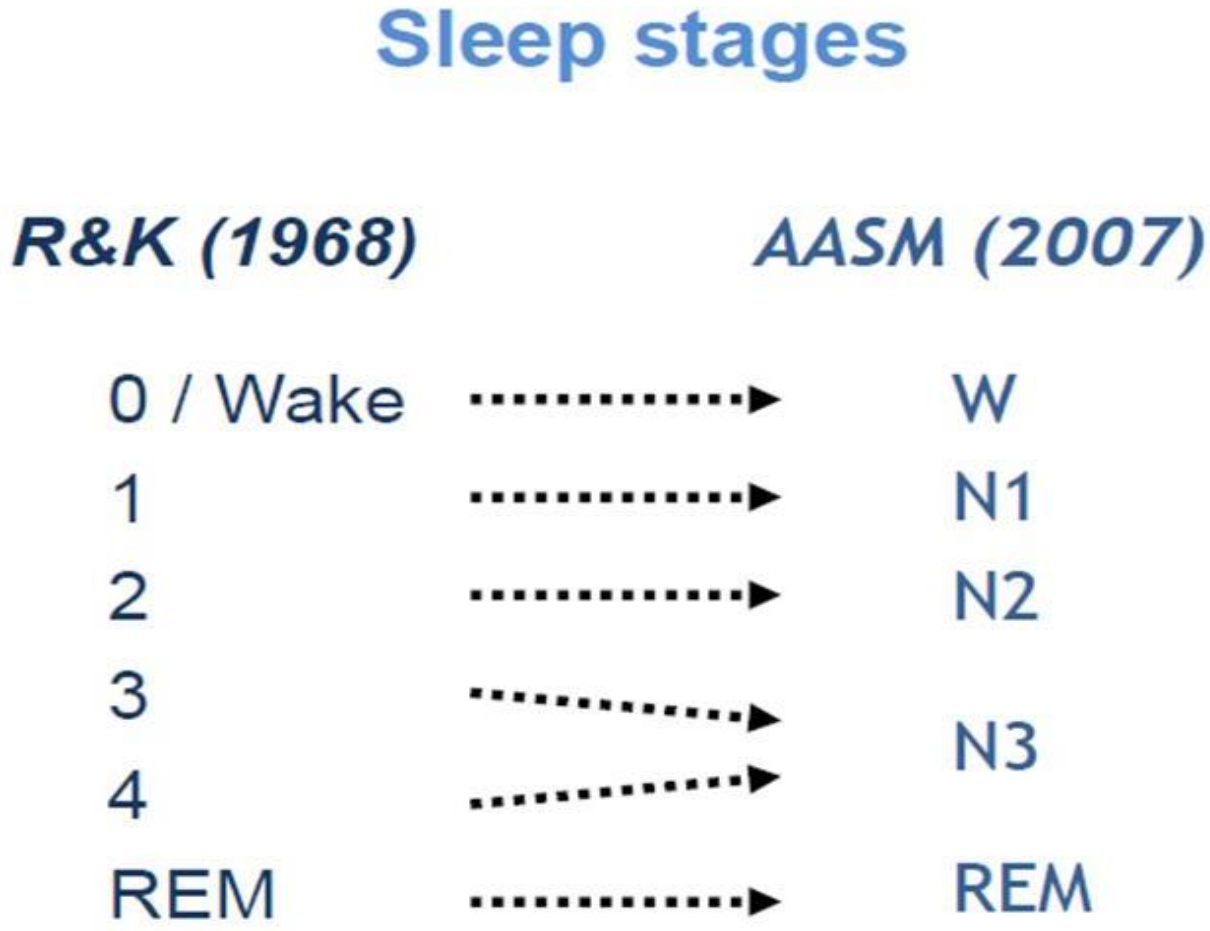
- Αδενοσίνη
  - Προάγει τον ύπνο
  - Η καφεΐνη μπλοκάρει τους υποδοχείς
- Ακετυλοχολίνη
  - Προάγει REM ύπνο
- Νορεπινεφρίνη και σεροτονίνη
  - Αναστέλλουν REM ύπνο
- Ισταμίνη
  - Αναστέλλει REM ύπνο και προάγει εγρήγορση
    - υπνηλία από αντι-ισταμινικά
- Ανοσορρυθμιστικές ουσίες (ιντερλευκίνες, TNF-α)
  - Προάγουν τον ύπνο

Εγκεφαλικοί ρυθμοί

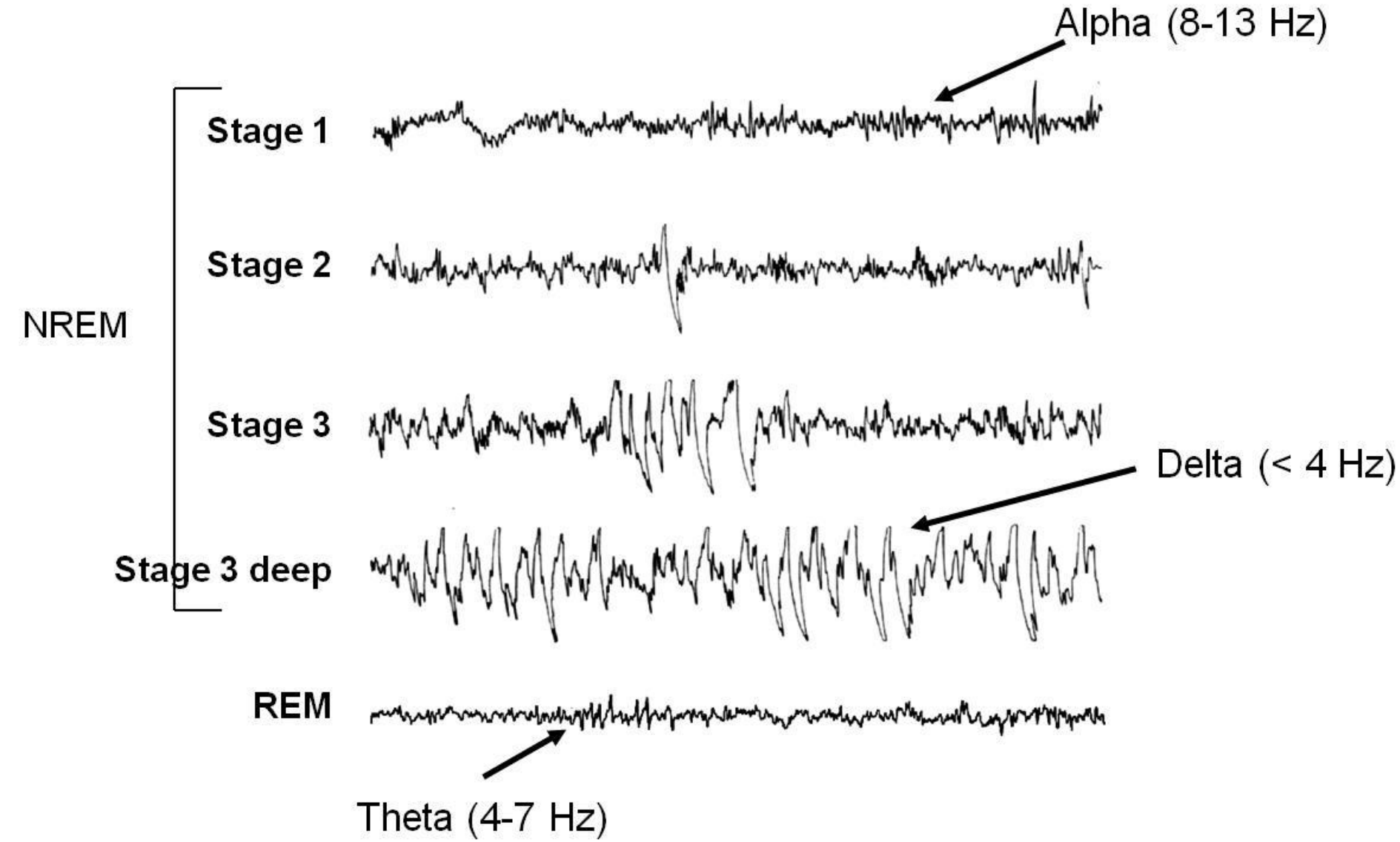
- α: 8-12 Hz
- β : >12 Hz
- θ : 4-<8 Hz
- δ : <4 Hz



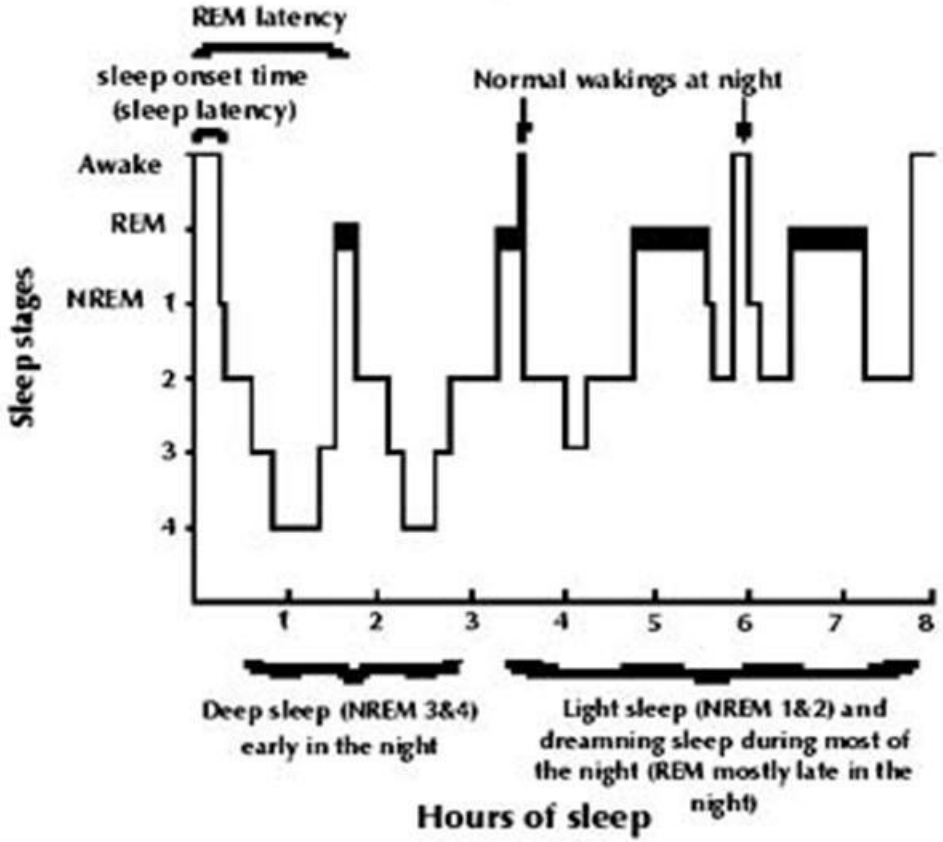
Στάδια του ύπνου



Οι ΗΕΓ κυματομορφές στα διάφορα στάδια



Πορεία του ΄Υπνου



- Ο Ύπνος εναλλάσσεται μεταξύ Non-REM και REM με μεσοδιαστήματα 90-100min
- Διάρκεια ύπνου REM 20-25min
- Non-REM 75-80% της νύχτας
- REM 20-25%

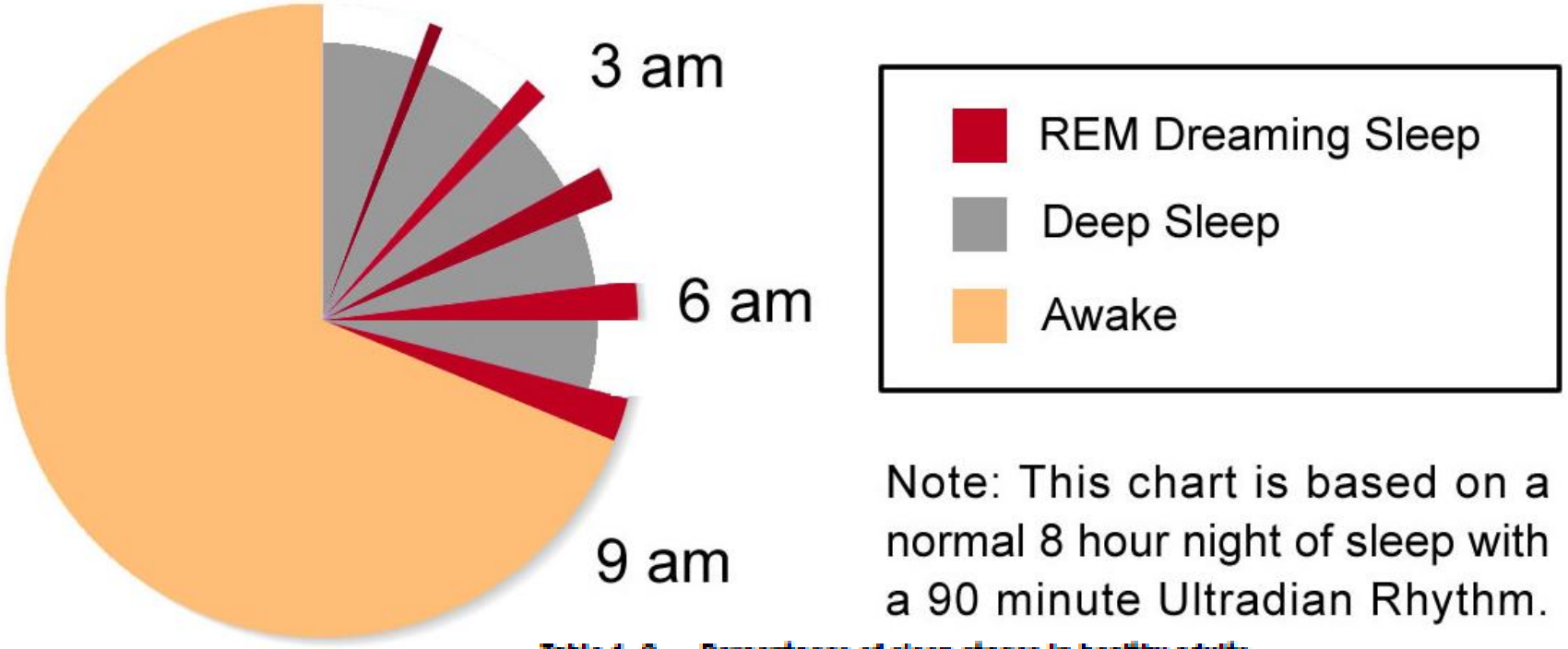
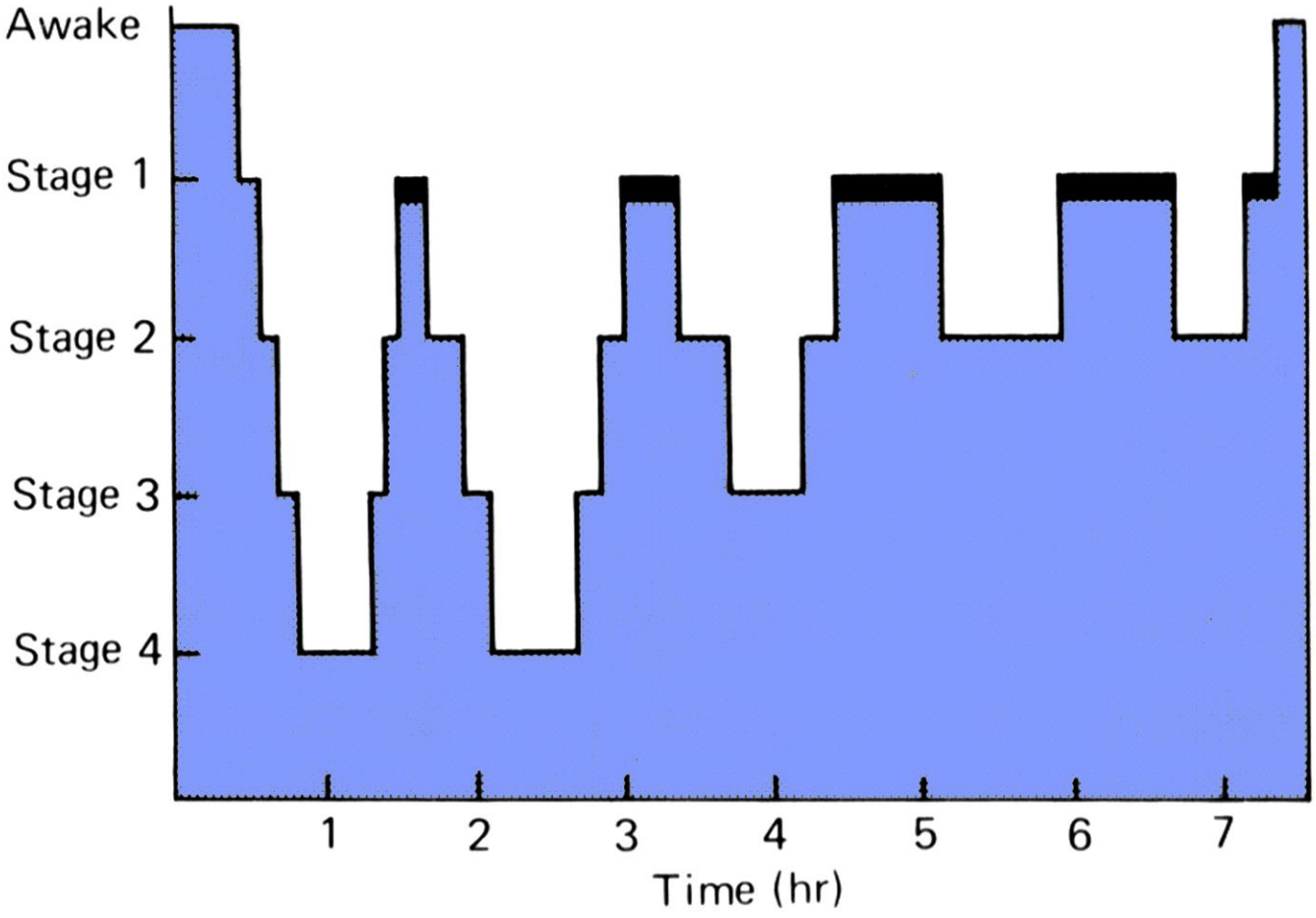


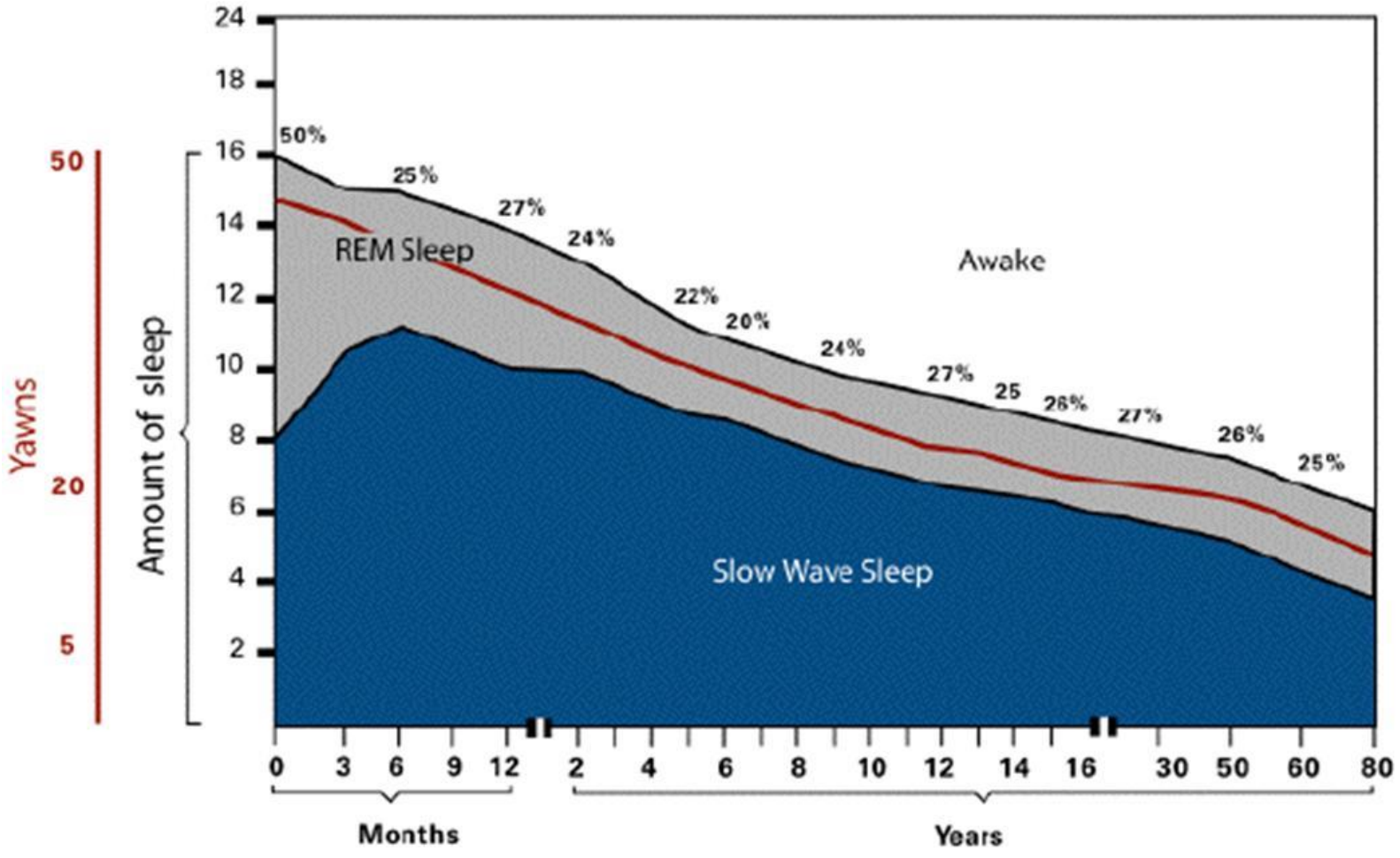
Table 1–3. Percentages of sleep stages in healthy adults

Sleep stage	Percentage of total sleep time
Stage 1	2–5%
Stage 2	45–55%
Stage 3/4	5–20%
Stage REM	20–25%

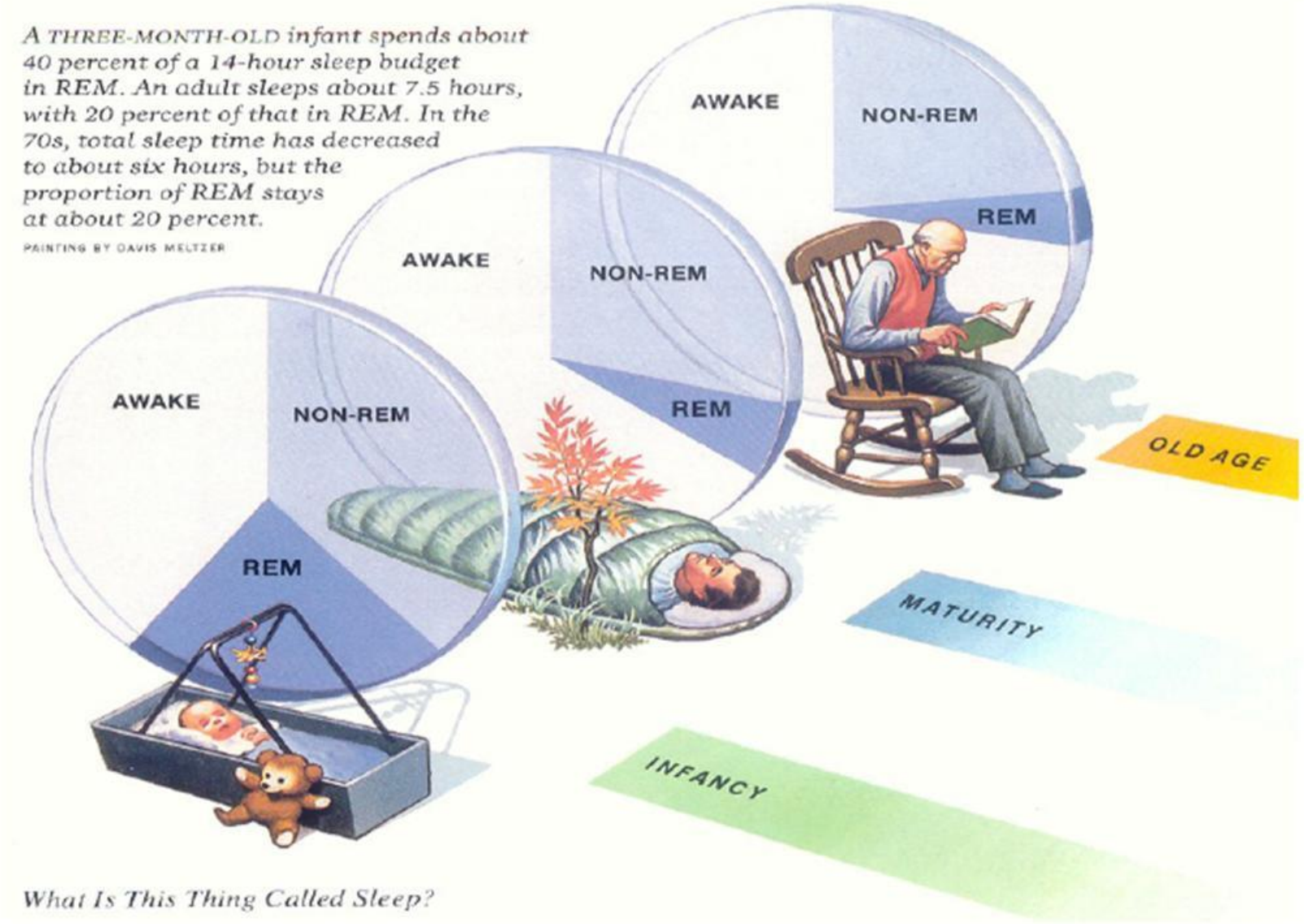
Ο κύκλος του ύπνου



Οι αλλαγές του ύπνου με την πάροδο της ηλικίας



adapté de M.-J. Challamel, Fonction du sommeil paradoxal et ontogenèse, *Neurophysiol. Clin.* 1992;22:117-132

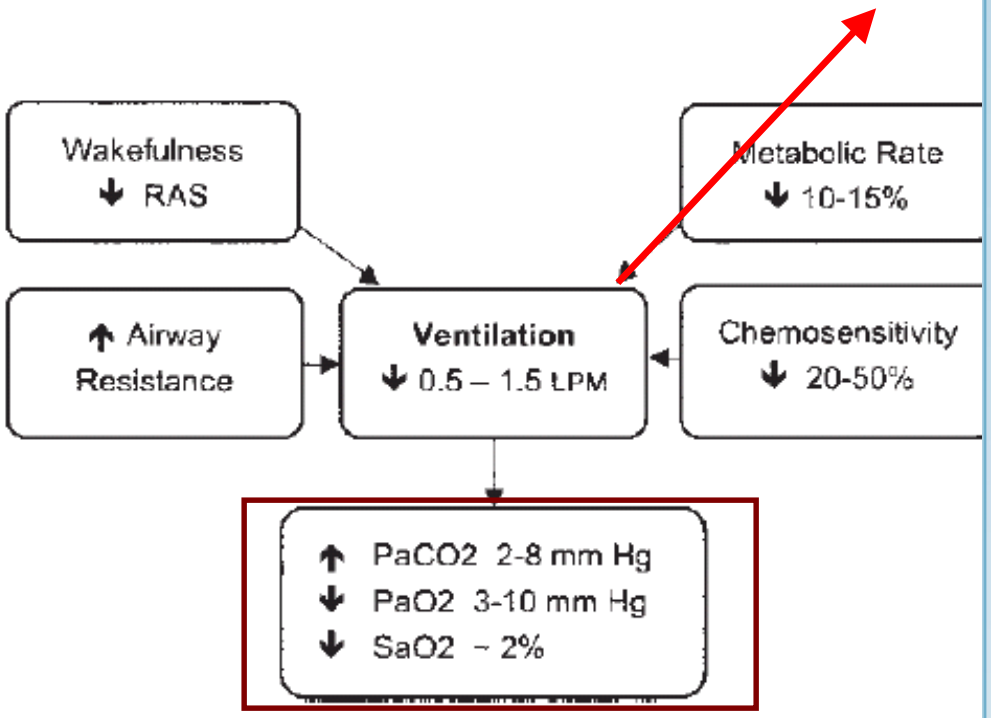


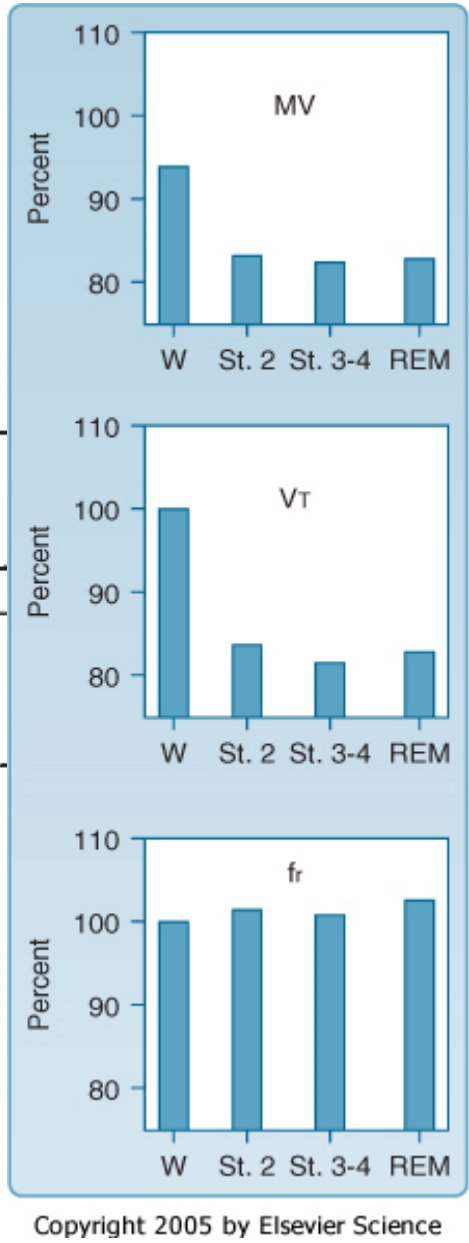
A THREE-MONTH-OLD infant spends about 40 percent of a 14-hour sleep budget in REM. An adult sleeps about 7.5 hours, with 20 percent of that in REM. In the 70s, total sleep time has decreased to about six hours, but the proportion of REM stays at about 20 percent.

PAINTING BY DAVIS MELTZER

What Is This Thing Called Sleep?

Επίδραση του ύπνου στην αναπνοή





Copyright 2005 by Elsevier Science

Mohsenin V.Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2005.

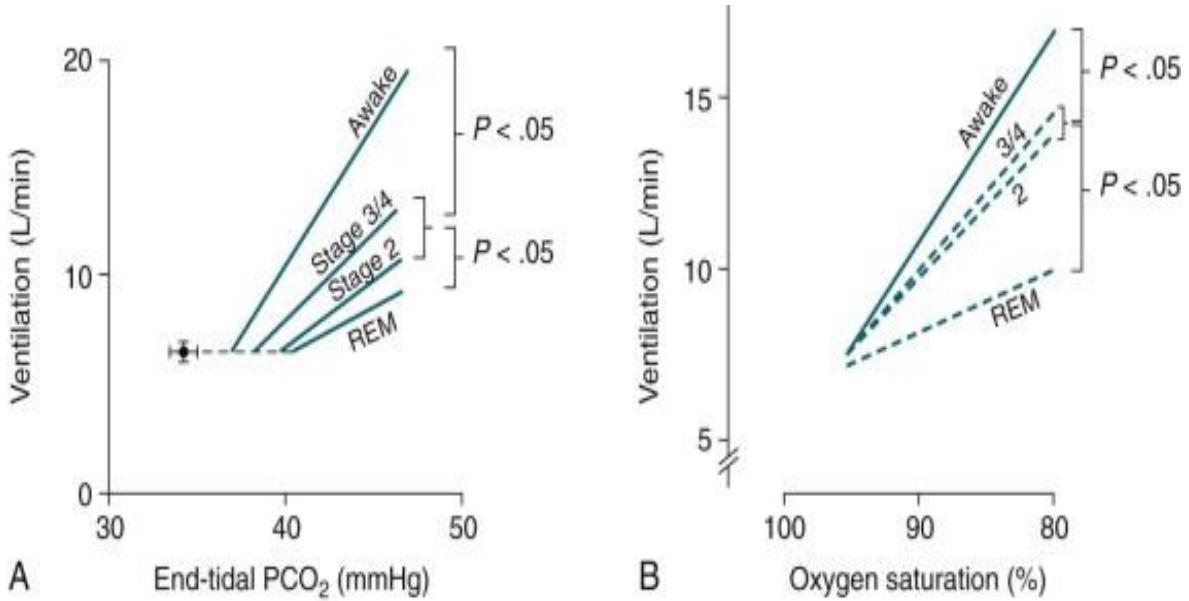
Αερισμός κατά τον ύπνο

Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al: Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults.

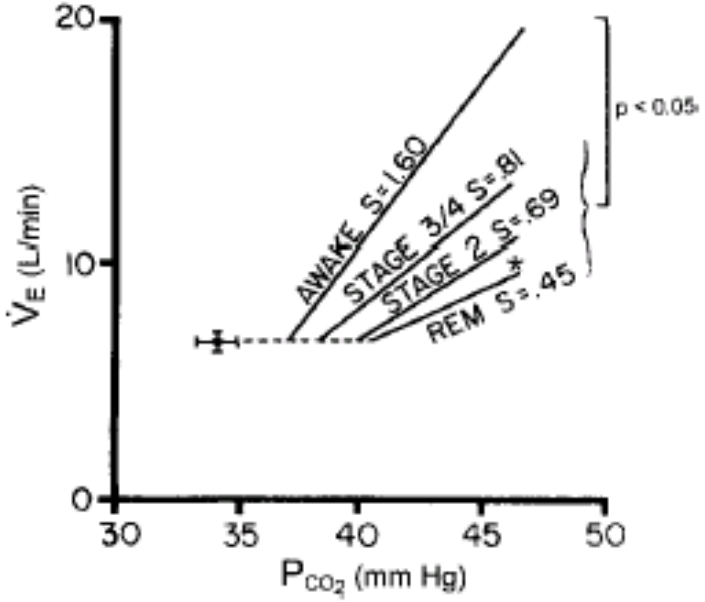
Am Rev Respir Dis 1982;126:286–289

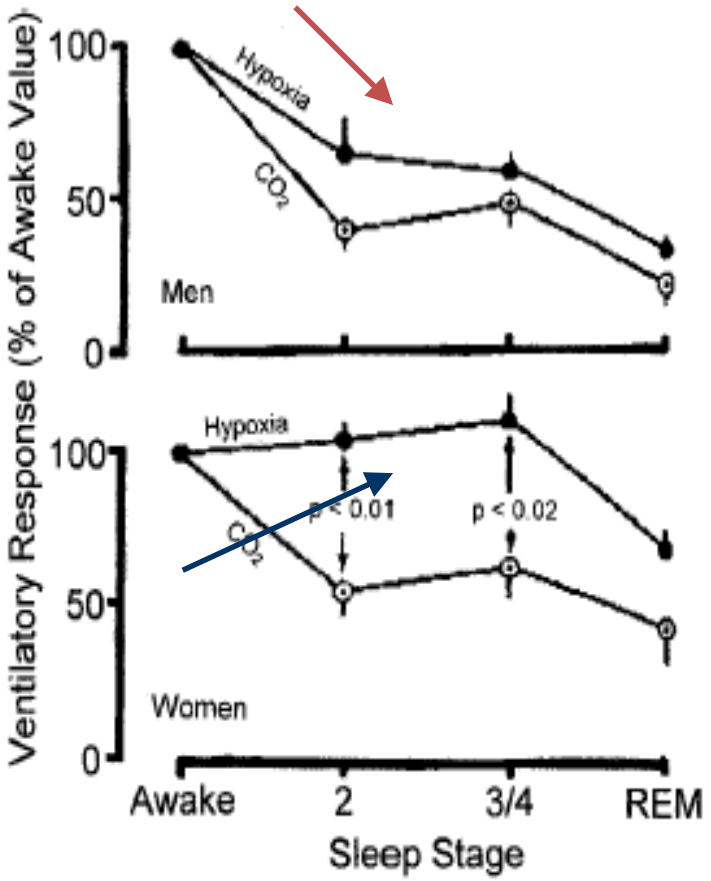
- The hypercapnic ventilatory response is reduced during (NREM sleep compared with wake and decreased in REM) sleep compared with NREM sleep.

- The hypoxic ventilatory response is also decreased during REM compared with wake and REM compared with NREM.



Αερισμός κατά τον ύπνο

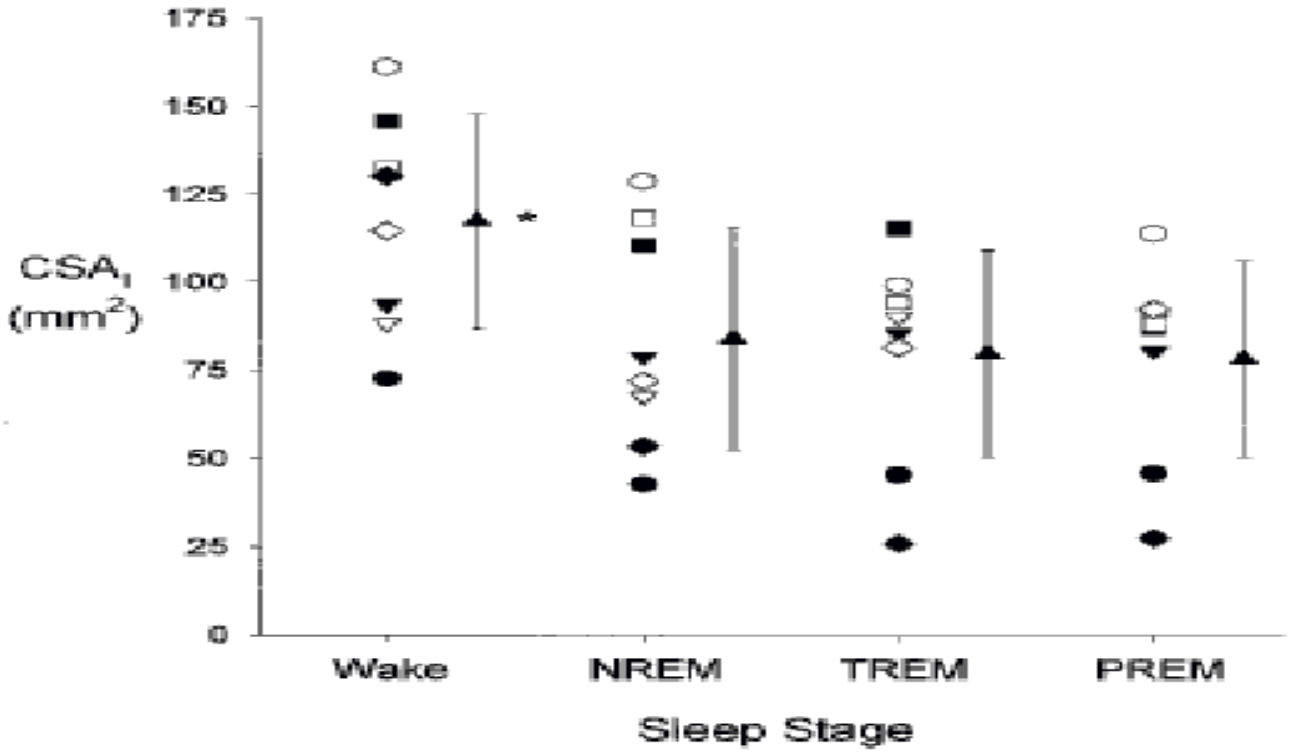




Gay P. Respiratory Care 2004

Επίδραση ύπνου στην αναπνευστική λειτουργία

- Μείωση εύρους ανώτερων αεραγωγών
- Αύξηση αντιστάσεων ανώτερων αεραγωγών



Rowley et al. The Journal of Physiology (1998), 510.3, *pp.* 963-976

Επίδραση ύπνου στην αναπνευστική λειτουργία

Η τροποποίηση των νευρομυικών παραγόντων κατά τον ύπνο προκαλεί αύξηση της υπερεπιγλωττιδικής αντίστασης

1-2 cm H_2O /litr/sec στα φυσιολογικά άτομα
μέχρι
50 cm H_2O /litr/sec ροχαλίζοντες

↑ του έργου αναπνοής

Πολυυπνογραφία (PSG)
GOLD STANDARD

Η διαγνωστική πολυυπνογραφική μελέτη (PSG) περιλαμβάνει την καταγραφή :

- **ΗΕΓ**
- **ΗΟΓ**
- **ΗΜΓ**
- **κινήσεις θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος**
- **θέση σώματος**
- **κινήσεων άκρων**
- **καταγραφή ροής**
- **καταγραφή ροχαλητού**
- **ΗΚΓ**
- **SaO_2**

Πολυυπνογραφία

Ολονύχτια καταγραφή

Οφθαλμικές κινήσεις → παρακολούθηση REM

Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) → στάδια ύπνου

Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) → αρρυθμίες

Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) → ατονία

Οξυμετρία → πτώση κορεσμού οξυαιμοσφαιρίνης

Ροή αέρα από το στόμα/ μύτη → διακοπή της ροής αέρα

Κίνηση θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος → διαφορική διάγνωση αποφρακτικών και κεντρικών απνοιών

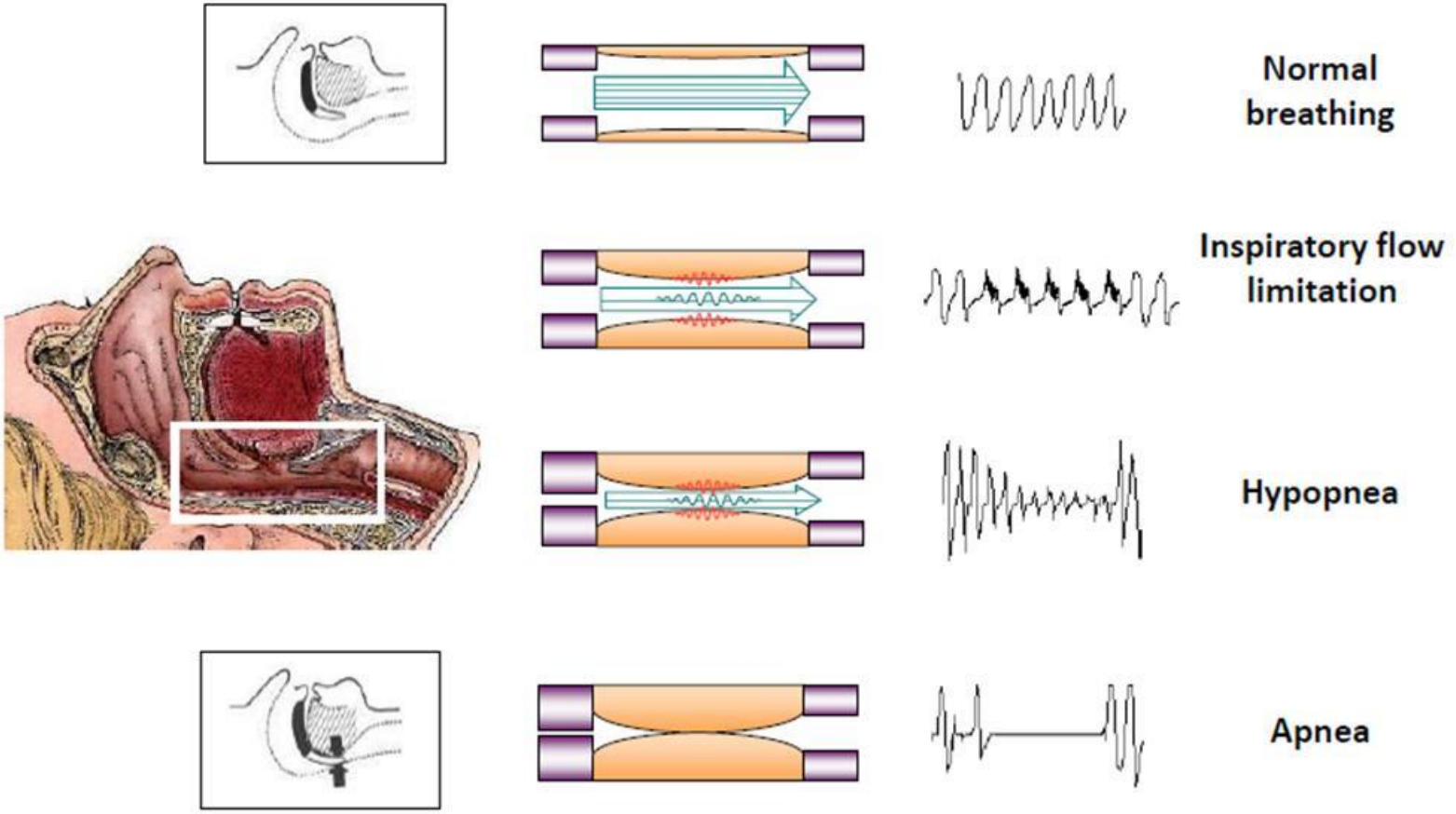
How do we deal with the data?

Scroll through study several times:

- Sleep staging – 30s epoch
- EEG arousals – 30s epoch
- Respiratory events – 2min / 5min epoch
  - 10min epoch to screen for Cheyne-Stokes
- Periodic leg movements – 5min epoch

Αναπνευστικά γεγονότα κατά τον ύπνο

Flow reduction and respiratory events



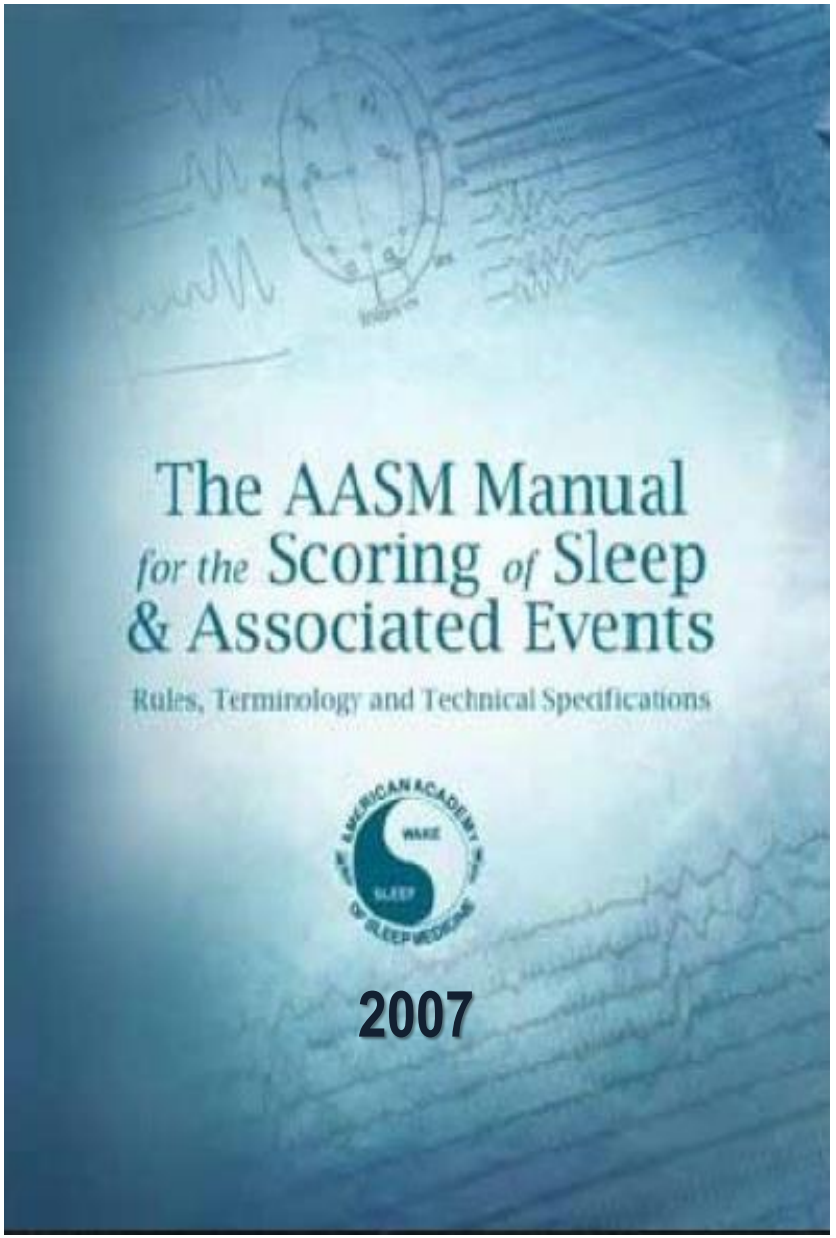
Flow reduction scored only on the inspiratory part of the flow signal!

Scoring sleep

-Rechtschaffen and Kales (1968)

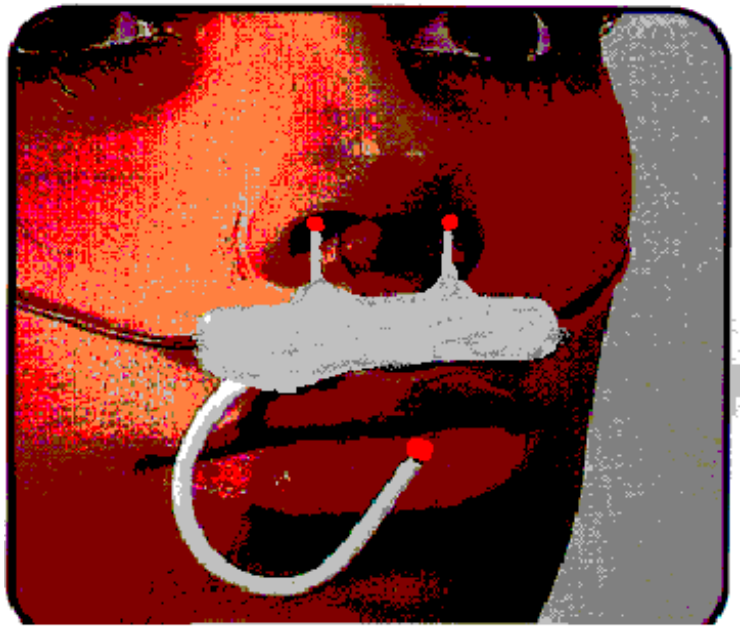
- AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events (2007)

  - Version 2.0 2012
  - Version 2.0.1, 2.0.2 2013
  - Vesion 2.0.3, 2.1 2014
  - Version 2.2 2015
  - Version 2.3 2016



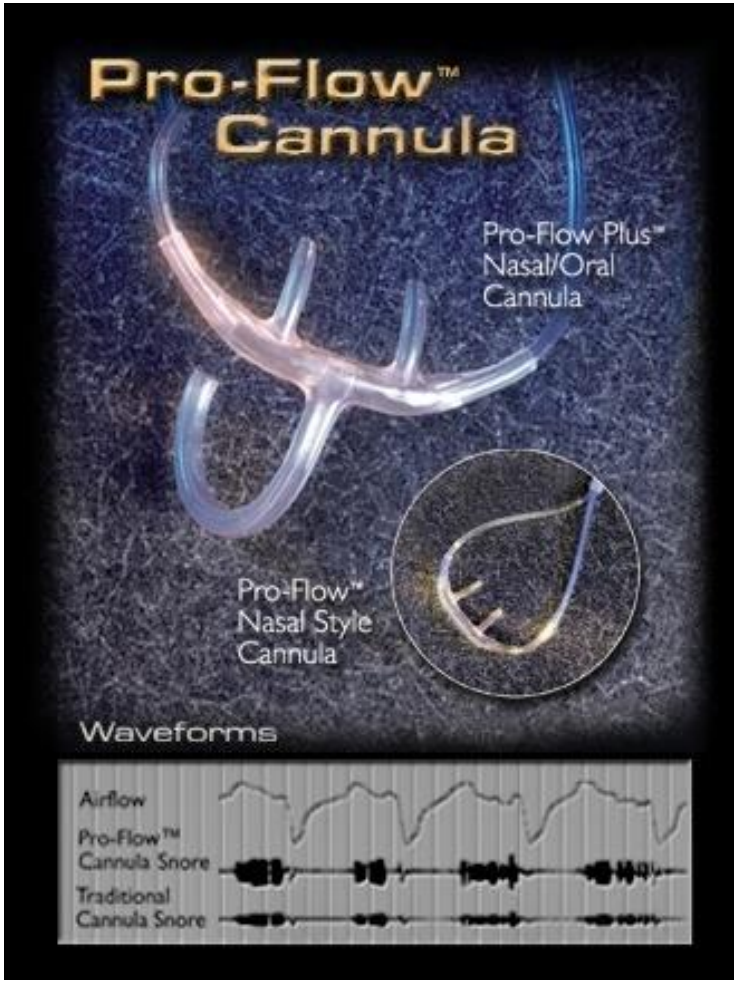
Ανιχνευτές ροής

Θερμίστορας



Ευαίσθητος για τις άπνοιες

Ρινικός μετατροπέας πιέσεως



Ευαίσθητος για τις υπόπνοιες

The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events

Respiratory events

- Apnea — Obstructive
Central
Mixed
- Hypopnea — Obstructive vs Central
- Cheyne - Stokes Respiration
- RERAs (Respiratory effort - related arousals)
- Hypoventilation

Ορισμός άπνοιας

Score a respiratory event as an apnea when
BOTH of the following criteria are met

- There is a **drop in the peak signal excursion by ≥ 90%** of pre-event baseline using an oronasal thermal sensor (diagnostic study), PAP device flow (titration study) or an alternative apnea sensor (diagnostic study)

- The **duration** of the ≥90% drop in sensor signal is **≥10 seconds**

- **Identification of an apnea does not require a minimum desaturation criterion**

For scoring either an apnea or a hypopnea, the <u>event duration is measured from the nadir preceding the first breath that is clearly reduced to the beginning of the first breath that approximates the baseline breathing amplitude.</u>

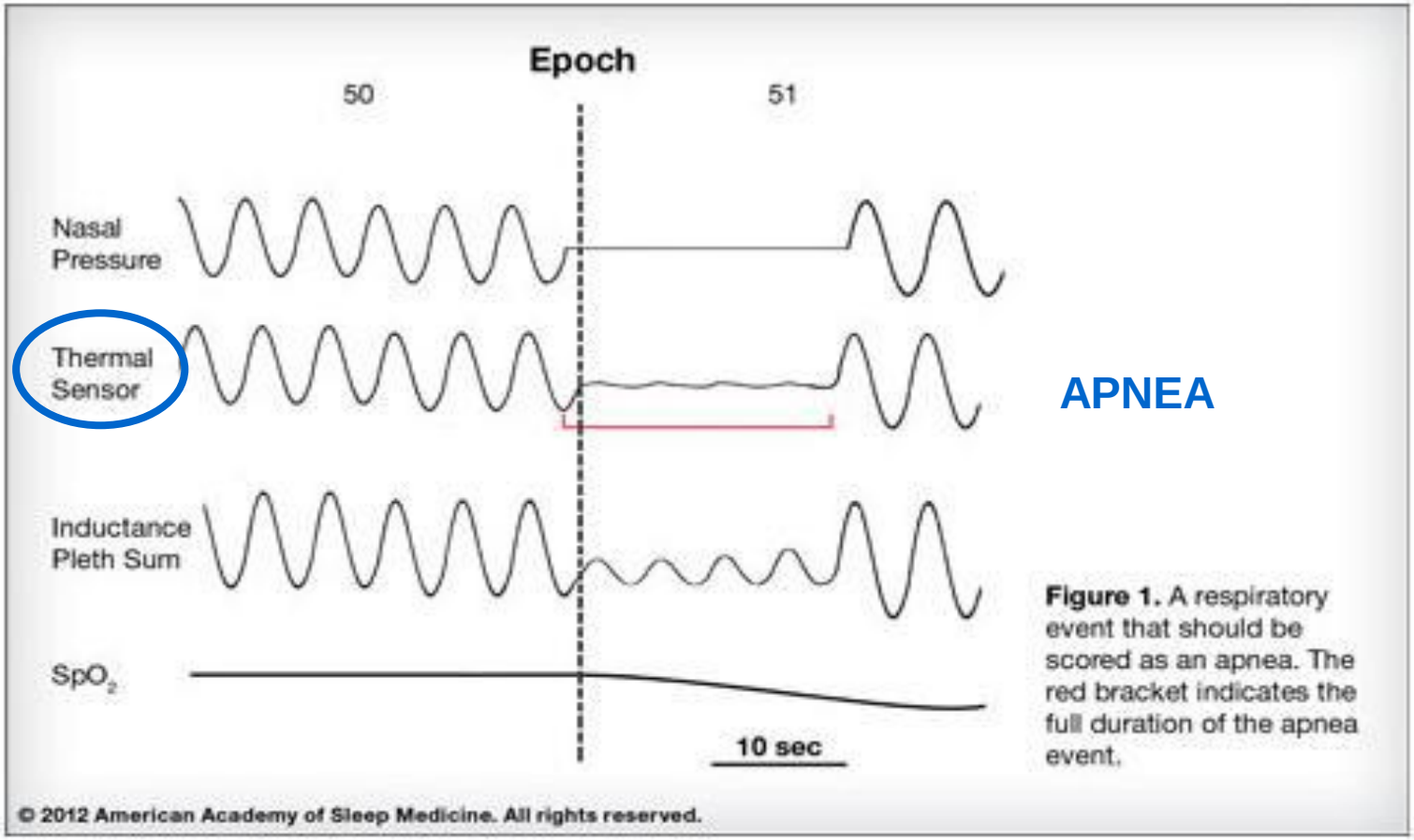
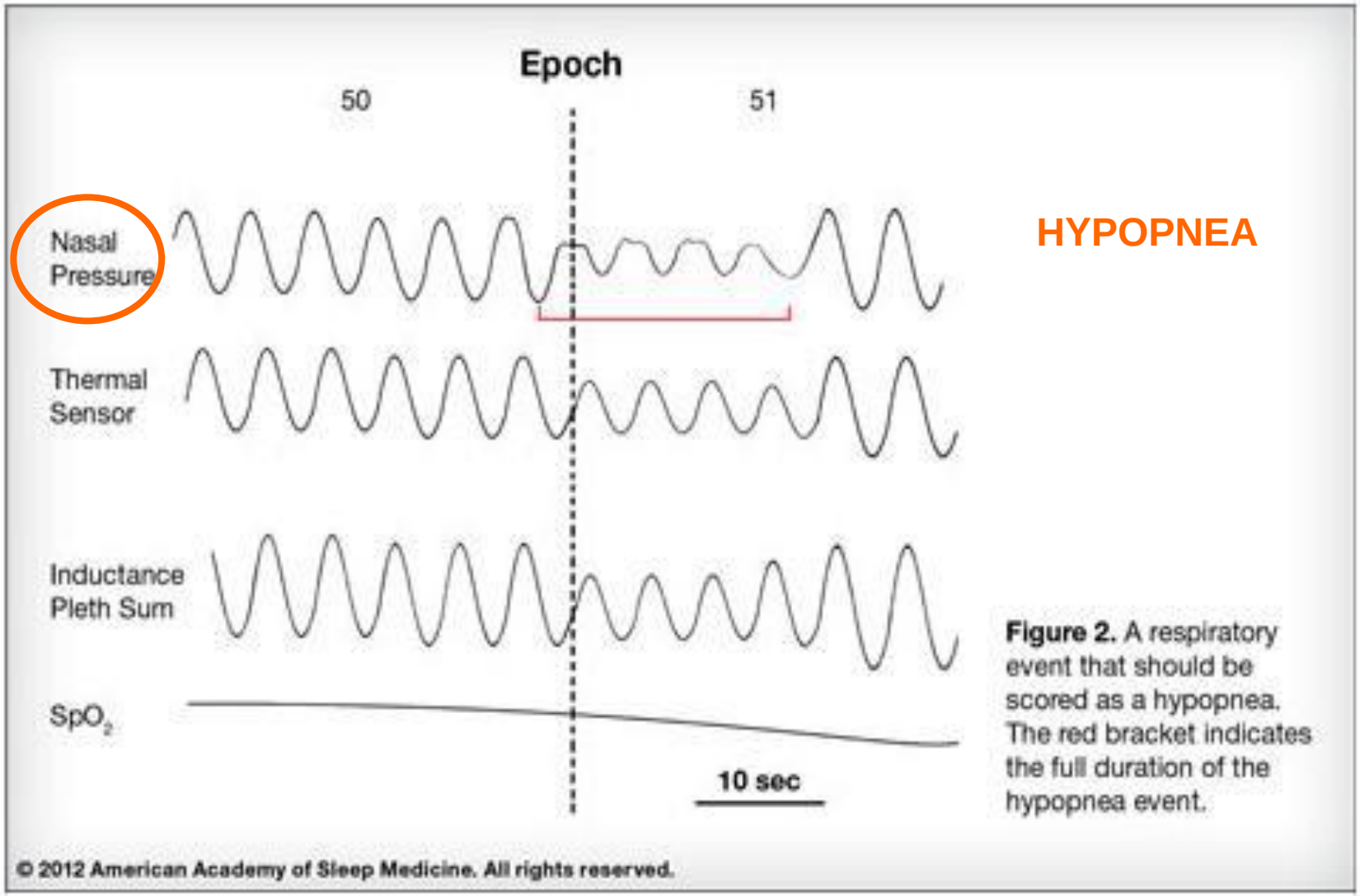


Figure 1. A respiratory event that should be scored as an apnea. The red bracket indicates the full duration of the apnea event.

© 2012 American Academy of Sleep Medicine. All rights reserved.

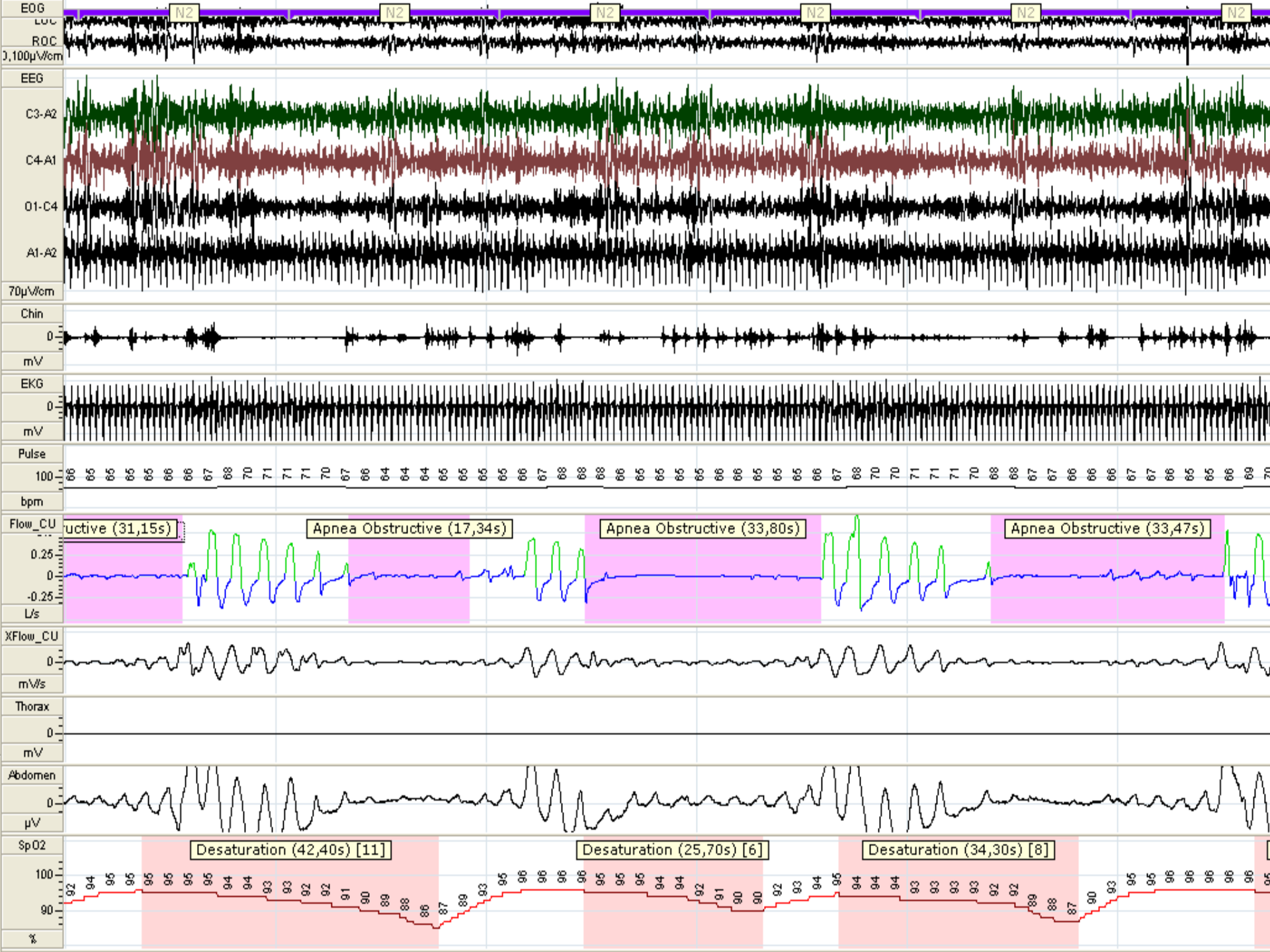


HYPOPNEA

Figure 2. A respiratory event that should be scored as a hypopnea. The red bracket indicates the full duration of the hypopnea event.

© 2012 American Academy of Sleep Medicine. All rights reserved.

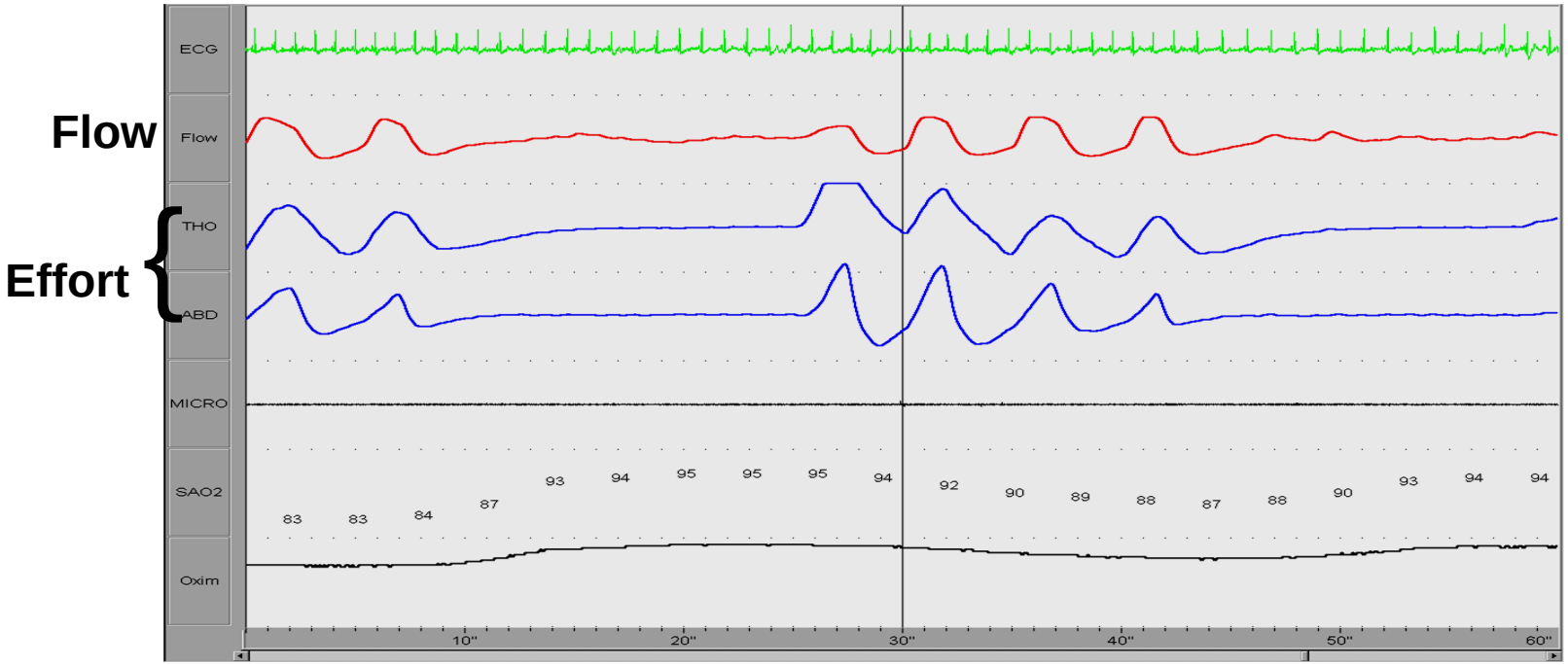
Berry RB *et al*, JCSM 2012


EOG
ROC
,100µV/cm
N2
N2
N2
N2
N2
N2
EEG
C3-A2
C4-A1
O1-C4
A1-A2
70µV/cm
Chin
0
mV
EKG
0
mV
Pulse
100
bpm
Flow_CU
uctive (31,15s)
Apnea Obstructive (17,34s)
Apnea Obstructive (33,80s)
Apnea Obstructive (33,47s)
0.25
0
-0.25
L/s
XFlow_CU
0
mV/s
Thorax
0
mV
Abdomen
0
µV
SpO2
Desaturation (42,40s) [11]
Desaturation (25,70s) [6]
Desaturation (34,30s) [8]
100
90
%

Κεντρική άπνοια

Score an apnea as **central:**

- ✓ If it meets apnea criteria
- ✓ and is associated with absent inspiratory effort throughout the entire period of absent airflow.



Berry RB *et al*, JCSM 2012

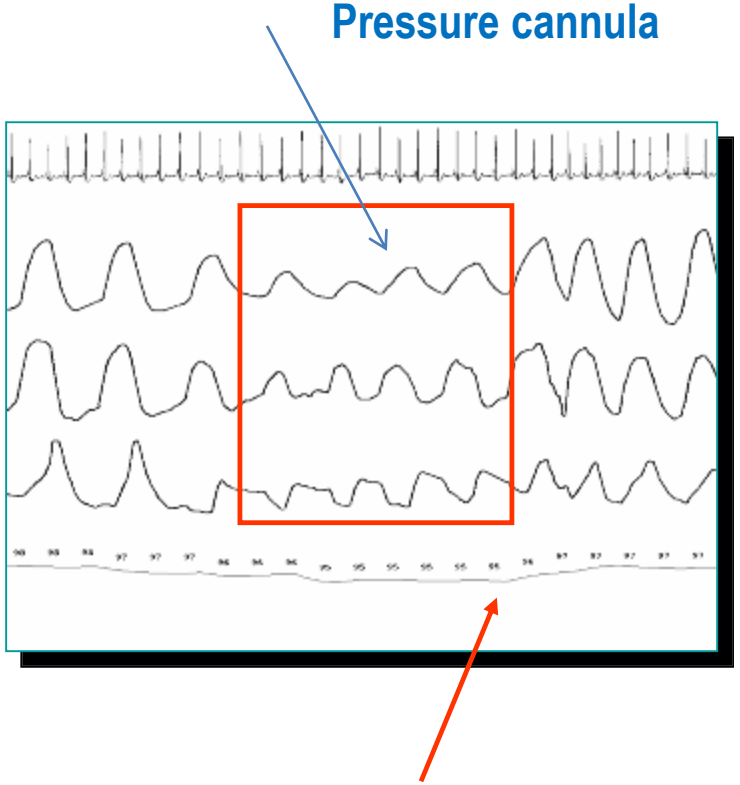
Hypopnea

Hypopnea Rule for Adults [Recommended] (Consensus)

Score a respiratory event as a hypopnea if all of the following are met:

1. The peak signal excursions drop by ≥ 30% of pre-event baseline using nasal pressure (diagnostic study), PAP device flow (titration study), or an alternative hypopnea sensor.
2. The duration of the ≥ 30% drop in signal excursions is ≥ 10 seconds.
3. There is ≥ 3% oxygen desaturation from pre-event baseline or the event is associated with an arousal.

Note: If necessary, the number of hypopneas using a definition requiring ≥ 30% drop in flow for ≥ 10 seconds that is associated with ≥ 4% desaturation may *additionally* be reported to qualify a patient for PAP reimbursement (e.g., Medicaid or Medicare patients).



AASM Update, 2012

Respiratory effort-related arousal (RERA) event

A sequence of breaths lasting at least 10 sec characterized

- by increasing respiratory effort OR

- by flattening of the inspiratory portion of the nasal pressure (diagnostic study) or PAP device flow (titration study) waveform leading to arousal of sleep,

- but which does not meet criteria for an apnea or hypopnea

AASM Update, 2012

Αναπνοή Cheyne-Stokes

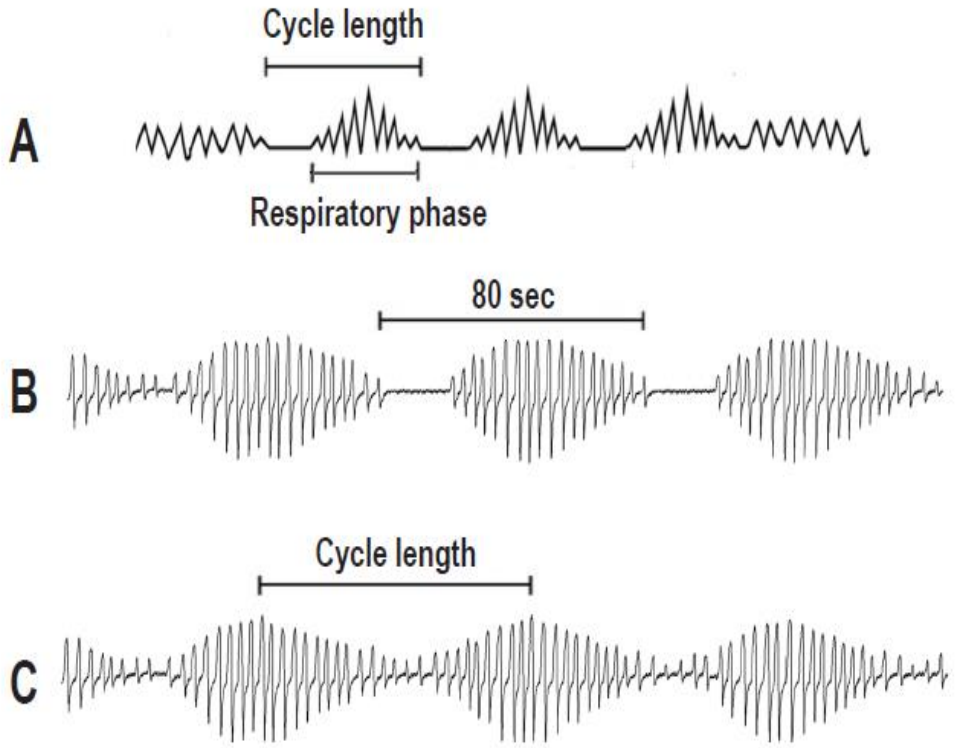
Cheyne-Stokes Breathing Rule for Adults [Recommended]

(Consensus)

Score a respiratory event as Cheyne-Stokes breathing if both of the following are met:

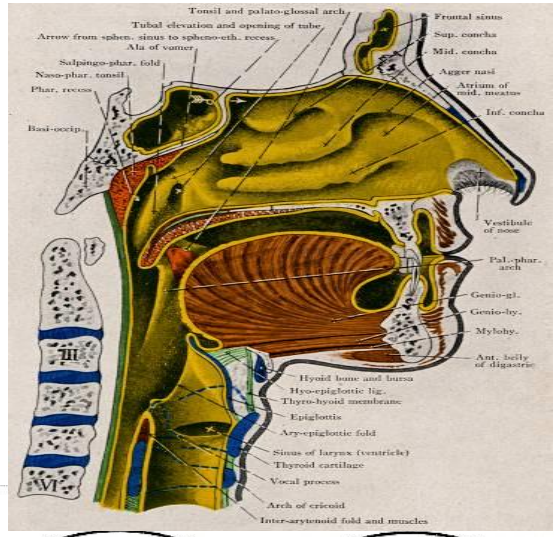
1. There are episodes of at least 3 consecutive central apneas and/or central hypopneas separated by a crescendo and decrescendo change in breathing amplitude with a cycle length of at least 40 seconds (typically 45 to 90 seconds).
2. There are 5 or more central apneas and/or central hypopneas per hour associated with the crescendo/decrescendo breathing pattern recorded over a minimum of 2 hours of monitoring.

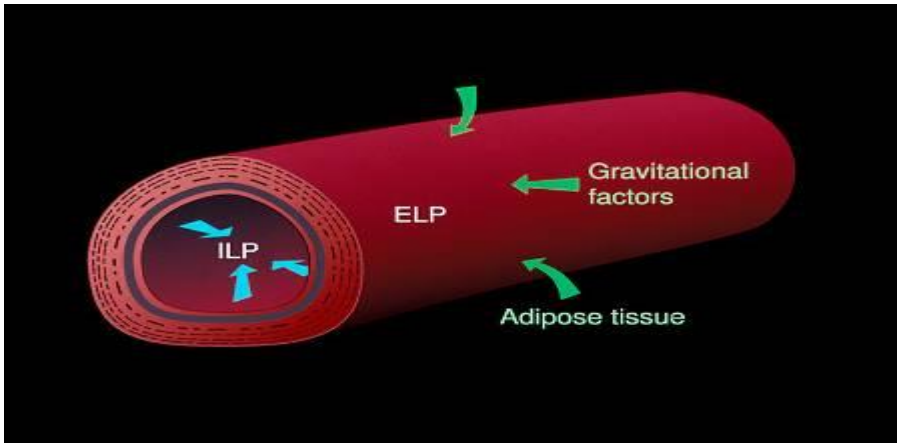
Note: The duration of CSB (absolute or as a percentage of total sleep time) or the number of CSB events should be presented in the study report.

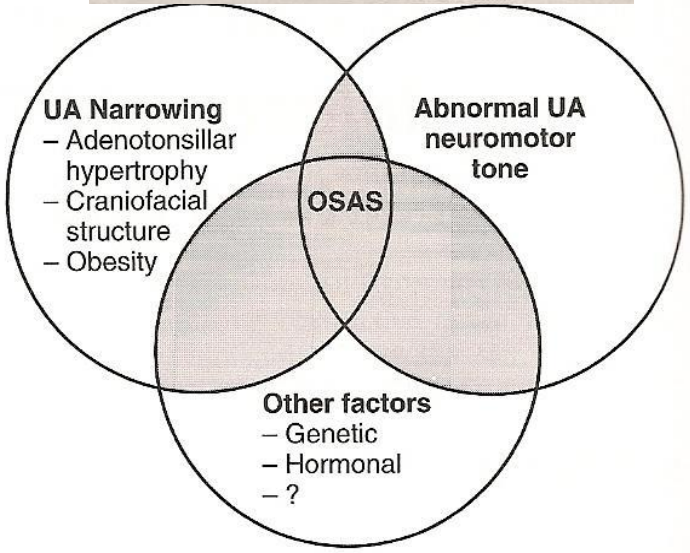


AASM Update, 2012

Ο «πολυπαραγοντικός» χαρακτήρας της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού



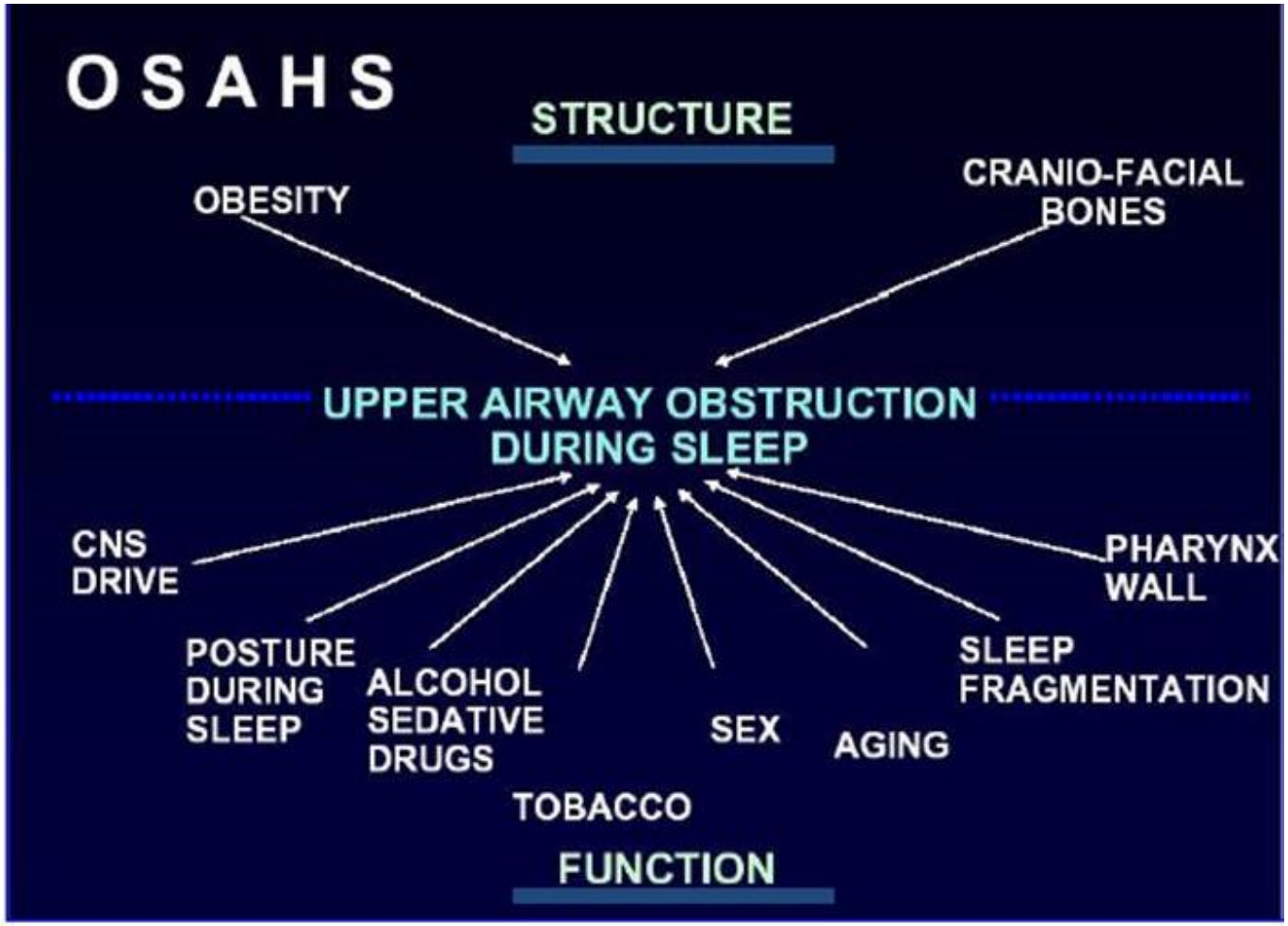




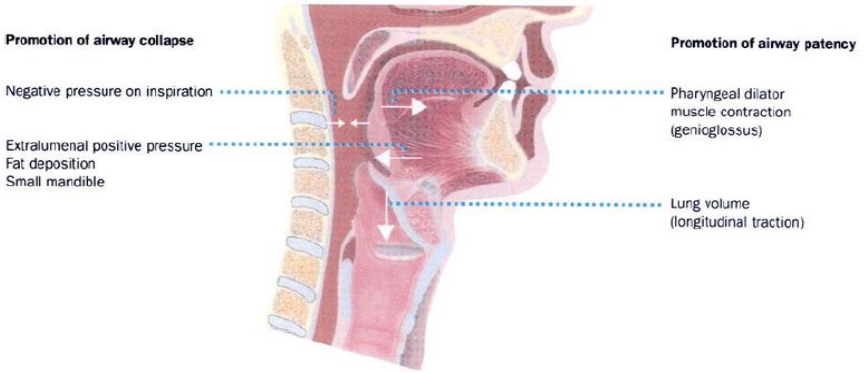
- → Ανατομικοί παράγοντες
- → Δραστηριότητα των διαστολέων φαρυγγικών μυών
- → Ενδογενής αστάθεια του συστήματος ελέγχου της αναπνοής (high loop gain)
- → Πνευμονικοί όγκοι
- → Γενετική προδιάθεση

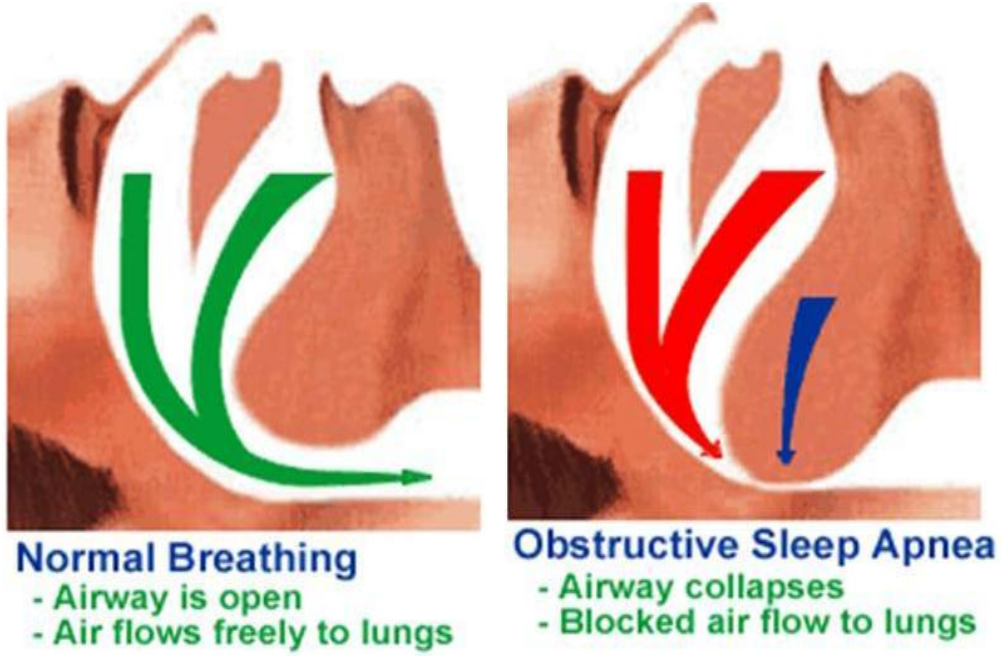
Marcus Cl. J Appl Physiol 1994;77:918-24

Ανατομικοί και λειτουργικοί παράγοντες κινδύνου



Παθοφυσιολογία αποφρακτικής άπνοιας

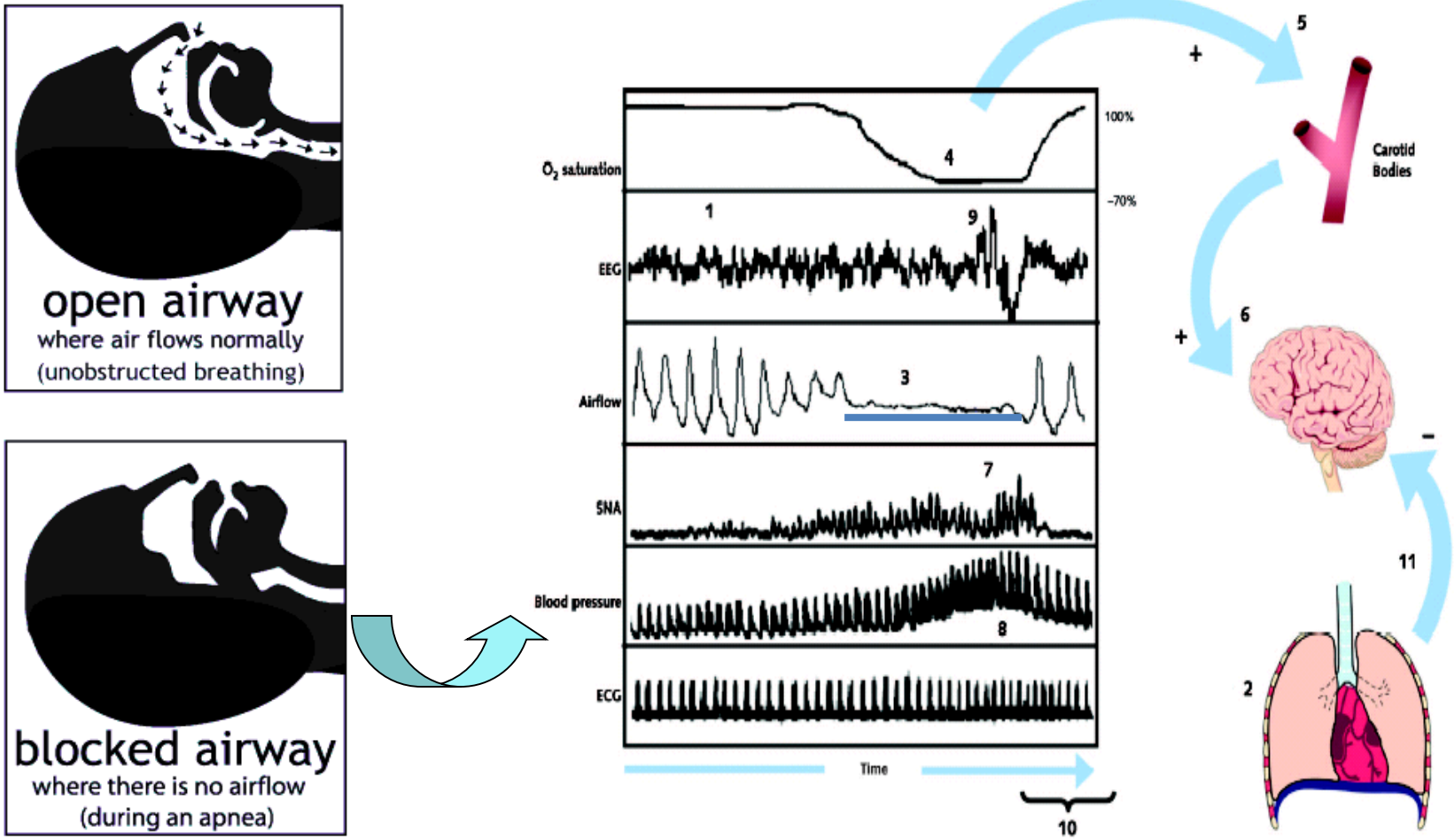




- Μυϊκή υποτονία λόγω ύπνου
- Άρση της διεγερτικής επίδρασης της εγρήγορσης στην αναπνοή
- Ύπτια θέση: Πτώση γλώσσας και μαλθακής υπερώας προς το οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα

Το επεισόδιο τελειώνει με μία αφύπνιση που επαναφέρει τον τόνο των φαρυγγικών μυών, λύνοντας την απόφραξη. Η αφύπνιση αυτή καταγράφεται στο ΗΕΓ, αλλά δε γίνεται συνειδητή από το άτομο

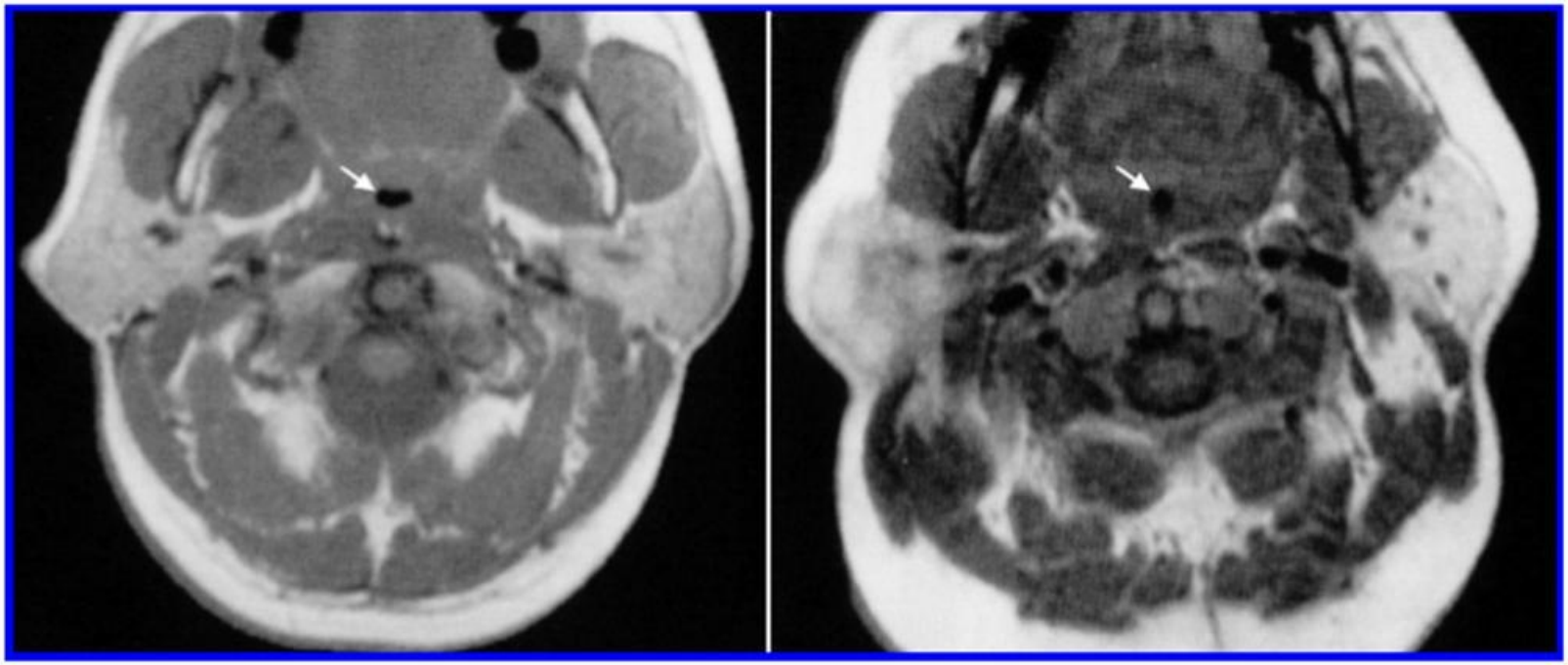
Παθοφυσιολογία αποφρακτικής άπνοιας



Pathogenesis OSA
↓ UA size: structural abnormalities: MRI findings

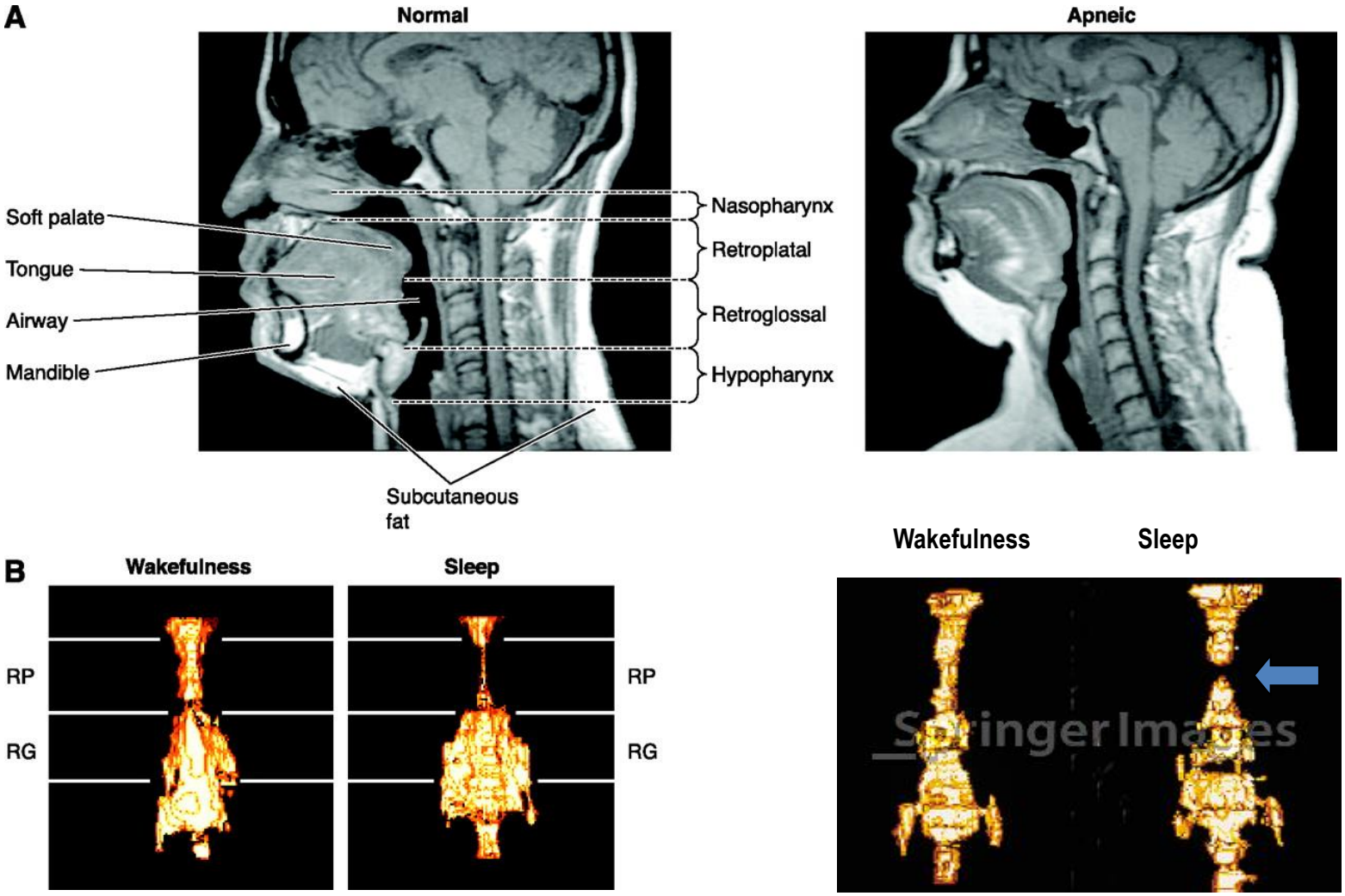
Normal MRI
(elliptic shape)

Patient MRI
(palatal area)
(circular shape, reduced lateral dimensions)



Schwab et al Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1673

Η δραστηριότητα των μυών που διαστέλλουν τους UA ελαττώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου



Dempsey J A et al. Physiol Rev 2010;90:47-112

Όταν συντρέχουν ανατομικοί λόγοι οι αεραγωγοί αποφράσσονται κατά τη διάρκεια του ύπνου

ICSD-2

II. Sleep Related Breathing Disorders

Central Sleep Apnea Syndromes

1. Primary Central Sleep Apnea 35
2. Central Sleep Apnea Due to Cheyne Stokes Breathing Pattern 38
3. Central Sleep Apnea Due to High-Altitude Periodic Breathing 42
4. Central Sleep Apnea Due to Medical Condition Not Cheyne Stokes 44
5. Central Sleep Apnea Due to Drug or Substance 45
6. Primary Sleep Apnea of Infancy (Formerly Primary Sleep Apnea of Newborn) 47

Obstructive Sleep Apnea Syndromes

7. Obstructive Sleep Apnea, Adult 51
8. Obstructive Sleep Apnea, Pediatric 56

Sleep Related Hypoventilation/Hypoxemic Syndromes

9. Sleep Related Nonobstructive Alveolar Hypoventilation, Idiopathic 60
10. Congenital Central Alveolar Hypoventilation Syndrome 63

Sleep Related Hypoventilation/Hypoxemia Due to Medical Condition

11. Sleep Related Hypoventilation/Hypoxemia Due to Pulmonary Parenchymal or Vascular Pathology 66
12. Sleep Related Hypoventilation/Hypoxemia Due to Lower Airways Obstruction 70
13. Sleep Related Hypoventilation/Hypoxemia Due to Neuromuscular & Chest Wall Disorders 74

Other Sleep Related Breathing Disorder

14. Sleep Apnea/Sleep Related Breathing Disorder, Unspecified 77

ICSD - 3

Sleep Related Breathing Disorders

Obstructive Sleep Apnea Disorders

Obstructive Sleep Apnea, Adult 53
Obstructive Sleep Apnea, Pediatric 63

Central Sleep Apnea Syndromes

Central Sleep Apnea with Cheyne-Stokes Breathing 69
Central Apnea Due to a Medical Disorder without Cheyne-Stokes Breathing 75
Central Sleep Apnea Due to High Altitude Periodic Breathing 79
Central Sleep Apnea Due to a Medication or Substance 85
Primary Central Sleep Apnea 89
Primary Central Sleep Apnea of Infancy 94
Primary Central Sleep Apnea of Prematurity 98
Treatment-Emergent Central Sleep Apnea 102

Sleep Related Hypoventilation Disorders

Obesity Hypoventilation Syndrome 108
Congenital Central Alveolar Hypoventilation Syndrome 113
Late-Onset Central Hypoventilation with Hypothalamic Dysfunction 118
Idiopathic Central Alveolar Hypoventilation 121
Sleep Related Hypoventilation Due to a Medication or Substance 124
Sleep Related Hypoventilation Due to a Medical Disorder 128

Sleep Related Hypoxemia Disorder

Sleep Related Hypoxemia 134

Isolated Symptoms and Normal Variants

Snoring 139
Catathrenia 141

Διαγνωστικά κριτήρια αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στους ενήλικες ICSD-3

Α. Παρουσία ≥1 από τα παρακάτω

- 1.Ο ασθενής παραπονείται για υπνηλία, μη αναζωογονητικό ύπνο, κόπωση ή αϋπνία
- 2.Ο ασθενής αφυπνίζεται, με αίσθημα πνιγμονής
- 3.Ο/Η σύντροφος αναφέρει ροχαλητό και/ή επεισόδια διακοπής της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου
- 4.Ο ασθενής πάσχει από αρτηριακή υπέρταση, γνωστικές διαταραχές, διαταραχές διάθεσης, στεφανιαία νόσο, Α.Ε.Ε., συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια κολπική μαρμαρυγή ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ

Β.Πολυυπνογραφία ή φορητή καταγραφή με

- ≥5 αποφρακτικά αναπνευστικά επεισόδια (αποφρακτικές και μεικτές άπνοιες, υπόπνοιες ή RERAs) ανά ώρα ύπνου

Γ. Πολυυπνογραφία ή φορητή καταγραφή με

≥15 αποφρακτικά αναπνευστικά επεισόδια (αποφρακτικές και μεικτές άπνοιες, υπόπνοιες ή RERAs) ανά ώρα ύπνου

Α+Β ή Γ

DIAGNOSTIC CRITERIA OF **CSA-CSB**

(A or B) + C + D satisfy the criteria

A. Presence of one of the following:

1. Sleepiness
2. Difficulty initiating or maintaining sleep, frequent awakenings or nonrestorative sleep
3. Awakening short of breath
4. Snoring
5. Witnessed apneas

B. Presence of atrial fibrilation/flutter, congestive heart failure or a neurological disorder.

C. PSG shows all of the following:

1. Five or more central apneas and/or central hypopneas per hour of sleep.
2. Total number of central apneas and/or hypopneas is > 50% of the total number of apneas and hypopneas.
3. The pattern of ventilation meet criteria for Cheyne-Stokes breathing.

D. The disorder is not better explained by another current sleep disorder, medication use (e.g. opioids) or substance use disorder.

DIAGNOSTIC CRITERIA OF **CSA DUE TO MEDICAL DISORDER WITHOUT CSB**

Criteria A – C must be met

A. Presence of one or more of the following:

1. Sleepiness
2. Difficulty initiating or maintaining sleep, frequent awakenings or nonrestorative sleep
3. Awakening short of breath
4. Snoring
5. Witnessed apneas

B. PSG shows all of the following:

1. Five or more central apneas and/or central hypopneas per hour of sleep.
2. Total number of central apneas and/or hypopneas is > 50% of the total number of apneas and hypopneas.
3. Absence of Cheyne-Stokes breathing.

D. The disorder occurs as a consequence of a medical or neurological disorder but is not due to medication use or substance use.

SLEEP RELATED HYPOVENTILATION

- Insufficient sleep related ventilation resulting abnormally elevated partial pressure of CO_2 during sleep.
- During sleep: the arterial PCO_2 is greater than 55 mmHg for at least 10 minutes or an increase > 10 mmHg above the awake value to a value of 50 mm Hg or greater for at least 10 minutes is required
- During awake: the arterial partial pressure of CO_2 greater than 45 mm Hg.
- In OHS daytime hypoventilation is present, in other hypoventilation disorders may not.
- If hypoventilation is present during wakefulness, it worsens during sleep.

Συμπτώματα ΣΑΥ

Ημερήσια

- Υπνηλία
- Κόπωση
- Αίσθηση μη αναζωογονητικού ύπνου
- Διαταραχές μνήμης/συγκέντρωσης
- Πρωινή κεφαλαλγία
- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Συναισθηματικές διαταραχές

Κατά τη διάρκεια του ύπνου

- Ροχαλητό
- Άπνοιες
- Αίσθημα πνιγμονής
- Ανήσυχος ύπνος-αφυπνίσεις
- Νυκτουρία
- ΓΟΠ
- Ξηροστομία

ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Εκτίμηση ημερήσιας υπνηλίας

- Ιστορικό (εξεταζόμενος + συγγενείς)
- Κλινική εξέταση
- Ημερολόγιο ύπνου
- Κλίμακες εκτίμησης υπνηλίας (υποκειμενική μέτρηση)
  - Epworth Sleepiness Scale (ESS)
  - Stanford Sleepiness Scale (SSS)
  - Karolinska Sleepiness Scale (KSS)
  - Visual Analogue Scale
- Αντικειμενική μέτρηση

- Πολλαπλή δοκιμασία λανθάνοντα χρόνου έλευσης ύπνου (Multiple Sleep Latency Test – MSLT)
- Δοκιμασία διατήρησης της εγρήγορσης (Maintenance of Wakefulness Test – MWT)
- Δοκιμασία OSLER (Oxford SLEepiness Resistance)
- Δοκιμασίες ψυχοκινητικής εγρήγορσης (Psychomotor Vigilance Task – PVI)
- Μέτρηση κόρης οφθαλμού + ακτιγραφία

Πολυυπνογραφία

Κλίμακα Υπνηλίας Epworth

- Βαθμολογεί σε μία κλίμακα από 0 έως 3 την πιθανότητα να αποκοιμηθεί ο εξεταζόμενος σε 8 καταστάσεις καθημερινότητας

- Μέγιστη δυνατή τιμή το 24 και ελάχιστη το 0

Johns MW Sleep 1991;14:540-545

- Για τον ελληνικό πληθυσμό παθολογικές θεωρούνται οι τιμές πάνω από 10

Tsara V et al Sleep Breath 2004;8:91-95

Τι πιθανότητα υπάρχει, όταν δεν αισθάνεστε κουρασμένος (η) να σας πάρει για λίγο ο ύπνος ή να κοιμηθείτε τελείως σε μια από τις παρακάτω περιπτώσεις;
Οι ερωτήσεις αναφέρονται στον συνηθισμένο τρόπο ζωής σας πρόσφατα. Μολονότι και αν δεν έχετε κάνει κάτι από τα παρακάτω πρόσφατα, προσπαθήστε να βρείτε πως θα σας επηρέαζαν.
Χρησιμοποιείστε την παρακάτω κλίμακα διαλέγοντας τον αριθμό που ανταποκρίνεται σε σας σε κάθε περίπτωση

0 = καμία πιθανότητα να αποκοιμηθώ
1 = ελάχιστη πιθανότητα να αποκοιμηθώ
2 = μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθώ
3 = μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθώ

2. Βλέποντας τηλεόραση.

3. Καθισμένος (η) και αδρανής σε δημόσιο χώρο (π.χ. θέατρο, συγκέντρωση).

4. Επιβάτης σε αυτοκίνητο για μια ώρα χωρίς στάση.

5. Ξαπλωμένος (η) το απόγευμα για ξεκούραση όταν οι περιστάσεις το επιτρέπουν.

6. Καθισμένος (η) και συνομιλώντας με κάποιον.

7. Καθισμένος (η) σε ήσυχο περιβάλλον μετά το μεσημεριανό χωρίς να έχετε καταναλώσει αλκοόλ.

8. Στο αυτοκίνητο ενώ είστε σταματημένος (η) για λέγα λεπτά λόγω κίνησης

ΣΥΝΟΛΟ

Γυναίκες

- **Αναφέρουν λιγότερο συχνά ροχαλητό, μαρτυρία απνοιών, ημερήσια υπνηλία**

- **Παραπονιούνται συχνότερα για κακή ποιότητα ύπνου περιγράφοντας γενικά συμπτώματα**

- **Τα συμπτώματα συχνά αποδίδονται σε συνυπάρχοντα νοσήματα, καθυστερώντας τη διάγνωση ΣΑΥΥ**

Lin et al, 2008
Gold et al, 2004

- **Λιγότερο πιθανό να δηλώσουν ESS>10**

Baldwin et al, 2004

Κύηση

Τα τυπικά συμπτώματα ΣΑΥ δεν είναι ειδικά

Ροχαλητό συχνά αναφέρεται, ειδικά στο 3ο τρίμηνο της κύησης

Συχνή η ημερήσια υπνηλία, που μπορεί να αποδίδεται σε πολλά αίτια

ΟΧΙ guidelines για to screening των εγκύων
Αν και..
>10% των εγκύων ,σε κίνδυνο για ΣΑΥ

Η παρουσία ΣΑΥ διπλασιάζει τον κίνδυνο για διαβήτη κύησης και τετραπλασιάζει τον κίνδυνο για υπέρταση-προεκλαμψία

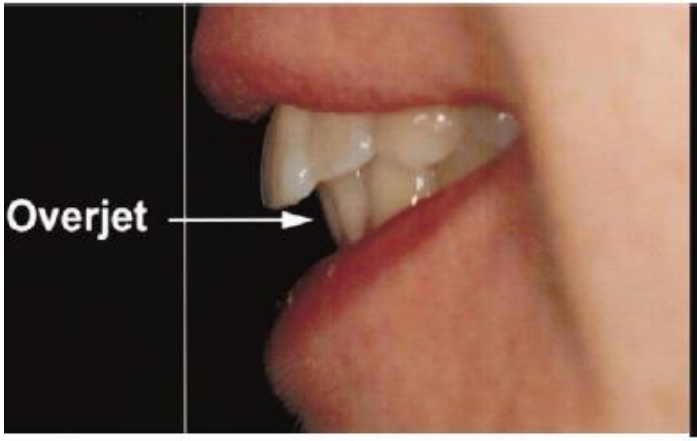
Ηλικιωμένοι

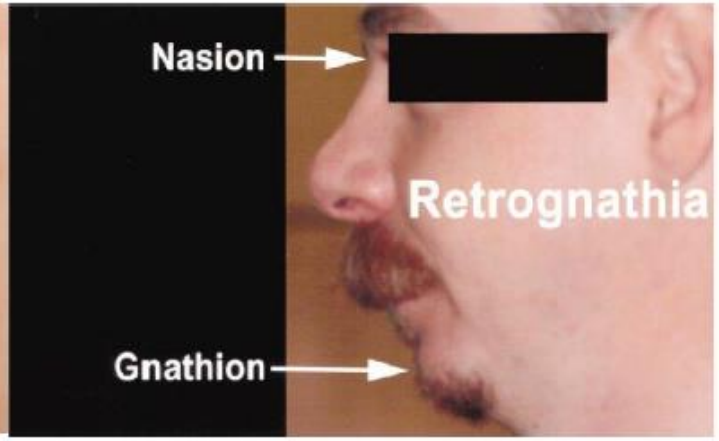
- Ετερογενής πληθυσμός
- Η κλινική εικόνα ΣΑΥ εξαρτάται από τη γενική κατάσταση υγείας
- Κάποιοι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν την τυπική κλινική εικόνα
- Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας είναι χαμηλότερος στους ηλικιωμένους με ΣΑΥ
- Συχνές οι γνωστικές διαταραχές (συσχέτιση ΣΑΥ με άνοια)
- Νυκτουρία
- Συσχέτιση ΣΑΥ με γλαύκωμα και μη αρτηριδιακή ισχαιμική οπτική νευροπάθεια

Προδιαθεσικοί παράγοντες

- φύλο
- ηλικία
- παχυσαρκία
- κάπνισμα
- αλκοόλ/ηρεμιστικά
- ανατομικοί παράγοντες
- γενετικοί παράγοντες

Clinical examination

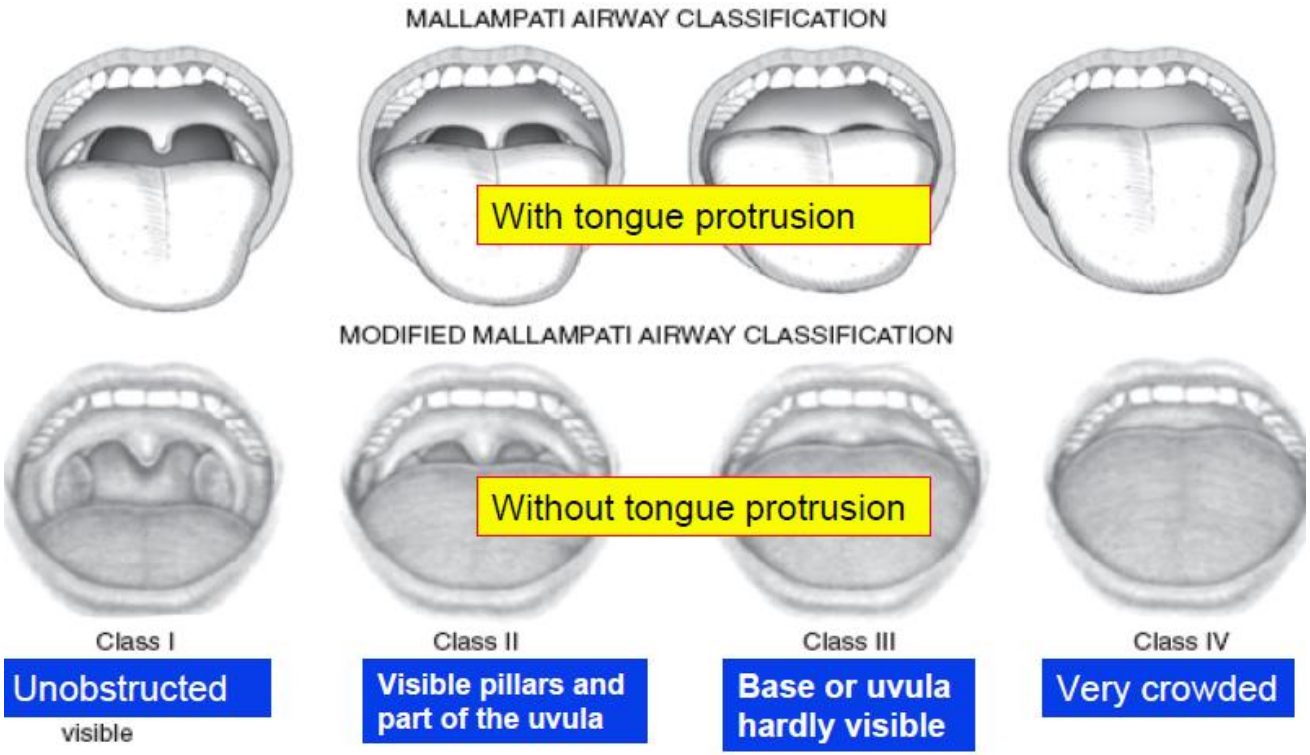




Κλίμακα Mallampati

Mallampati scale

Mallampati 3-4 + OSAS = Difficult intubation



SCREENING

- When you screen patients for sleep disordered breathing, you have to look for:
  - ⟶ predisposing factors
  - ⟶ symptoms and signs
  - ⟶ consequential disorders
  - ⟶ patients particularly at risk due to occupation

PREDISPOSING FACTORS FOR OSA

Apnea-promoting morphologic alterations

Obesity (60%)
Rostral fluid retention
Short neck/mandible
Retrognathia, micrognathia
Macroglossia
Large uvula
Tonsil hypertrophy
Endonasal abnormalities

Apnea-promoting functional alterations

Localised (pharyngeal) or diffuse neuropathy/myopathy
Upper airway inflammation
Alcohol dependence
Smoking
Sedatohypnotics
Ventilatory control instability
Restrictive ventilation disorder

PREDISPOSING FACTORS FOR CSA/CSB

- **CSA**
  - post-stroke state
  - motoneuron disorders
  - multiple system atrophy
  - chronic opioid medication

- **CSA-CSB**
  - severe heart failure (NYHA III-IV: ~ 50 %)
  - older age (>60 years)
  - male sex
  - hypocapnia
  - atrial fibrillation

PREDISPOSING FACTORS AND SYMPTOMS OF HYPOVENTILATION SYNDROMES

Predisposing factors

Respiratory pump failure
- e.g. neuromuscular disorders

Worsening of mechanics
- e.g. chest wall deformity, obesity

V/Q mismatch
- e.g. COPD

Symptoms and signs

Impaired sleep quality

Somnolence

Impaired daytime activity

Daytime hypercapnia, hypoxia

Cor pulmonale

SYMPTOMS THAT SHOULD BE EVALUATED (AASM)

- Witnessed apneas
- Snoring
- Gasping/choking at night
- Excessive sleepiness
- Nonrefreshing sleep
- High total sleep amount
- Nocturia
- Sleep fragmentation
- Morning headaches
- Decreased concentration
- Memory loss
- Decreased libido
- Irritability

Epstein et al. JCSM 2009

QUESTIONNAIRES

Table 4 Items used in different OSA questionnaires

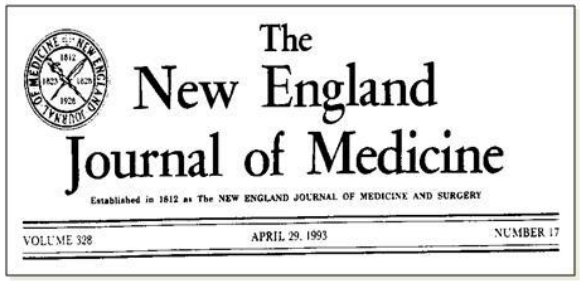
Questionnaire	Age	BMI	Male	↑BP	Neck size	Snoring	loud snoring	Apnea during sleep	Somnolence/ tiredness during day	Anatomical problems in airways	Others
Berlin				✔		✔	✔	✔	✔		
STOP				✔			✔	✔	✔		
STOP-Bang	✔	✔	✔	✔	✔		✔	✔	✔		
ASA checklist		✔			✔		✔	✔	✔	✔	
Wisconsin						✔	✔	✔			
SA-SDQ	✔	✔					✔	✔			Sweating during sleep, History of smoking
Haraldsson's						✔		✔	✔	✔	
Apnea Score							✔	✔			History of adenoidectomy

OSA = obstructive sleep apnea; BMI = body mass index; ASA = American Society of Anesthesiologists; STOP = snoring, tiredness, observed apnea, and high blood pressure; STOP-Bang = STOP questionnaire including BMI, age, neck circumference, gender; SA-SDQ = Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire; ↑BP = hypertension

Abrishami et al. J Can Anesth 2010

Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο

Απρίλιος 1993…



SLEEP APNEA – A major public health problem

- "Among specific sleep disorders, the most serious in terms of morbidity and mortality is obstructive sleep apnea."
- "… it is time for the nation to wake up to the staggering impact of sleep disturbances on the health and welfare of our society, an impact that rivals that of smoking."

Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults
Peppard et al Am. J. Epidemiol. (2013)

AHI≥15
10% σε άνδρες 30–49 ετών
17% σε άνδρες 50–70 ετών
3% σε γυναίκες 30–49 ετών
9% σε γυναίκες 50–70 ετών

ΜΕΓΑΛΗ ΑΥΞΗΣΗ ΤΙΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΕΣ 2 ΔΕΚΑΕΤΙΕΣ

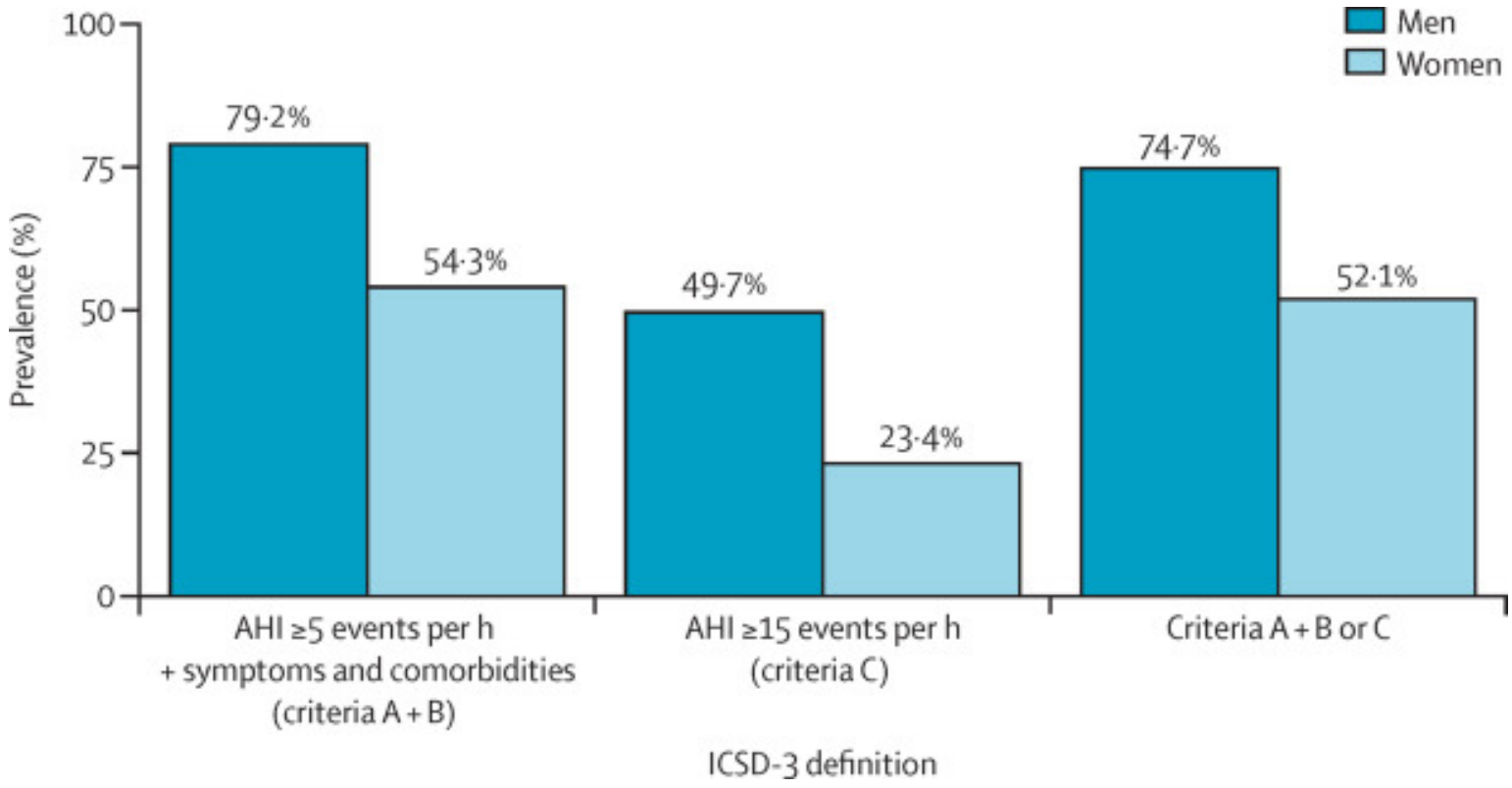
(σχετική αύξηση 14% έως 55% ανάλογα με την εξεταζόμενη υποομάδα)

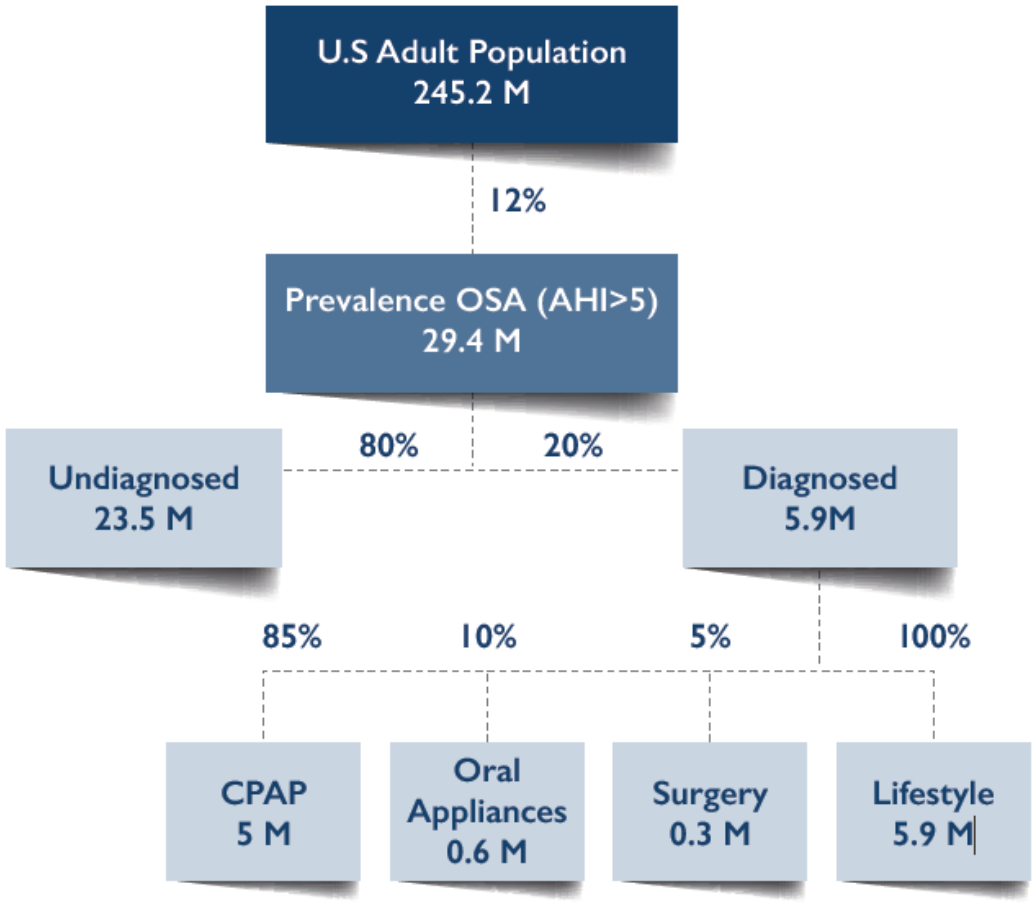
ΣΑΥΥ: ΣΥΧΝΗ ΝΟΣΟΣ ΠΟΥ ΥΠΟΔΙΑΓΙΓΝΩΣΚΕΤΑΙ

Prevalence of sleep apnoea syndrome in the middle to old age general population

Heinzer R. Lancet RM 2016

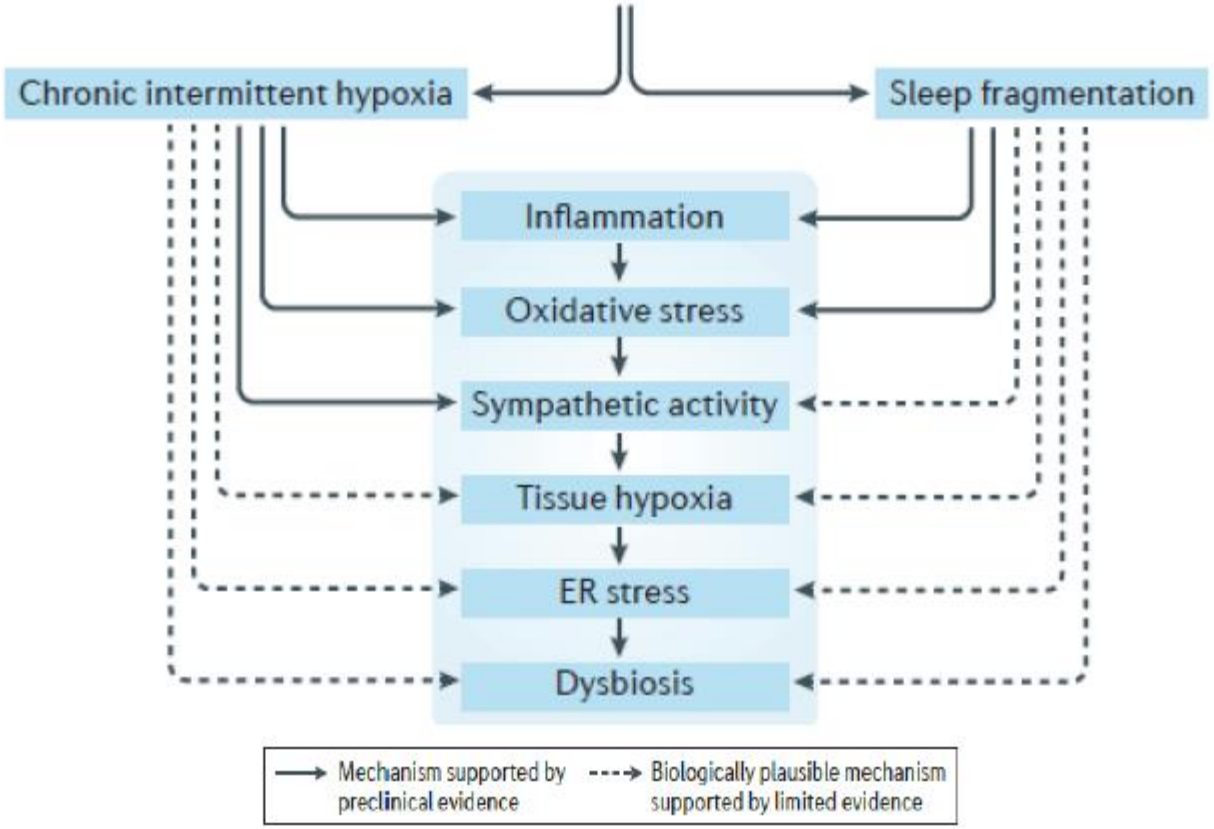
Data from the HypnoLaus cohort (total 2121 participants) having home PSG





Peppard "Increased Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Adults."
American Journal of Epidemiology (2013)

Συνέπειες κατακερματισμού του ύπνου και διαλείπουσας υποξίας

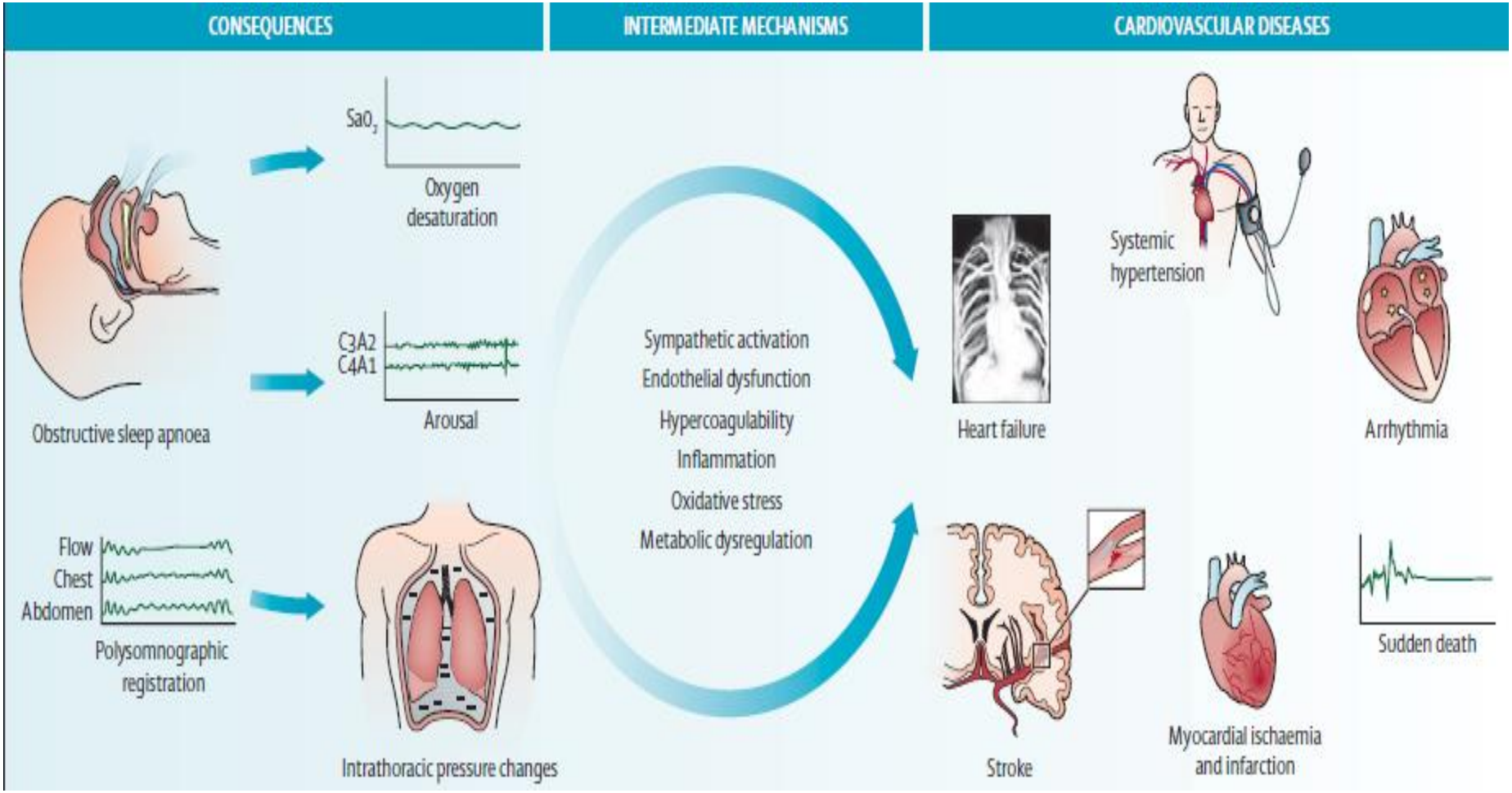


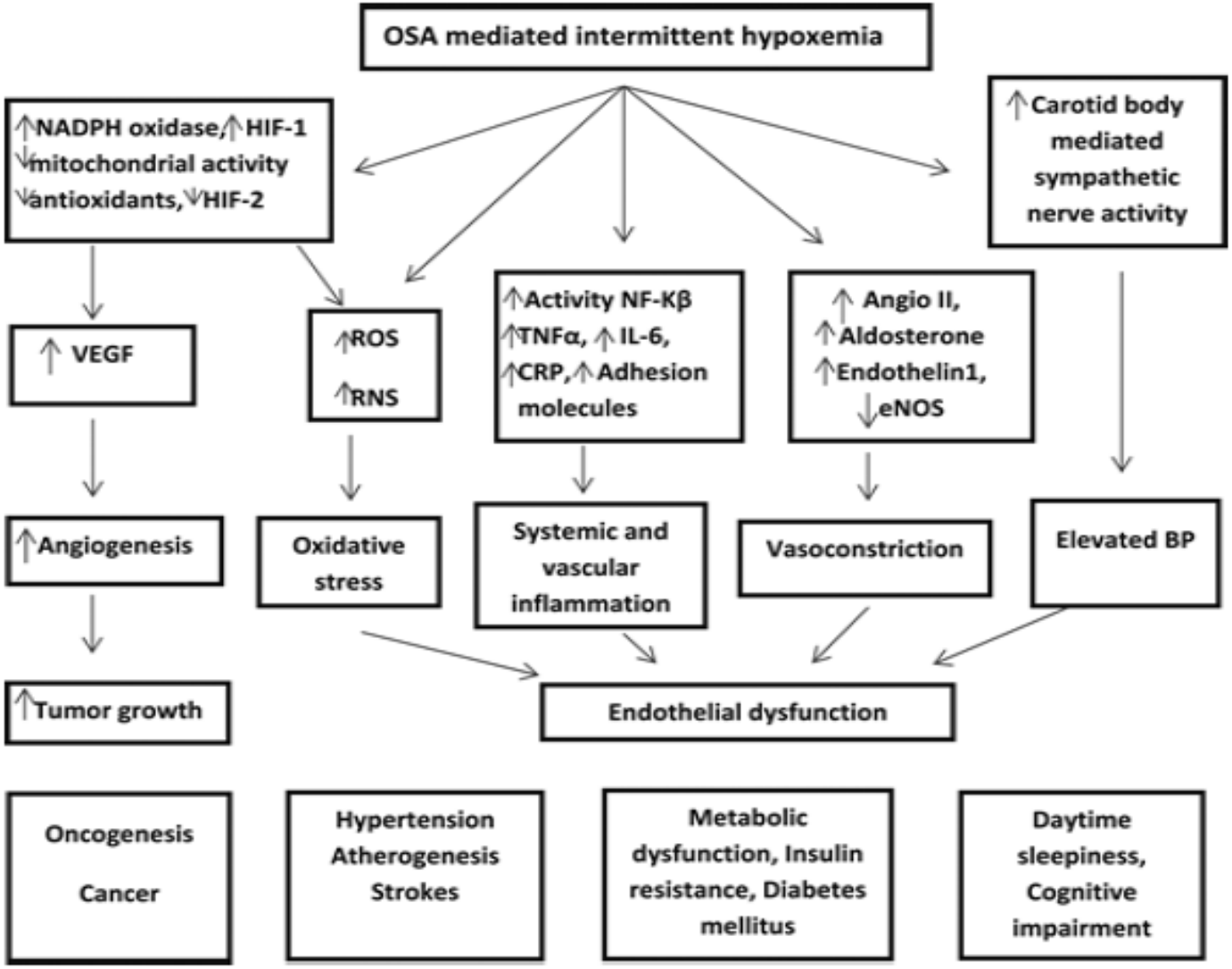
Gileles-Hillel et al. Nature Rev 2016

Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease

Manuel Sánchez-de-la-Torre, Francisco Campos-Rodriguez, Ferran Barbé

www.thelancet.com/respiratory **Published online November 6, 2012** **http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70051-6**





Dewan et al. Chest. 2015

Επιπλοκές ΣΑΥ

- **ΤΡΟΧΑΙΑ/ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΑ ΑΤΥΧΗΜΑΤΑ**
- **ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΑΠΟΔΟΣΗ ΣΤΗΝ ΕΡΓΑΣΙΑ**
- **ΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**
- **ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

- αρτηριακή υπέρταση
- αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
- στεφανιαία νόσος
- καρδιακή ανεπάρκεια
- πνευμονική υπέρταση
- αιφνίδιος θάνατος

- **ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ**

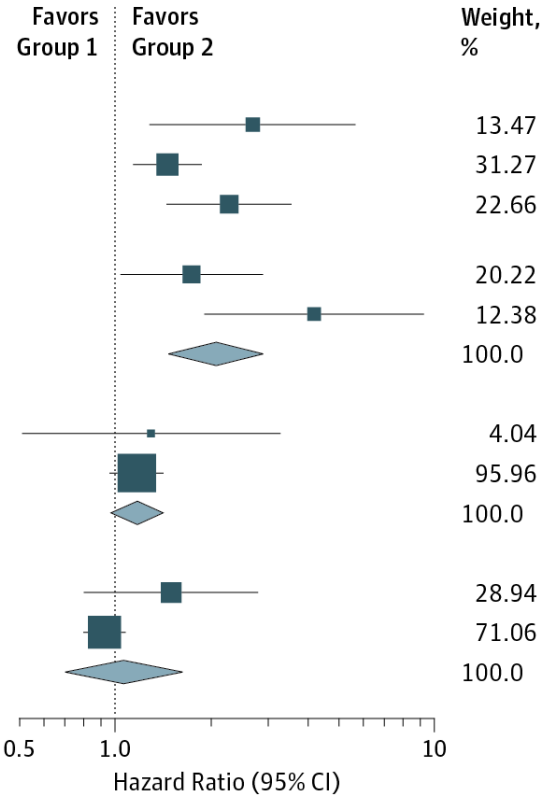
- ινσουλινοαντίσταση - ΣΔ
- δυσλιπιδαιμία
- μεταβολικό σύνδρομο

Screening for OSA in Adults. Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force

Jonas DE. JAMA 2017

Association Between Apnea-Hypopnea Index and All-Cause Mortality, by OSA Severity

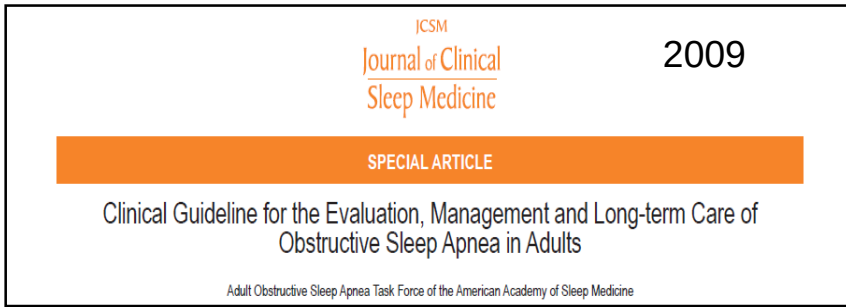
Source	No. of Deaths/ Total No. (%) Group 1	No. of Deaths/ Total No. (%) Group 2	Follow-up, y	Apnea-Hypopnea Index Comparison, Group 1 vs Group 2	Hazard Ratio (95% CI)	Weight, %
Severe OSA						
Young et al,[150] 2008	12/63 (19.0)	46/1157 (4.0)	13.8	≥30 vs <5	2.70 (1.29-5.65)	13.47
Punjabi et al,[151] 2009	86/341 (25.2)	477/3429 (13.9)	8.2	≥30 vs <5	1.46 (1.14-1.86)	31.27
Gooneratne et al,[147] 2011	35/42 (83.3)	59/119 (49.6)	13.8	≥20 and EDS vs <20 and no EDS	2.28 (1.46-3.57)	22.66
Ensrud et al,[144] 2012	25/209 (12.0)	155/2296 (6.8)	3.4	≥30 vs <30	1.74 (1.04-2.90)	20.22
Marshall et al,[153] 2014	10/18 (55.6)	54/294 (18.4)	20	≥15 vs <5	4.20 (1.91-9.24)	12.38
Subtotal (I^2 = 57.8%, P = .05)					2.07 (1.48-2.91)	100.0
Moderate OSA						
Young et al,[150] 2008	6/82 (7.3)	46/1157 (4.0)	13.8	15 to <30 vs <5	1.30 (0.51-3.29)	4.04
Punjabi et al,[151] 2009	165/727 (22.7)	477/3429 (13.9)	8.2	15 to <30 vs <5	1.17 (0.97-1.42)	95.96
Subtotal (I^2 = 0.0%, P = .83)					1.17 (0.97-1.42)	100.0
Mild OSA						
Young et al,[150] 2008	16/220 (7.3)	46/1157 (4.0)	13.8	5 to <15 vs <5	1.50 (0.80-2.81)	28.94
Punjabi et al,[151] 2009	319/1797 (17.8)	477/3429 (13.9)	8.2	5 to <15 vs <5	0.93 (0.80-1.08)	71.06
Subtotal (I^2 = 52.7%, P = .15)					1.07 (0.70-1.63)	100.0



HIGH RISK PATIENTS (AASM)

- Obesity (BMI>35)
- Congestive heart failure
- Atrial fibrillation
- Treatment refractory hypertension
- Type II diabetes mellitus
- Nocturnal arrhythmias
- Stroke
- Pulmonary hypertension
- High-risk driving populations
- Preoperative for bariatric surgery

LJ Epstein, D Kristo, PJ Strollo et al



POLYSOMNOGRAPHY

- Electroencephalogram
- Electromyogram (chin + legs)
- Electrooculogram
- Electrocardiogram
- Oxygen saturation
- Transcutaneous / end-tidal CO2
- Nasal airflow / thermistor
- Respiratory effort (thoracic/abdominal movements)
- Infrared camera
- Microphone (snoring detection)
- Body position
- *Trained sleep technician*

ΟΡΙΣΜΟΙ

Δείκτης Απνοιών-Υποπνοιών
(Apnea Hypopnea Index-AHI)

AHI: Άπνοιες + υπόπνοιες /ώρες ύπνου

Δείκτης Αναπνευστικής Δυσχέρειας
(Respiratory Distress Index-RDI)

RDI: Άπνοιες + υπόπνοιες + RERAs /ώρες ύπνου

Βαρύτητα του ΣΑΥ

- **Ήπιο ΣΑΥ: ΑΗΙ 5-15/ώρα**
- **Μέτριο ΣΑΥ: 15-30/ώρα**
- **Σοβαρό ΣΑΥ: >30/ώρα**

SLEEP STUDIES

- **Type I**

  Monitoring devices perform in-laboratory, technician-attended, overnight polysomnography (PSG)

- **Type II**

  Monitoring devices can perform full PSG outside of the laboratory. The major difference from type 1 devices is that a technologist is not present. These devices are called comprehensive portable devices.

- **Type III**

  Monitoring devices (Portable monitors –PM) do not record the signals needed to determine sleep stages or sleep disruption. Typically channels include:

  - Four physiologic variables are measured including:
    - Two respiratory variables (eg, respiratory movement and airflow)
    - Cardiac variable (eg, heart rate or an electrocardiogram)
    - Arterial oxygen saturation

- **Type IV**

  These devices are called continuous single or dual bioparameter devices. Monitoring devices record one or two variables and can be used without a technician. Typically channels include:

  - Arterial oxygen saturation
  - Airflow

Epstein et al. JCSM 2009

EEG, EOG, EMG,
Respiration, movement

OSA ?

When
Poly(somno)graphy

Respiration,
movement

Guidelines

Polysomnography:
- Non SDB suspicion.
- SDB+comorbidity.

ASDA
1994
1997
2003-2004
2007

Polygraphy:
focus on breathing pattern: clear SDB suspicion

PG vs PSG

- PG can underestimate the AHI

- Total recording time (PG) is always greater than total sleep time (denominator of the AHI)
- Arousals cannot be detected on PG (less hypopnea can be scored)

- PG can overestimate the AHI

- Respiratory events can be scored during wake time PG recordings (no EEG)

Θεραπεία
Αρχική προσέγγιση

- Weight reduction
- Is positional therapy indicated
- Avoid alcohol
- Stop smoking
- Avoid use of sedative drugs
- Treat nasal obstruction

In each patient

Συνοψίζοντας: Θεραπεία του ΣΑΥ

Ήπιο ΣΑΥ (με συμπτώματα)
Ενδοστοματικές συσκευές
PAP (positive airway pressure)
Χειρουργική θεραπεία
Γενικά μέτρα

AHI	Βαρύτητα ΣΑΥ
5-15	Ήπιο
15-30	Μέτριο
>30	Σοβαρό

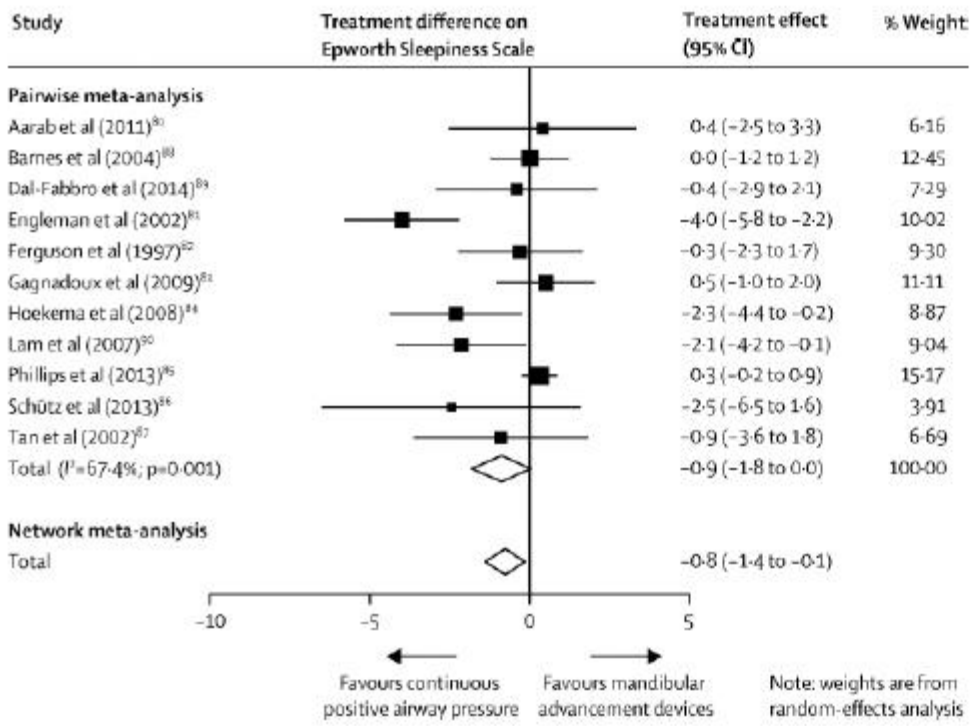
Μέτριο ΣΑΥ
PAP
Ενδοστοματικές συσκευές
Χειρουργική θεραπεία
Γενικά μέτρα

Σοβαρό ΣΑΥ
PAP
Χειρουργική θεραπεία
Ενδοστοματικές συσκευές (?)
Γενικά μέτρα

Ήπιο ΣΑΥ χωρίς συμπτώματα και χωρίς συνυπάρχον νόσημα
Τακτική παρακολούθηση ασθενούς, γενικά μέτρα, επιλογή κατάλληλης στιγμής για θεραπεία

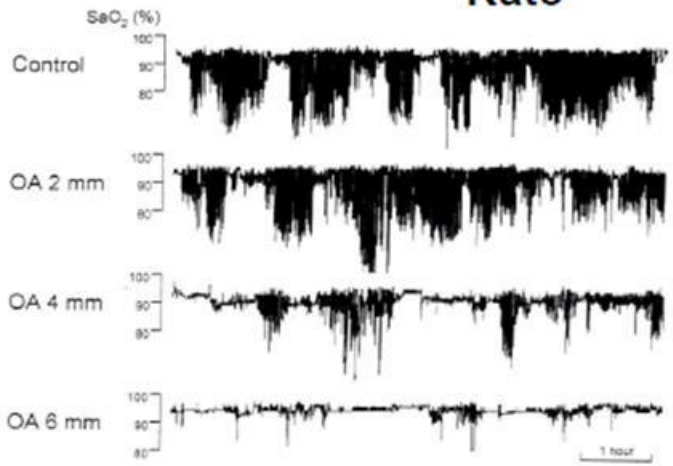
Mandibular advancement therapy

Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis
DJ Bratton et al, Lancet Respir Med 2015



MRA

Kato

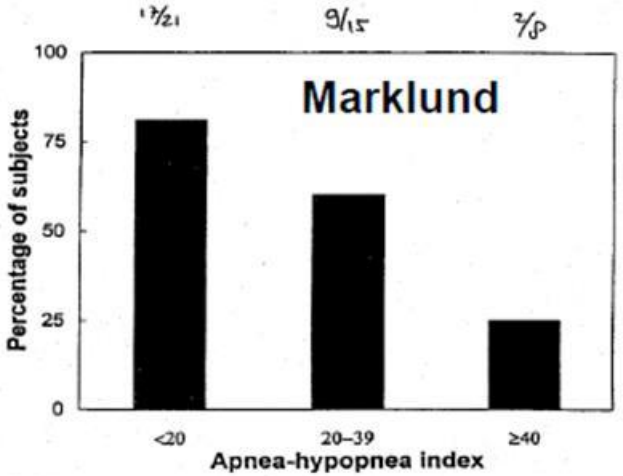


Success ↑

- Degree of protrusion
- AHI

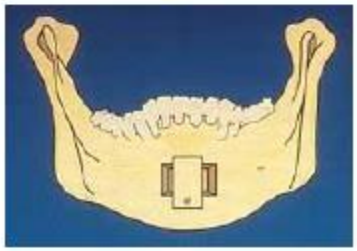
Success ↓

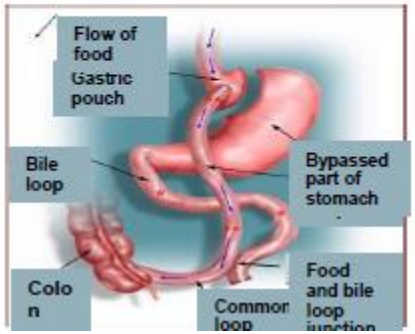
- Nasal obstruction
- Weight ⇧



Marklund M Chest 2004;125:1270-78

- Nasal
- Palatinal
- Tongue base
- Multi-level
- Mandibular osteotomy
- Obesity surgery



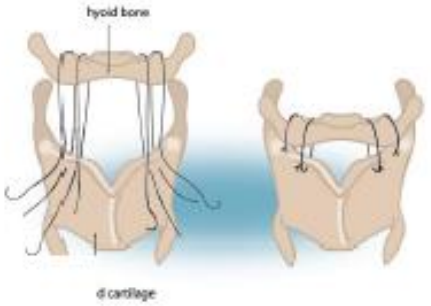


Multilevel surgery

Palatal obstruction:

Tongue base obstruction:

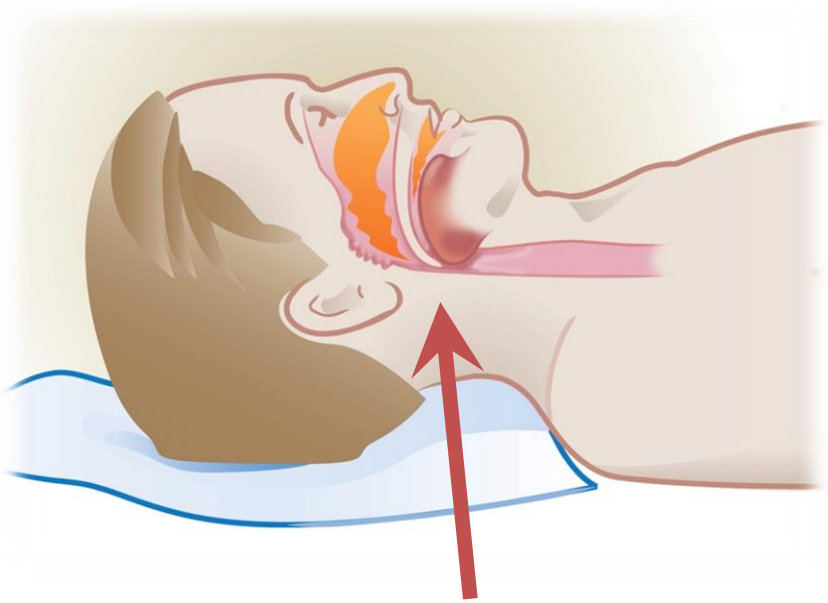
Combination:



+

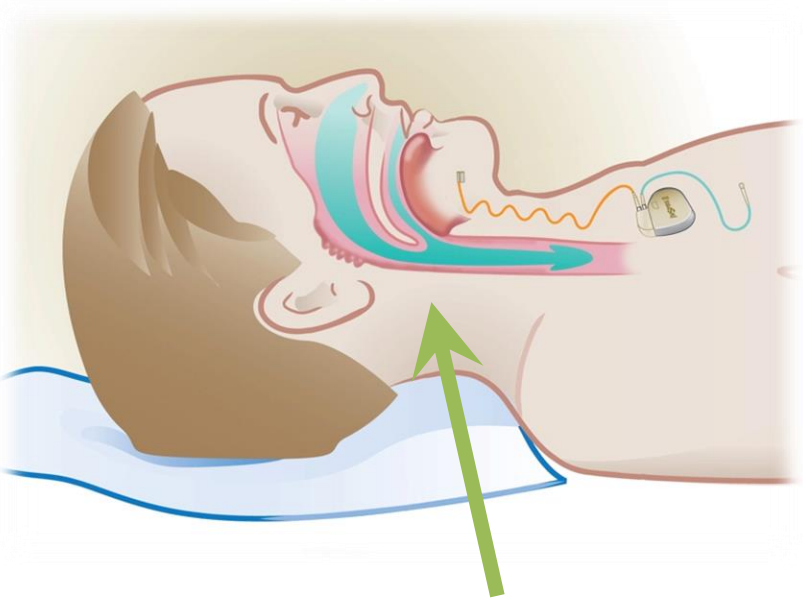
Airway Stimulation Effect

Untreated sleep apnea patient



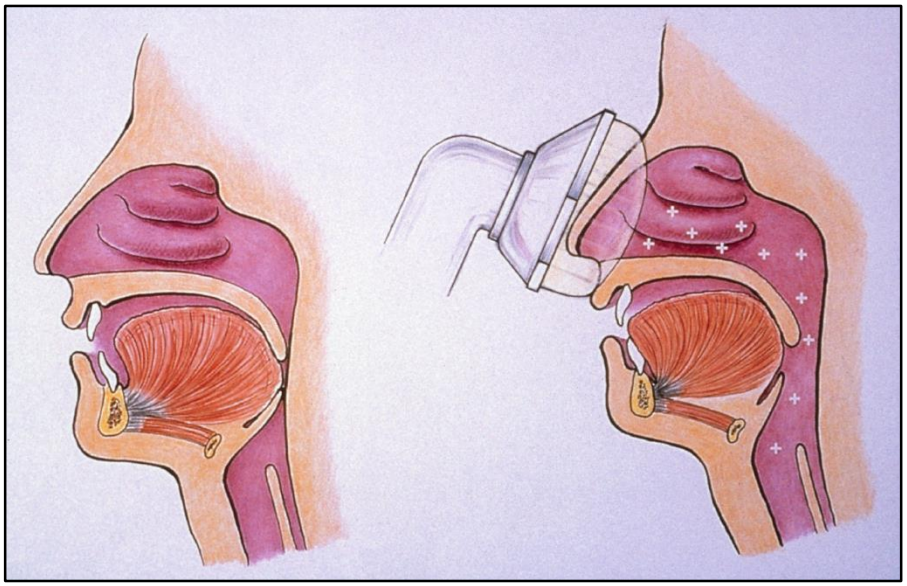
Tongue and other soft tissues relax and block the airway

Patient with neurostimulation therapy



Mild stimulation to key airway muscles maintains an open airway

CPAP - Μια ιστορική ανακάλυψη



Η θεραπεία του ΣΑΥ με εφαρμογή θετικής πίεσης περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Sullivan το 1981

Sullivan CE. Lancet 1981;1:862-5

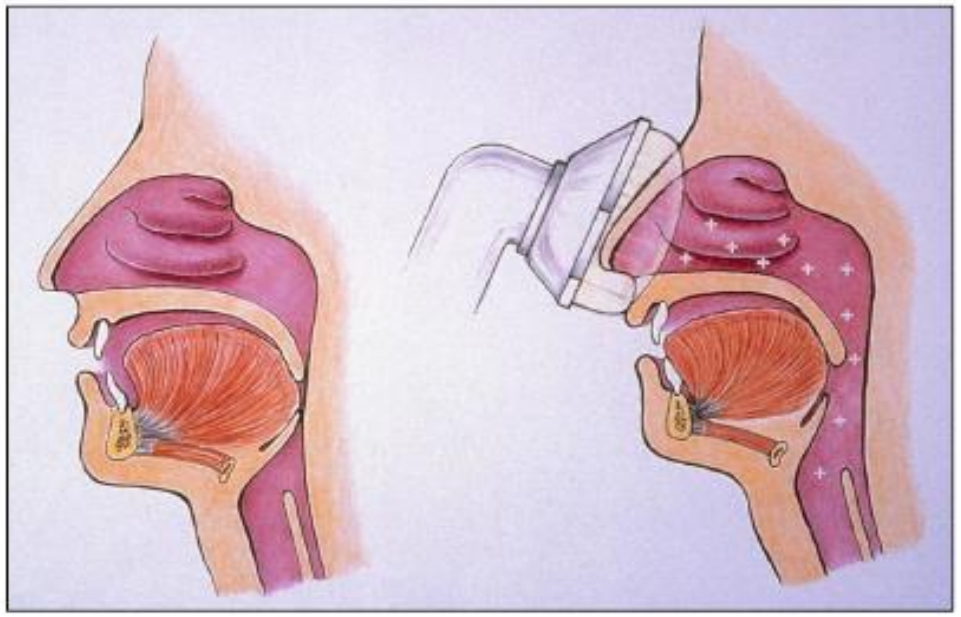
POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY

- **Positive airway pressure therapy**

  CPAP

  autoCPAP

  BPAP/ASV



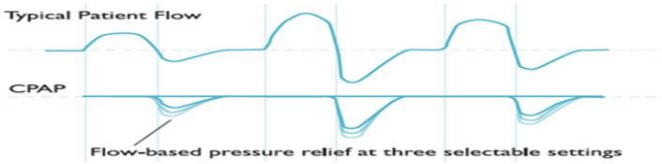
Συσκευές θετικής πίεσης σε ασθενείς που δε μπορούν να ανεχτούν τη CPAP

- **BPAP:** (όταν απαιτούνται υψηλές πιέσεις- όταν υπάρχει δυσκολία στην εκπνοή έναντι μίας σταθερής πίεσης και όταν συνυπάρχει κεντρικός υποαερισμός) (Guideline)

Kushida CA et al. Sleep 2006;29:375-80

Ballard RD et al. J Clin Sleep Med 2007;3:706-12

- **Pressure relief:** κυματοειδής τροποποίηση της πίεσης βελτιώνει την άνεση του ασθενή και τη συμμόρφωση στη θεραπεία (Consensus)



Kushida CA et al. J Clin Sleep Med 2008;4:157-71

- **APAP:** Συγκεκριμένες συσκευές αυτόματης πίεσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τιτλοποίηση υπό παρακολούθηση με πολυσωματοκαταγραφική μελέτη προκειμένου να προσδιοριστεί η πίεση που θα εφαρμοστεί με CPAP σε ασθενείς με μέτριο/βαρύ ΣΑΥ (Guideline)

Morgenthaler TI et al. Sleep 2008;31:141-7

Τιτλοποίηση πίεσης

Προτεινόμενη προσέγγιση για τιτλοποίηση πίεσης

- Πλήρης πολυυπνογραφία υπό παρακολούθηση στο εργαστήριο ύπνου
- Ωστόσο, αποδεκτές θεωρούνται και οι μελέτες split-night (Guideline)
- Μελέτη split-night εφαρμόζεται όταν AHI>40/h σε τουλάχιστον δίωρη καταγραφή πολυυπνογραφίας (ορισμένες φορές εφαρμόζεται και με AHI μεταξύ 20 και 40/h με βάση την κρίση του θεράποντα (σοβαροί αποκορεσμοί, καρδιακές αρρυθμίες)
- **Η CPAP πρέπει να αυξάνει μέχρι να εξαφανιστούν τα παρακάτω αναπνευστικά γεγονότα: άπνοιες, υπόπνοιες, RERAs, ροχαλητό ή όταν επιτευχθεί η προτεινόμενη μέγιστη πίεση**
- Η προτεινόμενη ελάχιστη πίεση έναρξης τιτλοποίησης πρέπει να είναι στα 4 cmH_2O τόσο σε ενήλικες, όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς (Consensus)
- Η προτεινόμενη μέγιστη πίεση πρέπει να είναι 15 cmH_2O για ασθενείς <12 ετών και 20 cmH_2O για ασθενείς ≥12 ετών (Consensus)
- Μία μελέτη είναι αποδεκτή όταν η πίεση που θα επιλεγεί εκφράζει τον έλεγχο της αποφρακτικής διαταραχής με: χαμηλό RDI (<5/h), ελάχιστο SpO_2 >90%, και με αποδεκτές διαφυγές

Kushida CA et al. J Clin Sleep Med 2008;4:157-71

CPAP

- CPAP is very effective therapeutic modality in OSA with high adherence and low possibility of adverse events
- CPAP
  - raises the pressure upstream of the collapsible segment
  - stabilises breathing pattern
  - prevents desaturations and sleep fragmentation
  - slightly increases carbone dioxide tension
  - increases lung compliance, reduces cardiac preload
- CPAP is indicated to
  - moderate to severe obstructive sleep apnea
  - mild sleep apnea with excessive daytime sleepiness
  - Cheyne-Stokes periodic breathing / central sleep apnea
  - hypoventilation syndromes without severe nighttime hypoxaemia

EFFECTS OF CPAP THERAPY

- **CPAP will improve**
  - **quality of life**
  - **mood state**
  - **anxiety**
  - **depressive symptoms**
  - **daytime sleepiness**

- **CPAP may improves** (controversial results from RCTs or non-RCTs)
  - **cognitive functions**
  - **blood pressure**
  - **cardiovascular risk**
  - **survival**

Campos-Rodriguez et al. Am J Respir Crit Care 2016

- **AutoCPAP should be used for**

  - attended full-night pressure titration

  - unattended setting of therapeutic pressure in patients without significant comorbidities (CHF, COPD, hypoventilation syndromes, central sleep apnea)

  - can lower the average pressure in OSA dominantly occur in REM

  - improve compliance in selected cases if fixed CPAP is suboptimally tolerated

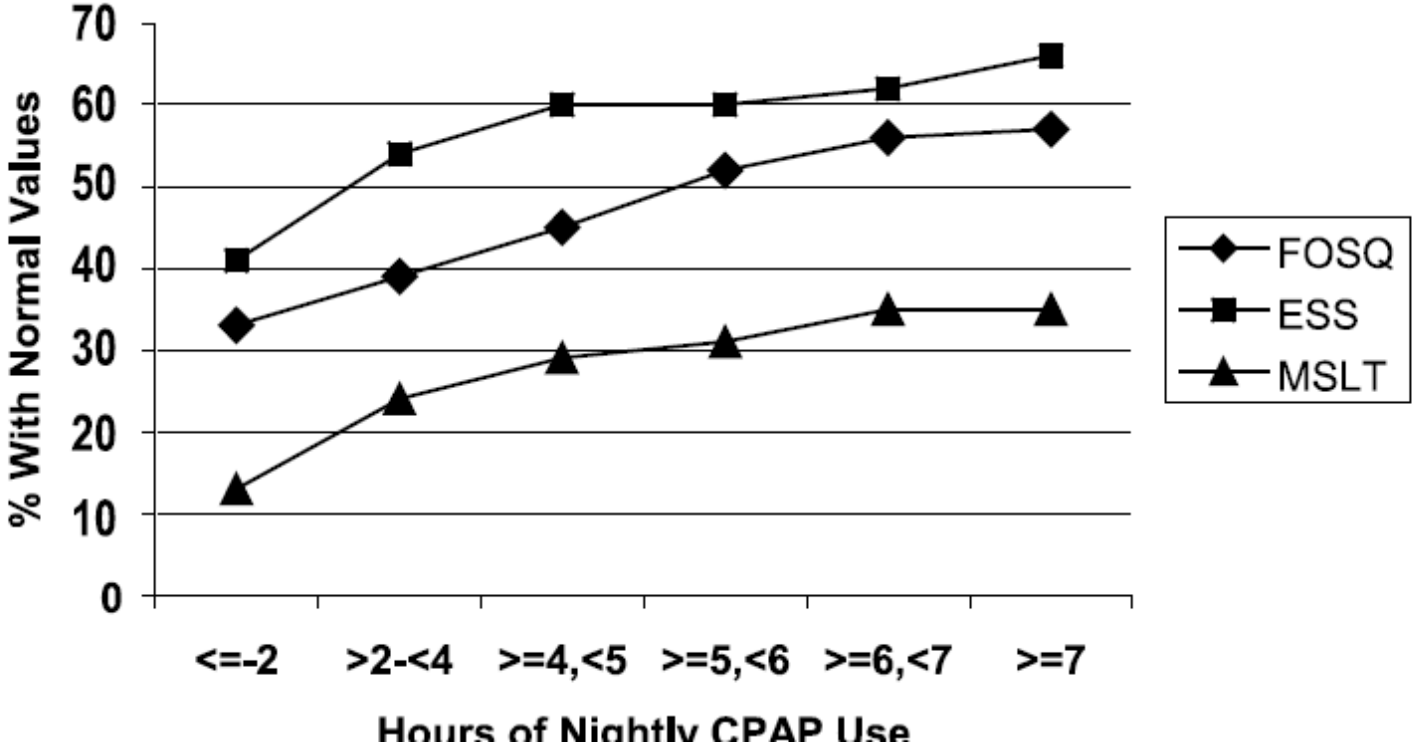
- **Expiratory pressure relief (CPAP, autoCPAP)**

  - reduce pressure during exspiration with 1-3 mbars

  - can improve patient comfort and adherence

Relationship Between Hours of CPAP-use and Achieving Normal Levels of Sleepiness and Daily Functioning

Weaver TE Sleep 2007;20:711-9



BPAP

Bilevel positive airway pressure therapy (BPAP)

- provides pressure support (IPAP-EPAP)
- inspiratory and expiratory pressures can be set separately
- **spontaneous (S) mode**
  - inspiratory (IPAP) and expiratory (EPAP) pressures are fixed
  - inspiration is triggered by patient
- **spontaneous/timed (ST) mode**
  - inspiratory (IPAP) and exspiratory (EPAP) pressures are fixed
  - inspiration is triggered by patient or started by device
- **Volume assured ventilation**
  - target tidal volume and/or minute ventilation are specified
  - EPAP is usually fixed, IPAP is flexible within specified range

BPAP

- BPAP therapy is indicated for
  - S mode
    - treatment of OSA with need of high pressures
    - hypoventilation syndromes with severe nocturnal hypoxaemia
  - ST mode
    - hypoventilation syndromes with severe nocturnal hypoxaemia
    - central sleep apnea syndromes
  - Volume assured ventilation (aVAPS; iVAPS)
    - obesity hypoventilation syndrome in selected cases
  - Adaptive servoventilation (ASV)
    - central sleep apnea with periodic breathing pattern
    - treatment-emergent central sleep apnea

BPAP

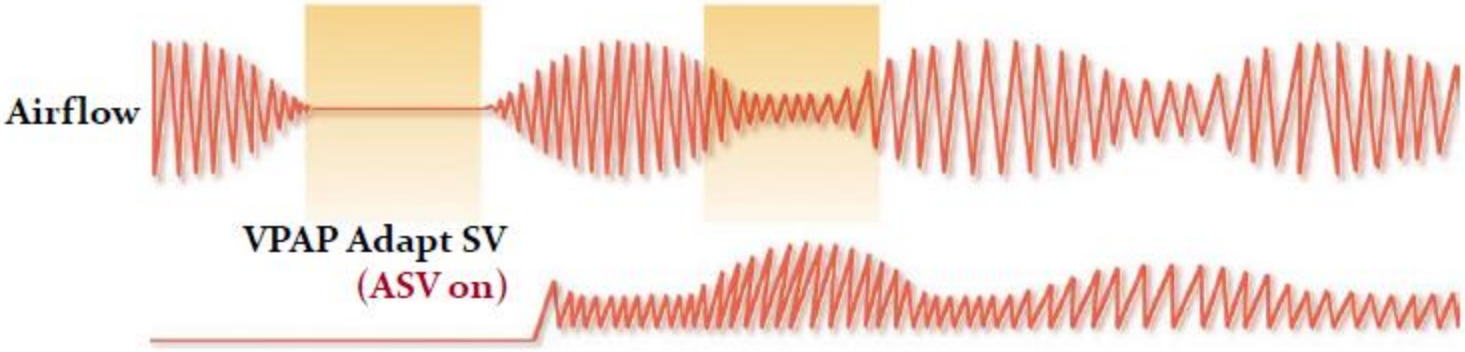
EPAP

- Κατάργηση των απνοιών
- Βελτίωση οξυγόνωσης (δράση PEEP)

IPAP

- Αποκατάσταση διαταραχών κορεσμού αιμοσφαιρίνης
- Αύξηση κυψελιδικού αερισμού, μείωση υπερκαπνίας

- **Adaptive servoventilation**
  - EPAP is fixed, IPAP adaptively fluctuates within set ranges based on patient's actual minute ventilation



Επιτυγχάνει το 90% του πρόσφατου μέσου αερισμού μέσω μηχανισμού ανάδρασης και μέσω συγχρονισμού της αναπνοής του ασθενούς και της ανάλογης pressure support (pressure support = IPAP-EPAP)

- Cheyne-Stokes σε καρδιακή ανεπάρκεια
- Treatment emergent (complex) apnea

CSA/CSR THERAPY

- CPAP improves
  - oxygen saturation
  - nocturnal breathing pattern
  - left ventricular EF
  - 6-min walking distance
- CPAP may improve survival (controversial results)

- ASV improves
  - nocturnal breathing pattern
  - quality of life
  - left ventricular EF
  - AHI
  - not indicated if LVEF below 45% (SERVE-HF trial)

Eckert DJ. AJRCCM. 2013 Oct 15;188(8):996-1004

Defining Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnea

Identification of Novel Therapeutic Targets

Obesity, Tonsils, Nose problems, UA oedema, Allergy, Maxilo/mandibular problems, Shape of the UA and tissue properties

Bad relationship CONTAINER/CONTINENT

(Surgery, DAM)

Anatomical abnormalities

Acetazolamide

Sedatives?
Trazodone ?

OSA IN OLDER ADULTS IS A DISTINCTLY DIFFERENT PHYSIOLOGICAL PHENOTYPE

http://dx.doi.org/10.5665/sleep.3844

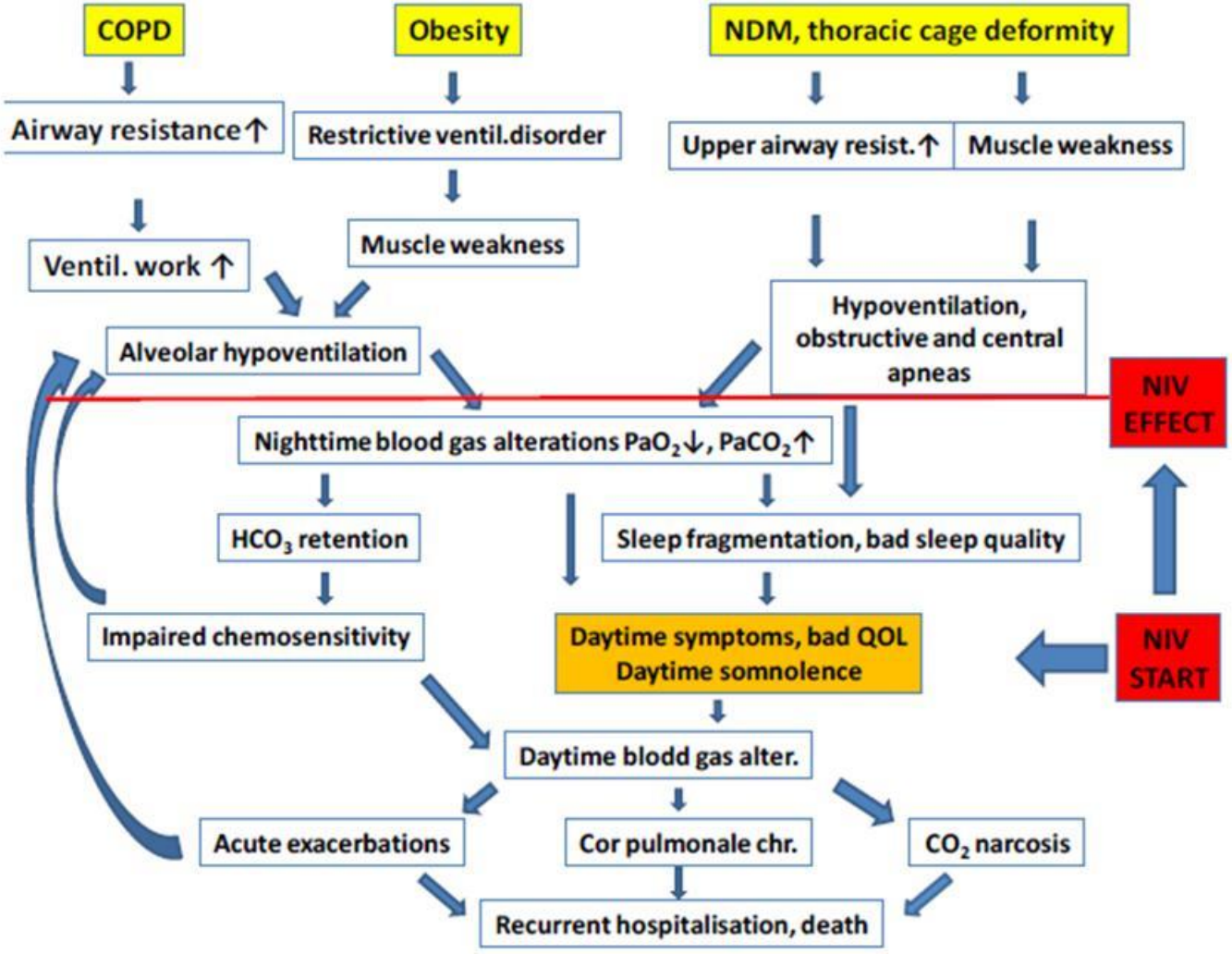
Obstructive Sleep Apnea in Older Adults is a Distinctly Different Physiological Phenotype

Edwards BA. Sleep. 2014 Jul 1;37(7):1227-36.

Conclusions: Our data suggest that airway anatomy/collapsibility plays a relatively greater pathogenic role in older adults, whereas a sensitive ventilatory control system is a more prominent trait in younger adults with obstructive sleep apnea.

Σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού
Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS)

HYPOVENTILATION SYNDROMES



Kenneth et al. Chest 2007

Ιστορικά στοιχεία

- Η σχέση παχυσαρκίας- υπνηλίας έχει περιγραφεί από το 1889

special report

Taft and Pickwick*

Sleep Apnea in the White House

John G. Sotos, MD *CHEST 2003; 124:1133–1142*

αφ

δήλωσε:

'Έχασα την τάση για υπνηλία που παρέπεμπε στο χοντρό αγόρι στο Pickwick. Το χρώμα μου είναι καλύτερο και η ικανότητα μου για εργασία μεγαλύτερη'

Ιστορικά στοιχεία

CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF A CASE OF OBESITY, POLYCYTHEMIA AND ALVEOLAR HYPOVENTILATION

By J. HOWLAND AUCHINCLOSS, Jr., ELLEN COOK, and ATTILIO D. RENZETTI

(From the Department of Medicine, State University of New York, Upstate Medical Center at Syracuse, N. Y.)

(Submitted for publication March 31, 1955; accepted June 22, 1955)

Το 1955 ο Auchincloss περιέγραψε με λεπτομέρεια ένα περιστατικό με παχυσαρκία, υπνηλία και κυψελιδικό υποαερισμό

Ιστορικά στοιχεία

SLEEP MEDICINE reviews

HISTORICAL REVIEW

Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome

Peretz Lavie

Sleep Medicine Reviews (2008) 12, 5–17

In this book, for the year 1956 we find the following: "Charles Sidney Burwell recognizes **Obstructive Sleep Apnoea** Syndrome (emphasis in origin) which he names "Pickwickian syndrome'' after a character in Dickens's *The Pickwick papers*.

Sieker et al.[3] described a similar case a year before Burwell et al., and even provided an identical explanation for the patient's sleepiness, but Sieker et al.'s case had never gained the attention commanded by Burwell's card player that was cited more than 550 times in the medical literature.

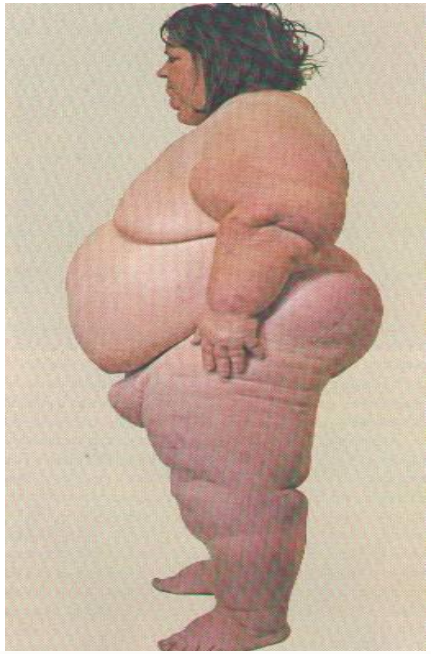
Τον επόμενο χρόνο, ο Burwell περιέγραψε έναν ασθενή με παρόμοια συμπτώματα, ο οποίος αναζήτησε θεραπεία αφού έχανε επανειλημμένα σε παρτίδες του Poker.
Ο Burwell ήταν αυτός που καθιέρωσε το όνομα ***Σύνδρομο Pickwick***, επισημαίνοντας τις ομοιότητες με τον χαρακτήρα Joe στο ομώνυμο έργο

Ιστορικά στοιχεία

Το Σύνδρομο Παχυσαρκίας Υποαερισμού σε σύνδεση με διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο είχε περιγραφεί ήδη από το 1966, πολύ πριν γίνει η περιγραφή του Συνδρόμου Απνοιών στον Ύπνο

Ιστορικά στοιχεία

Fig. 17. M. E., ♀, 52 ans. Syndrome pickwickien. Insuffisance cardiaque. Taille 155 cm, poids 188 kg, Sa_{O_2} 56%, Pa_{CO_2} 62 mm Hg.



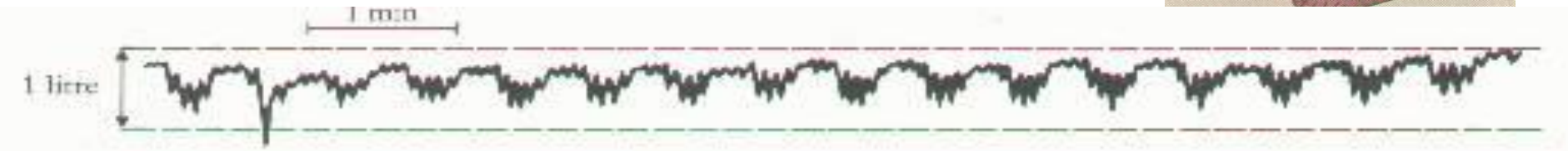
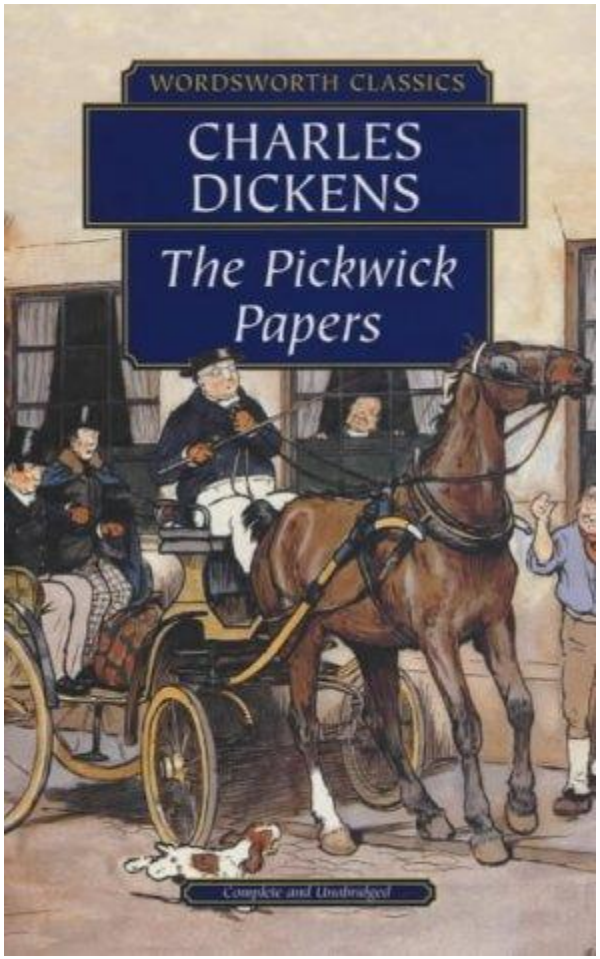
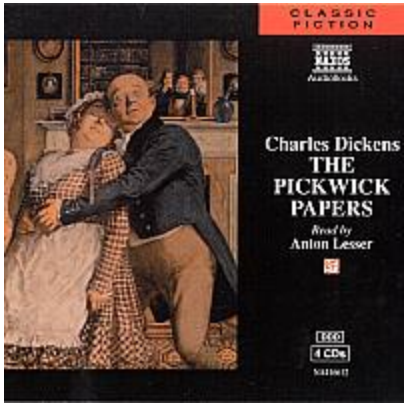


Fig. 18. Respiration périodique type CHEYNE-STOKES. Elle peut s'observer dans de nombreuses circonstances, mais elle est particulièrement fréquente chez l'obèse en insuffisance respiratoire (syndrome pickwickien). (Enregistrement effectué au métabographe de FLEISCH [6].)

Perret C.,l'insuffisance respiratoire, Documenta Geigy,1966

Σύνδρομο Pickwick





'Little boy who would always fall asleep..'

Σύνδρομο Παχυσαρκίας- Υποαερισμού
Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS)

Ορισμός:

- BMI ≥ 30 kg/m^2
- Υπερκαπνία στην εγρήγορση: $PaCO_2$ > 45 mm Hg
- Η υπερκαπνία δεν αποδίδεται σε άλλο αίτιο
- Συνοδές διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

Can Med Assoc J 2006,174:1293-1299

The American Journal of Medicine, Vol 118, No 9, September 2005

The American Journal of Medicine (2005) 118, 948-956

ELSEVIER

THE AMERICAN JOURNAL of MEDICINE®

REVIEW

AJM Theme Issue: OBESITY AND DIABETES

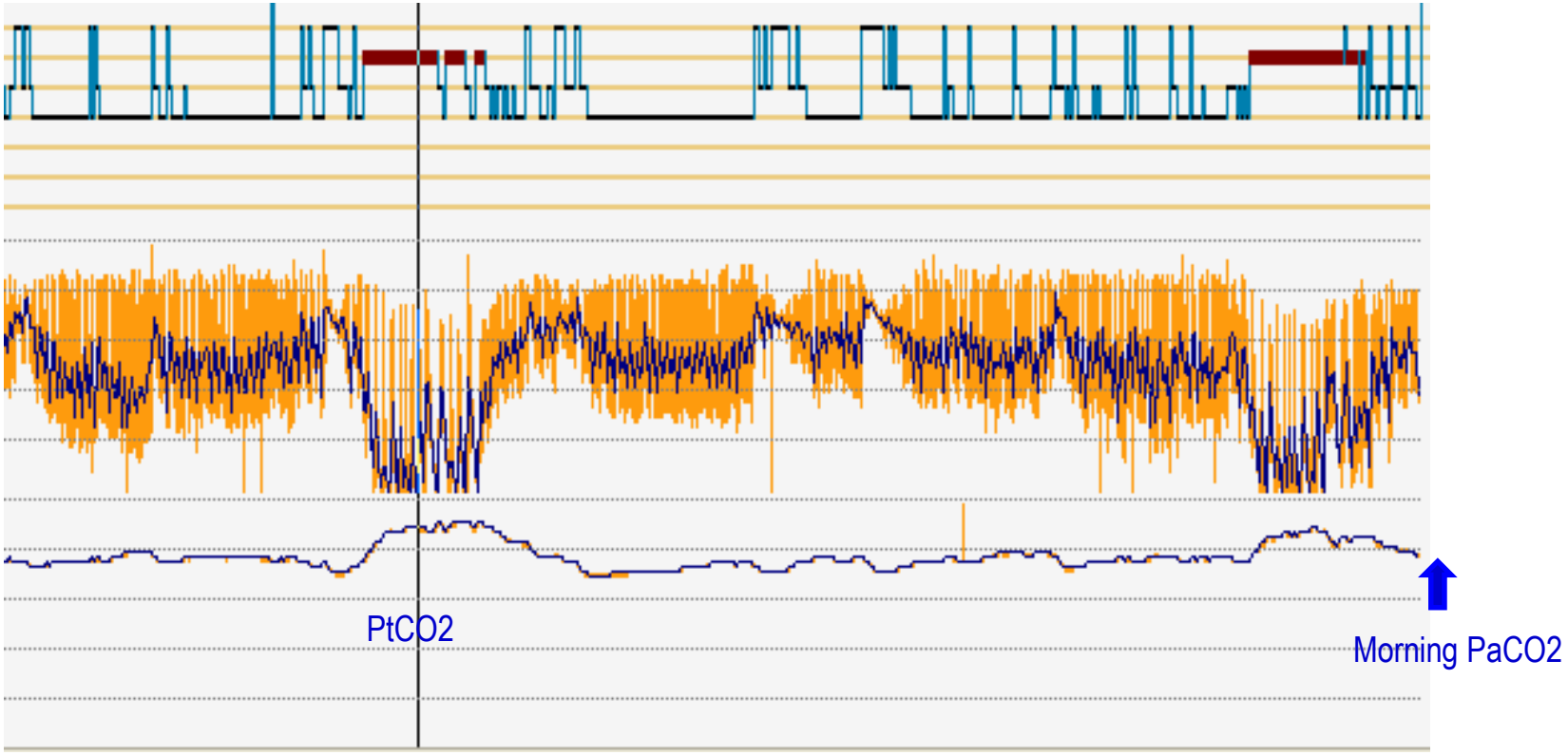
The obesity hypoventilation syndrome

Amy L. Olson, MD, Clifford Zwillich, MD, MACP

Table 1 Definitions of simple obesity, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, and obesity hypoventilation syndrome with respect to the body mass index, awake arterial pressure of carbon dioxide ($Paco_2$), and possible sleep-related breathing disorders that may be present on night-time polysomnography

	Simple obesity	Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome	Obesity hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome)
Body mass index (kg/m^2)	≥30	Variable, but risk increases with increasing weight	≥30
Awake $Paco_2$(mm Hg)	Normal	Normal	>45
Associated sleep-related breathing disorder by nocturnal polysomnography	Nocturnal monitoring demonstrates <5 apneas, hypopneas, or respiratory-related arousals per hour	Nocturnal monitoring demonstrates >5 apneas, hypopneas or respiratory-related arousals per hour	A. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: Nocturnal monitoring demonstrates >5 apneas, hypopneas or respiratory-related arousals per hour B. Sleep hypoventilation syndrome: Nocturnal monitoring demonstrates one or both of the following 1. An increase in $Paco_2$ >10 mm Hg from awake supine values 2. Oxygen desaturation during sleep that is not explained by apneic or hypopneic events (hypercapnia is assumed although not measured) C. A combination of obstructive sleep apnea-hypopnea events and sleep hypoventilation

Obesity hypoventilation syndrome: does the current definition need revisiting?



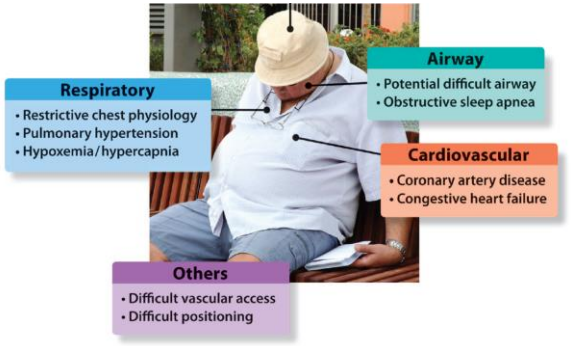
Calculated arterial standard bicarbonate (HCO3−) level gas machine, in the absence of another influence on metabolic acid-base status can be viewed as the 'HbA1c' of CO2 levels

N Hart, S Mandal, A Manuel, B Mokhlesi, JL Pépin, A Piper, JR Stradling Thorax 2014

Definition, discrimination, diagnosis, and treatment of central breathing disturbances during sleep:

An ERS task force statements

0	At risk	BMI >30 kg·m^{-2}	OSA	No hypercapnia
I	Obesity-associated sleep hypoventilation	BMI >30 kg·m^{-2}	OSA/hypoventilation during sleep	Intermittent hypercapnia during sleep, full recovery during sleep (P_{aCO_2} or P_{tcCO_2} morning~evening) Serum bicarbonate <27 mmol·L^{-1} during wake
II	Obesity-associated sleep hypoventilation	BMI >30 kg·m^{-2}	OSA/hypoventilation during sleep	Intermittent hypercapnia during sleep (P_{aCO_2} or P_{tcCO_2} morning>evening) Serum bicarbonate ⩾27 mmol·L^{-1} during wake Bicarbonate increased during day
III	Obesity hypoventilation	BMI >30 kg·m^{-2}	OSA/hypoventilation during sleep	Sustained hypercapnia (P_{CO_2} >45 mmHg) while awake
IV	Obesity hypoventilation syndrome	BMI >30 kg·m^{-2}	OSA/hypoventilation during sleep	Sustained hypercapnia while awake, cardiometabolic comorbidities



Randerath W Eur Respir J 2017; In press

Prevalence of OHS

Study	Region	Year	Males, %	Age, y	BMI, kg/m^2	$Paco_2$, mm Hg	Prevalence, %
Mokhlesi et al[35]	United States	2007	66	49	47	54	20
Kawata et al[36]	Japan	2007	93	49	31	47	14
Trakada et al[37]	Greece	2010	NR	57	40	57	14
Alzaabi et al[38]	United Arab Emirates	2013	61	55	45	57	17
Macavei et al[34]	United Kingdom	2013	NR	55	42	51	22
Harada et al[31]	Japan	2014	55	50	37	49	12
BaHammam[39]	Saudi Arabia	2015	33	57	45	57	8.5

Piper A CHEST 2016;149:856-868

OHS is much more prevalent among patients with OSA (10%-20%) and in hospitalized patients with severe obesity (31%)

1.10; CI 95= [0.51; 2.27] % in ambulatory obese

Borel JC Respirology 2017

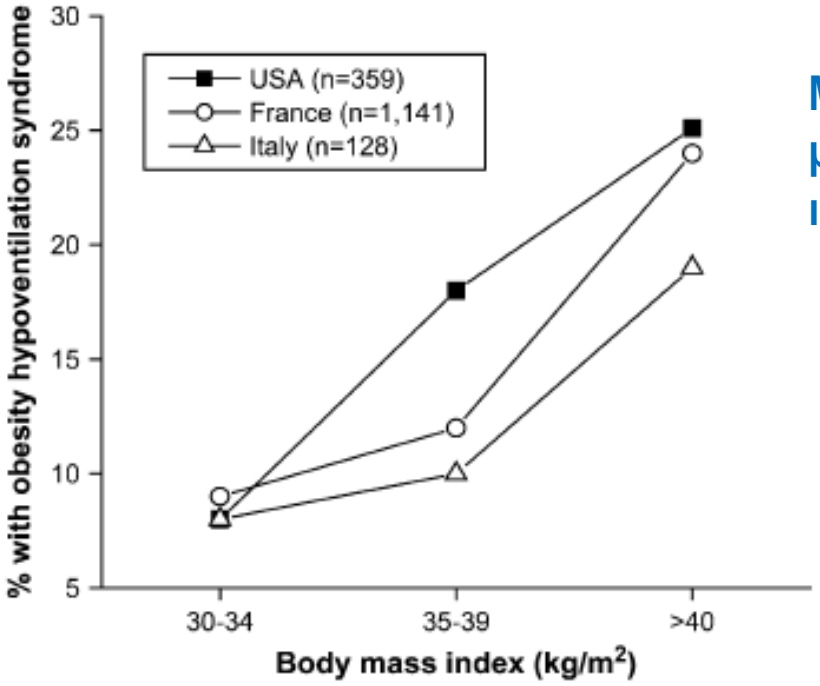
Επιδημιολογία

Σε ασθενείς με ΣΑΥ

Assessment and Management of Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome

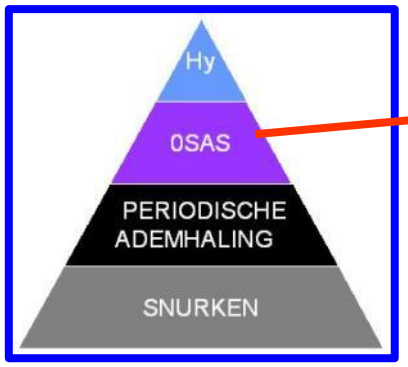
Babak Mokhlesi[1], Meir H. Kryger[2], and Ronald R. Grunstein[3]

Proc Am Thorac Soc Vol 5. pp 218–225, 2008



Μεγαλύτερη η συχνότητα του συνδρόμου μεταξύ των ασθενών με ΣΑΥ που έχουν ιδιαίτερα υψηλό BMI

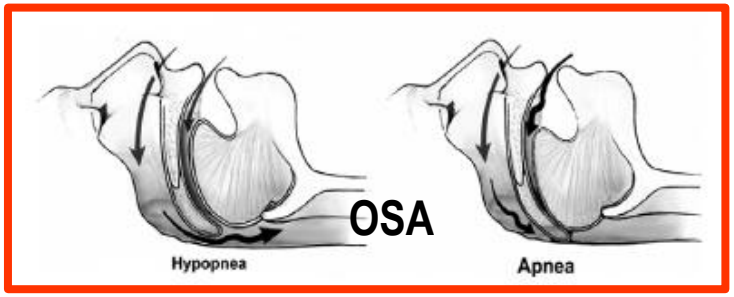
Σύνδρομο Παχυσαρκίας- Υποαερισμού



10-20 % has OHS

OHS

80-90 % has OSA



OSA is not obligatory

Kessler R et al Chest 2001: 120:369-376
Perez de Llano L et al *Chest* 2005; 128:587-594
Akashiba T et al Intern Med 2006; 45:1121-1125
Laaban JP et al Chest 2005; 127:710-715

Επιδημιολογία

Στο γενικό πληθυσμό

- Στις ΗΠΑ υπολογίζεται στο 5% των ενηλίκων με BMI ≥ 40 Kg/m^2

Sturm R. Public Health 2007;121(7):492-6

- Παγκοσμίως, στο γενικό πληθυσμό: 0,15-0,3% (1/300 με 1/600)

Littleton SW et al. Clin Chest Med 2009; 30(3):467-78

- Στις ΗΠΑ : 0.37% έχει OHS
  - 5% of US population has BMI≥40 kg/m2
  - 50% of population with BMI≥40 has OSA
  - 15% of obese population with OSA has hypercapnia (OHS)
  - → 5% x 50% x 15%= 0.37%

Mokhlesi B et al. Cleve Clin J Med 2010;77:60-1

Επιδημιολογία

Στο γενικό πληθυσμό

- **Φαίνεται ότι μεγαλύτερος επιπολασμός στους άνδρες, όμως αυτή η επικράτηση δεν είναι τόσο εμφανής όσο στο ΣΑΥ**

- **Σε 3 μελέτες φάνηκε μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ των γυναικών**

Nowbar S et al. Am J Med 2004;116(1):1-7

Masa JF et al. Chest 2001;119(4): 1102-4

Mokhlesi B et al. J Clin Sleep Med 2006;2(1):57-62

Επιδημιολογία

Στο γενικό πληθυσμό

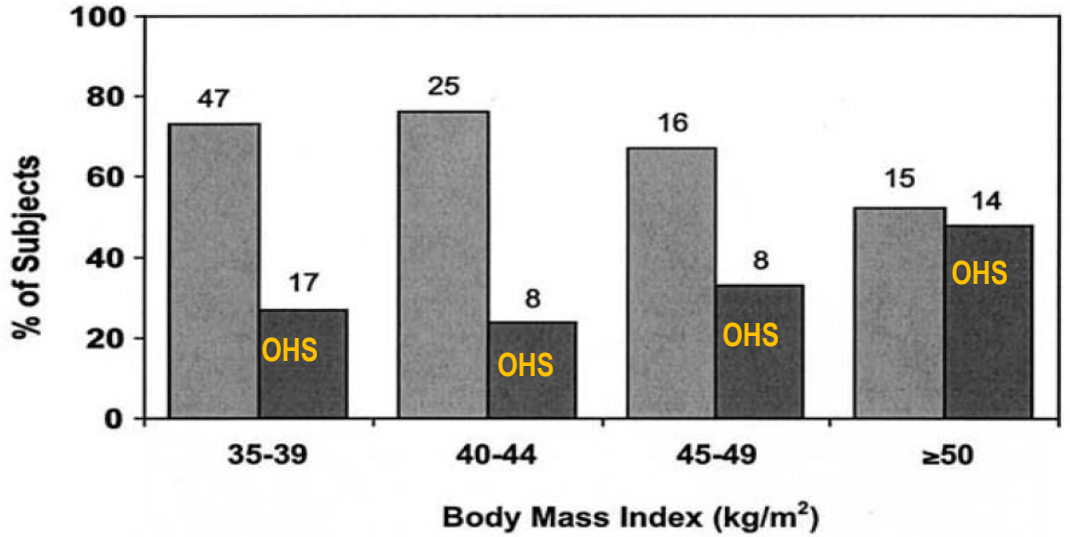
- Δεν υπάρχει σαφής επικράτηση μεταξύ κάποιας φυλής ή εθνότητας
- Ωστόσο, επειδή η συχνότητα της παχυσαρκίας είναι αυξημένη μεταξύ των Αφρο-αμερικανών, αναφέρεται σε αυτούς μεγαλύτερη συχνότητα του Συνδρόμου

Freedman DS et al. JAMA 2002;288(14):1758-1761

Mc Tigue K et al. JAMA 2006;296(1):79-86

Επιδημιολογία
Σε νοσηλευόμενους ασθενείς

- Μελετήθηκαν 4332 εισαγωγές
- 277 (=6%) σοβαρή παχυσαρκία (BMI > 35 kg/m^2)
- OHS παρόν στο 31% των ασθενών με σοβαρή παχυσαρκία
- Σε αυτούς $PaCO_2$: 52 ± 7 mmHg vs. 37 ± 6 mmHg σε παχύσαρκους χωρίς OHS
- Σε αυτούς με BMI > 50 kg/m^2, ο επιπολασμός του OHS ήταν 48%



Nowbar et al, Am J Med, 2004

Κλινική εικόνα

- Η διάγνωση τίθεται συνήθως την πέμπτη και έκτη δεκαετία της ζωής

- Έχει προηγηθεί μεγάλος αριθμός νοσηλειών και συχνή χρήση υπηρεσιών υγείας

- Η διάγνωση συνήθως τίθεται:

α) Εισαγωγή με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια- αναπνευστική οξέωση που πιθανά οδηγεί σε εισαγωγή σε ΜΕΘ

β) Προγραμματισμένη εξέταση από πνευμονολόγο/ εργαστήριο ύπνου

Kessler R,et al, Chest 2001;120:369–376
Nowbar S et al. Am J Med 2004;116(1):1-7
Quint JK, et al, Thorax 2007;62(5):462-3
Lee W et al, Crit Care Clin 2008;24(3):533-549

Κλινική εικόνα

- Στο 90% συνυπάρχει Σύνδρομο Απνοιών στον Ύπνο (AHI> 5/ώρα ύπνου + συμπτώματα)

- Μόνο 10% έχουν AHI< 5/ώρα ύπνου

  - Αύξηση $PaCO_2$ >10mmHg σε σχέση με εγρήγορση/ύπτια θέση

    ή/και

  - Αποκορεσμοί της οξυαιμοσφαιρίνης στον ύπνο που δε δικαιολογούνται από την παρουσία απνοιών/ υποπνοιών

Kessler R,et al, Chest 2001;120:369–376
Perez de Llano LA, et al, Chest 2005;128:587–594
Mokhlesi B, et al, Sleep Breath 2007;11:117–124

Κλινική εικόνα

- Οι ασθενείς είναι παχύσαρκοι με ημερήσια υπνηλία και ΑΗΙ που παρουσιάζει διακυμάνσεις

- Οι περισσότεροι αναφέρουν τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του ΣΑΥ: έντονο ροχαλητό, άπνοιες, ημερήσια υπνηλία και πρωινή κεφαλαλγία

- Συχνά αναφέρουν δύσπνοια ενώ συνυπάρχουν και σημεία ΔΕ καρδιακής ανεπάρκειας

Κλινική εξέταση

Ασθενής:

- Ιδιαίτερα παχύσαρκος
- Μεγάλη περίμετρος λαιμού
- 'Συμφορημένος' φάρυγγας
- Οιδήματα κάτω άκρων
- Έντονο το πνευμονικό στοιχείο στην ακρόαση του 2ου καρδιακού τόνου

Verin E et al. Respir Med 2001;95(8):693-6
Mokhlesi B, et al, Sleep Breath 2007;11:117–124
Nowbar S et al. Am J Med 2004;116(1):1-7

Διάγνωση

- Η διάγνωση τίθεται με τη λήψη αερίων αρτηριακού αίματος στην εγρήγορση
- Επιπρόσθετα, πρέπει πάντα να εξετάζεται ο αιματοκρίτης για παρουσία δευτεροπαθούς πολυκυτταραιμίας και η λειτουργία του θυρεοειδή για σοβαρό υποθυρεοειδισμό
- Επίσης απαραίτητες είναι οι λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού και η ακτινογραφία θώρακα, ώστε να αποκλειστούν άλλα αίτια υπερκαπνίας

Διάγνωση

Διττανθρακικά

- Είναι συχνή η άνοδος της τιμής των διττανθρακικών λόγω αντιρρόπησης της αναπνευστικής οξέωσης
- Η άνοδος αυτή είναι ενδεικτική της χρονιότητας της κατάστασης
- Επομένως ακόμη και η τιμή των διττανθρακικών από το φλεβικό αίμα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ανίχνευσης της χρόνιας υπερκαπνίας

Υποξαιμία

- Η υποξαιμία δεν αποτελεί κοινό εύρημα των ασθενών με ΣΑΥ
- Επομένως ανεύρεση χαμηλής τιμής SpO_2 στην εγρήγορση στο παλμικό οξύμετρο ή ανεύρεση μεγάλου ποσοστού χρόνου ύπνου με τιμή SpO_2<90% εγείρει την υποψία Συνδρόμου Παχυσαρκίας Υποαερισμού

CHEST

Original Research

SLEEP MEDICINE

Determinants of Hypercapnia in Obese Patients With Obstructive Sleep Apnea

A Systematic Review and Metaanalysis of Cohort Studies

Roop Kaw, MD; Adrian V. Hernandez, MD, MSc, PhD; Esteban Walker, PhD; Loutfi Aboussouan, MD, FCCP; and Babak Mokhlesi, MD, FCCP

CHEST 2009; 136:787–796

Table 2—*Weighted Averages for Hypercapnic and Eucapnic Patients, and Associations Between Individual Determinants and Hypercapnia*

Determinant	Studies, No.	Weighted Mean (95% CI)		MD (95% CI)	p Value
		Hypercapnic	Eucapnic		
Age	13	50.00 (46.74 to 53.26)	49.91 (47.61 to 52.23)	0.09 (−1.76 to 1.93)	0.9
% Male gender	8	69.1* (57.4 to 80.8)	69.2* (53.6 to 84.8)	OR 0.96 (0.62 to 1.50)	0.9
BMI	14	38.94 (34.2 to 43.9)	35.81 (31.1 to 41.2)	3.13 (1.85 to 4.42)	< 0.00001
AHI	13	63.7 (51.9–75.5)	51.19 (42.3–60.1)	12.51 (6.59 to 18.44)	< 0.0001
FEV_1%	11	70.87 (62.77 to 78.97)	82.09 (75.17 to 89.0)	−11.22 (−15.67 to −6.78)	< 0.00001
VC%	9	84.97 (71.92 to 98.03.7)	93.10 (81.86 to 104.34)	−8.13 (−11.33 to −4.93)	< 0.00001
FEV_1/FVC%	9	78.50 (73.94 to 83.05)	80.16 (76.62 to 83.69)	−1.66 (−4.06 to 0.75)	0.2
TLC%	6	77.43 (69.81 to 85.05)	83.81 (78.64 to 88.98)	−6.38 (−10.04 to −2.72)	0.0006
RV%	3	91.59 (69.93 to 113.24)	89.76 (62.31 to 117.19)	1.83 (−6.00 to 9.66)	0.7
Mean Spo_2	7	85.48 (83.81 to 87.14)	90.34 (87.87 to 92.81)	−4.86 (−6.99 to −2.74)	< 0.00001
%TST Spo_2 > 90%	3	56.16 (42.47 to 69.87)	18.80 (−9.86 to 47.47)	37.36 (29.76 to 44.97)	< 0.00001

Προγνωστικοί παράγοντες του OHS σε ασθενείς με ΣΑΥ

ORIGINAL ARTICLE

Στην εγρήγορση και στον ύπνο

Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea

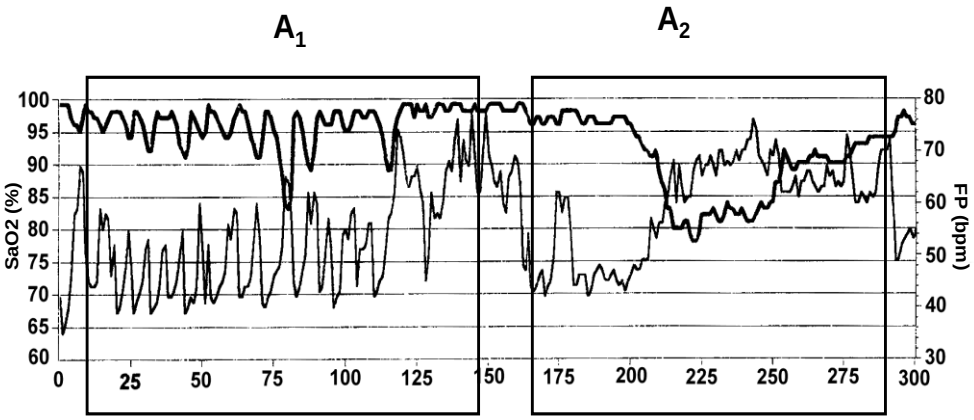
Babak Mokhlesi · Aiman Tulaimat · Ilja Faibussowitsch · Yue Wang · Arthur T. Evans

- Προγνωστικοί παράγοντες για OHS:
  - Επίπεδα διττανθρακικών στον ορό ($p < 0.001$)
  - AHI ($p=0.006$)
  - minSpO_2 ($p < 0.001$)

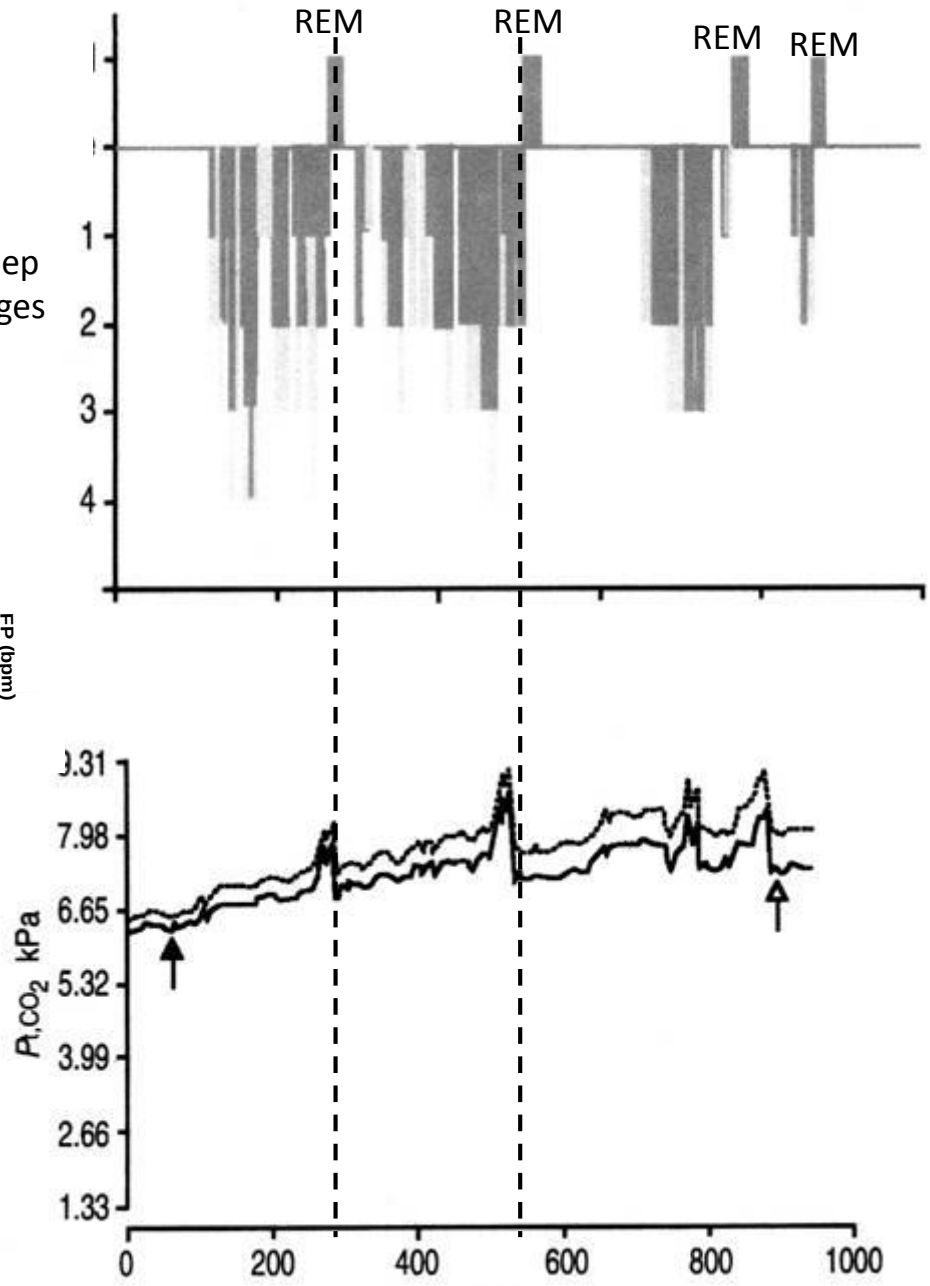
- Ουδός των επιπέδων διττανθρακικών στα 27 mEq/l:
  - Ευαισθησία: 92%
  - Ειδικότητα: 50%

Mokhlesi et al, Sleep Breath, 2007

Εικόνα αργού και επίμονου αποκορεσμού με προοδευτική αύξηση της καρδιακής συχνότητας, τυπική εικόνα κυψελιδικού υποαερισμού



Ιδανικά: πρέπει να καταγράφονται τουλάχιστον τιμές SaO_2 and $PtCO_2$



Courtesy P. Levy

Προγνωστικοί παράγοντες του OHS σε ασθενείς με ΣΑΥ

Transcutaneous PCO_2

Διάγνωση

Λειτουργικές δοκιμασίες αναπνευστικού

- Μπορεί τα αποτελέσματα να είναι **φυσιολογικά** και να αποκαλύπτεται μόνο **ήπιος περιορισμός**, εξαιτίας της παχυσαρκίας, χωρίς στοιχεία απόφραξης

- Ο **εκπνευστικός υπολειπόμενος όγκος είναι σημαντικά ελαττωμένος** στους ασθενείς με παχυσαρκία

- Μπορεί να υπάρχει **ήπια ελάττωση στις μέγιστες εκπνευστικές** και **εισπνευστικές πιέσεις** εξαιτίας του συνδυασμού μηχανικών ιδιοτήτων και αδυναμίας των αναπνευστικών μυών

Koenig SM. Am J Med Sci 2001;321(4):249-79

Σύνδρομο Παχυσαρκίας-Υποαερισμού

Νοσηρότητα

Αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε μελέτες παρατήρησης

Diagnosis	OHS Patients (n = 20)	OBCs (n = 20)	GPCs (n = 296)	OHS vs OBC			OHS vs GPC		
				OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
Obesity	20	11	24	9.0	2.9–40.7	0.003†‡	27.69	12.1–63.5	0.001†‡
CHF	12	1	6	9.0	2.3–35.2	0.001†‡	58.91	28.1–123.6	0.001‡
Hypertension	11	8	85	2.0	0.5–7.8	NS	3.83	1.5–9.8	0.005‡
Diabetes mellitus	10	5	20	6.0	0.9–38.5	NS	17.24	7.3–40.7	0.001‡
Angina	6	0	16	9.0	1.4–57.1	0.014†‡	7.16	2.9–17.8	0.001‡
Osteoarthritis	5	4	31	1.5	0.3–8.9	NS	3.30	1.1–10.3	0.04‡
Cor pulmonale	6	0	0	9.0	1.4–57.1	0.014†‡	89.9	15.8–512.5	0.001†‡
Hypothyroidism	5	1	14	5.0	0.7–34.5	NS	6.48	2.4–17.5	0.001‡

Σε σχέση με ομάδα ελέγχου, αυξημένη πιθανότητα για:

- **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (OR 9, 95% CI, 2.3–35)**
- **Στεφανιαία νόσο (OR 9, 95% CI, 1.4–57.1)**
- **Πνευμονική καρδία (OR 9, 95% CI, 1.4–57.1)**

Berg et al , Chest 2001

OHS και ποιότητα ζωής

Σύγκριση μεταξύ ασθενών με OHS και ασθενών με ΣΑΥ, που είχαν τα ίδια χαρακτηριστικά (ηλικία, BMI, πνευμονική λειτουργία) με το ερωτηματολόγιο SF-36:

- Η μόνη διαφορά που διαπιστώθηκε ήταν στην κοινωνική λειτουργικότητα ($p<0.01$), η οποία αποδόθηκε από τους συγγραφείς στην εντονότερη υπνηλία των ασθενών με OHS
- Μετά την εφαρμογή μηχανικού αερισμού διαπιστώθηκε βελτίωση της ποιότητας ζωής και στις 2 ομάδες

Hida W. Sleep Breath 2003;7:1

- Ασθενείς με OHS έχουν χειρότερη ποιότητα ζωής από ασθενείς με άλλες αναπνευστικές διαταραχές που προκαλούν υπερκαπνία. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην παχυσαρκία

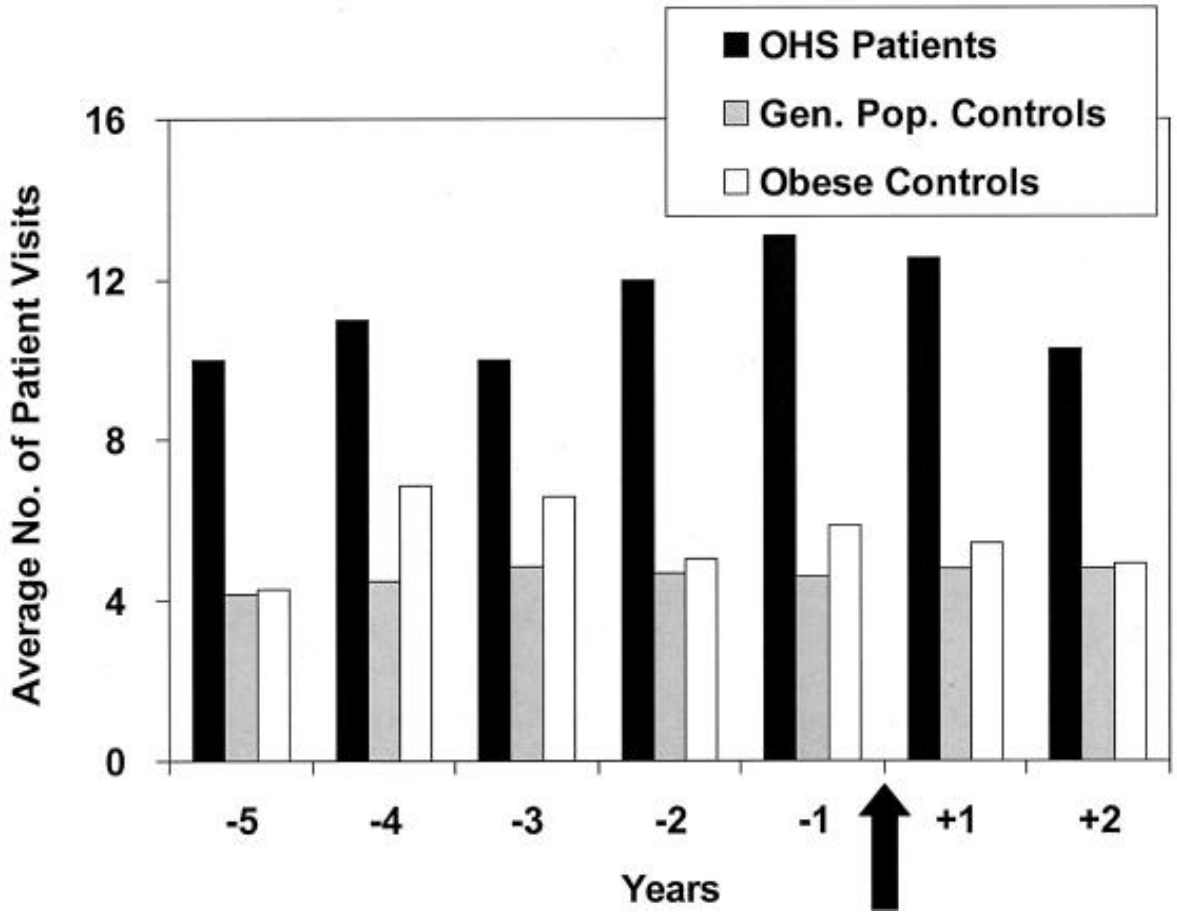
Budweiser S et al. Respir Res 2007;8:92

Νοσηρότητα

The Use of Health-Care Resources in Obesity-Hypoventilation Syndrome*

Greg Berg, MD; Kenneth Delaive, BSc; Jure Manfreda, MD; Randy Walld, BSc; and Meir H. Kryger, MD, FCCP

CHEST / 120 / 2 / AUGUST, 2001



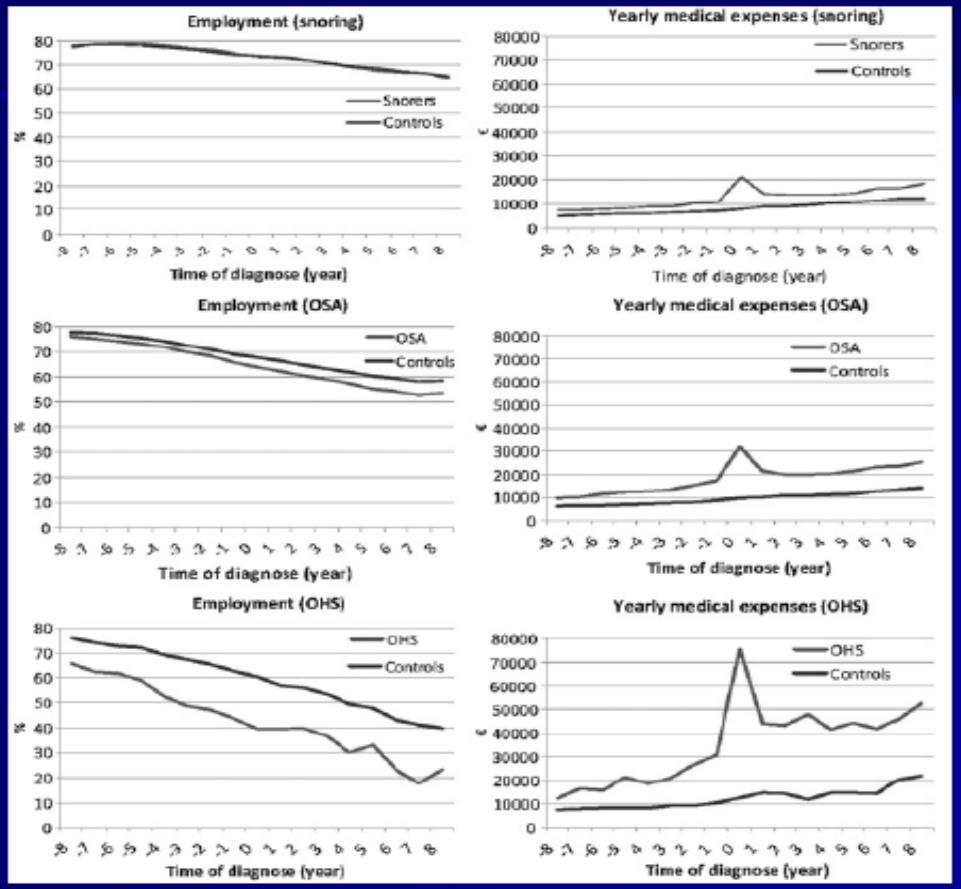
Νοσηρότητα

Economic and Health Impact

Snorers/control

OSA/control

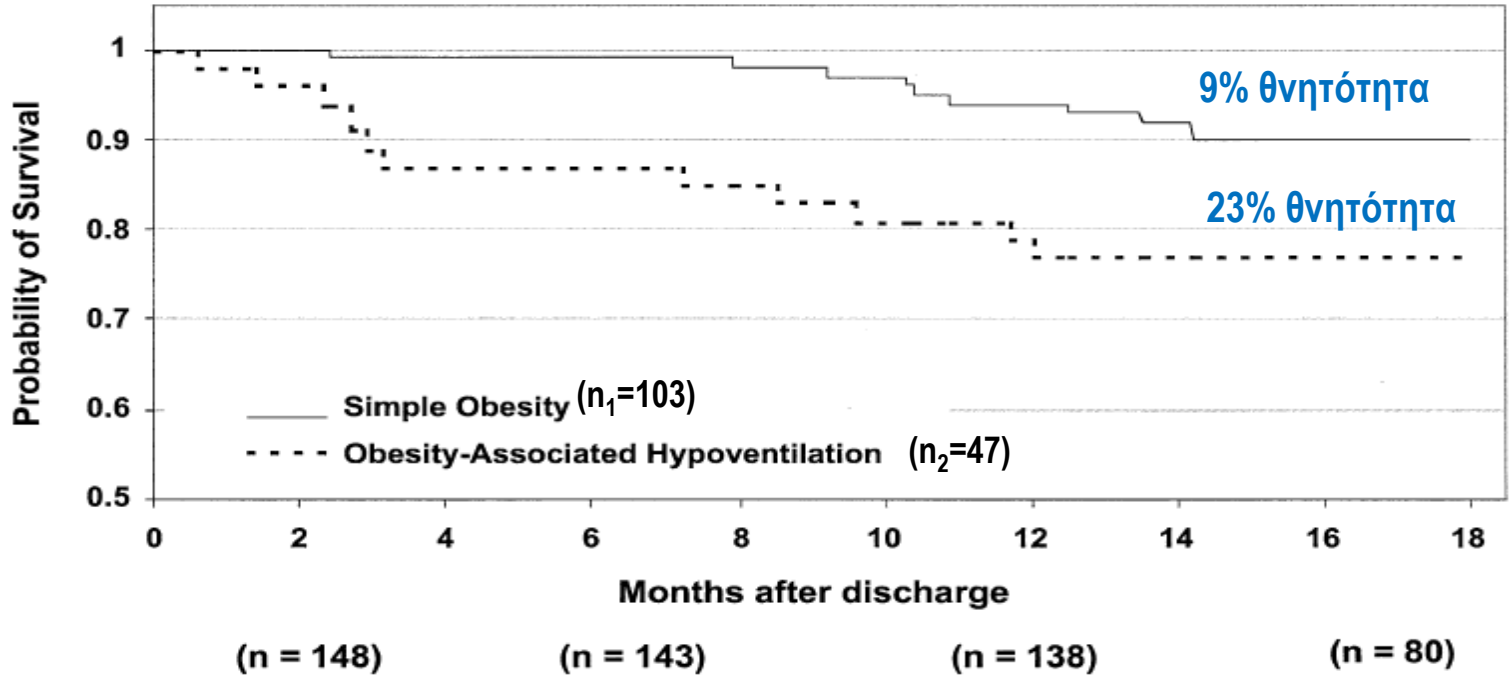
OHS/control



Jennum Thorax 2011;66

Καμπύλες επιβίωσης για ασθενείς με OHS vs. απλή παχυσαρκία μετά την έξοδο από το νοσοκομείο

Αντίστοιχη ηλικία, φύλο, BMI, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, υποθυρεοειδισμού

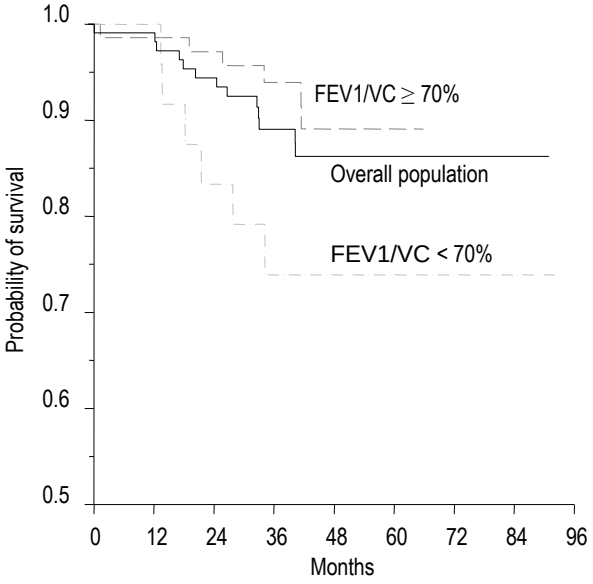


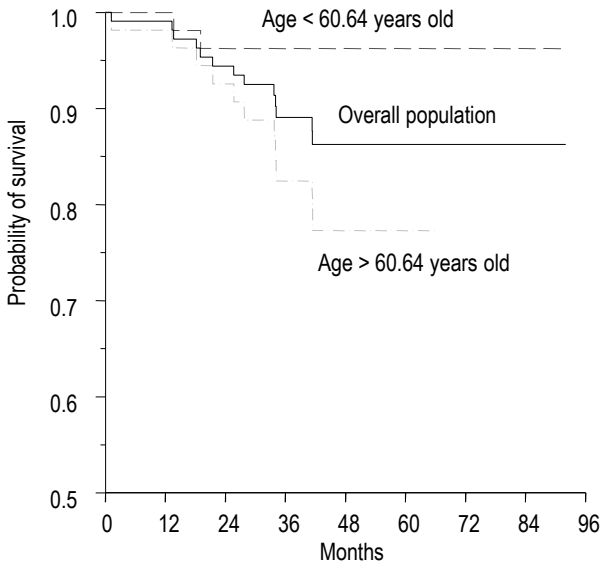
Nowbar S et al, Am J Med 2004

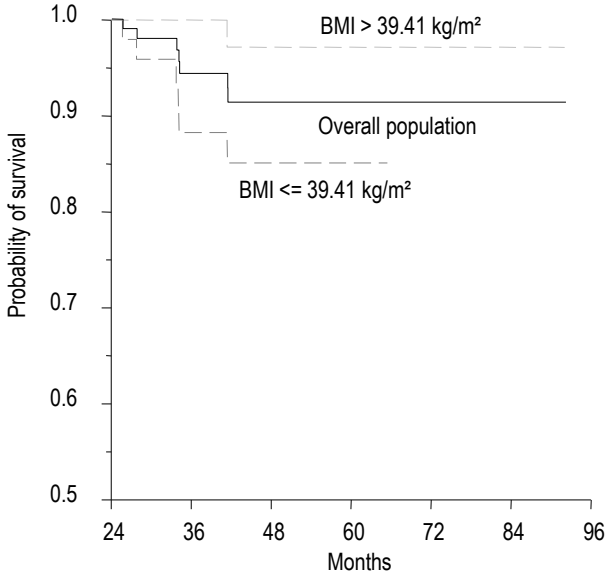
46% θνητότητα σε 7 χρόνια

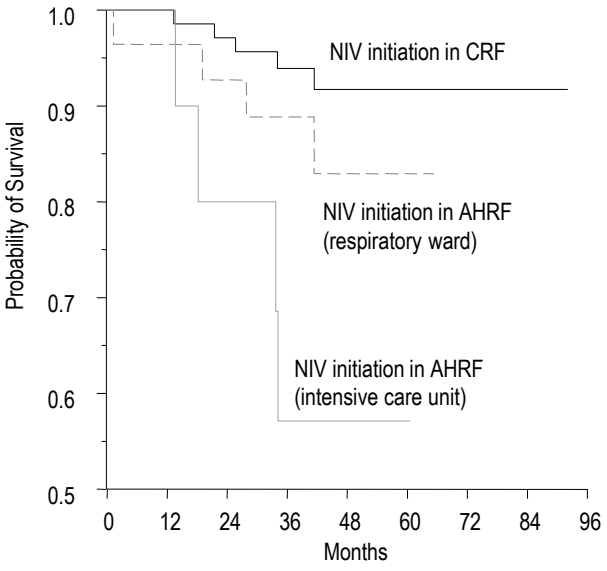
Perez de Llano et al, Chest 2005

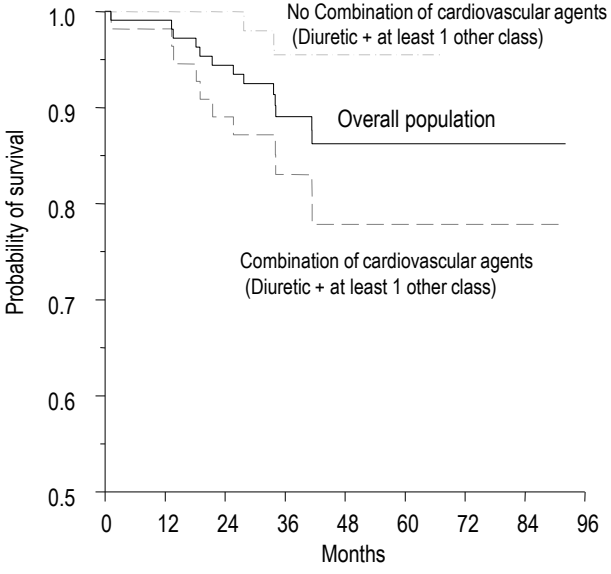
OHS mortality

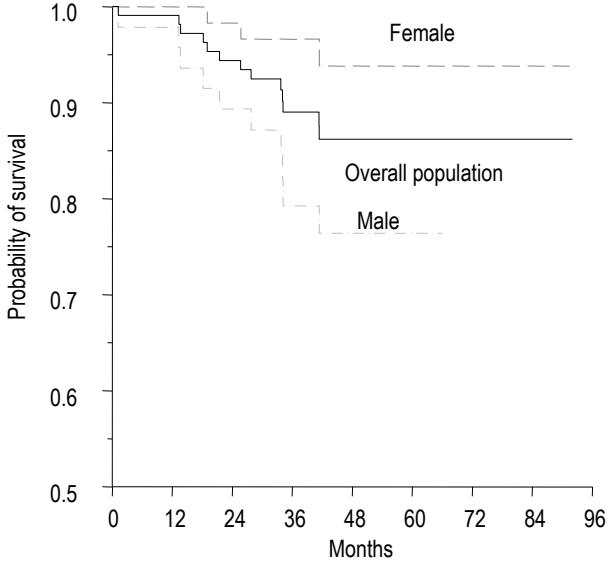












Borel JC et al. PLOS One 2013;8:e52006

«Ειδική» Φλεγμονή στο OHS

PLoS one

Endothelial Dysfunction and Specific Inflammation in Obesity Hypoventilation Syndrome

Jean-Christian Borel[1,2], Pascale Roux-Lombard[3], Renaud Tamisier[1,2], Claire Arnaud[1], Denis Monneret[1], Nathalie Arnol[1,2], Jean-Philippe Baguet[4], Patrick Levy[1,2], Jean-Louis Pepin[1,2]*

1 INSERM ERI17, Laboratoire HP2, Université Joseph Fourier, Faculté de Médecine, Grenoble, France, 2 CHU, Hôpital A. Michallon, Pôle Rééducation et Physiologie, Grenoble, France, 3 Service d'Immunologie et d'Allergologie, Hôpitaux Universitaires et Université de Genève, Genève, Suisse, 4 CHU, Hôpital A. Michallon, Service de cardiologie, Grenoble, France

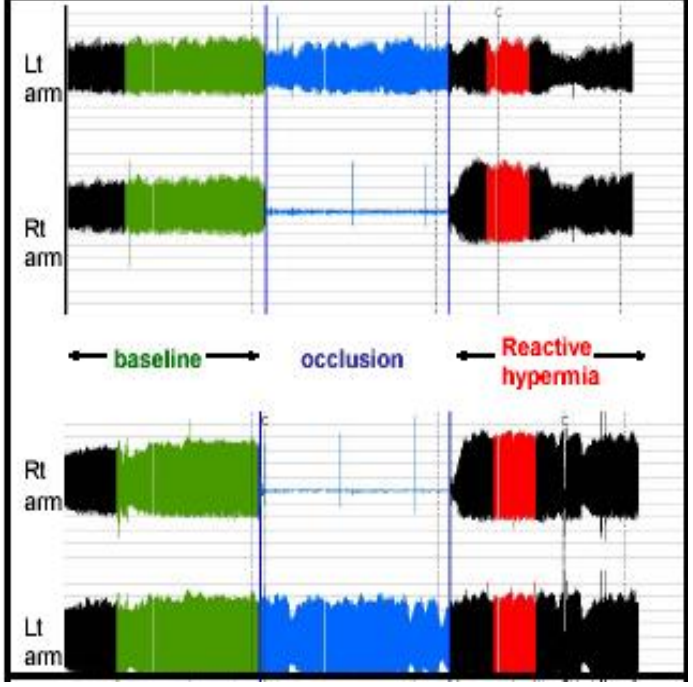
August 2009 | Volume 4 | Issue 8 | e6733

Table 4. Serum levels of 9 cytokines in Obesity Hypoventilation Syndromes (OHS) compared to "uncomplicated obese" (UO) patients.

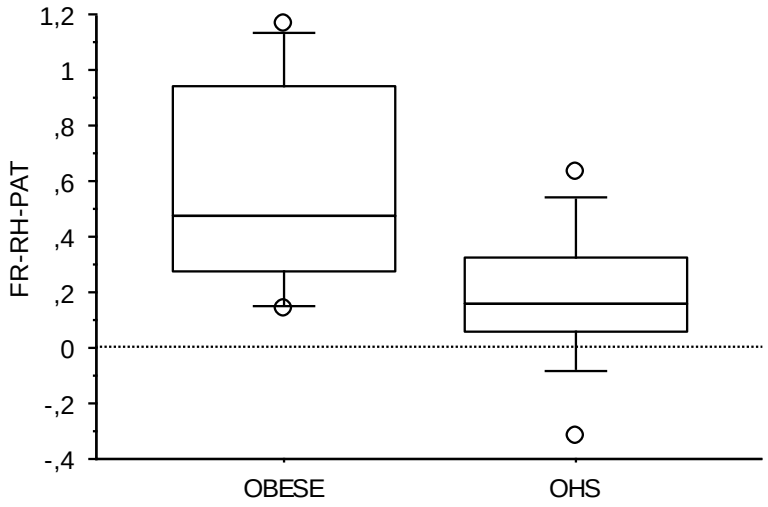
	OHS (14)	Eucapnic Obese (39)	Odds Ratio (95% CI)
IL1-Ra, ng/ml	1.6±1.4	1.7±1.9	1.00 (0.99–1.01)
MCP1, pg/ml	172±72	216±76*	0.98 (0.97–0.99)
IL8, pg/ml	6.8±3.4	18 .8±45.3 §	0.88 (0.75–1.02)
TNFa, pg/ml	2.8±2.2	2.7±1.2	1.04 (0.68–1.58)
LEPTIN, ng/ml	92.5±59.2	110.4±82.5	0.99 (0.98–1.01)
IL6, pg/ml-	1.9±1.1	1.7±1.0	1.78 (0.80–3.93)
RESISTIN, ng/ml	6.8±2.8	7.1±4.7	0.96 (0.82–1.13)
RANTES, , ng/ml	55.9±55.3	23.3±15.8 *	1.03 (1.02–1.06)
ADIPONECTIN, ng/ml	7606±2977	13660±7854*	0.15 (0.03–0.70)

- ↑ **hs-CRP**
- ↑ **HbA1c**
- ↓ **FR-RH-PAT**
- ↓ **IGF-I**

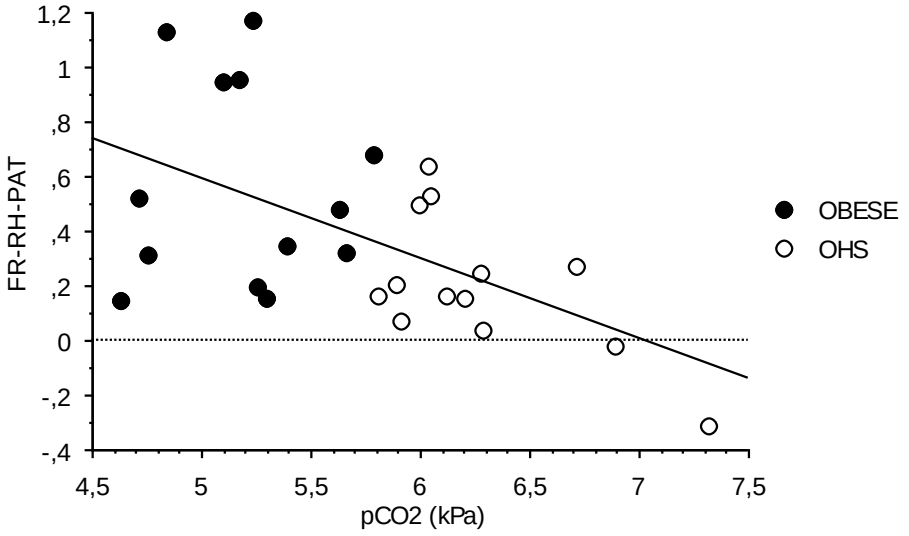
Growth Horm IGF Res 2009



Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα, που σχετίζονται με επίπεδα $PaCO_2$ σε παχύσαρκους ασθενείς

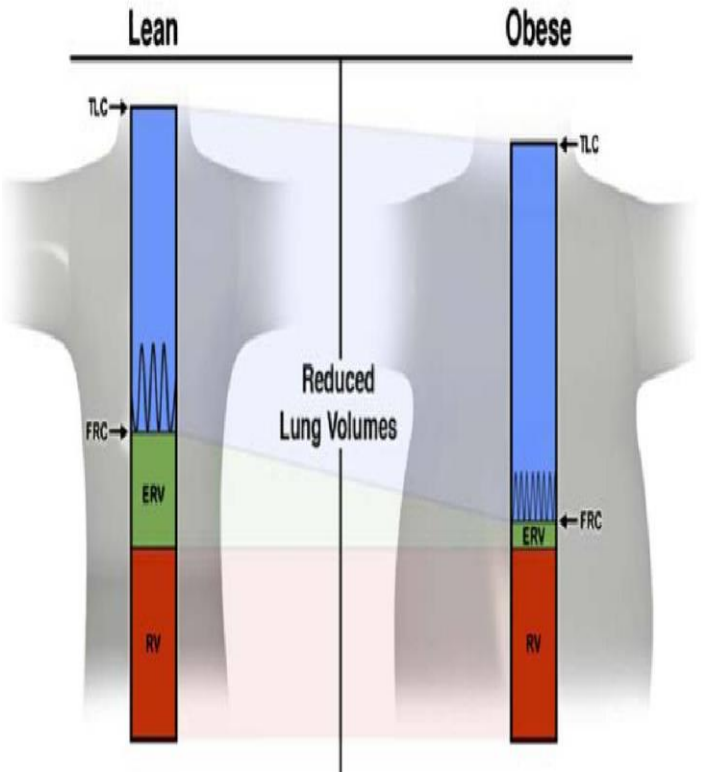


R=-0.50 p=0.013



Παθοφυσιολογία

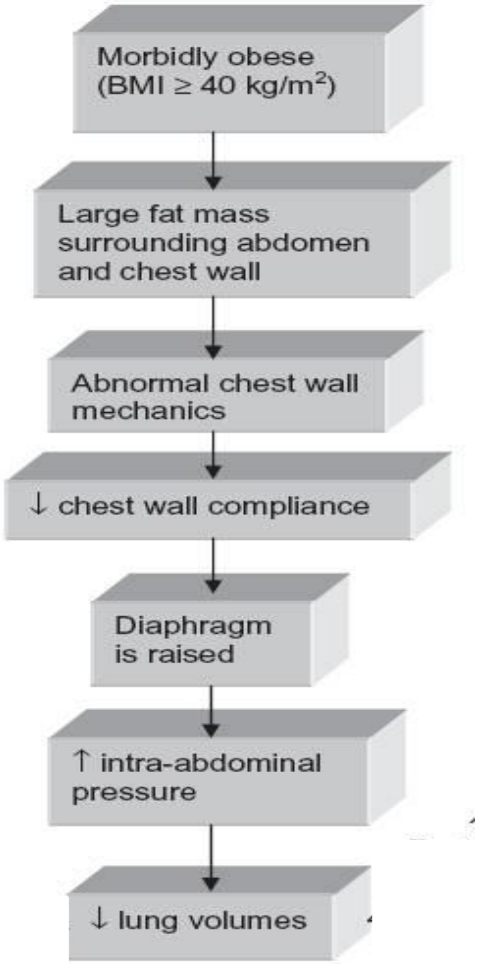
Reduced lung volumes, increased work of breathing, impaired muscle performances



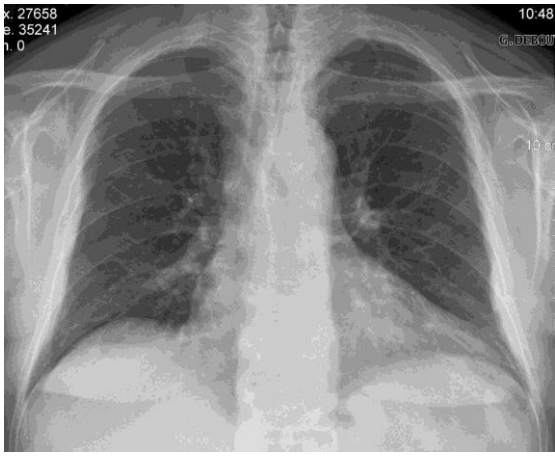
Alterations of lung volumes:

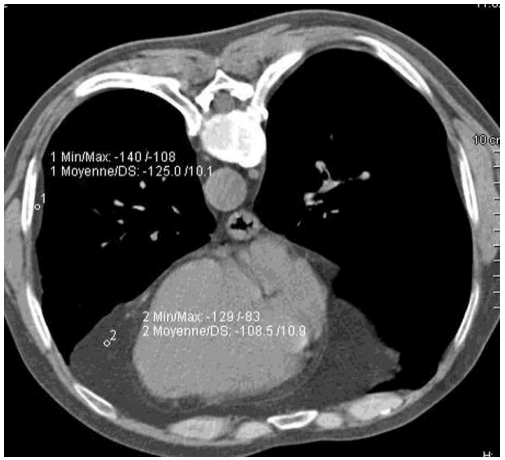
***Particularly expiratory reserve volume* (ERV) and FRC**

Beuther DA et al.
Am J Respir Crit Care Med
2006;174:112–119

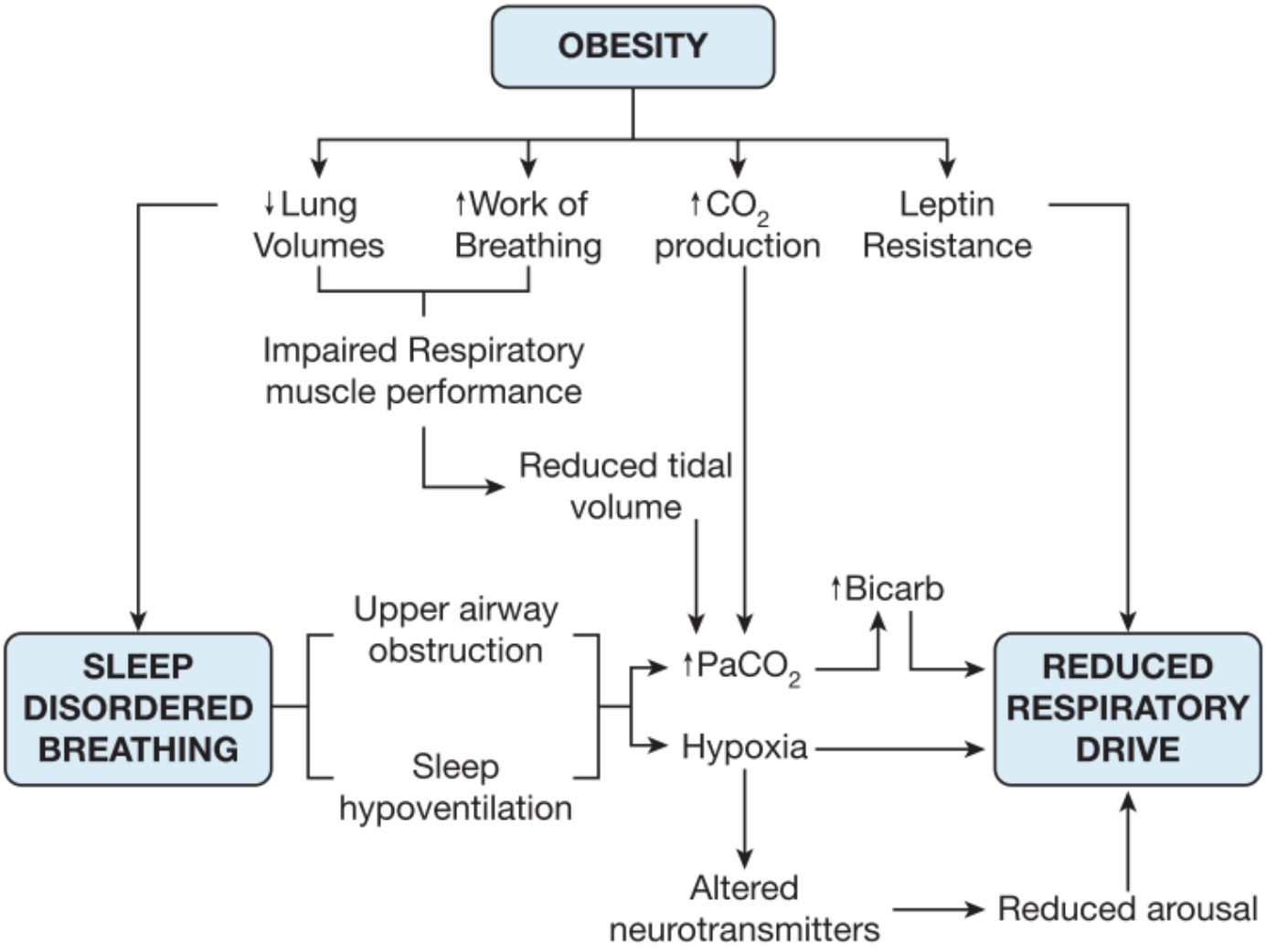


Zavorsky GS et al.
Obesity reviews 2008;9:326–339





Pathophysiologic factors involved in the development of OHS



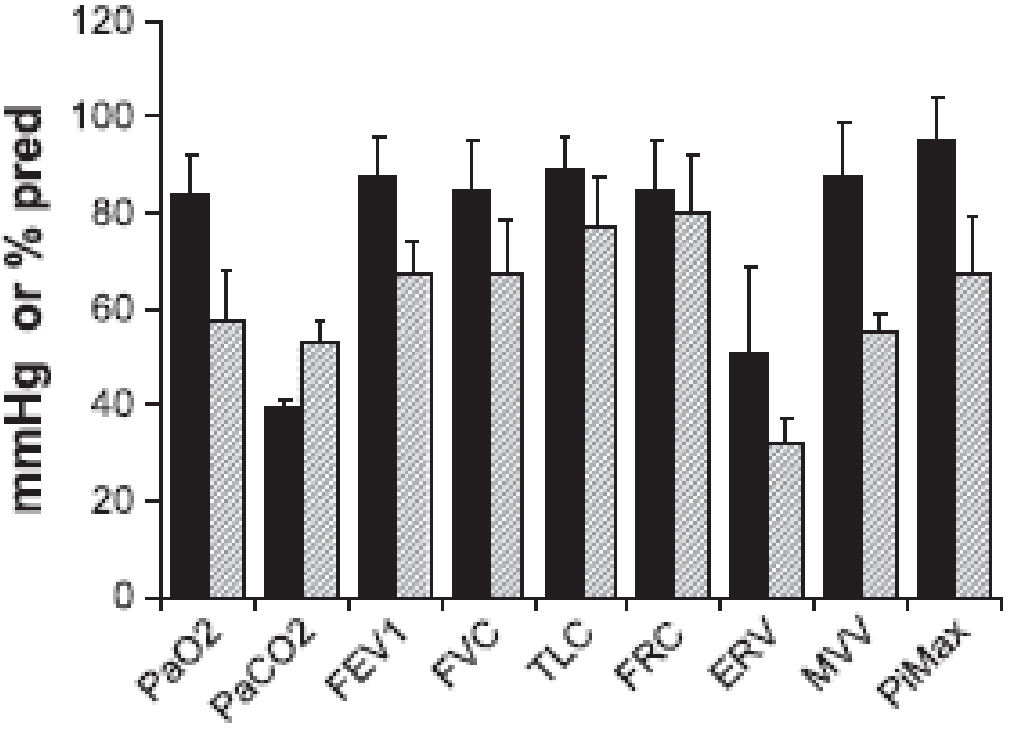
Piper A. CHEST 2016;149:856-868

Παθοφυσιολογία

HIGHLIGHTED TOPIC | *Pulmonary Physiology and Pathophysiology in Obesity*

Big breathing: the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss, and respiratory function

J Appl Physiol 108: 199–205, 2010.



Παθοφυσιολογία

Μηχανικές ιδιότητες αναπνευστικού

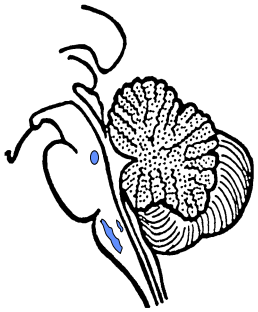
Παρά το γεγονός ότι η παχυσαρκία επιβαρύνει τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος ασθενών με OHS, δεν αποτελεί τον μόνο παράγοντα που καθορίζει τον υποαερισμό, δεδομένου ότι μόνο το 1/3 των υπερβολικά παχύσαρκων ατόμων θα αναπτύξουν παχυσαρκία

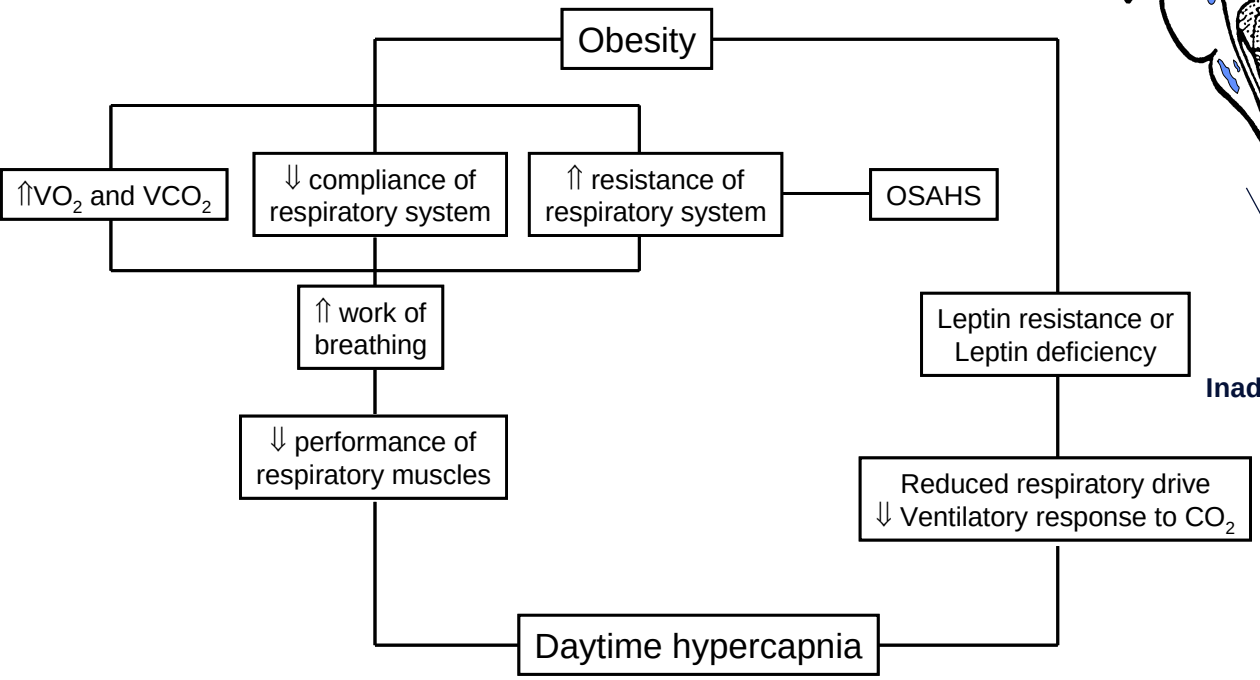
Javaheri S et al. Sleep 1994;17(5):416-23

Laaban JP et al. Chest 2005;127(3):710-5

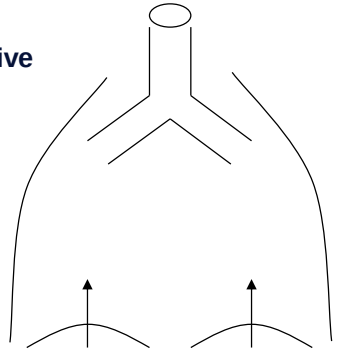
Mokhlesi B et al. Sleep Breath 2007;11(2):117-24

Παθοφυσιολογία





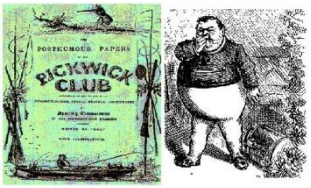
Inadequate respiratory drive

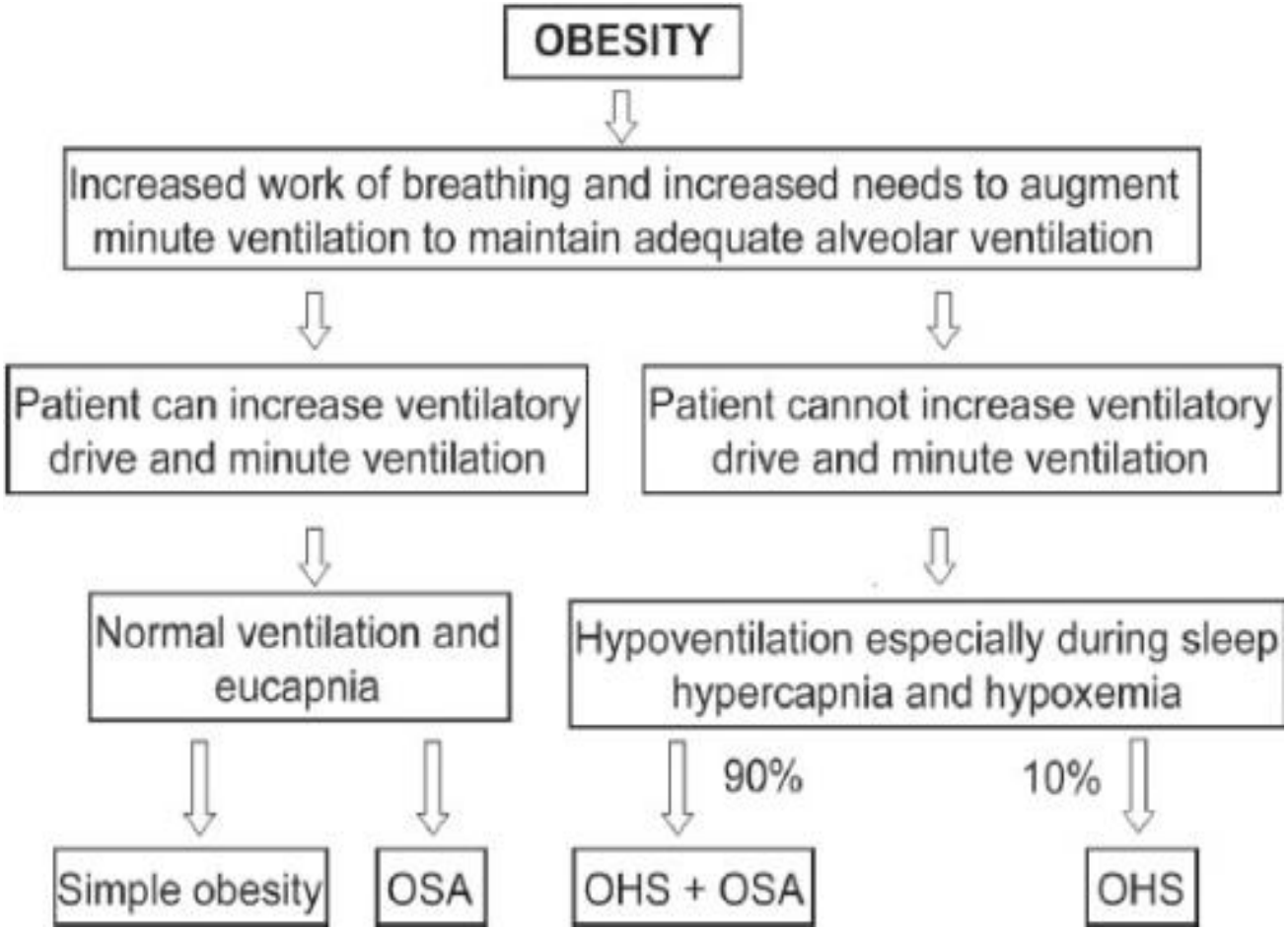


All obese have increase in work of breathing but those without OHS increase their respiratory drive to compensate

Janssens, Pépin, Guo Eur Respir Mon 2008

Παθοφυσιολογία





Παθοφυσιολογία

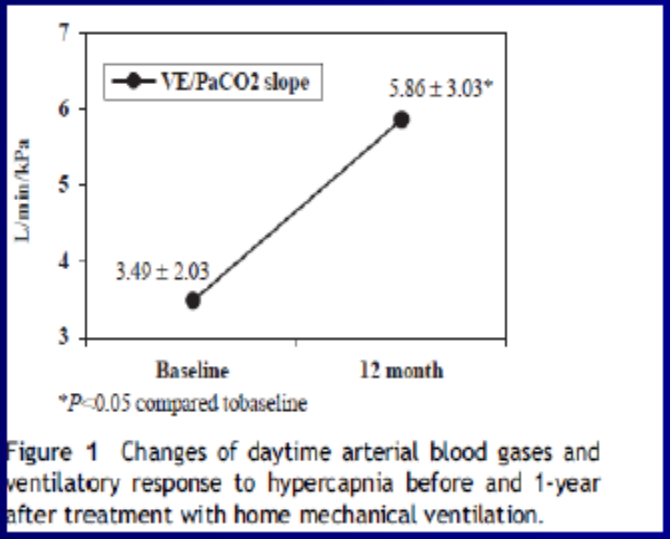


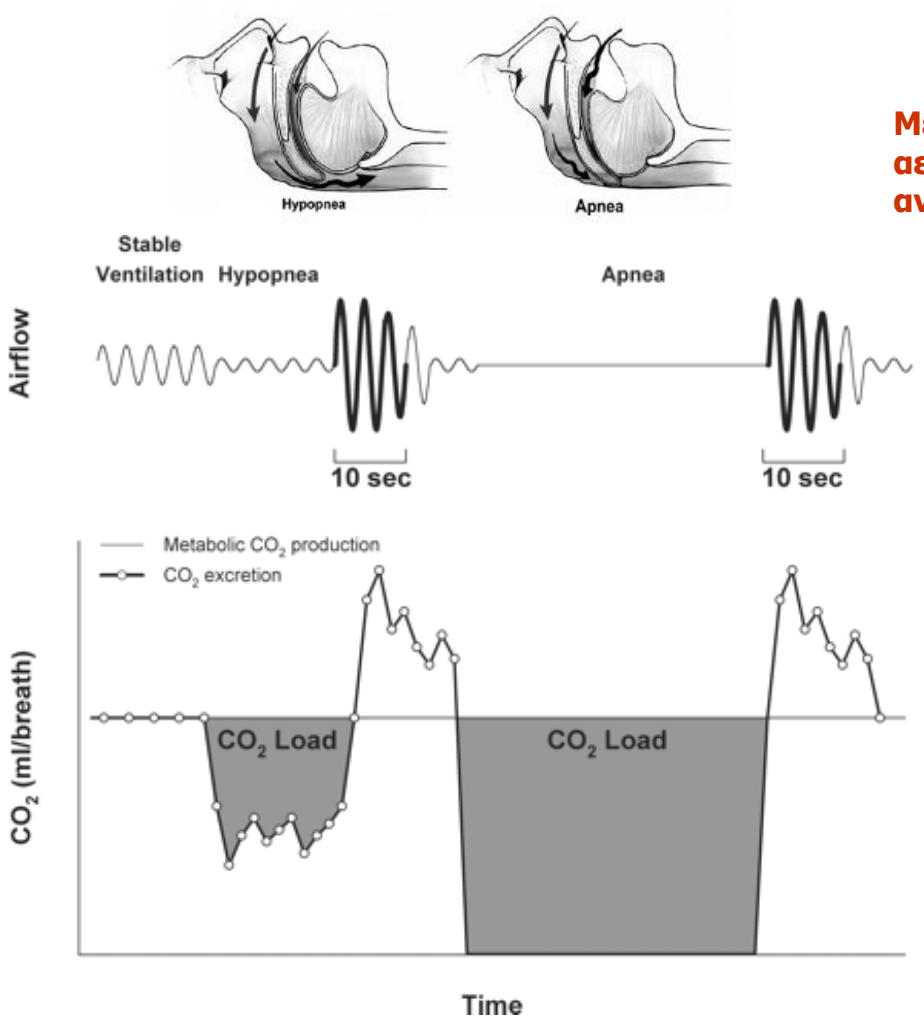
Figure 1 Changes of daytime arterial blood gases and ventilatory response to hypercapnia before and 1-year after treatment with home mechanical ventilation.

De Lucas Ramos
Respiratory Medicine
2004

Παθοφυσιολογία

Άπνοιες στον ύπνο

Διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ του φορτίου του CO_2 κατά τα αναπνευστικά γεγονότα και του αερισμού που ακολουθεί



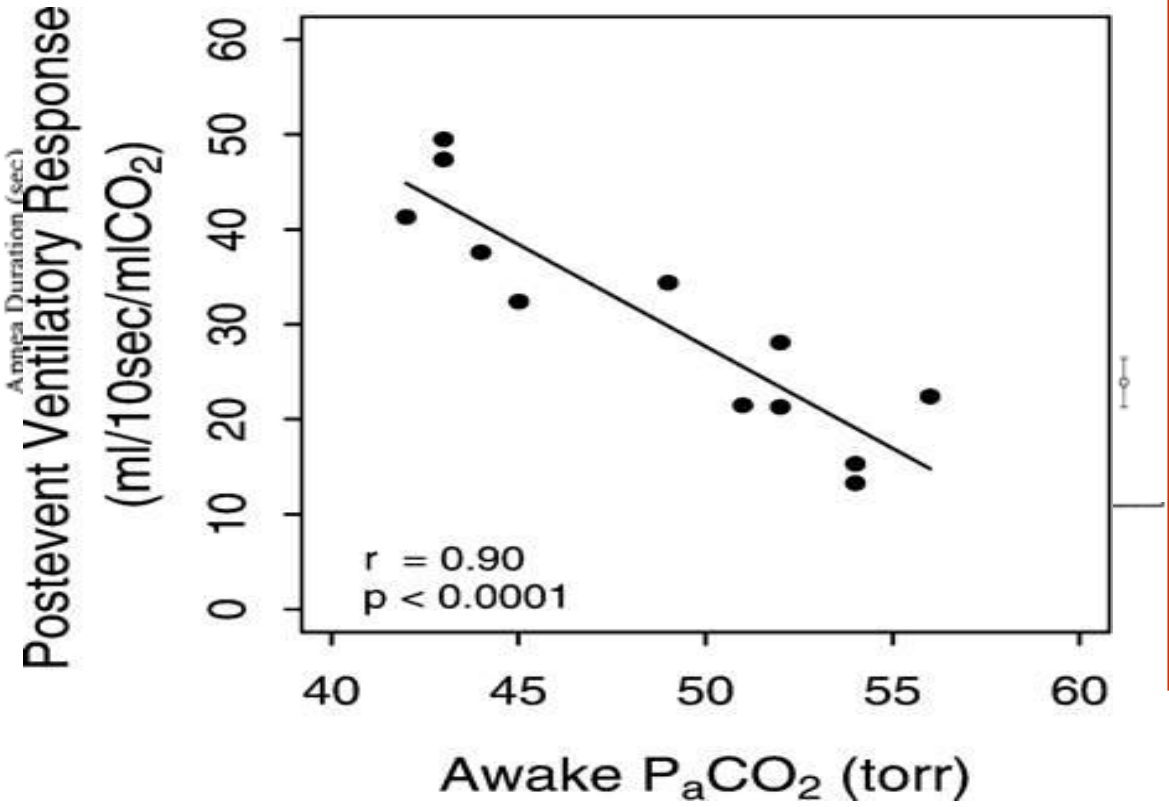
Μέγεθος και διάρκεια του αερισμού μετά από τα αναπνευστικά γεγονότα

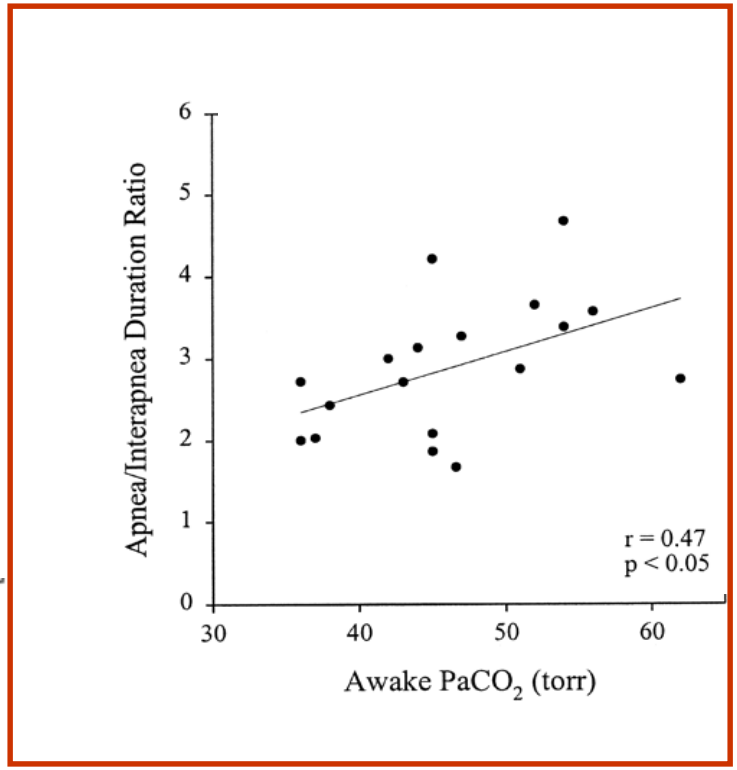
Berger KI et al. JAP 2002

Παθοφυσιολογία

Άπνοιες στον ύπνο

- **Interapnea ventilatory duration to duration of apnea may contribute toward the development and/or maintenance of chronic hypercapnia in OSAS**





Ayappa I et al. AJRCCM 2002

Παθοφυσιολογία

CHEST Original Research

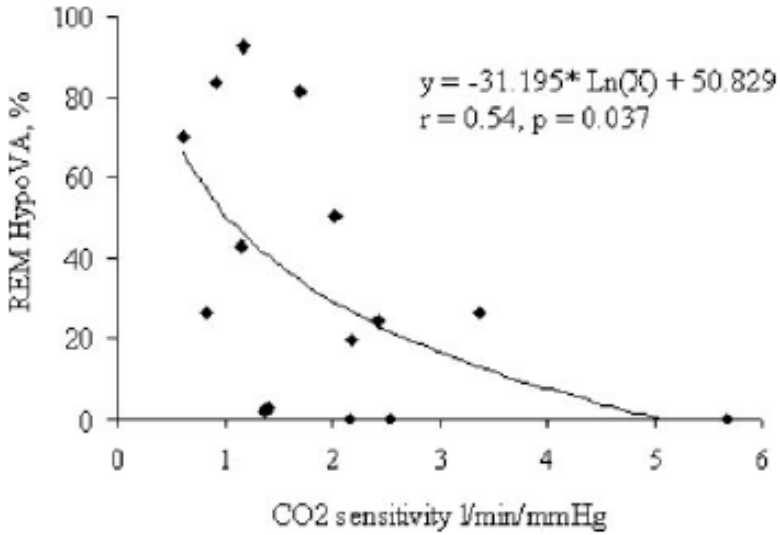
NONINVASIVE MECHANICAL VENTILATION

Impaired Objective Daytime Vigilance in Obesity-Hypoventilation Syndrome*

Impact of Noninvasive Ventilation

Nathalie Chouri-Pontarollo, MD; Jean-Christian Borel, PT; Renaud Tamisier, MD, PhD; Bernard Wuyam, MD, PhD; Patrick Levy, MD, PhD; and Jean-Louis Pépin, MD, PhD

CHEST 2007; 131:148–155

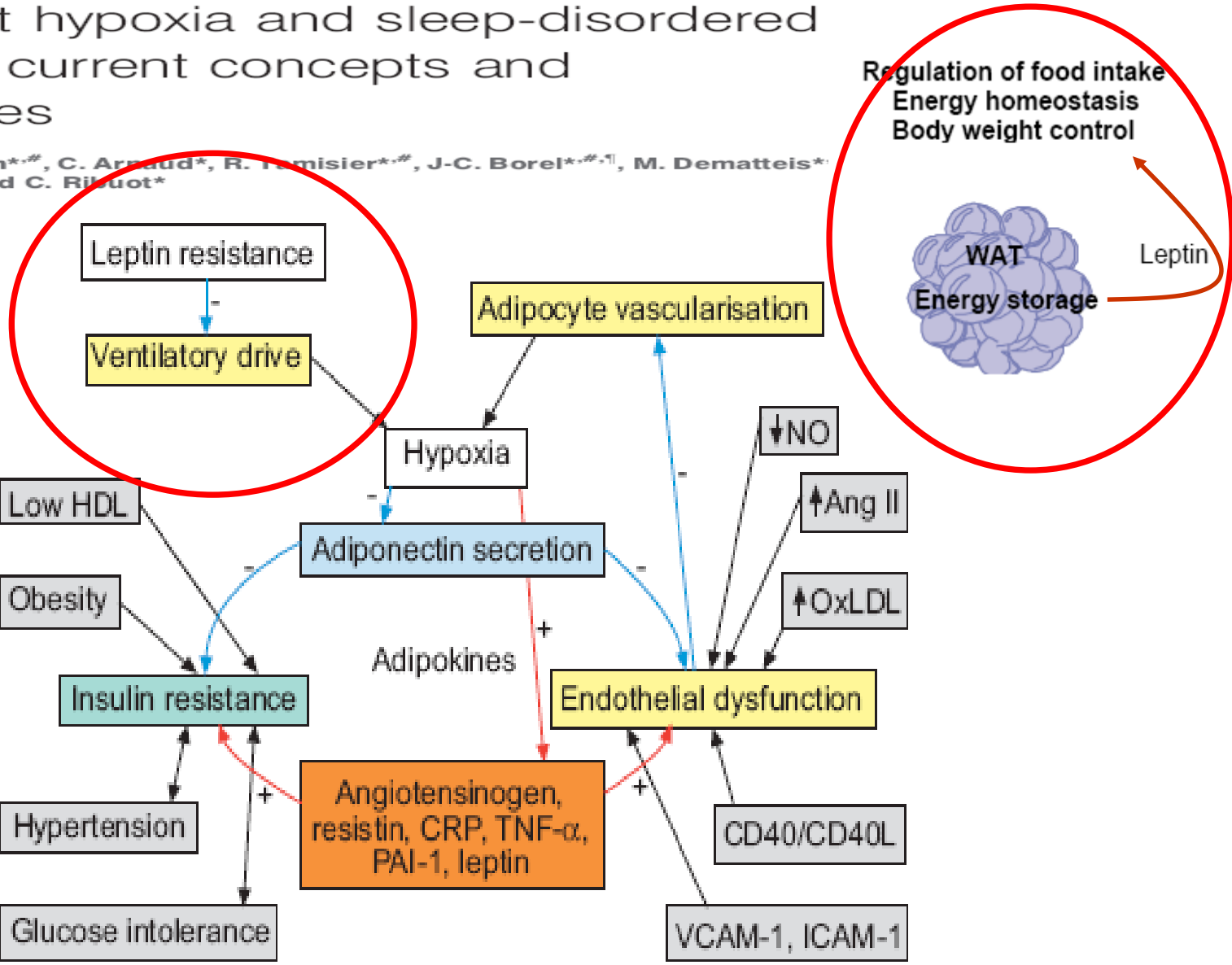


Eur Respir J 2008; 32: 1082–1095
DOI: 10.1183/09031936.00013308
Copyright©ERS Journals Ltd 2008

SERIES "HYPOXIA: ERS LUNG SCIENCE CONFERENCE"
Edited by N. Weissmann
Number 4 in this Series

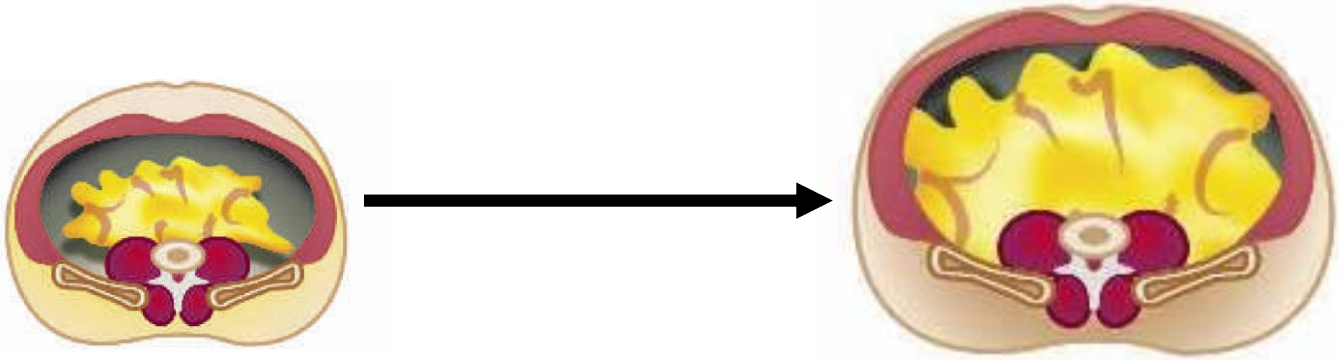
Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives

P. Lévy*,#, J-L. Pépin*,#, C. Arnaud*, R. Tamisier*,#, J-C. Borel*,#,¶, M. Dematteis*, D. Godin-Ribuot* and C. Ribuot*

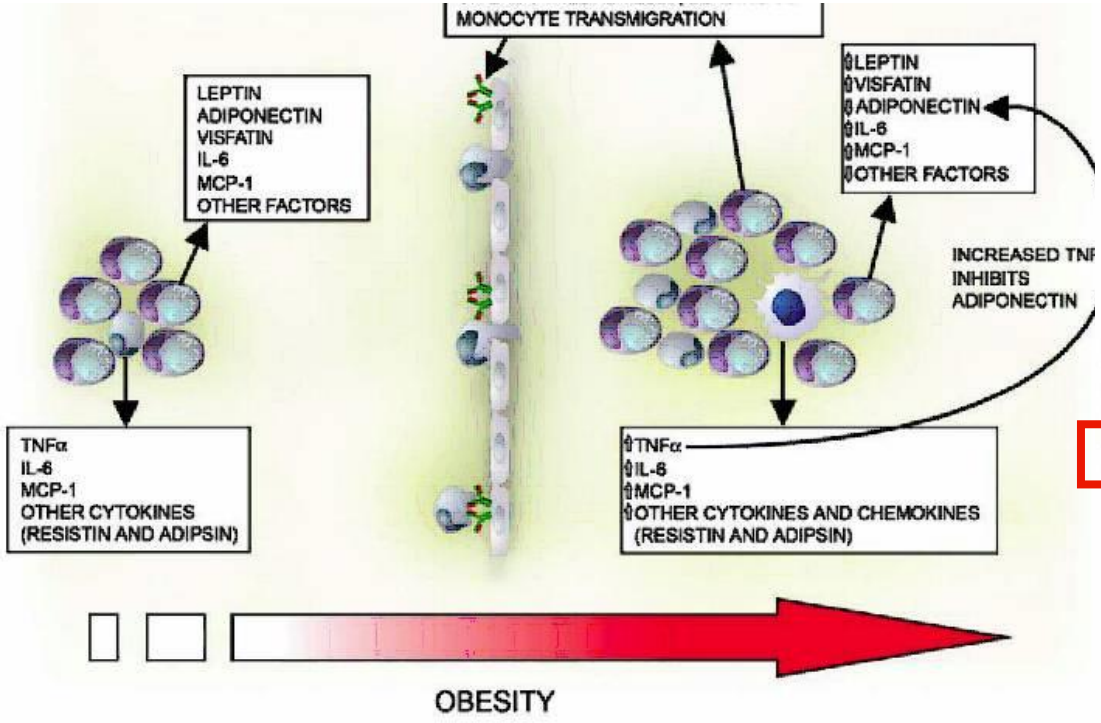


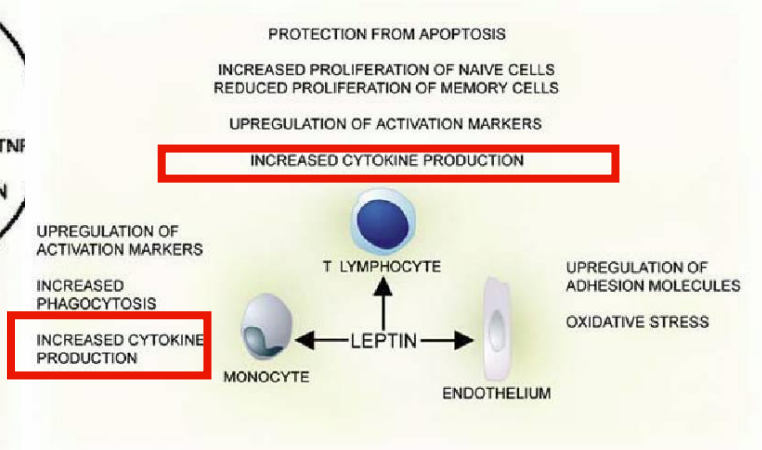
Obesity hypoventilation syndrome

Potential mechanisms for associated metabolic and cardiovascular morbidity?

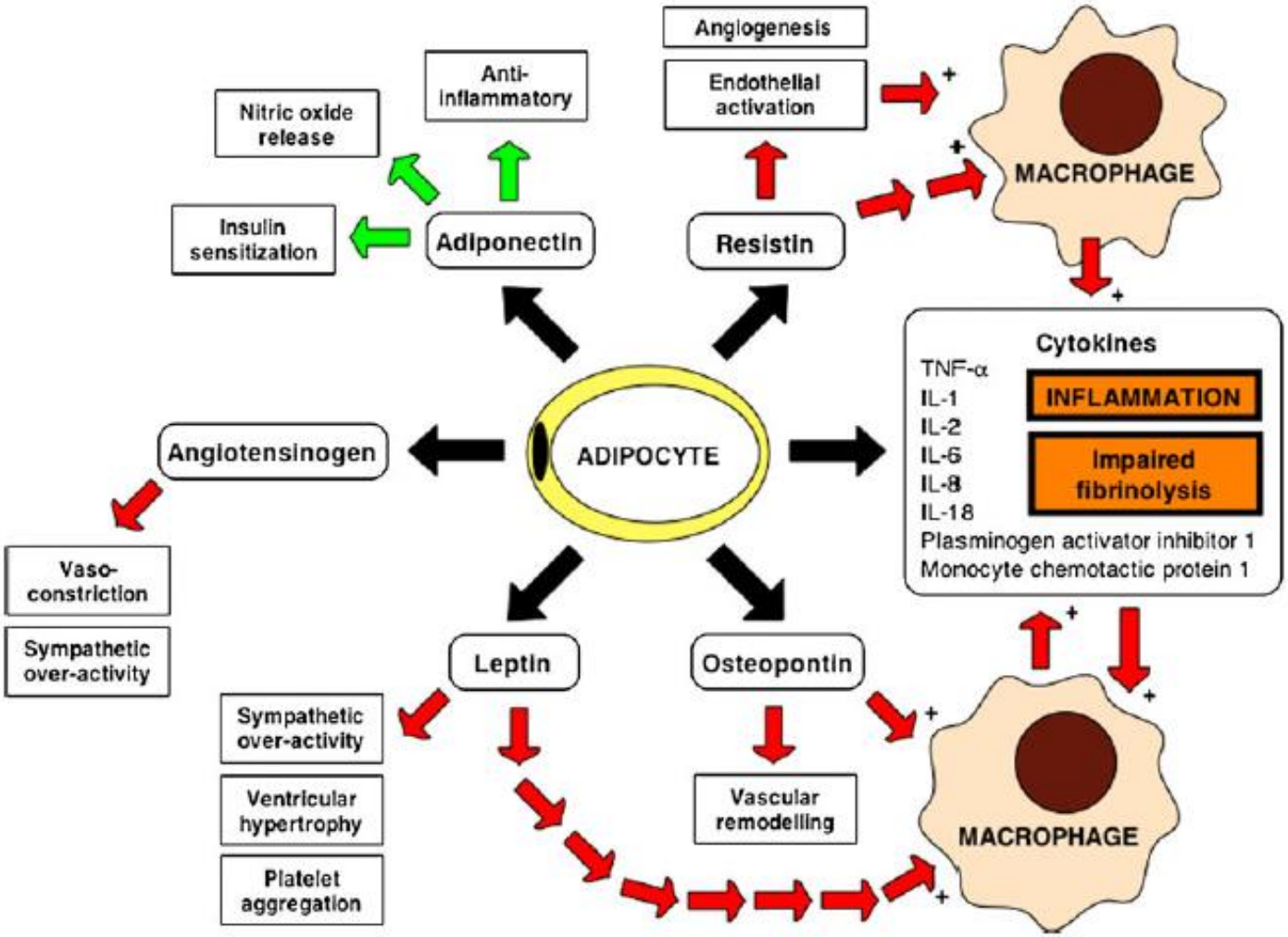


Fat inflammation and adipokines





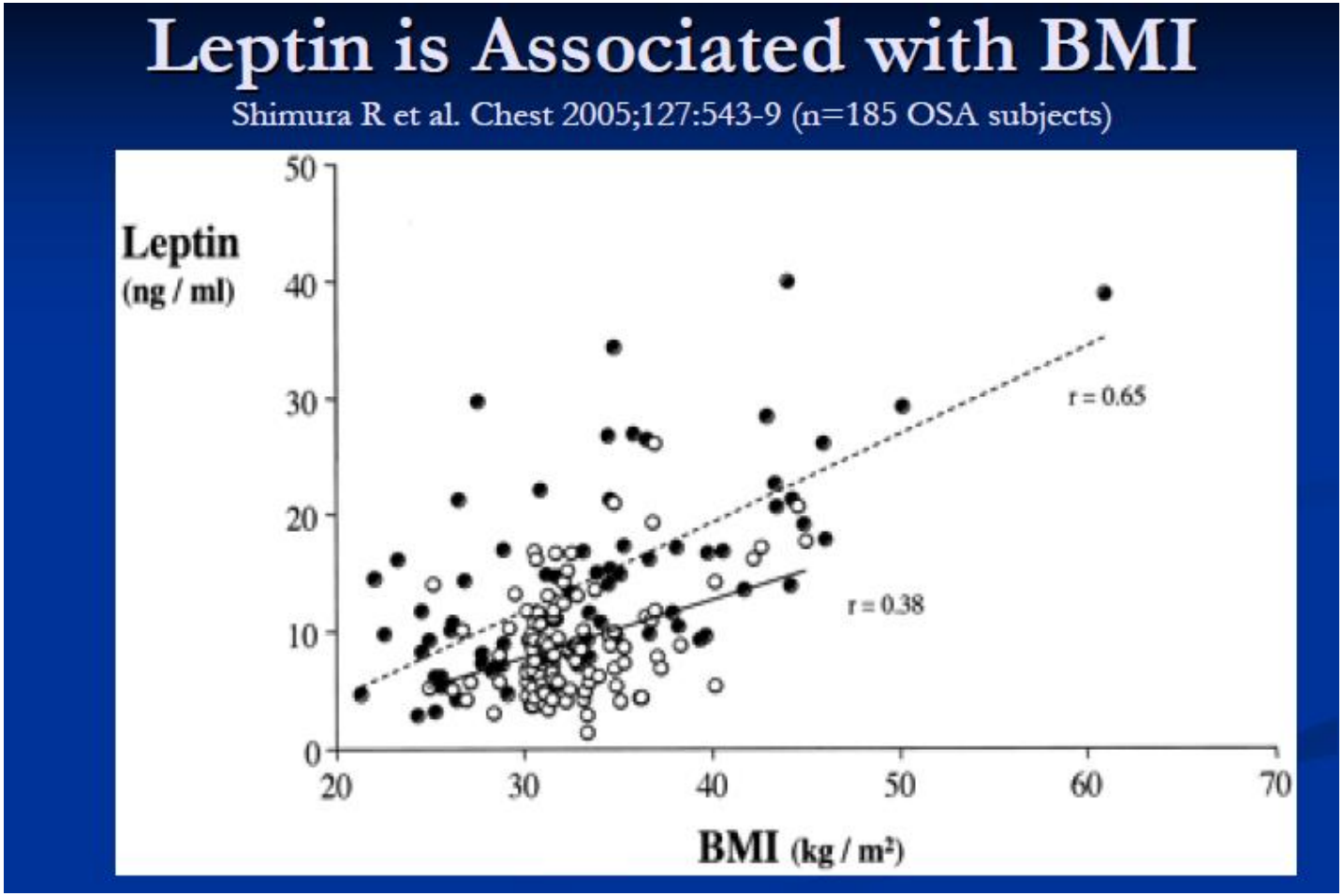
Fantuzzi JACI 2005


Angiogenesis
Endothelial activation
Anti-inflammatory
Nitric oxide release
MACROPHAGE
Insulin sensitization
Adiponectin
Resistin
Cytokines
TNF-α
IL-1
IL-2
IL-6
IL-8
IL-18
INFLAMMATION
Impaired fibrinolysis
Plasminogen activator inhibitor 1
Monocyte chemotactic protein 1
Angiotensinogen
ADIPOCYTE
Vaso-constriction
Sympathetic over-activity
Leptin
Osteopontin
Sympathetic over-activity
Ventricular hypertrophy
Platelet aggregation
Vascular remodelling
MACROPHAGE

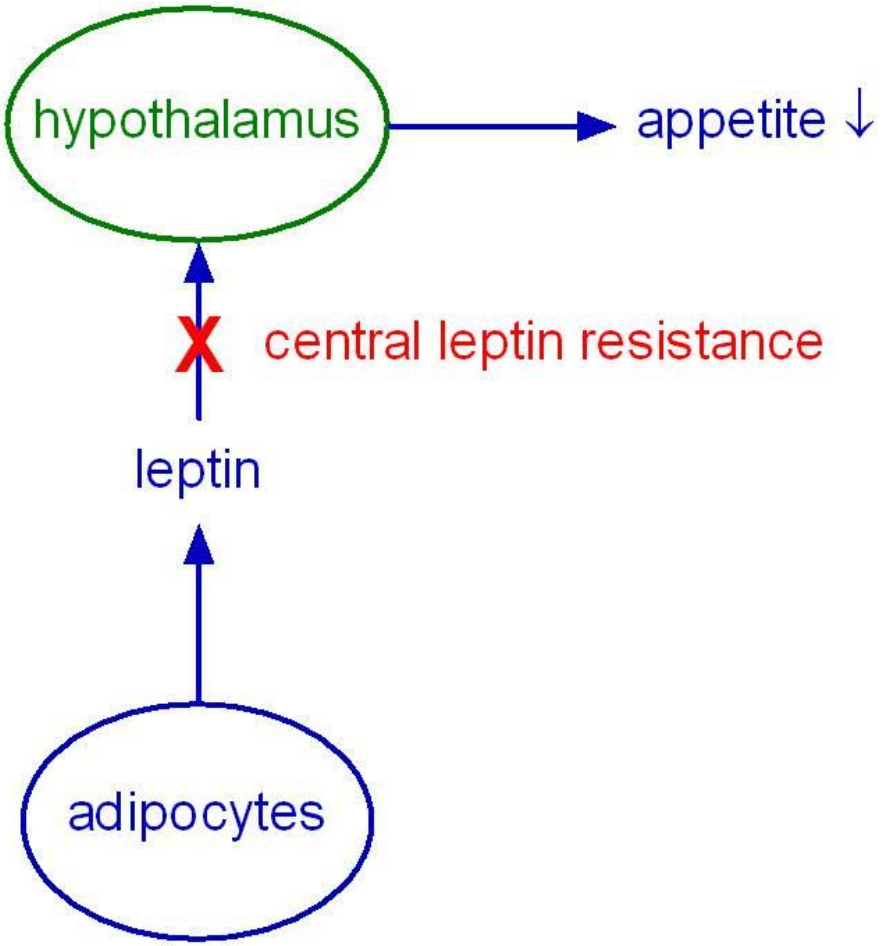
OHS σε ποντίκια με έλλειψη λεπτίνης (*ob/ob*)

- Παχυσαρκία
- Ημερήσια υπερκαπνία
- Αντίσταση στην ινσουλίνη
- Ελαττωμένη αναπνευστική ανταπόκριση στο CO_2

Συσχέτιση λεπτίνης-BMI



Κεντρική αντίσταση στη λεπτίνη

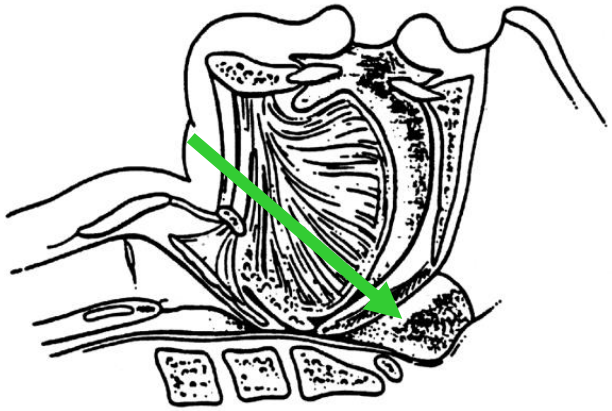


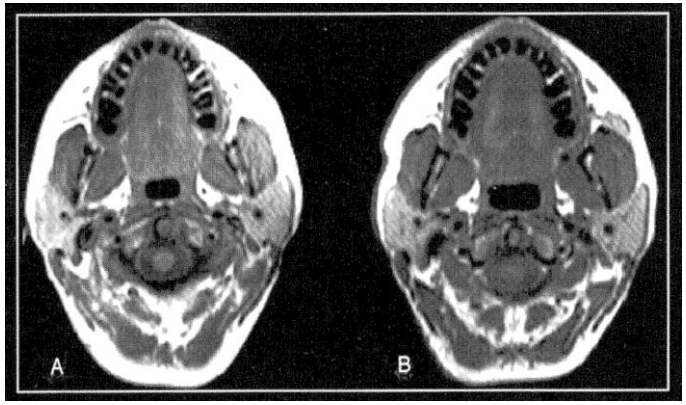
OBESITY RELATED HYPOVENTILATION

- **Therapeutic possibilities:**
  - **weight loss**
  - **bariatric surgery**
  - **CPAP**
    - **patients without severe hypoxia or hypercapnia**
  - **BPAP**
    - **patient with chronic hypercapnia/severe hypoxia**
  - **Volume assured ventilation**
    - **recommended if required IPAP changes markedly depending on position and/or sleep stages**

Particularities of sleep apnea syndrome in OHS

Weight loss improves both obstructive events a hypoventilation

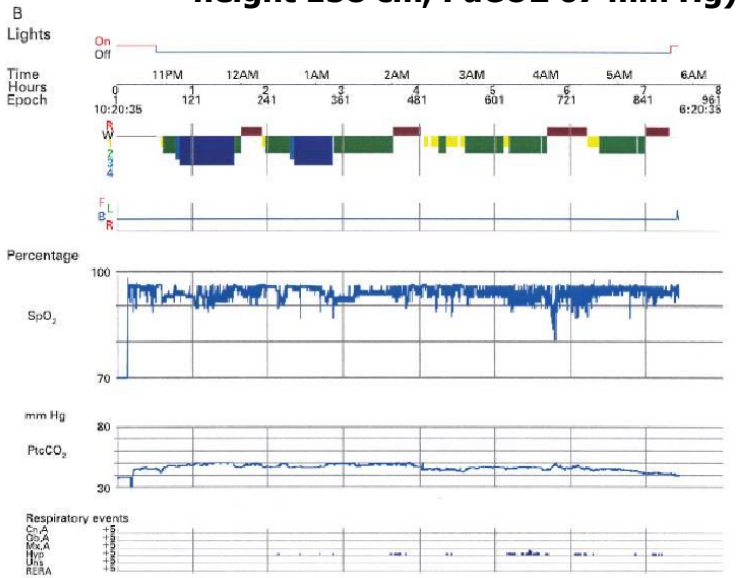




Before Weight loss

after Weight loss

22-year-old man (weight 228 kg, height 158 cm, PaCO2 67 mm Hg).



18 months later weighing 110 kg less

Crummy F Thorax 2008;63:738–746

Prevention and care of respiratory failure in obese patients

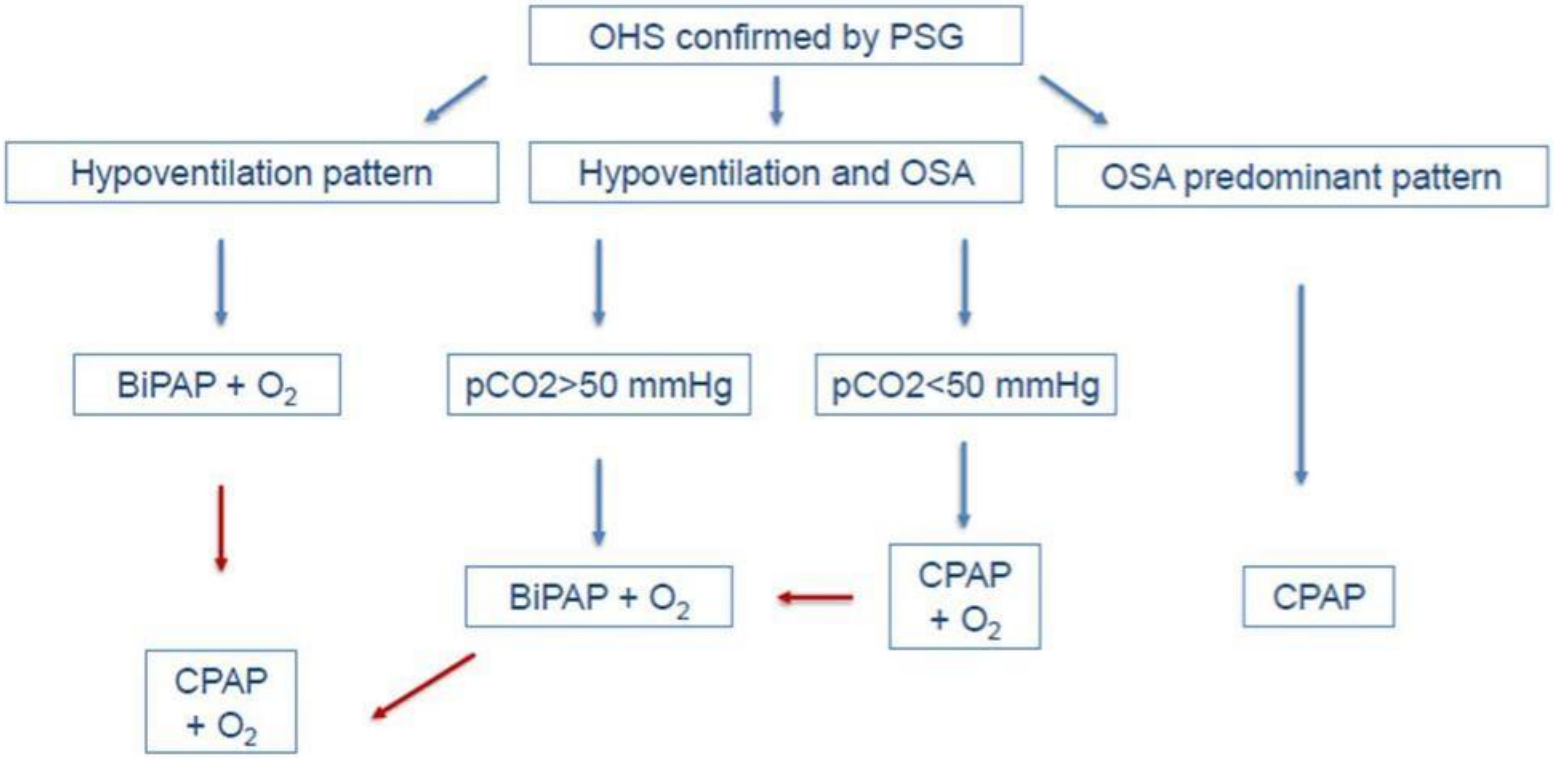
Chronic respiratory failure: obesity hypoventilation syndrome (OHS)

OHS with OSA as the main determinant for hypercapnia	OHS with REM hypoventilation not responding to CPAP	Persistent hypoventilation in fixed pressure support NIV titration
CPAP	Fixed pressure support: EPAP 8–10 cm H2O, IPAP 18–22 cm H2O, high back-up rate	Targeted volume ventilation

Assuming optimum drugs for comorbidities, weight loss, exercise in association with home NIV

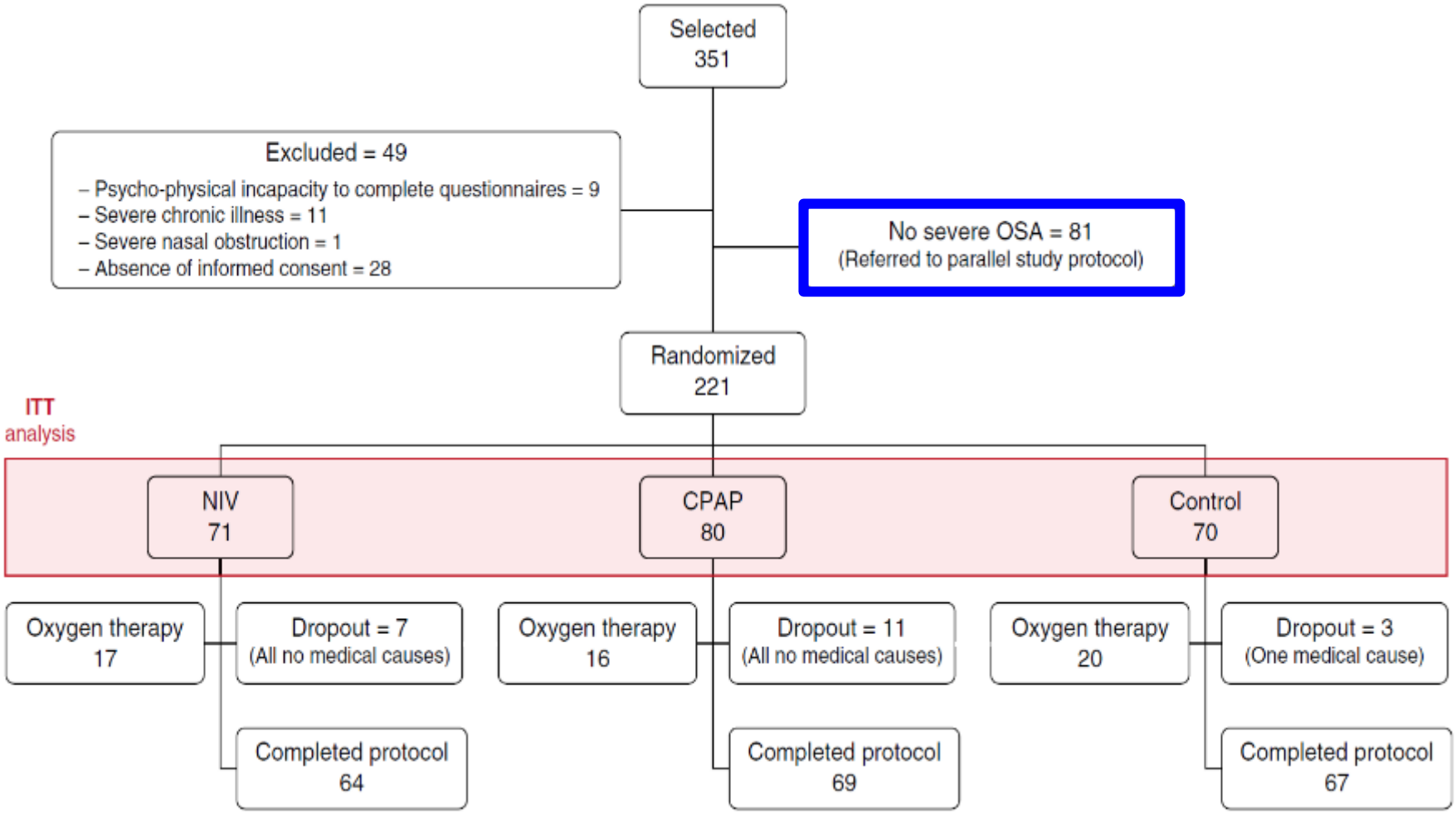
Pépin J Lancet Respir Med 2016;4:407-418

OBESITY RELATED HYPOVENTILATION



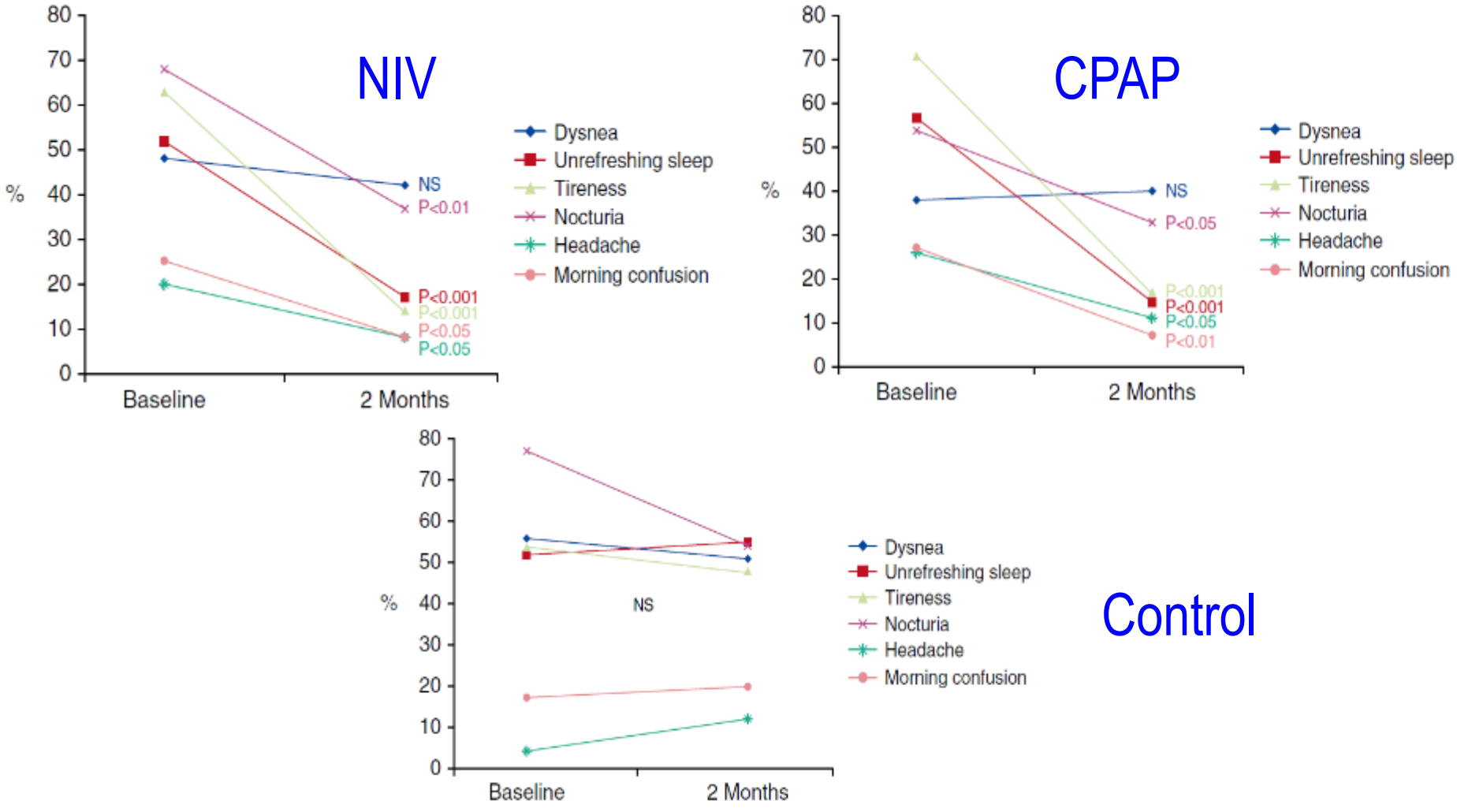
ERS Handbook 2nd edition

Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome



Masa JF Am J Respir Crit care Med 2015;192:86-95

Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome



Masa JF Am J Respir Crit care Med 2015;192:86-95

Treatment goals for Non Invasive Ventilation in hypoventilation syndromes

Goals/Diseases	OHS	NMD	COPD	ALS	Scoliosis
Improvement of symptoms	+++	+++	++	+++	+++
Normalisation of blood gases	+++	+++	++	-	+++
Improved cardiovascular function	+	+	(+)	-	+
Increase in survival	+	++	+	++	++
Other	Reduced risk of obesity-surgery	Improved muscular function	Support prior lung-transplan-tation	Palliative support	

- to +++ = grading of current evidence

New rehabilitation programs in obese OSA/OHS

Ventilatory support (NIV) on ergocycle

- **F**ast pressurization / sensitive trigger
- **Mode**: Pressure support : spontaneous (+/- backup rate)
- **IPAP/EPAP adjustment criteria:**

Dyspnea, comfort, synchronization with NIV

Mean IPAP: 15 - 30 cm H_2O

Mean EPAP: 4 - 6 cm H_2O

Respiratory muscle training

- **Device:** *Spirotiger®*
- **Partial CO_2 rebreathing** assuring volontary normocapnic hyperpnea
- **Respiration bag size** set at 50% of FVC
- **Respiratory rate**: based on MVV and FVC
  - Initial VE : 50–60% MVV
  - ↑ RR before ↑ bag size

Ερώτηση 1

Σε ποιον από τους παρακάτω ασθενείς θα ήταν λογικότερη ως διαγνωστική προσέγγιση μία περιορισμένου τύπου καταγραφή του ύπνου:

- Α. Σε παχύσαρκη γυναίκα 57 ετών με αναφερόμενο ροχαλητό, απνοϊκά επεισόδια και μη αναζωογονητικό ύπνο
- Β. Σε 52χρονη γυναίκα με μέτριας βαρύτητας ΧΑΠ που αναφέρει ροχαλητό και συχνές αφυπνίσεις
- Γ. Σε 37χρονη γυναίκα με αναφερόμενο ροχαλητό, συχνές συσπάσεις στα πόδια, δυσκολία διατήρησης του ύπνου, επεισόδια άπνοιας και ημερήσια υπνηλία
- Δ. Σε 65χρονη γυναίκα με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που αναφέρει επεισόδια πνιγμού και συχνές αφυπνίσεις λόγω δυσκολίας στην αναπνοή

Τύποι καταγραφών

- Τύπου Ι :στο εργαστήριο ≥7 κανάλια, επιτηρούμενη
- Τύπου ΙΙ : ≥7 κανάλια, μη επιτηρούμενη
- Τύπου ΙΙΙ : 4-7 παράμετροι
- Τύπου IV :1-2 αναπνευστικές παράμετροι

Ερώτηση 2

Πως εκτιμάται η βαρύτητα του ΣΑΥ;

- Α. με το δείκτη απνοιών- υποπνοιών
- Β. με την κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας ESS
- Γ. με τον δείκτη αποκορεσμών ανά ώρα ύπνου
- Δ. με το ποσοστό του ύπνου που ο κορεσμός της οξυαιμοσφαιρίνης είναι μικρότερος του 90%
- Ε. με το ποσοστό του σταδίου REM του ύπνου

Δείκτης απνοιών-υποπνοιών (AHI)

Σε σύνθετες περιπτώσεις μπορεί να μην είναι αρκετός διότι δε δίνει πληροφορίες σχετικά με:

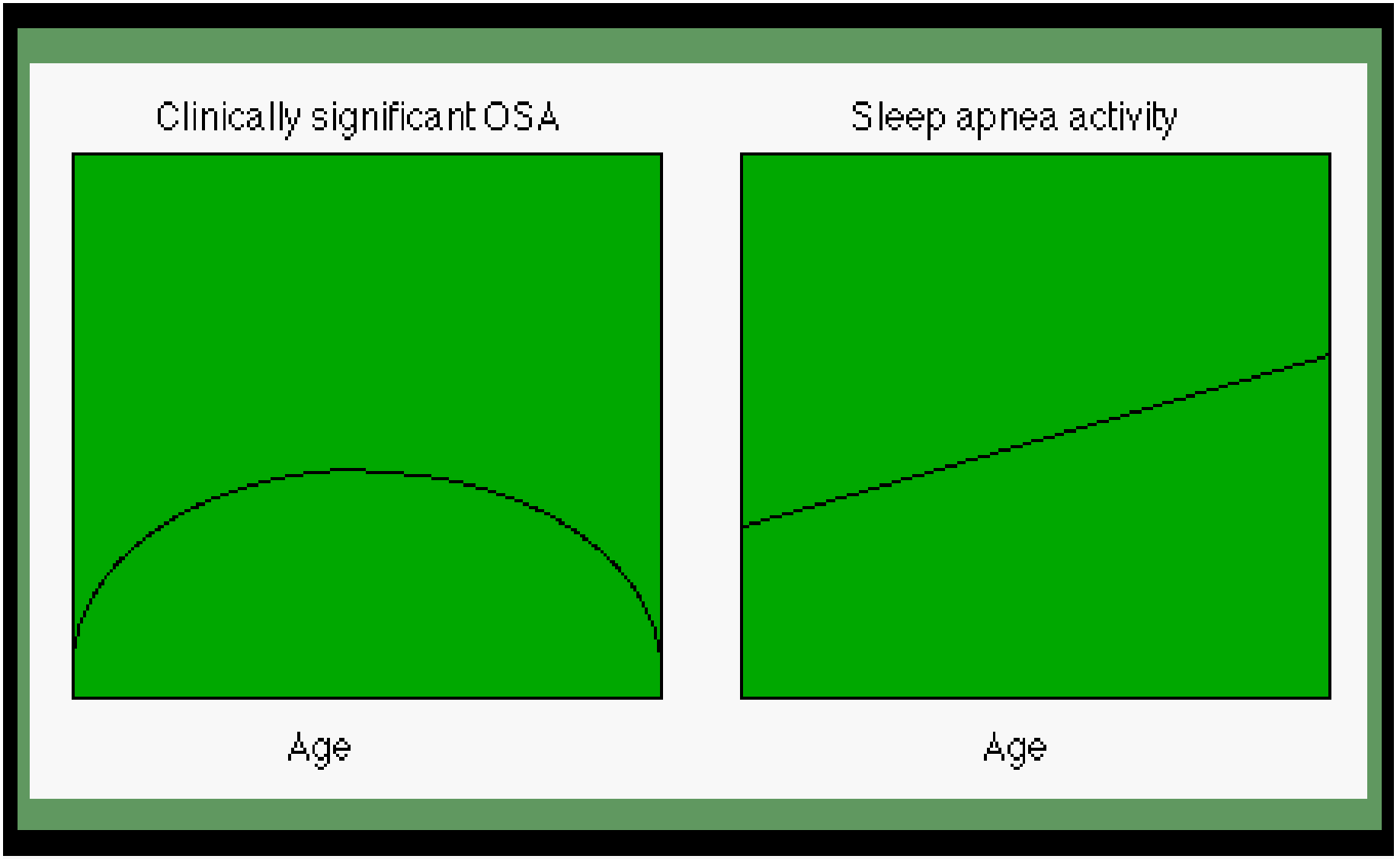
- **Διάρκεια αναπνευστικών επεισοδίων**
- **Σοβαρότητα αποκορεσμών**
- **Παρουσία ή μη υπερκαπνίας**
- **Βαθμός διαταραχής μικροαρχιτεκτονικής ύπνου**
- **Παρουσία ή μη αρρυθμιών**
- **Ύπαρξη και σημασία ροχαλητού**
- **Ύπαρξη και σημασία RERAs (respiratory effort related arousals)**

Ερώτηση 3

Ποιο από τα παρακάτω συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο (ΣΑΥ);

- Α. άρρεν φύλο
- Β. πρόοδος της ηλικίας
- Γ. παχυσαρκία
- Δ. εμμηνόπαυση
- Ε. όλα τα παραπάνω

Η σημασία του ΣΑΥ στις διάφορες ηλικίες



Σας ευχαριστώ πολύ