

OBTURACYJNY BEZDECH PODCZAS SNU JAKO NEUROPATIA

Paulina Szot¹, prof. dr hab. med. Antoni Krzeski²

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME AS A NEUROPATY

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a chronic and progressive disease with various etiologies, characterized by the collapse of the upper airway during sleep. Until now, the focus has mainly been on factors leading to narrowing of the upper airway in the pathogenesis of OSAS. However, current research suggests an involvement of neuro-muscular control disorders in the pathogenesis of OSAS.

This article provides a literature review on evidence and mechanisms indicating the presence of neuropathy within the upper airway and the associations between OSAS and upper airway neuropathy. Understanding the mechanisms that contribute to the development of neuropathological changes in patients with OSAS is particularly important for the development of modern conservative treatments among individuals at increased risk of developing OSAS.

(Mag. ORL, 2023, 87, XXII, 83–91)

Key words:

obstructive sleep apnea, neuropathy, upper airway, motor deficit

Skróty:

OBPS – obturacyjne bezdechy podczas snu

GDO – górne drogi oddechowe

CPAP – *continuous positive airway pressure*

Patogeneza zespołu obturacyjnych bezdechów podczas snu (**OBPS**) nie jest w pełni rozpoznana. Choroba ma przewlekły i postępujący charakter, a jej etiologia jest zróżnicowana. Istotną chorobą jest zaburzony przepływ wdychanego powietrza w wyniku obturacji górnych dróg oddechowych (GDO), co wpływa negatywnie na ich wentylację. Problem obturacji GDO dotyczy odcinka utworzonego jedynie przez tkanki miękkie – mięśnie ściany gardła oraz pokrywającą je błonę śluzową, które nie mają podparcia chrzęstnego lub kostnego (Guilleminault i Ramar 2009), czyli problem ten dotyczy zasadniczo gardła środkowego i dolnego. Proces zapadania się tkanek tych regionów jest opisywany jako model rezytora Starlinga (**ryc. 1**) (Szot i in. 2021).

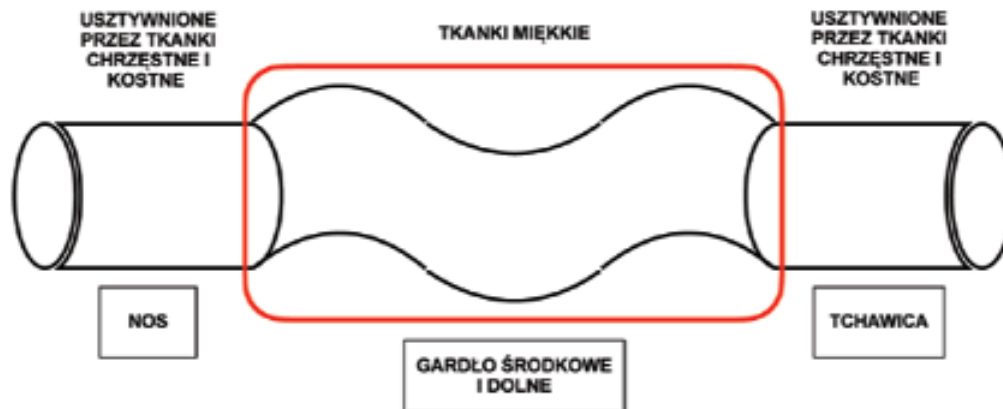
Drożność części GDO podatnej na zapadanie (tj. gardła środkowego i dolnego) zależy od wartości ciśnienia wewnątrz części usztywnionych (tj. nosa i tchawicy) oraz od ciśnienia wywołanego przez tkanki napierające na gardło. Do obturacji GDO dochodzi w momencie, gdy ciśnienie w tym rejonie osiągnie swoją krytyczną wartość zamknięcia (ang. *Pcrit*). Istnieją trzy sytuacje, które mogą być obecne w czasie wdechu:

1. Jeśli wartość ciśnienia *Pcrit* jest niższa od ciśnienia wewnątrz tchawicy, powietrze swobodnie przepływa w kierunku płuc.
2. Jeśli wartość *Pcrit* jest większa od ciśnienia w tchawicy, ale niższa od ciśnienia w jamach nosa, dochodzi do częściowej obturacji.
3. Jeśli wartość *Pcrit* jest większa od ciśnienia wewnątrz jam nosa, następuje całkowita obturacja.

Istotny wpływ na rozwój zespołu OBPS mają zarówno czynniki anatomiczne, jak i antropometryczne, które w konsekwencji doprowadzają bezpośrednio lub pośrednio do zwężenia światła GDO bądź też mogą predysponować do ich zapadania się (Sunnergren, Brostrom i Svanborg 2011). Według Eckerta izolowane nieprawidłowości budowy anatomicznej, które predysponują

¹ Studenckie Koło Naukowe Otolaryngologii Szpitala Czerniakowskiego
Wydział Lekarsko-Stomatologiczny WUM
Opiekun: dr med. Eliza Brożek-Mądry

² Prof. dr hab. med. Antoni Krzeski emerytowany profesor Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Ryc. 1. Model GDO na podstawie modelu rezystora Starlinga

do rozwoju zespołu OBPS, przyczyniają się do jego rozwoju u ok. 30% pacjentów (Eckert 2018). Wśród tych czynników należy wymienić:

1. Nos – nieprawidłowa budowa nosa zewnętrznego, zwężenie przedsionka nosa, skrzywienie przegrody nosa, odmienności budowy anatomicznej bocznej ściany jamy nosa, zwężenie nozdrzy tylnych.
2. Jama ustna i gardło środkowe – ankyloglosja, retrogenia, podniebienie gotyckie, duże podniebienie miękkie, długi języzek, *micrognathia*, *retrognathia*.
3. Gardło dolne – makroglosja, wiotkość nągłośni.

Wymienione nieprawidłowości budowy anatomicznej rzadko występują jako zmiany izolowane, niejednokrotnie prowadzą do rozwoju zmian wtórnych, takich jak przerost małżowiny nosowej dolnej, obrzęk błony śluzowej jamy nosa, przerost migdałków podniebiennych czy wiotkość języzka – czynników, które wtórnie zaburzają drożność nosa, jak i GDO. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na występowanie obrzęku błony śluzowej GDO jest chrapanie, co także ma wpływ na drożność GDO.

Szczególną uwagę należy zwrócić na zaburzenia anatomiczne upośledzające drożność nosa, które w konsekwencji zmuszają pacjenta do oddychania przez usta. Zburzenia te bowiem upośledzają prawidłowe funkcjonowanie odruchów nosowo-oddechowych, co w efekcie może zaburzać fizjologiczne napięcie mięśni gardła (Krzeski 2021).

Etiologia zespołu OBPS ma w 70% przypadków charakter mieszany, gdzie obok czynników anatomicznych występują fenotypy nieanatomiczne, w których obserwuje się zaburzenia nerwowo-mięśniowej kontroli czynności mięśni rozwierających GDO (Eckert 2018). Należy

zwrócić uwagę, że zróżnicowanie etiologii zespołu OBPS wynika z odmiennego wpływu czynników nieanatomicznych. Są one następujące:

1. Zaburzone funkcjonowanie mięśni rozwierających GDO – jako przyczyny wymienia się niewystarczającą eferentną impulsację nerwową, a także brak odpowiedzi mięśni na obniżenie ciśnienia wewnątrz GDO (odruch utrzymania drożności GDO) (Yaremchuk 2021). Do mięśni rozwierających GDO zaliczamy: mięsień bródkowo-językowy, mięśnie podniebienia miękkiego, czyli mięsień napinacz podniebienia miękkiego i dźwigacz podniebienia miękkiego, oraz mięśnie wpływające na ułożenie kości gnykowej (Zieliński 2007). U pacjentów z zespołem OBPS często obserwuje się również osłabienie kurczliwości i słabą koordynację skurczu mięśni rozwierających GDO (Mortimore i Douglas 1997, Shah i in. 2019, Woodson, Garancis i Toohill 1991, Dong, Niu i Chen 2020, Shah i Stal 2022, Edström, Larsson i Larsson 1992, Mihalj, Lusic i Dogas 2016).
2. Niestabilna kontrola oddechowa (ang. *high loop gain*), czyli nieadekwatna reakcja napięcia mięśni rozwierających GDO na wzrost stężenia dwutlenku węgla we krwi (Yaremchuk 2021).
3. Niski próg pobudzenia oddechowego – stan, w którym obniżone ciśnienie wewnątrz GDO bądź podwyższone stężenie dwutlenku węgla we krwi powoduje wybudzenie pacjenta ze snu. Zdarzenia te są przyczyną częstych wybudzeń podczas snu, które skutkują jego fragmentaryzacją i nadmierną sennością w czasie dnia (Yaremchuk 2021).

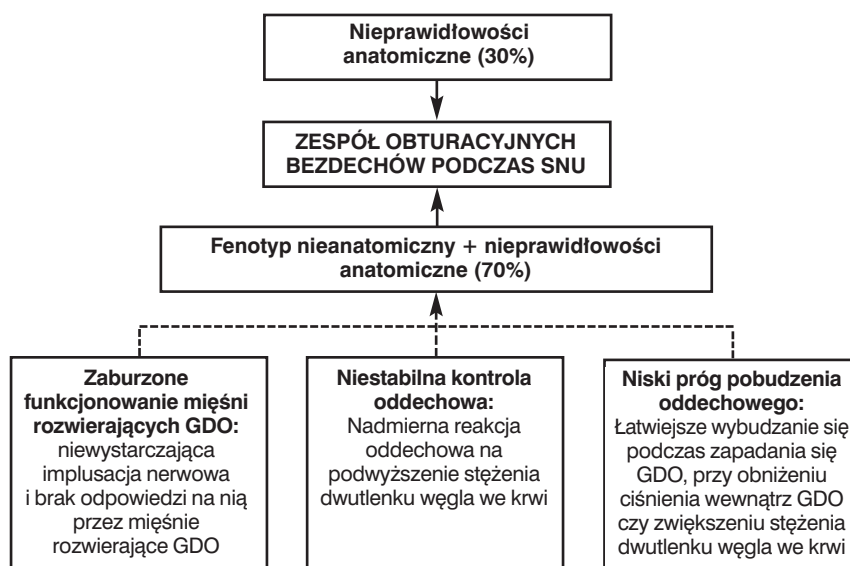
Opisane czynniki etiopatogenetyczne i ich wzajemne relacje zostały przedstawione na **rycynie 2** (Eckert 2018).

W literaturze neuropatię opisuje się jako zaburzone funkcjonowanie obwodowych włókien nerwowych. Concise Medical Dictionary (Concise Medical Dictionary 2010) definiuje neuropatię jako „jakąkolwiek chorobę nerwów obwodowych, która zwykle powoduje słabość mięśni i drętwienie”. Merriam-Webster Dictionary (Merriam-Webster.com Dictionary) opisuje ją jako „zniszczenie, choroba lub dysfunkcja jednego lub więcej nerwów, głównie obwodowego układu nerwowego, która zwykle objawia się piekącym/rozdzierającym bólem, drętwieniem, mrowieniem oraz słabością/atrofią mięśni”. Natomiast podręczniki neurologii (Kozubski 2014) neuropatię definiują jako pojęcie opisujące wszelkie choroby lub uszkodzenia nerwów obwodowych. Dodatkowo jest ona sklasyfikowana na podtypy, w zależności od wywoływanych objawów:

1. Neuropatia czuciowa: parestezje, dystezje, samoistny ból;
2. Neuropatia ruchowa: niedowład lub porażenie mięśni, zanik mięśni, obniżenie napięcia mięśni, osłabienie lub zniesienie odruchów;
3. Neuropatia autonomiczna (nazywana również dysautonomią): zaburzenia źreniczne, sercowo-naczyniowe, brak/wzmoczenie potliwości, zaburzenia ze strony układu pokarmowego czy moczowo-płciowego.

Warto zauważyć, że w zespole OBPS oprócz patologii wynikających tylko z występowania zaburzeń funkcjonowania nerwów obwodowych, to jest neuropatii, udowodniono występowanie innych zaburzeń neurologicznych, których patogenetycy nie można wytłumaczyć neuropatią. Są to: udar niedokrwienny, przemijające niedokrwienie mózgu czy zaburzenia funkcji afektywnych i poznawczych. Ich występowanie jest uwarunkowane powtarzającą się hipokseміą, co skutkuje zaburzeniami metabolicznymi mózgu i przepływu mózgowego (Zakrzewska-Pniewska i Kwieciński 2007).

Odruch utrzymania drożności GDO (ang. *negative pressure reflex*) odpowiedzialny za prawidłowe napięcie mięśni rozwierających je, jest regulowany przez aferentne włókna czuciowe i eferentne włókna motoryczne. Mechanoreceptory (receptory czuciowe) odpowiedzialne za odbiór zewnętrznych bodźców mechanicznych zawarte są przede wszystkim w błonie śluzowej jam nosa i gardła środkowego. Ich aktywacja następuje w wyniku zmiany ciśnienia, temperatury lub prędkości przepływu wdychanego powietrza. Informacja o ich pobudzeniu jest przekazywana za pośrednictwem włókien współczulnych do ośrodków oddechowych zlokalizowanych w pniu mózgu, które w odpowiedzi regulują napięcie mięśni tworzących ściany GDO, tym samym zapewniają ich prawidłową drożność (Guilleminault i Ramar 2009). Zaburzenia w funkcjonowaniu mechanoreceptorów GDO prowadzą do osłabienia napięcia mięśni ich ścian, a w miarę upływu czasu do ich nadmiernej wiotkości.



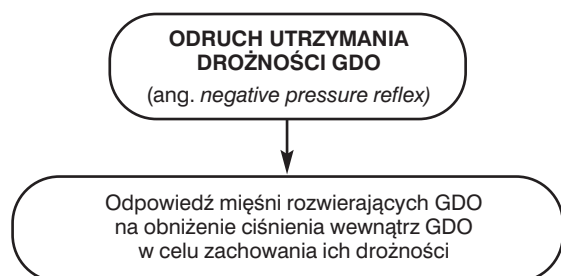
Ryc. 2. Etiopatogeneza zespołu OBPS

Sytuacja ta może powodować zapadanie się GDO i skutkować występowaniem bezdechów (ryc. 3) (Tsai i in. 2013).

W zależności od miejsca i rodzaju uszkodzenia włókien wyróżnić można zaburzenia czuciowe lub motoryczne (ryc. 4). Warto jednak zauważyć, że zaburzenia ruchowe niejednokrotnie są wtórne do zaburzeń czuciowych – mięsień pozbawiony bodźców nerwowych zanika. Można zatem dostrzec podobieństwo między powszechnym rozumieniem neuropatii a zaburzeniami kontroli nerwowo-mięśniowej występującymi w zespole OBPS jak i u osób chrapiących.

ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA WŁÓKIEN AFERENTNYCH (CZUCIOWYCH) W ZESPOLE OBPS

W piśmiennictwie wykazano udział mechanoreceptorów GDO w utrzymaniu drożności GDO i konsekwencje ich nieprawidłowego funkcjonowania. Dodatkowo badania wykazują występowanie zaburzeń czucia dotyku, temperatury i wibracji u pacjentów z zespołem OBPS.

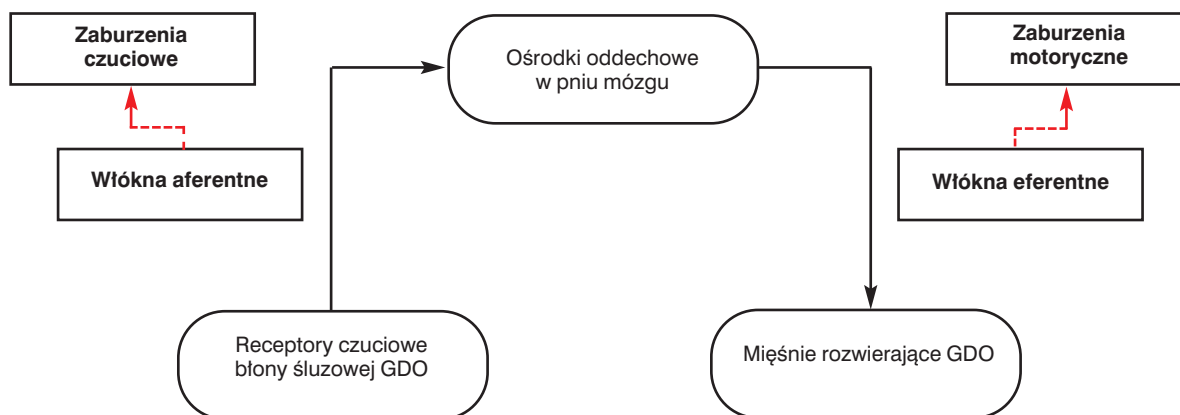


Ryc. 3. Odruch utrzymania drożności GDO

Degeneracja aksonów i odcinkowa demielinizacja nerwów aferentnych doprowadza do spowolnienia przekazywania impulsów do ośrodkowego układu nerwowego (Guilleminault i Ramar 2009), co powoduje spowolnienie przekazywania sygnałów do mięśni rozwierających GDO.

White i współautorzy (1985) przeprowadzili badanie, którego celem była analiza odruchów oddechowych i wzorca oddechowego związanych z funkcjonowaniem mechanoreceptorów zlokalizowanych w obrębie błony śluzowej jamy nosa wśród zdrowych mężczyzn. Zastosowanie znieczulenia miejscowego błony śluzowej nosa za pomocą lidokainy spowodowało występowanie częstszych bezdechów podczas snu. Autorzy wskazali również, że mechanoreceptory zlokalizowane w jamach nosa mają wpływ na regulację rytmu oddechu podczas snu.

DeWeese i Sullivan (1985) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena wpływu prawidłowego funkcjonowania mechanoreceptorów błony śluzowej GDO na działanie odruchu utrzymującego ich drożność. Badacze zastosowali miejscowe znieczulenie błony śluzowej gardła i nagłośni lidokainą. Porównano opór przepływu powietrza przez gardło dolne przed i po zastosowaniu znieczulenia. W grupie pacjentów, u których znieczulono błonę śluzową, odnotowano zwiększony opór przepływu powietrza przez gardło dolne. Obserwacja ta wskazuje na związek pomiędzy prawidłowym funkcjonowaniem mechanoreceptorów GDO a zachowaniem odruchów czuciowych GDO. Według autorów zaburzone funkcjonowanie tych odruchów może być czynnikiem predysponującym do występowania zespołu OBPS.



Ryc. 4. Zaburzone funkcjonowanie odruchu utrzymującego drożność GDO (czerwone linie symbolizują uszkodzenie włókien nerwowych i jego konsekwencje)

Larsson i współautorzy (1992) przeprowadzili badanie, w którym u pacjentów z zespołem OBPS oceniono progi czucia ciepła i zimna błony śluzowej łuku podniebienne-językowego oraz końca języka. Pacjenci z zespołem OBPS nie czuli maksymalnych wartości bodźców ciepła i zimna (powyżej 50 i poniżej 25°C) w obrębie zarówno migdałków podniebiennych, jak i końca języka. Oprócz tego ci pacjenci mieli wyższy próg odczuwania ciepła w obu badanych lokalizacjach. Jednak w obrębie końca języka pacjenci zachowali czucie zimna – ich progi czucia zimna nie były istotnie wyższe niż wśród zdrowych pacjentów. Autorzy podkreślają, że czucie ciepła ulega upośledzeniu szybciej niż czucie zimna. Jest to uwarunkowane tym, że czucie ciepła jest przewodzone jedynie przez cienkie, niezmielinizowane włókna aferentne, natomiast czucie zimna jest przewodzone przez zarówno włókna mielinizowane, jak i niezmielinizowane. Włókna niezmielinizowane znacznie szybciej ulegają degeneracji podczas ekspozycji na wibrację czy stan zapalny. Autorzy wykazali istnienie zaburzeń funkcji nerwów aferentnych, a tym samym neuropatię czuciową ograniczoną do błony śluzowej GDO.

Hagander, Harlid i Svanborg (2009) przeprowadzili badanie, w którym u pacjentów z zespołem OBPS i u pacjentów chrapających przeprowadzono ocenę progów czucia wibracji oraz zimna w obrębie warg, języka, migdałków podniebiennych i palców. Pacjenci z zespołem OBPS oraz chrapający mieli znacznie wyższe progi czucia zimna w porównaniu z grupą kontrolną. Nie odnotowano różnic w czuciu wibracji pomiędzy grupami. Autorzy wskazują na istnienie zaburzeń funkcjonowania obwodowych nerwów czuciowych GDO wśród pacjentów z zaburzeniami oddychania podczas snu oraz podkreślają użyteczność badania progów czucia zimna jako narzędzia diagnostycznego w kierunku obecności zaburzeń funkcjonowania nerwów GDO.

Kimoff i współautorzy (2001) przeprowadzili badanie, którego celem było porównanie wyników prób rozróżnienia czucia dotyku w dwóch punktach (ang. *2 point discrimination test*) i progów czucia wibracji u pacjentów z zespołem OBPS oraz u osób chrapających. Badania zostały przeprowadzone w obrębie części ustnej gardła, ust i skóry ręki. Nie stwierdzono istotnej różnicy w próbach rozróżnienia dwóch punktów czucia dotyku oraz progach czucia wibracji w obrębie ust i ręki między wszystkimi grupami. Natomiast wyniki prób w rejonie części ustnej gardła były istotnie obniżone u pacjentów z zespołem OBPS jak i u chrapających. U części pacjentów z zespołem OBPS zastosowano 6-miesięczną terapię

CPAP (ang. *continuous positive airway pressure*), a następnie powtórzono testy. U pacjentów po terapii CPAP odnotowano po 6 miesiącach poprawę (obniżenie) progów czucia wibracji w obrębie GDO. Autorzy wskazują na istnienie zaburzeń czucia w błonie śluzowej GDO u pacjentów z zespołem OBPS oraz u osób chrapających, które okazały się częściowo odwracalne po zastosowaniu terapii CPAP.

Guilleminault i współautorzy (2002) przeprowadzili badanie, którego celem była próba rozróżnienia czucia dotyku w dwóch punktach w obrębie podniebienia miękkiego (okolice języczka) u pacjentów z zespołem OBPS i zespołem oporu GDO. Wykazano, że wyniki tych prób były wyraźnie gorsze u pacjentów z zespołem OBPS, co wskazuje na istnienie zaburzeń funkcjonowania nerwów. Natomiast u pozostałych badanych wyniki były porównywalne.

Nguyen i współautorzy (2005) przeprowadzili badanie, którego celem było porównanie progów czucia dotyku w obrębie części ustnej gardła, okolicy podniebienia-gardłowej, gardła dolnego oraz fałdów nalewkowo-nagłośniowych u pacjentów z zespołem OBPS. W każdej z lokalizacji odnotowano wyższe progi czucia w porównaniu z grupą kontrolną.

Sunnergren, Brostrom i Svanborg (2011) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena progów czucia zimna w obrębie podniebienia miękkiego u pacjentów z zespołem OBPS oraz u chrapających. U osób zdrowych stwierdzono znacznie większą czułość na zimno (tzn. niższy próg czucia) niż w grupie badanej. Wśród osób chrapających odnotowano też niższy próg czucia niż u pacjentów z zespołem OBPS, co może wskazywać na progresję zmian neuropatycznych. Stwierdzono również istotną korelację między współczynnikiem AHI, czasem trwania chrapania podczas snu oraz progami czucia zimna. Ponadto autorzy wskazują na występowanie zaburzeń czucia temperatury przed pojawieniem się zaburzeń czucia dotyku, co jest uwarunkowane tym, że włókna nerwowe odpowiedzialne za czucie temperatury są znacznie cieńsze niż włókna nerwowe odpowiedzialne za przewodzenie czucia dotyku. Zatem pierwsze z nich znacznie szybciej ulegają degeneracji w przypadku hipoksji czy stanu zapalnego.

An i współautorzy (2019) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena funkcjonowania nerwów czuciowych unerwiających podniebienie miękkie i twarde u pacjentów z zespołem OBPS. Odnotowano u nich istotny statystycznie wyższy próg czucia dotyku w okolicy podniebienia miękkiego. Autorzy jako kolejni wykazali

występowanie zaburzeń czucia dotyku w obrębie błony śluzowej GDO u pacjentów z zespołem OBPS.

Warto zauważyć, że zarówno zaburzenia czuciowe, jak i ruchowe u pacjentów z zespołem OBPS nie występują wyłącznie w GDO. Mihalj i współautorzy (Mihalj, Lusic i Dogas 2016) przeprowadzili badanie, w którym pacjenci z zespołem OBPS zostali poddani badaniu elektroneurograficznemu, w którego skład wchodziło badanie amplitudy wywołanych złożonych potencjałów czynnościowych mięśni kończyny górnej i dolnej, potencjały czynnościowe nerwów czuciowych, prędkość przewodzenia w nerwach czuciowych i ruchowych oraz dystalne latencje motoryczne i czuciowe nerwów: pośrodkowego, łokciowego, strzałkowego i łydkowego na obu kończynach. Amplituda wywołanych złożonych potencjałów mięśni kończyny górnej i dolnej oraz potencjały czynnościowe nerwów czuciowych były znacząco niższe w obu kończynach u pacjentów z zespołem OBPS niż w grupie kontrolnej. U pacjentów z zespołem OBPS prawdopodobnie dochodzi do zmian degeneracyjnych nerwów czuciowych unerwiających GDO, ale także tych unerwiających inne części ciała.

Epizody powtarzającego się niedotlenienia w zespole OBPS są łączone nie tylko z neuropatią czuciową, ale także dysautonomią, czyli nieprawidłowym funkcjonowaniem autonomicznego układu nerwowego wskutek nadmiernej aktywacji układu współczulnego za pomocą odruchu z chemoreceptorów. Evlice i współautorzy (2015) przeprowadzili badanie, którego celem była identyfikacja rozległości zmian neuropatycznych nerwów czuciowych i nerwów autonomicznych w zależności od nasilenia ciężkości przebiegu zespołu OBPS. Za pomocą nieinwazyjnych badań funkcjonowania układu autonomicznego (ang. *sympathetic skin response* oraz *RR interval variability*) i badań elektroneurofizjologicznych dla nerwów czuciowych stwierdzono pogorszenie funkcjonowania obu układów u pacjentów z zespołem OBPS.

ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA WŁÓKIEN EFERENTNYCH (RUCHOWYCH) MIĘŚNI ROZWIERAJĄCYCH GDO W ZESPOLE OBPS

W tym podrozdziale przedstawiono wyniki badań dotyczących zaburzeń napięcia oraz oceny histologicznej mięśni rozwierających GDO u pacjentów z zespołem OBPS.

Mortimore i Douglas (1997) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena odpowiedzi

mięśni podniebienia (mięsień dźwigacz podniebienia miękkiego i mięsień podniebienio-języczny) na obniżenie ciśnienie wewnątrz GDO u pacjentów z zespołem OBPS. Aktywność mięśni oceniono za pomocą elektromiografii. U pacjentów z zespołem OBPS odnotowano znacznie osłabioną odpowiedź mięśniową na obniżenie ciśnienia wewnątrz GDO. Ponadto pacjenci stosujący terapię CPAP wykazywali lepszą reakcję mięśni niż pacjenci niekorzystający z tej terapii. Autorzy doszli do wniosku, że w zespole OBPS obserwuje się upośledzenie napięcia mięśni GDO, które fizjologicznie ma za zadanie chronić przed zapadaniem się GDO. Autorzy podkreślili także, że korzystanie z terapii CPAP może poprawić funkcjonowanie mięśni rozwierających GDO.

Edström, Larsson i Larsson (1992) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena histologiczna mięśnia podniebienio-gardłowego u pacjentów z zespołem OBPS. W ocenie mikroskopowej każdego z preparatów stwierdzono zmiany w obrębie mięśni, takie jak atrofia z dystrybucją pęczkową (ang. *fascicular distribution*), większa ilość atroficznych włókien mięśniowych ze zmienioną strukturą, różne rozmiary pęczków mięśniowych i nieprawidłowe rozmieszczenie włókien nerwowych. Charakter tych zmian wskazywał na ich pochodzenie neurogenne.

Woodson, Garancis i Toohill (1991) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena histologiczna mięśni podniebienia miękkiego i języczka u pacjentów z zespołem OBPS oraz u osób chrapających. W badanej grupie za pomocą mikroskopu świetlnego stwierdzono przerost gruczołów śluzowych zaburzający ułożenie włókien mięśniowych, a także ogniskowy zanik mięśniowy u pacjentów z zespołem OBPS i osób chrapających. Podczas oceny bioptatu w mikroskopie elektronowym ujawniono degenerację włókien nerwowych zarówno u osób chrapających, jak i z zespołem OBPS. Autorzy podkreślili, że zaburzenia funkcjonowania nerwów obwodowych, które zostały zidentyfikowane w mikroskopie elektronowym, mogą przyczyniać się do nadmiernej wiotkości ścian GDO, a tym samym do ich zapadania.

Bassiouny i współautorzy (2009) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena budowy nerwów zlokalizowanych w obrębie języczka u pacjentów z zespołem OBPS oraz u osób chrapających. Po dokładnej analizie materiału w elektronowym mikroskopie transmisyjnym w grupie badanej zaobserwowano zmiany o charakterze degeneracyjnym, jednak były one bardziej nasilone u pacjentów z zespołem OBPS. Na podstawie

uzyskanych wyników autorzy doszli do wniosku, że ich wyniki są zgodne z neurogenną teorią rozwoju zespołu OBPS.

Dong, Niu i Chen (2020) przeprowadzili badanie, którego celem była histopatologiczna i immunohistochemiczna ocena mięśnia podniebieno-gardłowego u pacjentów z zespołem OBPS. W grupie badanej stwierdzono większy rozmiar włókien mięśniowych oraz zwiększoną ilość włókien elastycznych. Ponadto w komórkach mięśniowych zaobserwowano większą ilość komórek ulegających apoptozie.

Shah i Stal (2022) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena histologiczna mięśni z podniebienia miękkiego pacjentów z zespołem OBPS oraz u osób chrapiących. Wykonano badania enzymatyczne, immunohistochemiczne i morfometryczne. U wszystkich pacjentów z zespołem OBPS oraz chrapiących zaobserwowano zmiany charakterystyczne dla degeneracji włókien nerwowych i współistniejącej miopatii. Wykazano zaburzenia w ułożeniu białek cytoszkieletu komórek mięśniowych, ich agregację oraz pojawienie się wewnątrzkomórkowych struktur przypominających wakuole, a także dezorganizację miofilamentów. Autorzy podkreślają, że wyniki ich badań wykazują występowanie zmian degeneracyjnych i miopatycznych w mięśniach GDO u pacjentów z zespołem OBPS i z chrapaniem, co może doprowadzić do osłabienia siły tych mięśni.

Shah i współautorzy (2019) przeprowadzili badania mające na celu zbadanie nieprawidłowości białek mięśniowych GDO (desminy i dystrofiny) w kontekście zaburzeń funkcjonowania mięśni rozwierających GDO u pacjentów z zespołem OBPS oraz u osób chrapiących. Zakwalifikowani pacjenci zostali poddani badaniu polisomnograficznemu, a następnie pobrano materiał biopsyjny z mięśnia języczka, który został poddany badaniom immunohistochemicznym. Analizy mikroskopowe ujawniły znaczne różnice w morfologii włókien mięśniowych między pacjentami z zespołem OBPS oraz osobami chrapiącymi a grupą kontrolną. Wśród osób badanych stwierdzono zmienność rozmiaru włókien mięśniowych oraz większą ilość tkanki łącznej i tłuszczowej. Niemniej jednak zmiany budowy mięśni GDO u osób chrapiących lub z zespołem OBPS nie korelowały z wartością współczynnika AHI. Autorzy wnioskujeją na podstawie wyników swojego badania, że obecność atroficznych i hipertroficznych włókien mięśniowych oraz zwłóknienie tkanek podniebienia miękkiego odpowiadają osłabieniu funkcji skurczowych mięśni rozwierających GDO wskutek zaburzeń funkcji regionalnych

nerwów obwodowych. Zmiany atroficzne są prawdopodobnie wynikiem wibracji tkanek GDO występujących podczas chrapania, natomiast dezorganizacja włókien desminy jest prawdopodobnie spowodowana przeciążeniem mięśni lub ich uszkodzeniem. W podsumowaniu badania autorzy podkreślają, że nieprawidłowości budowy cytoszkieletu komórek mięśniowych (desmina i dystrofina) wystąpiły jedynie u pacjentów z zespołem OBPS oraz u chrapiących. Zwracają też uwagę, że oprócz neuropatii miopatii mięśni rozwierających GDO może być czynnikiem wpływającym na rozwój zespołu OBPS.

PRZYCZYNY WYSTĘPOWANIA ZABURZEŃ CZUCIOWO-RUCHOWYCH U PACJENTÓW Z ZESPOŁEM OBPS

Dokładna przyczyna występowania zaburzeń czuciowo-ruchowych u pacjentów z zespołem OBPS nie jest w pełni zrozumiała. W piśmiennictwie istnieją trzy hipotezy, według których zespół OBPS można interpretować jako neuropatię: teoria wibracji, teoria hipoksji i teoria przewlekłego stanu zapalnego (Tsai i in. 2013).

Teoria wibracji. Jest to najbardziej rozpoznana i najlepiej udokumentowana hipoteza. Odgłos akustyczny, tzn. chrapanie, jest konsekwencją drgania tkanek miękkich GDO. Drgania te są spowodowane ich wiotkością prowadzącą do zapadania się GDO. Są to wibracje o niskiej częstotliwości, ale długotrwałe (Schäfer 1989), na które pacjenci z zespołem OBPS są narażeni przez kilka godzin dziennie, najczęściej przez wiele lat. Długotrwałe drgania tych tkanek mogą przyczynić się do uszkodzenia nerwów, co już analogicznie zaobserwowano w zespole wibracyjnego uszkodzenia rąk i ramion, który występuje u pracowników budowlanych korzystających z narzędzi wibracyjnych (np. młotów pneumatycznych) (Tsai i in. 2013). W badaniach klinicznych zauważono, że u pacjentów z zespołem OBPS występują drętwienie w kończynie górnej, zmniejszona percepcja sensoryczna w obszarze unerwienia przez nerw łokciowy i pośrodkowy (Ahmad i in. 2023), zaburzenia czucia ciepła, bólu i wibracji (Toibana i in. 2000).

Wibracje same w sobie mogą uszkadzać włókna nerwowe, ale inicjują również powstawanie reaktywnych form tlenu oraz stanu zapalnego, które także prowadzą do rozwoju zmian degeneracyjnych nerwów obwodowych.

Teoria hipoksji. U pacjentów z zespołem OBPS występują okresowe spadki saturacji krwi tętniczej tlenem związane z bezdechem. Wywołuje to aktywację kaskady prozapalnej spowodo-

wanej zniszczeniem śródbłonka i uwalnianiem reaktywnych form tlenu (Ryan i McNicholas 2008). Wskazuje się również na uwalnianie czynnika HIF-1 (ang. *hypoxia induced factor*) (Panek i in. 2019) jako czynnika wpływającego na ten proces. Badania przeprowadzone na zwierzętach sugerują, że spadki saturacji krwi tlenem mogą uszkadzać nerwy obwodowe i osłabiać wytrzymałość mięśni (Tsai i in. 2013).

Teoria przewlekłego stanu zapalnego. W literaturze udokumentowano, że zarówno chrapanie, jak i hipoksja doprowadzają do przewlekłego stanu zapalnego u pacjentów z zespołem OBPS. W GDO tych pacjentów obserwuje się nasilony naciek komórek zapalnych, głównie limfocytów T i makrofagów, ale także limfocytów B (Panek i in. 2019). Może to skutkować zwiększeniem przepuszczalności naczyń w tej okolicy, co powoduje lokalny obrzęk i dodatkowe zawężenie GDO (Panek i in. 2019). Ponadto cytokiny prozapalne mają negatywny wpływ na neurony i włókna mięśniowe GDO, co może przyczynić się do takich zjawisk, jak działanie hamujące na zdolność generowania siły przez włókna mięśniowe, uszkodzenia aksonalne i ogólna degeneracja włókien nerwowych (Tsai i in. 2013).

Warto również przypomnieć, że otyłość rozumiana jako jednostka chorobowa (E66) wiąże się z przewlekłym, łagodnym stanem zapalnym organizmu, co również może doprowadzić do rozwinięcia się neuropatii w obrębie GDO.

PODSUMOWANIE

Prawidłowa drożność GDO jest wynikiem poprawnej funkcji mięśni rozwierających GDO. Na ich sprawność ma wpływ funkcjonowanie odruchu składającego się z aferentnych włókien czuciowych wraz z mechanoreceptorami błon śluzowych GDO oraz eferentnych włókien motorycznych kontrolujących napięcie mięśni GDO. Jakiegokolwiek zaburzenia funkcjonowania tych nerwów zwiększają wiotkość tkanek miękkich GDO, a w następstwie ich zapadanie się i bezdechy. Występowanie tych zaburzeń jest związane z degeneracją włókien nerwowych, która u pacjentów z zespołem OBPS może być wywołana przez wibrację, hipoksję czy przewlekły stan zapalny. A ponieważ aferentne i eferentne włókna nerwowe wchodzące w skład odruchu utrzymania drożności GDO zaliczamy do obwodowego układu nerwowego, zespół OBPS może być określany jako neuropatia.

Poznanie i zrozumienie mechanizmów odpowiadających za występowanie zaburzeń neuropatologicznych u pacjentów z zespołem OBPS ma szczególne znaczenie ze względu na możliwości rozwoju nowych terapii zachowawczych wśród pacjentów o zwiększonym ryzyku zachorowania na zespół OBPS. ●

PIŚMIENNICTWO

- Ahmad S. i in. (2023) Evaluation of neurological testing for hand-arm vibration syndrome. *Occup. Med. (Lond.)* 73(1), 36-41.
- An Y. i in. (2019) Quantitative evaluation of the function of the sensory nerve fibers of the palate in patients with obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 15(9), 1347-1353.
- Bassiouny A. i in. (2009) Electron microscopy study of peripheral nerves in the uvulae of snorers and obstructive sleep apnoea patients. *J. Laryngol. Otol.* 123(2), 203-207.
- Concise Medical Dictionary (2010) *Neuropathy*. Oxford: Oxford University Press, wyd. 8.
- DeWeese E.L., Sullivan T.Y. (1985) Effects of upper airway anesthesia on pharyngeal patency during sleep. *J. Appl. Physiol.* 1988, 64(4), 1346-1353.
- Dong J., Niu X., Chen X. (2020) Injury and apoptosis in the palatopharyngeal muscle in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Med. Sci. Monit.* 26, e919501.
- Eckert D.J. (2018) Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea – New pathways for targeted therapy. *Sleep Med. Rev.* 37, 45-59.
- Edström L., Larsson H., Larsson L. (1992) Neurogenic effects on the palatopharyngeal muscle in patients with obstructive sleep apnoea: A muscle biopsy study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55(10), 916-920.
- Evlice A. i in. (2015) Neuropathy and dysautonomia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Noro. Psikiyat. Ars.* 52(1), 24-28.
- Guilleminault C. i in. (2002) Two-point palatal discrimination in patients with upper airway resistance syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, and normal control subjects. *Chest* 122(3), 866-870.

- Guilleminault C., Ramar K. (2009) Neurologic aspects of sleep apnea: Is obstructive sleep apnea a neurologic disorder? *Semin. Neurol.* 29(4), 368-371.
- Hagander L., Harlid R., Svanborg E. (2009) Quantitative sensory testing in the oropharynx: A means of showing nervous lesions in patients with obstructive sleep apnea and snoring. *Chest* 136(2), 481-489.
- Kimoff R.J. i in. (2001) Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 164(2), 250-255.
- Kozubski W. (2014) *Neurologia. Kompedium.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 391-392.
- Krzeski A. (2020) *Wykłady z rynologii.* Kraków: Medycyna Praktyczna, 15.
- Larsson H. i in. (1992) Temperature thresholds in the oropharynx of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146(5 Pt 1), 1246-1249.
- Merriam-Webster.com Dictionary. Neuropathy. www.merriam-webster.com/dictionary/neuropathy dostęp: 24.06.2023
- Mihalj M., Lusic L. Dogas Z. (2016) Reduced evoked motor and sensory potential amplitudes in obstructive sleep apnea patients. *J. Sleep Res.* 25(3), 287-295.
- Mortimore I.L., Douglas N.J. (1997) Palatal muscle EMG response to negative pressure in awake sleep apneic and control subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156(3 Pt 1), 867-873.
- Nguyen A.T. i in. (2005) Laryngeal and velopharyngeal sensory impairment in obstructive sleep apnea. *Sleep* 28(5), 585-593.
- Panek J. i in. (2019) Histological evaluation of soft palate tissues in patients with sleep disordered breathing. *Otolaryngol. Pol.* 74(1), 6-12.
- Ryan S., McNicholas W.T. (2008) Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. *Arch. Physiol. Biochem.* 114(4), 261-266.
- Schäfer J. (1989) Wie erkennt man einen velum-schnarcher? *Laryngo-Rhino-Otologie* 68(05), 290-295.
- Shah F. i in. (2019) Desmin and dystrophin abnormalities in upper airway muscles of snorers and patients with sleep apnea. *Respir. Res.* 20(1), 31.
- Shah F., Stal P. (2022) Myopathy of the upper airway in snoring and obstructive sleep apnea. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 7(2), 636-645.
- Sunnergren O., Brostrom A., Svanborg E. (2011) Soft palate sensory neuropathy in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 121(2), 451-456.
- Szot P. i in. (2021) Zespół obturacyjnych bezdechów podczas snu w praktyce rynologicznej – przegląd piśmiennictwa. *Magazyn Otorynolaryngologiczny* 80(4), 139-152.
- Toibana N. i in. (2000) Thermal perception threshold testing for the evaluation of small sensory nerve fiber injury in patients with hand-arm vibration syndrome. *Ind. Health* 38(4), 366-371.
- Tsai Y.J. i in. (2013) Peripheral neuropathology of the upper airway in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med. Rev.* 17(2), 161-168.
- White D.P. i in. (1985) The effects of nasal anesthesia on breathing during sleep. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132(5), 972-975.
- Woodson B.T., Garancis J.C., Toohill R.J. (1991) Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 101(12 Pt 1), 1318-1322.
- Yaremchuk K. (2021) Konferencja Rhinform 2021. Adult pathophysiology of OSA: need for personalized treatment (Nagranie wykładu dostępne pod adresem: <https://www.mp.pl/otolaryngologia/ekspert/wyklady/302017,adult-pathophysiology-of-osa-need-for-personalized-treatment>) dostęp: 24.06.2023
- Zakrzewska-Pniewska B., Kwieciński H. (2007) Powikłania neurologiczne u chorych na zespół OBPS. *Advances in Respiratory Medicine* 75(101), 62-64.
- Zieliński J. (2007) Mechanizmy i patofizjologia obturacyjnego bezdechu podczas snu. *Advances in Respiratory Medicine* 75(101), 9-14.