

Jan Zieliński

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Warszawie

Mechanizmy i patofizjologia obturacyjnego bezdechu podczas snu

Mechanisms and pathophysiology of obstructive sleep apnea

Patogeneza

Istotą obturacyjnego bezdechu podczas snu jest zapadanie się ścian gardła, przerywające przepływ powietrza do i z płuc. Większa część dróg oddechowych, górnych i dolnych, otoczona jest kostnym (nos, krtań) lub chrzęstnym (tchawica, duże oskrzela) rusztowaniem utrzymującym ich stałą drożność. Jedynie ściany gardła utworzone są wyłącznie przez tkanki miękkie. Z wyjątkiem tylnej ściany są one pozbawione trwałego punktu lub płaszczyzny przytwierdzenia, co powoduje, że są bardzo podatne na zapadanie.

W czasie snu, w związku z uogólnionym zmniejszeniem napięcia mięśni, gardło staje się miejscem, które może ulec zamknięciu, jeśli obecne są inne, niesprzyjające warunki. Są nimi czynniki anatomiczne powodujące trwałe zwężenie światła gardła, co ułatwia jego zapadnięcie. Schemat zaburzeń anatomicznych będących czynnikami ryzyka oraz mechanizmy powstawania, przerywania i nawracania bezdechów przedstawia rycina 1.

Ostatecznie, zbliżanie się do siebie ścian gardła aż do całkowitego zamknięcia (bezdechu) lub niepełnego zamknięcia (spłylenie oddychania) gardła zależy od wzajemnych relacji trzech czynników:

- anatomicznego zwężenia,
- napięcia mięśni podniebienia, gardła i języka,
- wielkości ujemnego ciśnienia w przestrzeni gardła.

Anatomiczne czynniki ryzyka

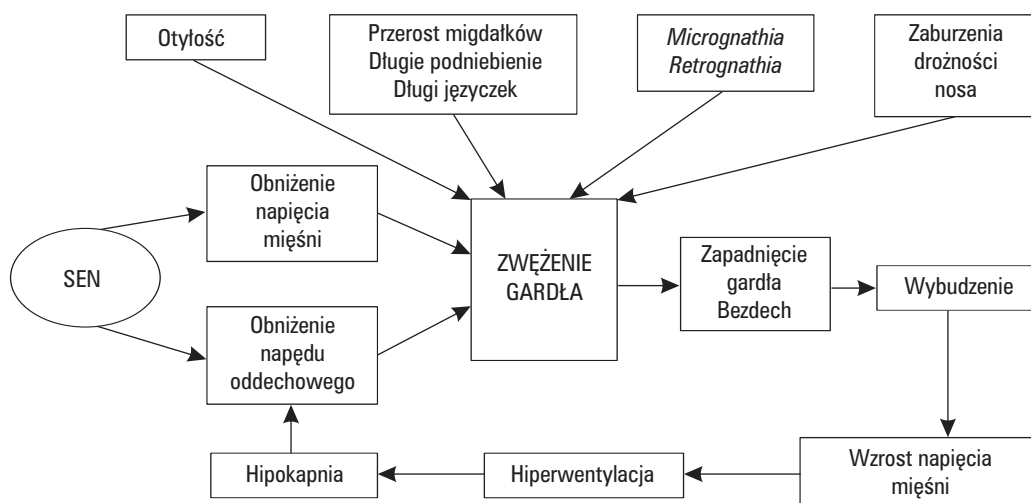
U zdrowego człowieka przestrzeń gardła jest proporcjonalna do ogólnej budowy ciała i zmniejsza się z wiekiem. U osoby w pozycji siedzącej jest ona większa u mężczyzn niż u kobiet, ale różnica ta zanika w pozycji leżącej [1]. Otyłość zmniejsza przestrzeń gardła u obu płci. Zmiany w budowie i poło-

żeniu szczęki oraz żuchwy, ich niedorozwój (*micrognathia*) i cofnięcie (*retrognathia*), przerost języka, przerost migdałków podniebiennych, wydłużenie podniebienia miękkiego i przerost języczka zmniejszają światło gardła w sposób trwały. Patologiczna budowa twarzoczaszki [2], przerosty tkanki adenoidalnej [3], języka i języczka są często obserwowane u chorych na OBPS. Wielkość gardła, oceniana różnymi technikami obrazowymi, jest u większości chorych na OBPS mniejsza niż u osób zdrowych [4].

Dodatkowym czynnikiem zwężającym przestrzeń gardła może być obrzęk podniebienia, języczka i błony śluzowej ścian gardła spowodowany chrapaniem [5]. Światło gardła może być zwężone nie tylko przez przerost struktur wewnętrznych. Przestrzeń gardła maleje wraz z otyłością [6]. Charakterystycznym objawem u chorych na OBPS jest krótka, gruba szyja. Przerost podskórnej tkanki tłuszczowej na szyi oraz dookoła gardła [7] może również zwężać jego światło i jest najczęstszym czynnikiem ryzyka zachorowania na OBPS. W badaniach epidemiologicznych zaobserwowano zależność między obwodem szyi a ciężkością choroby wyrażoną przez wskaźnik bezdechów i spłyceń oddychania (AHI, *apnea/hypopnea index*) [8].

Ujemne ciśnienie w przestrzeni gardła

Anatomiczne zwężenie gardła stanowi utrudnienie dla przepływu powietrza, powodując konieczność wytworzenia niższego niż fizjologiczne, ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej w czasie wdechu, dla utrzymania odpowiedniej objętości każdego oddechu. Jeśli dodatkowo istnieje zmniejszenie drożności nosa spowodowane skrzywieniem przegrody, przerostem małżowin, polipami lub obrzękiem zapalnym ujemne ciśnienie w gardle w czasie wydechu jest jeszcze niższe [9].



Rycina 1. Na rycinie przedstawiono czynniki anatomiczne usposabiające do wystąpienia OBPS. Są nimi: otyłość, przerost migdałków, długie podniebienie i długi języczek, defekty w budowie twarzoczaszki i utrudnienie przepływu powietrza przez nos. Czynniki te powodują zwężenie gardła. Zaśnięcie powoduje obniżenie napięcia mięśni i zapadnięcie się ścian gardła, co doprowadza do bezdechu. Niedotlenienie i hiperkapnia spowodowane przerwaniem oddychania nasilają wysilek oddechowy prowadząc do przebudzenia. Przebudzenie powoduje wzrost napięcia mięśni, otwarcie gardła i powrót oddychania. Nadmierne wyrównawcze oddychanie normalizuje gazy krwi i przywraca sen, co prowadzi do kolejnego zapadnięcia gardła i bezdechu. Dodatkowo hipokapnia spowodowana hiperwentylacją działa hamująco na ośrodek oddechowy. Może to powodować centralny komponent na początku bezdechu obturacyjnego

Mięśnie utrzymujące drożność gardła

Rola, jaką w patogenezie OBPS odgrywają mięśnie rozszerzające gardło, nie jest do końca wyjaśniona. W utrzymywaniu odpowiedniej wielkości światła gardła biorą udział trzy grupy mięśni:

- mięśnie języka (bródkowo-językowy),
- mięśnie podniebienia miękkiego — głównie napinacz podniebienia miękkiego i dźwigacz podniebienia miękkiego,
- mięśnie wpływające na położenie kości gnykowej. Przejawiają one pewne stałe napięcie, zwane tonicznym, potrzebne dla utrzymania odpowiedniego położenia danej struktury anatomicznej. Część tych mięśni zmienia napięcie naprzemiennie, zgodnie z procesem oddychania. Jest to tak zwane napięcie fazowe. Wdech powoduje zwiększenie napięcia mięśni, co prowadzi do poszerzenia gardła i zmniejszenia oporu wdechowego. W czasie wydechu napięcie mięśni się zmniejsza.

Bodźce nerwowe do mięśni rozszerzających gardło są zapoczątkowywane przez ośrodek oddechowy w rdzeniu przedłużonym i wyprzedzają bodźce skierowane do mięśni wdechowych, w tym głównie do przepony. U zwierząt doświadczalnych aktywność mięśni rozszerzających gardło maleje w czasie snu [10]. Zmniejszenie ich aktywności dotyczy bardziej napięcia tonicznego niż wdechowego [11]. Powoduje to wzrost oporu oddechowego, a równocześnie zmniejszenie sił przeciwstawiających się zapadaniu ścian gardła. Różnice aktyw-

ności mięśni rozszerzających gardło między czuwaniem a snem są jeszcze bardziej widoczne, jeśli porówna się je z prawie nie zmienioną w czasie snu aktywnością przepony.

Napięcie fazowe mięśni rozszerzających gardło jest regulowane nie tylko przez ośrodek centralny. W doświadczeniach na zwierzętach stwierdzono, że odruchy ze ścian gardła, z mechanoreceptorów wrażliwych na zmiany panującego w nim ciśnienia, zwiększają napięcie mięśni proporcjonalnie do wielkości ujemnego ciśnienia w gardle [12]. Odruch ten jest zachowany w fazie NREM snu, zanikając całkowicie lub częściowo w fazie REM. Istnienie podobnych odruchów potwierdzono również u ludzi w czasie czuwania i snu [13]. Zjawisko to jest spowodowane głównie zmniejszeniem aktywności neuronów tonicznych w porównaniu z fazowymi w pniu mózgu. U osób zdrowych odruchy te słabną w czasie snu NREM oraz snu REM. Niektórzy autorzy sugerują, że może być to jednym z mechanizmów wywołujących bezdech [14].

Hipoksja i hiperkapnia zwiększają napięcie mięśni rozszerzających gardło u zwierząt doświadczalnych i u ludzi. W warunkach fizjologicznych trudno jest jednak oddzielić ich wpływ od podobnie działającego wpływu zwiększonego wysiłku oddechowego wymuszonego hipoksemią i hiperkapnią. Natomiast zmieniające się ciśnienie parcjale tlenu i dwutlenku węgla we krwi tętniczej u chorego na OBPS może uruchamiać mechanizm naprzemiennych wahań napięcia mięśni rozszerza-

jących gardło. Hiperoksja i hipokapnia spowodowane hiperwentylacją po bezdechu mogą zmniejszać napięcie tych mięśni i ułatwiać ponowne zapadnięcie się ścian gardła [15]. Stwierdzono też, że nawracające epizody izokapniczej hipoksji powodują obniżenie aktywności elektromiograficznej mięśnia językowo-gardłowego. Trwała hipoksja nie miała takiego wpływu [16].

Hipoteza o osłabieniu czynności nerwów mięśni rozszerzających gardło, jako przyczynie OBPS, jest mało prawdopodobna. Stwierdzono, że aktywność nerwów zaopatrujących te mięśnie u chorych na OBPS jest większa niż u osób zdrowych. Również mięśnie te wykazują większą aktywność u buldogów, zwierząt, u których występuje bezdech senny [17]. U ludzi chorych na OBPS stwierdzono przerost mięśni języczka i zwiększone możliwości metabolizmu tlenowego w porównaniu z grupą kontrolną „prostych” chrapaczy [18].

Wyniki tych doświadczalnych i klinicznych badań sugerują, że mięśnie rozszerzające gardło u chorych na OBPS starają się zrównoważyć siły sprzyjające zapadaniu się gardła i powstawaniu bezdechu. Ostatnio jednak Scierski i wsp. [19] stwierdzili zanik włókien mięśniowych w języczku i podniebieniu miękkim u chorych na OBPS i u chrapiących, co mogłoby sugerować obniżenie ich sprawności. Podobnie potwierdzenia wymaga hipoteza, że opóźnienie pobudzania mięśni gardła w stosunku do pobudzania przepony powoduje zapadnięcie się ścian gardła u chorych na OBPS. Stwierdzono także, że spadek w czasie snu napięcia mięśnia napinacza podniebienia miękkiego, przejawiającego głównie aktywność toniczną, jest równoważony przez jednoczesny wzrost napięcia mięśnia bródkowo-językowego podtrzymującego światło gardła.

Na aktywność mięśni podtrzymujących światło gardła wpływają również hormony. Hormony kobiece, szczególnie progesteron, zwiększają aktywność nerwu językowo-gardłowego [20]. Aktywność hormonalna kobiet może być jednym z mechanizmów chroniących je przed występowaniem bezdechów.

Zapalenie

W ostatnich latach pojawiły się prace sugerujące, że w patogenezie obturacyjnego bezdechu sennego rolę odgrywa stan zapalny o cechach zapalenia systemowego i miejscowego w górnych drogach oddechowych. Oprócz opisanych wcześniej przekrwienia i obrzęku podniebienia miękkiego, języczka i bocznych fałdów gardła stwierdzono w tych strukturach nacieki z komórek zapalnych, limfocytów T CD4⁺, CD25⁺ i plazmocytów [21]. Stwier-

dzono również, że u chorych na OBPS obecne są cechy zapalne śluzówki nosa bez cech klinicznych zapalenia zatok czy nosa. Zaburzenia drożności nosa i gardła spowodowane stanem zapalnym mogą odgrywać rolę w powstawaniu bezdechów. Chorzy na OBPS cechują się zwiększonym stężeniem prozapalnych cytokin — interleukiny 1 β (IL-1 β) interleukiny 6 (IL-6) oraz czynnika martwicy nowotworu (TNF α) [22]. Stężenia tych cytokin w surowicy korelowały z nadmierną sennością dzienną i zmęczeniem. Niektórzy autorzy uważają, że cytokiny te mogą wpływać na cykl czuwanie/sen, ponieważ ich najwyższe stężenia stwierdzano na początku snu. W surowicy chorych na OBPS stwierdzono podwyższone stężenia białka reaktywnego C (CRP) i IL-6 [23].

Stres oksydacyjny

Bezdechy powodują naprzemienne powstawanie w tkankach hipoksji i normoksji. Hipoksja aktywuje enzym — oksydazę ksantynową, która w okresie reoksygenacji powoduje uwalnianie aktywnych rodników tlenowych i azotowych [24]. Wolne rodniki tlenowe mogą powodować aktywację cząsteczek adhezyjnych [25]. Wpływ zapalenia i stresu oksydacyjnego na powstawanie powikłań OBPS, w postaci choroby niedokrwiennej serca wydaje się coraz bardziej prawdopodobny [26].

Podsumowanie

Współczesna wiedza dotycząca udziału różnych czynników w powstawaniu bezdechu obturacyjnego pozwala na przyjęcie następującego tłumaczenia patogenezy choroby. Pierwszym, usposabiającym czynnikiem, jest anatomiczne zmniejszenie przestrzeni gardła. Prowadzi to do zbliżenia się jego wolnych ścian — przedniej i bocznych — ułatwiając jego całkowite zamknięcie pod wpływem ujemnego ciśnienia panującego podczas wdechu. W czasie czuwania zamknięciu gardła przeciwdziała wzmożona aktywność mięśni rozszerzających gardło.

Zaśnięcie powoduje uogólnione zmniejszenie napięcia mięśni, w tym mięśni rozszerzających gardło i żwaczy. Następstwem tych zjawisk jest cofnięcie języka, szczególnie podczas spania na wznak, oraz zaburzenie równowagi między siłami rozszerzającymi (mięśnie) i zamykającymi gardło (ujemne ciśnienie i przekrój gardła). Dochodzi do zetknięcia się ścian gardła i zamknięcia drogi przepływu powietrza, czyli bezdechu. Narastająca natychmiast hipoksja i hiperkapnia powodują stopniowe zwiększanie wysiłku oddechowego i w końcu przebudzenie, zwykle nie uświadamiane przez chorego. Dzięki przebudzeniu napięcie mięśni

wzrasta i gardło się udrażnia. Następuje krótki okres hiperwentylacji, normalizacja gazów krwi, a nawet powstanie hipokapni, co umożliwia ponowne zaśnięcie wywołujące kolejny bezdech.

Patofizjologia

Mechanizmy przerywające bezdech

Bezdech powoduje natychmiastowe, pogłębiające się niedotlenienie oraz hiperkapnię. Organizm nie dysponuje zapasami tlenu. Jedynym jego źródłem w czasie bezdechu jest tlen w powietrzu znajdującym się w płucach.

Szybkość narastania hipoksji zależy od zawartości tlenu we krwi tętniczej, objętości powietrza w płucach na początku bezdechu i wielkości pracy mięśni oddechowych. Płuca wypełnione maksymalnie do całkowitej pojemności płuc (TLC, *total lung capacity*) zawierają około 1000 ml tlenu. Przy końcu spokojnego wydechu (FRC, *functional residual capacity*) w płucach jest około 450 ml tlenu, a u osoby otyłej, w pozycji leżącej, tylko 250 ml tlenu. Zazwyczaj bezdech zaczyna się po zakończeniu spokojnego wydechu. Przy prawidłowym utlenowaniu organizmu na początku bezdechu, ciężkość powstającej hipoksemii zależy od jego długości.

Duża przestrzeń komórkowa w organizmie, w której może się gromadzić dwutlenek węgla, powoduje, że narastanie ciśnienia parcjalnego tego gazu w organizmie jest wolniejsze i mniej niebezpieczne dla życia. Przedłużający się bezdech może doprowadzić do śmierci z powodu hipoksji, a nie hiperkapni.

Naturalne wydaje się tłumaczenie, że przebudzenie przerywające bezdech jest spowodowane hipoksją. U zwierząt doświadczalnych drażnienie nerwów kłębka szyjnego ma silne działanie wybudzające. Podobnie działa wzrost ujemnego ciśnienia w gardle. Hipoksja i hiperkapnia powodowały podobne skutki. W czasie snu REM wybudzające działanie hipoksji i hiperkapni jest słabsze.

Hipoksja i hiperkapnia pobudzają oddychanie. Wzrastający wysiłek oddechowy ma prawdopodobnie najsilniejszy wpływ wybudzający. Wzrost ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej oraz bodźce z mechanoreceptorów klatki piersiowej i płuc działają silnie wybudzająco w badaniach na zwierzętach i u ludzi [27]. Wzrastający wysiłek oddechowy prawdopodobnie powoduje przebudzenie niezależne od czynnika wywołującego. Oprócz hipoksemii i hiperkapni może nim być również wzrost oporu oddechowego [28].

Stwierdzenie zmniejszonego działania bodźców chemicznych w fazie snu REM u zwierząt pozwala tłumaczyć dłuższe trwanie bezdechów i cięższą hipoksemię w tej fazie snu u chorych na

OBPS. U ludzi hipoksja eukapniczna działała słabo wybudzająco. Silnie natomiast działa hipoksja w połączeniu z hiperkapnią. Bezdech może być też przerywany przez wysokiej częstotliwości wibracje w gardle imitujące chrapanie.

Brak snu, spowodowany bezdechami (fragmentacja snu) lub wymuszony (deprywacja snu), wydłuża czas bezdechów. Podobne działanie mają alkohol i leki uspokajające.

Wpływ bezdechów na czynność układu krążenia

Zmiany rytmu serca

Zmiany częstości czynności serca pod wpływem bezdechu polegają na jej stopniowym zwalnianiu w czasie trwania bezdechu, z gwałtownym przyspieszeniem podczas pierwszych skutecznych oddechów (CVHR, *cyclical variation of heart rate*). Różnice między najwolniejszą i najszybszą czynnością serca przekraczają 30 uderzeń na minutę. Wahania te są tak typowe, że proponuje się użycie zapisu holterowskiego do przesiewowego badania osób podejrzanych o OBPS [29]. Stopień zwolnienia czynności serca podczas bezdechu zależy od jego długości i nasilenia niedotlenienia krwi tętniczej. Jednak decydującą rolę odgrywa prawdopodobnie wzrost napięcia układu przywspółczulnego w czasie snu [30].

Przyspieszenie czynności serca po przerwaniu bezdechu wynika prawdopodobnie z nałożenia się kilku czynników wywołanych przebudzeniem: wzmożonego napięcia układu współczulnego, zmniejszenia napięcia nerwu błędnego oraz zmian w wypełnieniu jam serca. Decydującą rolę w cyklicznych zmianach częstości czynności serca odgrywa układ autonomiczny.

Oprócz cyklicznej niemiarowości zatokowej, bezdechom mogą towarzyszyć inne zaburzenia rytmu i przewodzenia. Pałasiewicz i wsp. [31] stwierdzili zahamowania zatokowe, bloki przedsionkowo-komorowe różnego stopnia oraz pobudzenia przedwczesne nadkomorowe i komorowe. Hipoksja, nadmiar katecholamin i zaburzenia równowagi układu wegetatywnego są najprawdopodobniejszymi przyczynami ich występowania. Shepard i wsp. [32] uważają, że jedynie ciężka hipoksja, z obniżeniem SaO_2 poniżej 65%, jest odpowiedzialna za zaburzenia rytmu serca u chorych na OBPS.

Zaburzenia rytmu i przewodnictwa serca nie muszą być spowodowane wyłącznie mechanizmami uruchomionymi przez bezdechy. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej, choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze są znanymi czynnikami arytmogennymi, często występującymi u chorych na OBPS.

Pojemność minutowa serca

U zdrowych osób pojemność minutowa serca (CO, *cardiac output*) w czasie snu się zmniejsza. Może to być spowodowane zwolnieniem czynności serca lub zmniejszeniem objętości wyrzutowej (SV, *stroke volume*). Najniższe wartości CO stwierdzono w czasie snu REM.

Przyjęło się uważać, że CO wzrasta bezpośrednio po zakończeniu bezdechu [33]. W ostatnich badaniach za pomocą technik inwazyjnych wykazano, że SV lewej komory maleje w ciągu pierwszych trzech ewolucji serca po zakończeniu bezdechu [34]. Również SV prawej komory maleje, prawdopodobnie z powodu wzrostu płucnego oporu naczyniowego spowodowanego rozdęciem płuc [35]. Największa CO występuje przed kolejnym bezdechem.

Wypełnienie komór serca w czasie bezdechu podlega wpływom ciśnienia w klatce piersiowej. Wahania ciśnienia opłucnowego są ogromne, od -60 cmH₂O na szczycie daremnego wdechu do ciśnienia dodatniego podczas bezskutecznego wydechu. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na wypełnienie komór jest interakcja międzykomorowa. Wzrastające w czasie bezdechu obciążenie następcze prawej komory powoduje jej poszerzenie i uwypuklenie przegrody do światła lewej komory, co zmniejsza jej objętość [36].

Słabo poznanym elementem, mogącym wpływać ujemnie na wypełnienie prawej komory w czasie bezdechu, jest możliwość zapadania się dużych żył w miejscu przenikania ich przez przeponę, pod wpływem znacznego ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej. Zjawisko to, opisane u chorych na PO-ChP, może zachodzić również u chorych na OBPS.

Cięnienie tętnicze

Obniżenie napięcia układu sympatycznego w czasie snu powoduje, że w czasie snu fizjologicznego ciśnienie tętnicze obniża się w miarę pogłębiania się snu NREM. Podczas snu REM ciśnienie tętnicze podnosi się o około 5% w stosunku do ciśnienia panującego w poprzedzającym go okresie.

U chorych na OBPS w czasie pojedynczego bezdechu ciśnienie wewnątrznaczyniowe stopniowo obniża się, aby gwałtownie wzrosnąć w momencie przywrócenia normalnego oddychania. Obniżanie się ciśnienia tętniczego w czasie bezdechu jest spowodowane znacznym ujemnym ciśnieniem

w klatce piersiowej, wywołanym przez bezskuteczne wdechy. Jest to spadek pozorny, bo tak zwane prawdziwe, przezściennne, ciśnienie tętnicze wzrasta. Ciśnienie przezściennne w naczyniach krwionośnych oblicza się, odejmując ciśnienie w klatce piersiowej od ciśnienia wewnątrznaczyniowego [37]. Rzeczywisty wzrost ciśnienia tętniczego podczas bezdechu jest prawdopodobnie spowodowany zwiększeniem wydzielania katecholamin [38]. Cieśliski i wsp. [39] stwierdzili, że u chorych na OBPS wydzielanie adrenaliny w moczu w nocy jest zwiększone. Najwyższe ciśnienie tętnicze obserwuje się po zakończeniu bezdechu.

Oprócz chwilowych wahań ciśnienia tętniczego związanych z bezdechami, jego całonocny profil może ulec zmianie. Przybyłowski i wsp. [40] stwierdzili, że u części chorych na OBPS ciśnienie tętnicze nie obniżało się w czasie snu, tak jak to następuje u osób zdrowych.

Cięnienie w tętnicy płucnej

Już we wczesnych pracach nad patofizjologią OBPS opisywano znaczne wzrosty ciśnienia w tętnicy płucnej, związane z bardzo dużymi wahaniami ciśnienia w klatce piersiowej podczas daremnych oddechów. Najwyższe ciśnienie w tętnicy płucnej stwierdzano bezpośrednio po zakończeniu bezdechu. Powtarzające się epizody nadciśnienia płucnego towarzyszące bezdechom powodowały, w miarę upływu nocy, utrzymywanie się nadciśnienia w tętnicy płucnej, które ustępowało w ciągu dnia.

Pomiary ciśnienia wewnątrznaczyniowego słabo oddają rzeczywiste ciśnienie w tętnicy płucnej, ze względu na dominujący wpływ wahań ciśnienia opłucnowego. Bardziej miarodajne są pomiary ciśnienia przezściennego [41].

Cięnienie przezściennne obniża się na początku bezdechu pod wpływem obniżenia ciśnienia opłucnowego. Następnie ciśnienie przezściennne wzrasta, aż do końca bezdechu, prawdopodobnie w mechanizmie hipoksyjnego skurczu mięśniowych tętnic płucnych. Najwyższe ciśnienie przezściennne rejestruje się podczas pierwszych oddechów po bezdechu, prawdopodobnie z powodu przyspieszenia czynności serca przy trwającym jeszcze hipoksyjnym skurczu naczyń. Dodatkowym czynnikiem jest zwiększenie powrotu żylnego spowodowanego hiperwentylacją.

Piśmiennictwo

1. Martin S.E., Mathur R., Marshall I., Douglas N.J.: The effect of age, sex obesity and posture airway size. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2087–2090.
2. Conway W.A., Bower G.C., Barnes M.E.: Hypersomnolence and intermittent upper airway obstruction: occurrence caused by micrognathia. *JAMA* 1977; 237: 2740–2742.
3. Orr W.C., Martin R.J.: Obstructive sleep apnea associated with tonsillar hypertrophy in adults. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 990–992.
4. Pepin J.L., Ferretti G., Velar D. i wsp.: Somnofluoroscopia computed tomography and cephalometry in the assessment of the airway. *Thorax* 1992; 47: 150–156.

5. Schwab R.J.: Imaging for the snoring and sleep apnea patient. *Dent. Clin. North Am.* 2001; 45: 759–796.
6. Whith D.P., Lombard R.M., Cardieux R.J., Zwillich C.W.: Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age and obesity. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 365–371.
7. Mortimore I.L., Marshall I., Wraith P.K., Sellar R.J., Douglas N.J.: Neck and total body fat deposition in non obese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 280–283.
8. Stradling J.R., Crosby J.H.: Predictors and prevalence of obstructive sleep apnea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46: 85–90.
9. Anch A.M., Remmers J.E., Bounce H. III: Supraglottic airway resistance in normal subjects and patients with occlusive sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1982; 53: 1158–1163.
10. Goh A.S., Issa F.G., Sullivan C.E.: Upper airway dilating forces during wakefulness and sleep in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1986; 61: 2148–2155.
11. Tangel D.J., Mezzanotte W.S., Sandberg E.J., White D.P.: The influence of sleep on the activity of tonic postural versus inspiratory phasic muscles in normal men. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73: 1053–1066.
12. McNamara S.G., Issa E.G., Szeto E., Sullivan C.E.: Influence of negative pressure applied to the upper airway on the breathing pattern in unanaesthetized dogs. *Respir. Physiol.* 1986; 65: 315–329.
13. Wheatley J.R., Mezzanotte W.S., Tangel D.J., White D.P.: Influence of sleep on genioglossal muscle activation by negative pressure in normal man. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 597–605.
14. Suratt P.M., Wilhoit S.C., Cooper K.: Induction of airway collapse with subatmospheric pressure in awake patients with sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1984; 57: 140–146.
15. EMG responses to CO₂ rebreathing in humans. *J. Appl. Physiol.* 1981; 50: 1052–1055.
16. McEvoy R.D., Popovic R.M., Saunders N.A. i wsp.: Effects of sustained and repetitive isocapnic hypoxia on ventilation and genioglossal and diaphragmatic EMGs. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 866–875.
17. Hendricks J.C., Petrof B.J., Panckeri K. i wsp.: Upper airway dilating muscle hyperactivity during non-rapid eye movement sleep in English bulldogs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 185–194.
18. Series F., Cate C., Simoneau J.A. i wsp.: Physiologic, metabolic and muscle fiber type characteristics of musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 20–25.
19. Scierski W., Namysłowski G., Zembala-Nożyńska E. i wsp.: Struktura histopatologiczna podniebienia miękkiego u chorych z zespołem obturacyjnych bezdechów sennych. *Sen* 2004; 4: 49–53.
20. Popovic R.M., White D.P.: Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J. Appl. Physiol.* 1998; 84: 1055–1062.
21. Paulsen F.P., Steven P., Tsokos M. i wsp.: Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep disordered breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 501–509.
22. Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A., Bixler E.O.: Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: Role of sleep disturbance and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1313–1316.
23. McCord M.J.: Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 159–163.
24. Olopade C.O., Christon J.A., Zakkar M. i wsp.: Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1997; 111: 1500–1504.
25. Dyugovskaya L., Lavie P., Lavie L.: Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 934–939.
26. McNicholas W., Bonsignore M.: Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 156–178.
27. Gleeson K., Zwillich C.V., White D.P.: The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 295–300.
28. Gugger M., Bögershansen S., Schäffler I.: Arousal responses to added inspiratory resistance during REM and Non-REM sleep in normal subjects. *Thorax* 1993; 48: 125–129.
29. Guilleminault C., Connolly S., Winkle R., Melvin K., Tilkian A.: Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. *Lancet* 1984; 1: 126–131.
30. Hanly P., George C., Millar T., Kryger M.H.: Heart rate response to breathhold, Valsalva and Mueller manoeuvres in obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95: 735–739.
31. Pałasiewicz G., Burakowski J., Cieśliski J.K. i wsp.: Wpływ oddychania pod stałym dodatnim ciśnieniem na zaburzenia rytmu i automatyzmu serca u chorych na obturacyjny bezdech senny. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1993; 61 (supl. 1): 94–100.
32. Shepard J.W. Jr., Garrison M.W., Grither M.A. i wsp.: Relationship of ventricular ectopy to nocturnal O₂ desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88: 335–340.
33. Guilleminault C., Motta J., Mihm F., Melvin A.: Obstructive sleep apnea and cardiac index. *Chest* 1986; 89: 331–334.
34. Garpestad E., Katayama H., Parker J. i wsp.: Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive sleep apneas. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73: 1743–1748.
35. Bonsignore M.R., Marrone O., Romana S., Pieri D.: Time course of right ventricular stroke volume and output in obstructive sleep apneas. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 155–159.
36. Shiomi T., Guilleminault C., Stoohs R., Schnittger I.: Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991; 100: 894–902.
37. Zięliński J.: *Przewlekłe serce płucne*. Wyd. 4. PZWL, Warszawa 1996: 23.
38. Hedner J.A., Wilcox I., Laks L., Grunstein R.R., Sullivan C.E.: A specific and patent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1240–1245.
39. Cieśliski J., Wociał B., Koziej M., Pałasiewicz G., Zięliński J.: Wpływ oddychania pod dodatnim ciśnieniem na dobowe wydalanie katecholamin przez chorych na obturacyjny bezdech senny. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1996; 95: 106–110.
40. Przybyłowski T., Łapiński M., Byśkiniewicz K. i wsp.: Wpływ leczenia za pomocą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddychowych na 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego u chorych z zespołem obturacyjnych bezdechów w czasie snu. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1994; 62 (supl. 4): 46–51.
41. Marrone O., Bellia V., Ferrara G. i wsp.: Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas. *Chest* 1989; 95: 338–342.