

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

**KRANIOFACIÁLNÍ ABNORMITY
PŘI SPÁNKOVÉM APNOICKÉM SYNDROMU**

DISERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Simona Dostálová

Školitel: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Praha 2007

Čestně prohlašuji, že všechny údaje týkající se mého podílu na uváděných výsledcích a podílu dalších spolupracovníků jsou správné, získávání a zpracovávání výsledků je v souladu s popisem uváděným v práci, všechna zpracovávaná data budou uchována pro možnost jejich ověření, při experimentální i klinické práci byly dodržovány předpisy a etické normy.

Souhlasím se zapůjčením exempláře pro studijní účely případným zájemcům.

Poděkování

Mé největší poděkování patří školiteli prof. MUDr. Karlu Šonkovi, DrSc. za podněcení mého zájmu o vědeckou práci již v době pregraduální, za postgraduální pedagogické vedení, pochopení a vytvoření podmínek pro mou práci.

Dále bych chtěla poděkovat všem, kteří mne na školícím pracovišti obklopovali a pomáhali mi při vzniku této práce.

Velmi děkuji váženému panu docentu Zbyňku Šmahelovi, CSc., přednostovi katedry antropologie, Přírodovědecké fakulty UK za předání dlouholetých zkušeností s cefalometrickým hodnocením rentgenových snímků a za možnost zapůjčit si k hodnocení snímky kontrolní skupiny.

Dále děkuji kolegům z III. interní kliniky 1. LF UK váženému panu profesorovi MUDr. Josefu Markovi, DrSc. a MUDr. Vladimírovi Weissovi, CSc. za spolupráci na studiích týkajících se pacientů s akromegalií.

Za přípravu rentgenových snímků děkuji panu Vladislavu Smékalovi, laborantu Neurologické kliniky 1. LF UK.

Panu Ing. Bohuslavu Doňarovi děkuji za vytvoření programu pro automatické měření vzdálenosti cefalometrických bodů a úhlů mezi nimi pomocí grafického digitálního tabletu.

Moje poděkování za spolupráci také patří všem pacientům, kteří byli zařazeni do našich studií.

Práce byla vypracována s podporou grantů IGA MZ ČR 3574-3, IGA MZ ČR 3575-3 a VZ 0021620816.

Obsah

1 ÚVOD	6
1. SPÁNKOVÝ APNOICKÝ SYNDROM (SAS) U DOSPĚLÝCH	6
1.1.1 Definice	6
1.1.2 Prevalence	7
1.1.3 Etiologie a patofyziologie	9
1.1.4 Klinický obraz	14
1.1.5 Diagnostické metody	19
1.1.6 Terapeutické aspekty	21
1.2 AKROMEGALIE	23
1.2.1 Klinický přehled	23
1.2.2 Akromegalie a SAS	24
1.3 CEFALOMETRIE	25
1.3.1 Definice a význam metody	25
1.3.2 Historie a použití metody	25
2 VLASTNÍ PRÁCE	29
2.1 ZÍSKÁVÁNÍ CEFALOMETRICKÝCH DAT - METODIKA	29
2.2 SROVNÁNÍ CEFALOMETRICKÝCH PARAMETRU U NEMOCNÝCH S SAS S NORMOU	35
2.2.1 Úvod do problematiky a cíl práce	35
2.2.2 Metodika	36
2.2.3 Výsledky	38
2.2.4 Diskuse	47
2.2.5 Závěr	49
2.3 CEFALOMETRICKÉ NÁLEZY U NEMOCNÝCH S ROZDÍLNOU TÍŽÍ SPÁNKOVÉHO APNOICKÉHO SYNDROMU	50
2.3.1 Úvod do problematiky a cíl práce	50
2.3.2 Metodika	50
2.3.3 Výsledky	51
2.3.4 Diskuse	55
2.3.5 Závěr	56

2.4 CEFALOMETRICKÉ NÁLEZY U NEMOCNÝCH S AKROMEGALIÍ	
A U ZDRAVÝCH KONTROL	56
2.4.1 Úvod do problematiky a cíl práce	56
2.4.2 Metodika	57
2.4.3 Výsledky	59
2.4.4 Diskuse	67
2.4.5 Závěr	68
2.5 KRANIOFACIÁLNÍ ABNORMALITY A JEJICH VÝZNAM PRO	
VZNIK SAS U PACIENTU S AKROMEGALIÍ	69
2.5.1 Úvod do problematiky a cíl práce	69
2.5.2 Metodika	71
2.5.3 Výsledky	73
2.5.4 Diskuse	79
2.5.5 Závěr	81
3 ZÁVĚR DISERTAČNÍ PRÁCE	82
4 CITOVANÁ LITERATURA	84
5 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	99
6 SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORKY	103
7 PUBLIKACE IN EXTENSO	106
7.1 Srovnání cefalometrických parametrů nemocných se spánkovým apnoickým syndromem s normou	107
7.2 Craniofacial abnormalities in sleep apnoea syndrome	112
7.3 Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly	117
7.4 Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly	125

1 Úvod

1.1 Spánkový apnoický syndrom (SAS) u dospělých

1.1.1 Definice

Syndrom spánkové apnoe je soubor příznaků vyvolaných poruchou dýchání během spánku. Pravidelné dýchání je přerušováno apnoickými nebo hypopnoickými pauzami, většinou provázenými probouzecí reakcí. SAS se rozděluje na obstrukční spánkový apnoický syndrom (OSAS) a centrální spánkový apnoický syndrom (CSAS) podle typu přítomných apnoí.

Apnoe je definována jako přerušení proudu dýchaného vzduchu na dobu 10 sekund a více (Guilleminault et al., 1976). Rozlišuje se obstrukční neboli periferní, centrální a smíšená apnoe. Při obstrukčních apnoických pauzách je dýchací úsilí zachováno. U centrálních pauz naopak není přítomné dýchací úsilí. Smíšené pauzy začínají jako centrální, dýchací úsilí se objevuje až v průběhu apnoe, ale pro obstrukci se dýchání obnovuje až později. Smíšená apnoe má patofyziologii prakticky shodnou jako obstrukční apnoe. Je také způsobena obstrukcí horních dýchacích cest (HDC). Někdy dochází ke kolapsu HDC i při centrálních apnoích, ale není přítomna odezva v organismu, a tedy není přítomno dýchací úsilí. Toto je způsobeno tím, že zúžení HDC může indukovat reflexní inhibici respiračního centra (Fatti, 2001). Nejčastější jsou obstrukční apnoické pauzy. Centrální apnoe představují jen malé procento všech apnoí a samostatně se vyskytují vzácně. V případě centrálních apnoí je nutno s jistotou vědět, že zjištění nepřítomnosti ventilačního úsilí není způsobeno nedokonalostí měřicí techniky.

Podobný klinický dopad jako apnoe má hypopnoe, která je definována jako omezení dechových objemů na méně než polovinu normální hodnoty po dobu 10 s a více. Redukce dechových objemů při hypopnoi se hodnotí vzhledem k bazálnímu klidovému dýchání ve spánku nebo k dechovým objemům těsně před hypopnoi. Podle některých autorů by měla být hypopnoe následována poklesem saturace hemoglobinu kyslíkem nejméně o 3% (Kurtz and Krieger, 1978), ale většina pracovišť jako známku hypopnoe bere snížení saturace o 1% a více, pokud je tento pokles v časové souvislosti s posuzovanou respirační událostí. Rozhodnutí, jestli hypopnoe je obstrukční nebo centrální, je možné jedině při měření nitrohruďního tlaku nebo alternativně měřením nitronosního tlaku (Krieger, In Billiard, 2003).

Diagnostická kritéria z roku 1976 jsou popsána v práci (Guilleminault et al., 1976).

Předkládaná disertační práce vznikla v době platnosti Mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění (ICSD, 1990). OSAS byl charakterizován repetičními epizodami obstrukce HDC během spánku, které jsou většinou doprovázeny poklesem saturace hemoglobinu kyslíkem. Tato diagnostická kritéria kromě nočních příznaků obstrukce dýchacích cest udávají za nezbytnou přítomnost nadměrné denní spavosti (EDS) nebo insomnie a některého z dalších příznaků: hlasitého chrápání, ranní bolesti hlavy nebo sucha v ústech po probuzení. CSAS byl charakterizován přerušáním nebo snížením dýchacího úsilí během spánku, které je obvykle provázeno poklesem saturace. Dále je přítomna nespavost nebo EDS a některý z dalších příznaků (lapavé dýchání, chrochtání, dušení nebo cyanosa). Polysomnografickým kritériem pro stanovení diagnózy SAS u dospělých bylo 5 a více apnoí či hypopnoí za hodinu spánku. Celkový počet apnoí a hypopnoí za 1 hodinu spánku má pravděpodobně největší klinický význam, nazývá se apnoe/hypopnoe index (AHI) a používá se jako hlavní měřítko intenzity SAS. Dále se hodnotí přítomnost frekventních probouzecích reakcí vázaných na respirační události, bradytachykardie a poklesy saturace asociované s epizodami apnoí.

V současné době se používají diagnostická kritéria spánkového apnoického syndromu, která jsou uvedena v mezinárodní klasifikaci poruch spánku a bdění (ICSD2, 2005). Kritéria OSAS se liší od předchozích prakticky jen v tom, že nepožadují za nezbytnou přítomnost nadměrné denní spavosti nebo insomnie a dalších příznaků, pokud je prokázáno více než 15 respiračních událostí za hodinu spánku. Stanovení diagnózy primární CSAS je možné při překročení hranice 5 centrálních apnoí/hypopnoí za hodinu spánku a výskytu nadměrné denní spavosti, insomnie nebo častých probuzení či probuzení s pocitem dechové nouze. CSAS při vážných chorobách jako je srdeční selhání, cévní mozková příhoda nebo renální insuficience je diagnostikován pokud je respiračních událostí více než 10 za hodinu spánku.

1.1.2 Prevalence

Prevalence SAS je v běžné populaci značná. Tři velké studie (Young et al., 1993, Bixler et al., 1998, Duran et al., 2001) určily prevalenci SAS u mužů mezi 17-26 %. Studie postihují podstatně častější obstrukční formu SAS. Prevalence centrální spánkové apnoe nebyla nikdy řádně zjištěna. Těžká centrální spánková apnoe se samostatně vyskytuje méně často a to prakticky jen ve spojitosti se srdečním selháváním, iktem a ledvinovou nedostatečností. Centrální apnoe se mohou vyskytovat spolu s obstrukčními apnoemi, kdy většinou centrálních apnoí bývá výrazně méně než obstrukčních.

Asi největší studie založená na objektivním měření byla provedena v Austrálii: všichni dospělí obyvatelé (asi 1300 osob) města Busseltonu byli vyšetřeni jednoduchou screeningovou metodou a známky apnoí byly přítomny u 8.5 % vyšetřených osob (Bearpark et al., 1991). Maximální prevalence poruchy dýchání ve spánku (AHI větší než 5) zjištěná pomocí polysomnografické studie byla 9 % u žen a 24 % u mužů (Young et al., 1993). Ve stejné studii 2% žen a 4% mužů středního věku splňovala diagnostická kritéria SAS (AHI větší než 5 a přítomnost EDS). Prevalence SAS je závislá na věku. Například Bixler et al., 1998 určil maximum prevalence SAS u mužů mezi 45 a 64 lety (4,7%). U mužů mladších nebo naopak starších byla prevalence 1,7%.

U žen je prevalence SAS nižší než u mužů a k jejímu nárůstu dochází po menopauze. Hormonální substituční terapie je asociována s nižší incidencí poruchy dýchání ve spánku (Bixler et al., 2001). Pokud se hodnotí rozvinuté formy SAS, je postižení mužů asi čtyřikrát vyšší než žen, ale pokud se berou v úvahu mírné formy, je míra postižení téměř podobná (přehled Shneerson, 2000).

Údaje o prevalenci SAS se v různých studiích liší, protože je jasná geotnická variabilita prevalence. Vyšší riziko vzniku SAS je u Asiatů a u Afroameričanů než u bělochů (Redline et al., 1997a, Villaneuva et al., 2005). V Asii je vyšší prevalence mezi Malajci než mezi Číňany. OSAS je u rasově odlišných skupin podmíněn různými etiologickými faktory. Zvýšená prevalence někdy může souviset s vyšším výskytem obezity (základního predispozičního faktoru k OSAS). Například zvýšená prevalence OSAS u Indiánů a Hispánců a zvýšená tíže OSAS u obyvatel ostrovů v Pacifiku a u Maorů je vysvětlitelná vyšším výskytem obezity (Villaneuva et al., 2005). Takovéto vysvětlení zvýšené prevalence nelze ovšem uplatnit vždy. Li et al., 2000 při srovnání mužů Asiatů z Dálného východu s bělochy zjistil, že většina mužů asijského původu nebyla obézní, a přesto měla těžký OSAS. Při srovnání s bělochy odpovídajícího věku a body mass indexu (BMI) byl u bělochů diagnostikován mírnější OSAS. Jiným vysvětlením různé prevalence SAS jsou etnické rozdíly v anatomických dispozicích k OSAS, což dokladují následující práce. Lee et al., 1997 při cefalometrickém vyšetření dobrovolníků různého pohlaví a rasy zjistil signifikantní rozdíl mezi muži černochoy a bělochy v úhlech vypovídajících o možné retrognacii či prognacii maxilly a mandibuly. Dále zjistil rozdíl ve velikosti faryngeálního vzdušného prostoru mezi muži a ženami bělošské populace. Liu et al., 2000 prokázal u Číňanů při srovnání s bělochy menší maxillu a mandibulu, retrognacii mandibuly, zvětšení celkové a horní výšky obličeje a zkrácení přední base lebny. Coltman et al., 2000 provedl srovnání bělochů a Polynésanů žijících na Novém

Zélandu. U bělochů byla OSAS asociována s větším obvodem krku a redukováným faryngeálním vzdušným prostorem (PAS) v rovině patra. U Polynésanů byla prognacie mandibuly v negativní korelaci s tíží OSAS. Cakirer et al., 2001 zjistil, že kraniofaciální morfologie u bělochů s OSAS a bez OSAS se liší, ovšem u Afroameričanů v této morfologii není rozdíl mezi skupinou, která má a nemá OSAS. Proto se domnívá, že brachycephalie je asociována s větším AHI u bělochů, ale ne u Afroameričanů. Wong et al., 2005 provedl cefalometrickou studii u Malajců, Indiánů a Číňanů s OSAS. Malajci s těžkým OSAS měli kratší maxillu a mandibulu než pacienti s lehkým OSAS. U Indiánů a Číňanů nezjistil žádný cefalometrický rozdíl mezi skupinami s lehkým a těžkým OSAS.

1.1.3 Etiologie a patofyziologie

Hlavní roli při vzniku OSAS hrají změny HDC, kde dochází k obstrukci. Hledání patofyziologie a místa obstrukce je důležité při rozhodování o léčbě nemocných s OSAS (přehled Šonka et al., 2004).

Hltan se dělí na nasofaryng, orofaryng a hypofaryng. K obstrukci dochází především v oblasti orofaryngu, v jeho retropalatální nebo retroglotické části. Přední stěnu orofaryngu tvoří měkké patro a jazyk. Zadní stěna a část boční stěny je tvořena horním, středním a dolním faryngeálním konstriktorem. Struktury umístěné laterálně od faryngu zahrnují rami mandibulares, patrové mandle, parafaryngeální tuková deposita a vlastní laterální stěnu hltanu. Laterální stěny jsou spoluutvářeny lymfatickou tkání a svaly. Některé svaly hltanu zužují, jiné naopak dilatují. Aktivita motoneuronů řídících tyto svaly je výsledkem excitačních a inhibičních podnětů přicházejících z různých supranukleárních oblastí mozku. Řízení faryngeálních dilatátorů má dvě složky - tonickou, která zajišťuje trvalý tonus dilatátorů, a fázickou, která brání hltanu kolabovat při vzestupu nasávacího tlaku při inspiriu. U většiny faryngeálních svalů se v různých poměrech uplatňují tonická i fázická složka (Remmers et al., 1978, Strohl et al., 1980, Mezzanotte et al., 1996, Kubin and Davies, 2002).

Na vzniku OSAS se mohou podílet **anatomické abnormality**. Studie z počítačové tomografie (CT) a magnetické rezonance (MR) většinou ukazují, že vnitřní rozměry HDC jsou u nemocných se spánkovou apnoí menší než u zdravých (Schwab et al., 1995, Ciscar et al., 2001, Schwab et al., 2003). To je podmíněno změnami viscerokrania a/nebo změnami měkkých tkání (Obenberger et al., 1996, Schwab et al., 2003, Schwab, 2003, Johal et al., 2007).

Změny kostěných struktur - abnormality viserokrania mohou disponovat ke zúžení faryngu, a tím ke vzniku OSAS. Mezi nejdůležitější abnormality vedoucí k obstrukci patří dorzokaudální rotace mandibuly, retropozice maxilly, mikrognacie, zvětšení obličejových výšek, níže uložená jazyka a zmenšení kostěného faryngeálního prostoru (Bacon et al., 1990, Lowe et al., 1995, Lowe et al., 1997). Kraniofaciální abnormality jsou do značné míry geneticky determinované (Guilleminault et al., 1995) a u různých etnik se manifestují rozdílně (Liu et al., 2000, Cakirer et al., 2001). Změny kostěných struktur mužů a žen s OSAS jsou odlišné (Guilleminault et al., 1995; Dahlqvist et al., 2007).

Změny měkkých tkání - hypertrofie tonsil a adenoidních vegetací, zbytnění a prodloužení měkkého patra a makroglossie mohou vést ke vzniku OSAS. Zobrazovací metody u nemocných s OSAS prokazují většinou současné zvětšení měkkého patra, jazyka, parafaryngeálních tukových depozit a laterálních faryngeálních stěn (Ryan et al., 1991, Schwab et al., 1995, Caballero et al., 1998, Do et al., 2000, Ciscar et al., 2001). Zvažují se tři okruhy příčin změn měkkých tkání při OSAS: edém horních dýchacích cest, obezita a změny histologické stavby faryngeální svaloviny.

Negativní tlak během uzávěru HDC nebo mikrotrauma z opakovaných apneických událostí může zapříčinit edém měkkých tkání HDC, což vede ke zvětšení těchto struktur. Dokladem, že se i edém měkkých tkání HDC podílí na vzniku obstrukce, je fakt, že terapie kontinuálním trvalým přetlakem v dýchacích cestách (CPAP) zmohutnění struktur HDC změkčuje (Ryan et al., 1991; Schwab and Geftter, 2002).

Obezita je významným a nezávislým prediktorem OSAS. Zvýšení BMI o jednu standardní deviaci vede ke ztrojnásobení prevalence spánkové apnoe (Schwab a Geftter, 2002). Ukazuje se, že uložení tuku v krční oblasti je pravděpodobně při rozvoji OSAS nejdůležitější a obvod krku je ještě významnější prediktor poruchy ventilace ve spánku než BMI (Davies and Stradling, 1990, Young et al., 1993). Velofaryngeální kolapsibilita se zvyšuje se zvětšováním obvodu krku (Ryan and Lowe, 1996). Při obezitě se ukládá tuk v laterálních faryngeálních stěnách (Schwab et al., 1995, Mortimore et al., 1998) a také v uvule a tkáni jazyka (Zohar et al., 1998). Redukce nadváhy vede naopak ke snížení kolapsibility dýchacích cest a ke snížení intenzity OSAS (Strobel and Rosen, 1996, Peppard et al., 2000a).

Ve faryngeálních svalech pacientů s OSAS bylo zjištěno zmnožení svalových vláken typu II, která jsou sice rychlejší, ale zároveň vyčerpatelnější než svalová vlákna typu I. U nemocných s OSAS byly zjištěny také jasné denervační změny svaloviny. Předpokládá se, že vibrace při ronchopatii vyvolávají neuropatické změny (Friberg et al., 1998).

Mechanismus a místo kolapsu stěn hltanu

Zobrazovací metody ukázaly, že hltan v úrovni retropalatální i retroglosické je při spánku fyziologicky celkově užší než při bdělosti, přičemž retropalatálně je toto zúžení výraznější (Mathru et al., 1996). Při obstrukčním spánkovém apnoickém syndromu dochází ke kolapsu faryngu právě v této oblasti - v orofaryngu. Také kolapsibilita faryngu je vyšší během spánku než při bdělosti i u normální populace. Nemocní s SAS mají signifikantně vyšší kolapsibilitu než zdravé kontroly během spánku i při bdělosti (Malhotra et al., 2001). Funkční vztahy sil a faktorů podílejících se na udržení průchodnosti HDC, resp. na jejich kolapsu, schematicky popisují dva modely:

1. model rovnováhy sil

Jestliže převažují faktory, které vedou k obstrukci hltanu (velký nasávací negativní intraluminální tlak, malý klidový lumen faryngu, zvýšený odpor HDC), proti faktorům, které udržují dostatečný průsvit (dilatátory faryngu), vznikne částečná nebo úplná obstrukce hltanu při inspiriu (Remmers et al., 1978, Isono et al., 1997).

2. model "membránového" ventilu

Průsvit a odpor orofaryngu jsou ovlivněny jeho tvarem, vlastnostmi stěny a vnitřním tlakem. Při postupném poklesu tlaku uvnitř orofaryngu dochází k jeho zužování, a tím omezování průtoku, až se při určitém tlaku proudění zcela zastaví a dojde k úplné obstrukci. Tlak, při kterém nastává apnoe, se nazývá kritický tlak. U zdravých osob je jeho hodnota asi -13 cm vodního sloupce (cm H₂O), u ronchopatů okolo -6 cm H₂O, u nemocných s hypopnoemi asi -2 cm H₂O a u nemocných s OSAS 3 cm H₂O (Schwartz et al., 1988; Gleadhill et al., 1991).

Poddajnost (kolapsibilita) stěn hltanu má pro vznik OSAS zásadní význam. Ovlivňuje ji především nervosvalová aktivita a také charakter faryngeální sliznice, což se může projevit u chronických kuřáků nebo u myxedému při hypotyreoze. Průsvit hltanu je nejmenší na konci exspira a v této době je největší pravděpodobnost jeho kolapsu (Schwab et al., 1993, Schwab and Gefter, 2002).

Instabilita řízení dýchání ve spánku

Změny řízení tonu svalů ve spánku hrají ve vzniku OSAS významnou roli. Ve spánku NREM a i REM je fyziologicky nižší tonická aktivace dilatátorů hltanu, která již nemusí stačit na udržení dostatečného průsvitu HDC u anatomicky zúženého faryngu. V NREM spánku je snížena aktivita respiračního centra, což vede k mírné hypoventilaci a retenci oxidu uhličitého i u zcela zdravých osob. Fázičné projevy REM spánku mohou přechodně redukovat amplitudu pohybu bránice a tím i dechový objem, což ale bývá při

REM spánku kompenzováno lehce zvýšenou frekvencí dýchání. Řízení dýchání ve spánku je méně stabilní: objevují se "přestřelení" regulace do hyperpnoe a do hypopnoe (Dempsey et al., 2002; Kubin and Davies, 2002). Lidé s anatomicky užšími dýchacími cestami mají vyšší aktivitu dilatátorů během bdělosti (Mezzanotte et al., 1992). Tato kompenzačně zvýšená svalová aktivita ve spánku mizí a zvyšuje se tím odpor HDC (Mezzanotte et al., 1996, Kubin and Davies, 2002, White, 2002). U nemocných s OSAS je chybné řízení činnosti svaloviny hltanu ve spánku, dochází k intermitentní silné aktivaci svalů, což vede k jejich hypertrofii a poškození. Zvýšená stimulace mechanoreceptorů v HDC může vyvolat habituaci a paradoxně snížení ventilace. Trvalá expozice fragmentaci spánku, spánkové deprivaci a opakovaným hypoxémiím může dále řízení svalů HDC zhoršit (Kubin and Davies, 2002). U nemocných s OSAS byla zjištěna snížená odpověď musculus genioglossus na negativní tlak v dýchacích cestách. Největší pokles této odpovědi byl zjištěn při přechodu bdělosti do spánku a při REM spánku, což by mohlo být jedno z vysvětlení, proč apnoe vznikají nejčastěji v těchto fázích spánku. Submukózní receptory přítomné ve stěnách faryngu mají chránit HDC před kolapsem. Dojde-li k podtlaku, zvyšuje se tonus dilatátorů hltanu, ale také současně se snižuje aktivita bránice, až může dojít k centrální apnoei. To odpovídá pozorováním, že v poloze na zádech mnoho pacientů s typickými anatomickými dispozicemi pro OSAS má značné množství centrálních apnoei a že při těchto centrálních apnoích je jejich hltan zcela kolabovaný. První dech po takové centrální apnoické pauze je někdy provázen "nasávacím" zvukem. Vibrace aktivuje dilatátory faryngu (Henke and Sullivan, 1991), což by mohlo znamenat, že chrápání je přirozený aktivační popud k dilataci hltanu.

Průběh a ukončení apnoe

Průsvit hltanu na konci výdechu se před apnoei postupně zmenšuje, až se zcela uzavře a nastává apnoe. V průběhu apnoe se dýchací cesty mohou přechodně pootevřít během pokusu o expiraci a dovolí vydechnout malé množství vzduchu. V případě hypopnoe se dýchací cesty neuzavřou zcela, ale jejich průsvit je redukován. Čím je průsvit menší, tím je potřeba většího tlaku na jeho rozšíření. V momentu úplného kolapsu dýchacích cest se zřejmě uplatňují i adhezivní síly, které udržují sliznice u sebe. Negativní tlak v dýchacích cestách, stoupající ke konci každého pokusu o inspiraci, napomáhá udržovat uzávěr. "Respirační drive" a inspirační síla stoupají postupně v průběhu apnoe až do tzv. zlomového bodu, kdy se dýchací cesty otevřou. Zlomového bodu je dosaženo v momentě probouzení reakce.

Probouzeční reakce přichází, když napětí svalů dosáhne určitého procenta svého maxima, bez ohledu na to, zda jsou dýchací cesty zcela uzavřeny nebo jen významně zúženy. Práh vzniku takto způsobeného probuzení je vyšší ve stádiích 3 a 4 NREM než ve stádiích 1 a 2 NREM, ale ještě vyšší je v REM spánku, což vysvětluje delší trvání apnoí v REM spánku. Stimulace z chemoreceptorů při hypoxii a hyperkapnii přispívá k dřívějšímu dosažení zlomového bodu dvojím způsobem: jednak vede ke zvýšení "respiračního drivu" stimulací dýchacího centra, a tím vede ke zvýšení síly dýchacích svalů, a jednak zřejmě přímo stimuluje aktivační retikulární systém. V momentě probouzeční reakce se okamžitě faryngeální svaly aktivují, dýchací cesty se rychle otevrou s inspiračním zachráněním a odpor v dýchacích cestách klesne. Následuje pak kompenzační hyperventilace s redukcí parciálního tlaku oxidu uhličitého a s návratem parciálního tlaku kyslíku k normě. "Respirační drive" se opět snižuje a nemocný usíná, resp. se mu znovu prohlubuje spánek. Přitom se snižuje aktivita dilatátorů hltanu, a proto může dojít k další apnoí (přehled Shneerson, 2000).

Opakované probouzeční reakce způsobují fragmentaci spánku, která je zodpovědná za nadměrnou denní spavost. Probuzení nebo probouzeční reakce jsou velice rychlé změny. Současně dochází ke zvýšení frekvence srdeční, krevního tlaku a ventilace, které přesahují úroveň obvyklou v klidné bdělosti. Hypoxie přispívají vzniku kardiovaskulárních reakcí na apnoe jen minimálně (Horner, 2002).

Endokrinní souvislosti

Změny hormonálního řízení mohou podporovat vznik apnoí ve spánku a naopak apnoe ve spánku vyvolává některé změny v endokrinním řízení.

Růstový hormon (GH) je uvolňován z adenohipofýzy především během spánku, zejména v jeho nehlubších stádiích 3 a 4 NREM. GH stimuluje tvorbu inzulínu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1). Sekrece GH a tím i hladina IGF-1 jsou nižší u nemocných s OSAS a normalizují se jeho úspěšnou léčbou. Předpokládá se, že nižší sekrece GH při OSAS je způsobena fragmentovaným spánkem nebo redukcí spánku 3 a 4 NREM a možná i centrální obezitou a sníženou denní pohybovou aktivitou (Grunstein, 2002).

Naopak zvýšení růstového hormonu u pacientů s akromegalií má vliv na rozvoj SAS u těchto nemocných.

U mužů s OSAS je nižší hladina plazmatického testosteronu a globulinu vázajícího pohlavní hormony (Luboshitzky et al., 2002). Použití CPAP vede k normalizaci hladiny testosteronu u těchto nemocných (Grunstein, 2002). Nižší hladina testosteronu u mužů s OSAS je zřejmě způsobena fragmentací spánku a nedostatkem hlubokých stádií NREM

spánku (Akerstedt et al., 1980). Naopak při patologickém či iatrogenním zvýšení hladin testosteronu u mužů i u žen může dojít k rozvoji OSAS (Sandblom et al., 1983, Dexter and Dovre, 1998).

Riziko vzniku OSAS se u žen zvyšuje po menopauze (Young et al., 2003). Substituční hormonální terapie u postmenopauzálních žen snižuje riziko SAS (Shahar et al., 2003). Jedno z možných vysvětlení tohoto faktu souvisí s vyššími hladinami progesteronu před menopauzou, u něhož se předpokládá protektivní účinek proti vzniku apnoí. Starší práce naznačující, že progestiny stimulují ventilaci a potlačují apnoe u žen i u mužů, nebyly ovšem pozdějšími výzkumy potvrzeny (Krystal et al., 1998, přehled Saaresranta and Polo, 2003). Zvýšení prevalence SAS u žen po menopauze je pravděpodobně způsobeno především zvýšením centrální obezity vlivem snížení estrogenů (přehled Carr, 2003).

U nemocných s hypotyreosou je větší výskyt OSAS. Zvýšené riziko spánkové apnoe u hypotyreózy je důsledkem zmenšeného průsvitu HDC způsobeného submukózním ukládáním mukoproteinů a zvětšením objemu svalů, důsledkem zhoršené funkce svalů včetně dilatátorů HDC způsobené thyreopatickou myositidou a dále je při hypotyreose inhibováno centrální řízení dechu. Jakkoliv jsou uváděny klinické zkušenosti se zlepšením spánkové apnoe po kompenzaci hypotyreózy, nejsou velké studie, které by to prokazovaly (Grunstein, 2002).

Noční polyurie, která je jedním z častých příznaků OSAS, se vysvětluje zvýšenou sekrecí atriálního natriuretického peptidu (Krieger et al., 1991) a potlačením aktivity systému renin-angiotensin-aldosteron (Follenius et al., 1991). Toto vede nejen ke zvýšení noční diurézy, ale pravděpodobně se také podílí na vzniku hypertenze. Při správné léčbě OSAS noční polyurie okamžitě přestává.

Poruchy ventilace ve spánku jsou spojeny s akutní i chronickou vyšší aktivitou sympatiku a se zvýšeným vylučováním katecholaminů. Katecholaminy hrají důležitou roli při ukončování apnoe a zprostředkovávají probouzecké reakce na konci apnoe. Zvýšené hladiny katecholaminů disponují k hyperinzulinemii, ke glukoneogenezi a ke vzniku hypertenze u OSAS (přehled Tomori et al., 1999).

1.1.4 Klinický obraz

Noční příznaky

Základním projevem SAS jsou apnoe a hypopnoe. Epizody apnoí jsou referovány asi 75 % ložnicových partnerů nemocných s SAS (Hoffstein and Szalai, 1993). Ukončení apnoe je umožněno probouzecké reakcí nebo probuzením, kdy dojde k obnovení tonu dilatátorů

faryngu a tím se uvolní jeho lumen a obnoví se proudění dýchaného vzduchu. Při probouzecí reakci či probuzení dochází k aktivaci činnosti mozku, dochází ke zvýšení svalového tonu, zrychlení frekvence srdeční a dýchání, zvýšení krevního tlaku a pohybovým projevům. Probuzení většinou trvá velmi krátce (1-10 sekund), nemocný si ho neuvědomuje a má pocit kontinuálního spánku. Někdy může probuzení trvat pár desítek sekund a vést u některých nemocných k dokonalé bdělosti a případně k nemožnosti znovu usnout. Tito pacienti si pak stěžují na insomnii.

Opakovaná probuzení a probouzecí reakce způsobují fragmentaci spánku. Po stadiu 1 NREM a někdy 2 NREM, následuje probuzení. Trvale se tedy opakuje sled: stadium 1 NREM, eventuálně stadium 2 NREM a probuzení. Podobné střídání je přítomno v REM spánku: REM spánek, probouzecí reakce, REM spánek atd. Často je také REM spánek apnoickou pauzou definitivně ukončen. Toto vede k rozbití struktury nočního spánku, k redukci delta a REM spánku. Přestože spánek je dostatečně dlouhý, není plně obnovena funkceschopnost mozku a nemocný má příznaky nadměrné denní spavosti a snížení kognitivní výkonnosti během dne.

Velmi častým nočním projevem SAS je intermitentní ronchopatie, kdy dýchací zvuky mají kolísající intenzitu a nebo jsou přerušovány intervaly ticha v období apnoe (Kales et al., 1985). Chrápání, které může být značně hlasité a obtěžovat okolí, je častým steskem, se kterým nemocní přicházejí k vyšetření. Asi polovina nemocných si stěžuje na neklidný spánek a pocení a část pacientů se opakovaně probouzí s pocitem dušení či dyspnoe (Maislin et al., 1995). Dalším symptomem zjišťovaným u pacientů s SAS je ezofageální reflux, který může vést občas až k laryngospasmu (Guilleminault and Miles, 1980) či pálení žáhy. Relativně častým příznakem spánkové apnoe je noční polyurie (Hajduk et al., 2003). Nemocní mají relativně častěji syndrom neklidných nohou a periodické pohyby končetinami. OSAS je také často asociován s bruxismem (Ohayon et al., 2001).

Denní příznaky

Ráno se nemocní se syndromem spánkové apnoe cítí nevyspalí, neosvěžení nočním spánkem, někteří mají cefaleu a pocit sucha v ústech (Kales et al., 1985). OSAS byl shledán jako hlavní příčina noční nebo ranní bolesti hlavy v populaci (Paiva et al., 1997). EDS je základní a nejvýraznější denní příznak obstrukční spánkové apnoe (Maislin et al., 1995). Její intenzita koreluje s AHI a s počtem probouzecích reakcí/probuzení nikoliv s mírou hypoxie (Roehrs et al., 1989). Mírná nadměrná denní spavost se může projevovat jen snížením pozornosti a výkonnosti v zátěžových testech a spánkem se projeví jen při situaci příhodné pro spánek. U nemocných s těžkým stupněm onemocnění se však

setkáváme s výraznou nadměrnou denní spavostí, která je někdy dokonce imperativnější než u narkolepsie. Nemocní usínají i v situacích pro spánek nevhodných a bez předchozí ospalosti. Četná a velmi závažná jsou například usnutí při řízení motorových vozidel, a tím způsobené množství autonehod (George and Smiley, 1999, Masa et al., 2000). Proto je nezbytné u nemocných s OSAS zvýšenou spavost během řízení odhalit (Goncalves et al., 2004).

Dalším neuropsychiatrickým příznakem je kognitivní deficit. Postižení vigilance, exekutivních funkcí a motorické koordinace, ale ne inteligence, verbálních funkcí nebo vizuální percepce je popisované u nemocných s OSAS (přehled Beebe et al., 2003). Kognitivní deficit nebyl prokázán u nemocných s mírným OSAS (Redline et al., 1997b), ale u nemocných se středním a těžkým OSAS (AHI větší než 15) byly zjištěny výrazné rozdíly v kognitivních schopnostech ve srovnání se zdravými kontrolami (Rouleau et al., 2002). Studie srovnávající paměťové funkce u nemocných s OSAS ve srovnání s kontrolami nepodávají konsistentní výsledky (Rouleau et al., 2002, přehled Beebe et al., 2003). Naëgelé et al., 2006 ve své práci hodnotící tři typy paměti (verbální epizodickou, procedurální a pracovní paměť) u nemocných s OSAS uzavírá, že poškození paměti u těchto nemocných je mírné a nepostihuje všechny paměťové procesy. Nemocní se středně těžkým či těžkým OSAS vykazují poškození v schopnosti udržení pozornosti (Muñoz et al., 2000), což se projevuje také ve snížení výkonu při vyšetřeních na simulátorech řízení (Risser et al., 2000). Při testování motorických funkcí bylo zjištěno prodloužení reakčního času u nemocných se střední tíží OSAS oproti kontrolám (Lee et al., 1999). U většiny pacientů s OSAS bývá mnesticcko-kognitivní postižení relativně mírné a nebývají známky progresu postižení. Naopak lze pozorovat zlepšení kognitivních funkcí po terapii OSAS (Bardwell et al., 2001).

Komplikace a důsledky

SAS má závažné interní - kardiovaskulární a metabolické komplikace.

U mužů s těžkým neléčeným OSAS je signifikantně zvýšené riziko fatálních (úmrtí v důsledku infarktu myokardu nebo iktu) i nefatálních (infarkt, iktus, nutnost provedení bypassu koronární arterie či perkutánní koronární angiografie) kardiovaskulárních událostí ve srovnání s nemocnými s neléčeným mírným OSAS, s nemocnými s rhonchopatií a se zdravými kontrolami (Marin et al., 2005).

OSAS je nezávislým prediktorem systémové arteriální hypertenze (Peppard et al., 2000b). Více než 50% nemocných s OSAS má systémovou hypertenzi a současně asi u 30% nemocných s arteriální hypertenzí je zjištěn OSAS. Ukázalo se, že pravděpodobnost

výskytu hypertenze se zvyšuje s intenzitou OSAS, resp. s počtem apnoí a hypopnoí za hodinu spánku (AHI) (Haas et al., 2005). Při srovnání výskytu obezity, kouření a hypertenze u apneiků s jejich výskytem u celé české populace (studie WHO MONICA) se ukázalo, že u nemocných s OSAS se zmíněné nemoci vyskytují více než dvojnásobně často (Blažejová et al., 2000).

OSAS je také spojen s více než dvojnásobným rizikem srdečního selhání (Shahar et al., 2001). Systolická dysfunkce levé komory (LK) srdeční byla prokázána u 8% nemocných s OSAS (Laaban et al., 2002) a zároveň SAS byl zjištěn u 49% (37% CSAS a 12% OSAS) mužů se systolickou srdeční insuficiencí (Javaheri, 2006). U některých nemocných se srdečním selháváním se může typ převažujících apnoí měnit v průběhu času (noc od noci) od převážně obstrukčního k převážně centrálnímu typu v závislosti na redukcii parciálního tlaku oxidu uhličitého a na délce cyklu periodického dýchání (Tkáčová et al., 2006). U nemocných s OSAS léčba CPAP redukuje systolický tlak a zlepšuje systolickou funkci LK, zvyšuje ejekční frakci LK (Laaban et al., 2002, Kaneko et al., 2003).

U nemocných s OSAS je častější výskyt ischemické choroby srdeční včetně infarktů myokardu. Toto je podmíněné mimo jiné zvýšeným výskytem aterosklerosy, ke které dochází v důsledku endoteliální dysfunkce podmíněné střídáním hypoxémií a reoxygenací a uvolňováním volných kyslíkových radikálů v cévní stěně u nemocných s OSAS (Javaheri, 2003). Ultrasonografické měření tloušťky intima-media v karotidách (jako markeru aterosklerosy) ukázalo, že u nemocných s mírným až středně těžkým OSAS je tento rozměr větší oproti zdravým kontrolám (Szabóová et al., 2007). U nemocných s OSAS jsou (přímo úměrně k AHI) zvýšeny zánětlivé faktory: C reaktivní protein, interleukin 6, tumor necrosis factor alfa a leptin a dále je u těchto nemocných vyšší hladina homocysteinu a zvýšená agregabilita erytrocytů (Punjabi and Beaner, 2005).

OSAS má vliv na rozvoj poruch srdečního rytmu - tachyarytmií i bradyarytmií (přehled Aries and Sanchez, 2007). Gami et al., 2004 prokázali silnou asociaci mezi OSAS a fibrilací síní. U nemocných s neléčeným OSAS dochází častěji k návratu fibrilace síní po provedené kardioverzi oproti pacientům léčených pomocí CPAP a oproti nemocným bez prokázaného OSAS (Kanagala et al., 2003).

Plicní hypertenze u nemocných s OSAS je důsledkem kolísání tlaku v arteria pulmonalis paralelně s apnoemi. Její prevalence se v literatuře udává v rozmezí 15 až 70% (Bady et al., 2000). Je většinou jen mírná a vznik cor pulmonale zapříčiňuje vzácně. AHI byl prokázán jako nezávislý faktor pro rozvoj plicní hypertenze (Aries et al., 2006). K

redukci plicního tlaku dochází u nemocných s OSAS při léčbě pomocí CPAP (Aries et al., 2006). Funkce pravé komory srdeční je při OSAS také často zhoršena. Snížená ejekční frakce pravé komory byla zjištěna u 18% pacientů s OSAS a velikost snížení ejekční frakce závisela na AHI (Sanner et al., 1997).

OSAS bývá také spojen s vyšším výskytem cévních mozkových příhod a současně se po prodělané cévní mozkové příhodě u nemocných častěji zjišťují apnoe (přehled Salvetti a Šonka, 2005, Bassetti et al., 2006).

Současný pohled řadí OSAS mezi vyvolávající faktory metabolických onemocnění. OSAS se podílí na vzniku poruchy glukosového metabolismu, přispívá k rozvoji inzulinové rezistence a diabetu mellitu II. typu (DM II) (Ip et al., 2002, Basta and Vgontzas, 2007). DM II se vyskytuje asi u třetiny nemocných s OSAS. Vyšší výskyt DM II je nejspíše důsledkem obezity. U obézních mužů byl OSAS prokázán jako nezávislý prediktor hyperinzulinémie (Vgontzas et al., 2000). Z druhé strany nemocní s diabetem mají větší tendenci k poruchám dýchání ve spánku, zejména k Cheyne-Stokesovu dýchání (Resnick et al., 2003). Nemocní s OSAS často trpí i dalšími metabolickými onemocněními - mají dyslipoproteinémií a hyperurikémií a splňují kriteria metabolického syndromu. Metabolický syndrom, který je prekursorem cerebrovaskulárních a kardiovaskulárních onemocnění, spolu s obezitou a OSAS tvoří circulus vitiosus (přehled Deedwania, 2004).

OSAS ovlivňuje negativně kvalitu života, což dokladuje několik studií (Yang et al., 2000, Lacasse et al., 2002). Na zhoršené kvalitě života se podílí zejména EDS, kterou udává přes 60 % nemocných. Ta může také vést k ohrožení nemocných úrazy, které vyplývají většinou z usínání při činnostech, kdy je nutná pozornost. Nejlépe je to dokladováno u větší nehodovosti při řízení motorových vozidel. Studie (Horstmann et al., 2000) prokázala, že riziko autonehody švýcarských řidičů s OSAS je dokonce patnáctkrát vyšší než je u celé populace. Dále je kvalita života snižována pocitem únavy, který nemocného nutí omezit různé činnosti. Také kognitivní deficit, kterého si nemocní ani nemusí být vědomi, může kvalitu života významně snižovat. Nemocní s OSAS mají také časté partnerské problémy, které vyplývají z obtěžujícího chrápání, z denní spavosti a omezení činnosti, z kognitivního deficitu a též z erektilní dysfunkce u mužů. Pozitivní je zjištění mnoha studií, že zhoršená kvalita života při OSAS se zlepšuje léčbou (Moráň et al., 2000, Walker-Engstrom et al., 2000, McFadyen et al., 2001).

OSAS ovlivňuje také délku života. Byla prokázána signifikantně vyšší mortalita mužů s OSAS ve 4. a 5. dekádě věku, která dosahovala více než trojnásobku očekávané míry

(Lavie et al., 1995). Mortalita nemocných s OSAS se snižuje efektivní léčbou (Marin et al., 2005), dokonce až na míru obdobnou jako v běžné populaci (Veale et al., 2000).

1.1.5 Diagnostické metody

Vyšetření ventilace ve spánku a stanovení diagnózy SAS

Polysomnografie (PSG)

PSG je považována za zlatý standard při vyšetřování poruch spánku a bdění včetně vyšetřování ventilačních poruch při spánku (Stradling, 1992). Při PSG se kontinuálně monitoruje elektroencefalogram, elektrookulogram a elektromyogram svalů brady, což umožňuje rozlišení bdělosti, REM a jednotlivých stadií NREM spánku. Skórování spánkových stadií přináší informaci o průběhu spánku, jehož zobrazením je hypnogram. Nejdůležitějším krokem pro stanovení diagnózy SAS je zjištění přítomnosti, množství a charakteru apnoí nebo hypopnoí během spánku, proto se základní parametry PSG pro účely diagnostiky SAS a dalších poruch dýchání ve spánku rozšiřují o registraci proudu vzduchu před nosem a ústy, dýchacího úsilí, saturace periferní krve kyslíkem, dýchacích zvuků, elektrokardiogramu a případně polohy trupu nemocného při spánku.

Zhodnocení parametrů dýchání přináší následující nejdůležitější přehledné údaje, které jsou nejčastěji udávanou mírou intenzity SAS: AHI - Apnoe/hypopnoe index - počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku, RDI - Respiratory disturbances index - počet apnoí, hypopnoí a desaturací a epizod zvýšeného odporu v HDC za hodinu spánku, ODI - Oxygen desaturation index - počet poklesů saturace za hodinu.

Polysomnografický záznam ukazuje apnoe a hypopnoe, provázené většinou poklesy saturace kyslíkem a zakončované krátkou probouzecí reakcí. Probouzecí reakce spolu s abnormálním kolísáním nitrohruďního tlaku jsou nejjemnějším ukazatelem ventilační poruchy při spánku. Přínos PSG spočívá také v průkazu či vyloučení případné další poruchy nočního spánku.

Klinické vyšetření je zaměřeno na vyšetření habitu nemocného a na hodnocení HDC

K hodnocení stupně eventuální obezity u nemocných se vypočítává body mass index (BMI = tělesná hmotnost v kg dělená výškou v metrech na druhou (kg/m^2)) a měří se obvod krku v úrovni cricothyroideální membrány. Vliv obezity a uložení tuku v submentální a submandibulární oblasti na vznik OSAS je uveden výše.

Vyšetření HDC se provádí s cílem identifikovat struktury a abnormality, které by se mohly podílet na vzniku obstrukce dýchacích cest během spánku. Vyšetření HDC je také důležité z hlediska volby terapie (Šonka et al., 2004, Guilleminault and Bassiri, 2005).

Při stomatologickém vyšetření se hodnotí především stav dentice, charakter okluze, postavení čelistí, případná progenie či retrognacie mandibuly apod. Totální bezzubost vede při spánku k retropozici dolní čelisti a tím ke zhoršení ventilačních poměrů.

Otorhinolaryngologické (ORL) vyšetření dává potřebné informace o dýchacích cestách v oblasti nasopharyngu, oropharyngu a laryngu. Při vyšetření orofaryngu se hodnotí velikost tonsil, měkkého patra a uvuly, jazyka a vzdušnost dýchacích cest. Hypertrofie tonzil a adenoidních vegetací má význam při vzniku OSAS hlavně u dětí. Kromě hodnocení velikosti (délky i tloušťky) měkkého patra a uvuly se posuzuje vztah patra k jazyku a také strmost, s jakou z patra odstupuje arcus palatopharyngeus. Na jazyku se posuzuje absolutní, ale také relativní velikost jazyka. I normálně veliký jazyk se při výrazné hypoplasii dolní čelisti může zdát zvětšený, naopak výrazně velký jazyk se zvláště u pacientů s progénií může jevit jako normální. K posuzování velikosti dýchacích cest je vhodné provést endoskopické vyšetření. Nasofaryngoskopie umožňuje pozorovat lumen HDC a odhalit místo obstrukce. Nemocný je vyzván, aby provedl tzv. Müllerův manévr (nádech při zavřených ústech a ucpaném nose), při kterém dojde ke kolapsu HDC v místě, kde dochází k obstrukci při spánku (Pépin et al., 1992). Při vyšetření nasofaryngu se ověřuje průchodnost dýchacích cest pro případné použití CPAP a zjišťují se eventuální překážky v HDC: deviace nosního septa, hypertrofie sliznic a nosní polypy apod. ORL vyšetření slouží také k vyloučení jiné závažné patologie v této oblasti, která se mimo jiné může projevovat příznaky OSA, například karcinomu hypopharyngu a k vyloučení cyst, tumoru, poškození hlasivek apod v oblasti laryngu.

Vyšetření HDC je možné také pomocí zobrazovacích metod: cefalometrie, počítačové tomografie (CT) a magnetické rezonance (MR) (Riley et al., 1983, Shepard et al., 1990, Schwab et al., 2003). Tyto metody zobrazují faryngeální prostor včetně retroglossické oblasti. Jejich provedení je vhodné před plánovanou chirurgickou terapií OSAS (Powell et al., 2005). Cefalometrie je podrobně popsána dále v metodice disertační práce. Vzhledem k nízké ceně a prokázané signifikantní korelaci s jinými vyšetřeními jako je CT, MR a nasofibroskopie (Riley et al., 1986, Zucconi et al., 1993) se používá k hodnocení abnormalit HDC nejvíce. CT a MR se běžně při hodnocení HDC nemocných s OSAS nepoužívají a jsou rezervovány pro výzkumné studie.

Někdy se u nemocných s OSAS provádí spirometrické vyšetření. Slouží k vyloučení možné spoluúčasti obstrukční nebo restriktivní ventilační poruchy na poruše dýchání během spánku. Nejčastěji se vyskytující obstrukční ventilační poruchou u pacientů s

OSAS je obstrukční choroba bronchopulmonální (CHOPN). Restrikční ventilační porucha bývá nejčastější způsobena excesivní obezitou.

1.1.6 Terapeutické aspekty

Životosprávná opatření

Nemocným by měla být vždy doporučena režimová opatření, která postihují etiopatofyziologické faktory OSAS. Tato opatření zahrnují: Omezení požívání alkoholu, zejména před spaním. Nekuření. Zajištění pravidelné a přiměřeně dlouhé doby spánku. Zajištění polohy na boku během spánku, pokud jsou apnoe vázány převážně na polohu na zádech. Redukci nadváhy. Nahrazení případného užívání benzodiazepinových hypnotik hypnotiky III. generace, které neovlivňují negativně ventilaci ve spánku.

Trvalý přetlak v dýchacích cestách - CPAP - continuous positive airway pressure

Princip účinku CPAP je v pneumatickém rozšíření dýchacích cest (Sullivan et al., 1981; Sanders and Séries, 2002). Zvýšení intraluminálního tlaku obnoví rovnováhu mezi silami, které dýchací cesty rozšiřují a silami, které dýchací cesty zužují a vedou tedy k obstrukci resp. k apnoi nebo hypopnoi.

CPAP je zařízení, které se skládá z turbíny, ze které se ohebnou hadicí přes nosní masku přenáší vzduch pod trvale zvýšeným tlakem do nosu. V masce je kalibrovaná odporová štěrba, kterou odchází trvale vzduch včetně vzduchu, který nemocný vydechuje. Turbinka je řízena tak, aby tlak, kterým působí proti kolísajícímu odporu v dýchacích cestách, byl konstantní. Tzv. efektivní tlak, který kompenzuje poruchu dýchání ve spánku, je třeba u každého pacienta vytitrovat ve spánkové laboratoři. Stanovení optimálního efektivního tlaku je nezbytné pro dostatečný terapeutický efekt i pro dobrou snášenlivost přístroje nemocným.

Při správném a dostatečném používání přístroje CPAP dochází k výraznému snížení až vymizení apnoí, hypopnoí, dýchacích zvuků a probouzecích reakcí (viz American Thoracic Society, 1995). Obnovuje se tak normální struktura spánku a následně mizí EDS, únava a přinejmenším část kognitivního deficitu, upravují se kardiovaskulární parametry, normalizuje se krevní tlak, mizí i další příznaky SAS (Pepperell et al., 2002, Patel et al., 2003). Používání CPAP u nemocných se srdeční nedostatečností vede ke zlepšení fce komor (Kaneko et al., 2003, Mansfield et al., 2004). Zlepšuje se kvalita života (viz American Thoracic Society, 1995; Weaver, 2002). U nemocných s těžkým OSAS se při léčbě metodou CPAP dosahuje ze všech možných terapeutických postupů

nejlepších výsledků. Pro dobrý efekt léčby má zásadní význam co nejvyšší compliance k této léčbě.

Variantou této terapie je léčba dvojúrovňovým přetlakem v dýchacích cestách, který se někdy lépe snáší. Bylo prokázáno, že tlak nutný k udržení průsvitu pharyngu při expiriu je nižší než tlak nutný k zamezení vzniku apnoí a hypopnoí (Sanders and Kern, 1990).

Mechanické rozšíření dýchacích cest

Mandibulární ortodontická protrakce spočívá v zajištění optimálního postavení dolní čelisti ortodontickým aparátem během spánku. Horní dlahu pomůcky je bezpečně uchycena nad horními zuby, dolní dlahu zabraňuje posunu dolní čelisti, a tedy i jazyka dozadu. Metoda je účinná u nemocných, kteří mají nevhodné postavení (retropozici) mandibuly prokázané při cefalometrickém vyšetření (Yoshida, 2000, Yoshida, 2001, Marklund et al., 2004).

Chirurgická léčba OSAS se zaměřuje na oblast prokázané obstrukce. Cílem je obnovení průchodnosti dýchacích cest korekcí zjištěných anatomických abnormalit. Operačně je možno zasáhnout v oblasti nosní dutiny a nasofaryngu, v oblasti velofaryngeální a retrobasilinguální. Nejdůležitější operace jsou následující:

Septoplastika - provádí se k obnovení nosní průchodnosti.

Uvulopalatopharyngoplastika (UPPP) - je indikována v případě zvětšení délky a objemu měkkého patra a uvuly a hypertrofie tonsil. Resekuje se část měkkého patra a uvula, je-li třeba, je vykonána oboustranná tonsilektomie a jsou resekovány i části patrových oblouků. Klasický popis UPPP pochází od Fujity (Fujita, 1981).

Mandibular Advancement - mandibulární posun s vertikální mandibulotomií, který modifikuje okluzi. Tento výkon uvolňuje faryngeální vzdušný prostor v rovině vrcholu uvuly a retroglossický prostor u nemocných s retrognací mandibuly (Achilleos et al., 2000, Foltán a Rybínová, 2007).

Maxilo-Mandibular Advancement - maxilomandibulární předsun představuje operační techniku, která dokáže odstranit obstrukci na úrovni velofaryngeální a retroglossické zároveň. Provádí se u pacientů, u nichž jsou abnormální poměry v HDC způsobeny skeletální obličejovou anomálií. Princip operace popsal (Kuo et al, 1979).

Genioglossus Advancement - spočívá v posunutí spiny mandibulae spolu s úponem m. genioglossus a mm geniohyoidei ventrálně (Riley et al., 1984). Tím se dopředu předsune celá hmota jazyka a rozšíří se retrobasilinguální prostor. Při tomto výkonu se nemění postavení čelistí vzhledem k lebce.

Detailnější přehled operačních výkonů viz Šonka et al, 2004.

1.2 Akromegalie

1.2.1 Klinický přehled

Akromegalie byla poprvé popsána jako klinická jednotka v roce 1886 (Marie P, 1886). Vyskytuje se u obou pohlaví rovnoměrně s prevalencí 50 - 70 případů na milion obyvatel. Typické symptomy akromegalie jsou důsledkem účinku nadměrné hladiny růstového hormonu (GH) produkovaného adenomem hypofýzy u dospělých jedinců a lokálním účinkem expandujícího se nádoru (Melmed, 1990). Klinické příznaky se vyvíjejí často po mnoho let. Růst nádoru vyvolává např. bolesti hlavy, dvojité vidění a výpadky zorného pole. Vlivem zvýšené hladiny GH dochází k otoku měkkých tkání a k růstu akrálních částí kostry, což se projevuje zhruběním obličeje, zvětšením lebky s prominencí nadočnicových oblouků, tlapovitýma rukama a zvětšenýma nohama. Na obličeji dochází k zvětšení rtů a nosu, prohloubení nasolabiálních rýh, růst mandibuly vede k prognatismu, mandibulárnímu předkusu a rozšíření interdentálních prostorů. Další příznaky zahrnují makroglossii a otok nasofaryngeální tkáně, polypy tlustého střeva a změny kůže (přehled Ayuk and Sheppard, 2006). Projevem zvýšené funkce přídatných kožních orgánů je hirsutismus, pigmentace, zmnožená sekrece mazu a nadměrné pocení. Zvýšenou měrou rostou i vnitřní orgány, což vede k visceromegalii, takže se setkáváme u pacientů se zvětšeným srdcem, játry, slezinou a také ledvinami. Růst hrtanu je příčinou postupné změny hlasu. Růst chrupavek v kloubech a meziobratlových ploténkách způsobuje generalizovanou artrózu a kyfózu páteře. Nemocní také často trpí syndromem karpálního tunelu (přehled Colao et al., 2004). Akromegalie je charakterizována vysokou incidencí kardiovaskulárních onemocnění, které podmiňují zvýšenou morbiditu a mortalitu nemocných. Hypertenze, kardiomyopatie asociovaná se snížením ejekční frakce, abnormalitami chlopní a arytmie jsou nejčastější kardiovaskulární komplikace (Bondanelli et al., 2001, Clayton, 2003), jejichž tíže stoupá s dobou trvání akromegalie (Matta and Caron, 2003). Akromegalie může vést k poruše glukosového a lipidového metabolismu (přehled Colao et al., 2004). Zvýšená sekrece GH může být příčinou insulinové resistance, abnormální glukosové tolerance nebo manifestního DM II. Poruchy sekrece gonadotropinů nebo průvodní hyperprolaktinémie jsou příčinou amenorhey, klesajícího libida a erektilní dysfunkce. Zvýšená sekrece prolaktinu může vyvolat galaktorheu. Nespecifickým symptomem akromegalie je letargie (přehled Ayuk and Sheppard, 2006).

Diagnosa akromegalie je stanovována na podkladě biochemického vyšetření sérových hladin GH a IGF-1 a vyšetření suprese GH a hladin IGF-1 při perorálním glukosovém tolerančním testu (Duncan and Wass, 1999). Zlatým standardem pro průkaz adenomu, posouzení jeho velikosti, expanzivity a postižení paraselárních struktur je vyšetření pomocí MR (Bourdelot et al., 2004). Při nedostupnosti MR je možné provést CT vyšetření. U nemocných s akromegalií se vyšetřuje také zorné pole, které vykazuje defekt hlavně u nemocných s velkým tumorem se supraselární expanzí (Rivoal et al., 2000). Při endokrinologickém vyšetření dalších hormonů adenohipofýzy je zjišťována porucha sekrece alespoň některého z nich u více než 50% nemocných s akromegalií (Bourdelot et al., 2004).

Při léčbě akromegalie je stále jako metoda první volby u většiny nemocných prováděna klasická transsfenoidální chirurgická operace (Beauregard et al., 2003). Radioterapie konvenčním frakcionovaným ozařováním je nahrazována léčbou pomocí gama nože (Attanasio et al., 2003, Barkan, 2003). Při farmakoterapii nemocných s akromegalií se používají dopaminergní agonisté, analoga somatostatinu a v poslední době také antagonisté GH receptorů (přehled Ayuk and Sheppard, 2006).

1.2.2 Akromegalie a SAS

Kromě výše popsaných symptomů dochází u pacientů s akromegalií k poruchám dýchání ve spánku. Výskyt SAS u akromegalie zkoumaly mimo naši skupiny čtyři pracoviště s výsledky v širokém rozmezí 39-91% (Grunstein et al., 1991, Peltari et al, 1995, Rosenow et al., 1996, Blanco et al., 2004). Etiopatofyziologie SAS u nemocných s akromegalií není zcela jasná. Nálezy v různých studiích se liší ve zjištěném převažujícím typu apnoí (obstrukční, centrální, smíšené), v závislosti či nezávislosti výskytu SAS na aktivitě akromegalie apod. (Hart et al., 1985, Grunstein et al., 1991) Terapie SAS u akromegalie spočívá v aplikaci CPAP. O chirurgické léčbě se literatura nezmiňuje. Je však popisováno, že úspěšná léčba akromegalie se snižováním hladin GH a IGF-I vede ke zmírnění nebo až vymizení apnoí (Veasey et al., 2006).

1.3 Cefalometrie

1.3.1 Definice a význam metody

Cefalometrie je metoda, která hodnotí tvar a velikost skeletu hlavy a obličeje a poměry v horních dýchacích cestách analýzou dálkových rentgenových (RTG) snímků hlavy. RTG snímek je považován za dálkový, pokud je vzdálenost mezi zdrojem rtg záření a mediánní rovinou hlavy větší než 1 metr. Cefalometrie je ze zobrazovacích metod nejdosažitelnější vzhledem k nízké ceně, a proto se také nejvíce používá. Výhodou cefalometrických studií je to, že umožňují s dobrou přesností posoudit tvarové změny i vnitřních komponent lebky a sledovat vzájemné relace kraniofaciálních struktur. Vzhledem k prokázané signifikantní korelaci tohoto dvojdímenzionálního vyšetření s trojdimenzionálním volumetrickým CT vyšetřením (Riley et al., 1986) je cefalometrické vyšetření považováno za spolehlivou metodu i k hodnocení abnormalit HDC. Nevýhodou této metody je nutnost provádění vyšetření pouze vsedě při bdělosti a nehodí se tedy pro dynamické studie HDC během spánku (Powell et al., 2005).

1.3.2 Historie a použití metody

Cefalometrická analýza jako metoda hodnotící kraniofaciální struktury se vyvíjela systematicky od začátku minulého století (Broadbent et al., 1975). Existují různé analýzy pro cefalometrické hodnocení zubních a kostních obličejových vad (Bean et al., 1970; Ricketts, 1972; Burstone et al., 1978). U nás je nejčastěji užívanou metodou analýzy dálkového rtg snímku hlavy, zejména pro potřeby ortodontické a čelistně-ortopedické léčby metoda vypracovaná Jarabakem. Standardy používané při analýze jako normativy jsou však odvozeny z údajů pro 12 leté americké chlapce bělošské populace. Proto byly vypracovány normy pro Jarabakovu analýzu platné pro českou populaci (Šmahel et al., 1995).

Rentgencefalometrické studie se využívají například při výzkumu charakteristik postnatálního vývoje krania. Longitudinální studie jsou zcela ojedinělé a jsou zaměřeny na specifické potřeby ortodontické terapie (Bishara et al., 1984, ElBatouti et al., 1994). Většina poznatků je získána z transversálních studií vyšetřujících nejčastěji ortodonticky nemocné. Cefalometrických údajů z normální populace je velmi málo. Růstové normy jsou potřebné pro sledování anomálního vývoje u vrozených vad a růstových poruch, u pouřazových stavů apod. Růstové normy byly vypracovány především pro populace Severní Ameriky (uváděné v atlasech (Riolo et al., 1974, Broadbent et al., 1975) a v práci

Bishara et al., 1984), anglosaských zemí (Kerr, 1979, Schmuth et al., 1988), případně Skandinávie (ElBatouti et al., 1994). Tyto studie často postihují jen určitý věk. Šmahel et al. v roce 1998 vypracovali normy velikostních, tvarových a pozičních charakteristik krania pro českou populaci pomocí cefalometrického hodnocení rtg snímků zdravých 5 letých dětí a dospělých jedinců obojího pohlaví. Macho ve studii z roku 1986 pomocí cefalometrie hodnotí změny krania, ke kterým dochází u mužů a žen v dospělosti. Jeho práce vyšetřující jedince ve věku 21-83 let přináší srovnání cefalometrických parametrů u 5 věkových skupin s rozlišením pohlaví.

Cefalometrické studie se také využívají k výzkumu intrakraniálních vztahů (Bjork, 1955, Solow, 1966, Lewis and Roche, 1977). Z českých prací je možné uvést práci Doskočila z roku 1962, která mimo jiné nachází podobnost mezi některými nálezy zjištěnými u lidí a u opic Makaka. Podrobně se problematice intrakraniálních vztahů věnuje práce Šmahela a Škvařilové z roku 1988.

Cefalometrie se často používá při hodnocení kraniofaciální morfologie a nasofaryngeálních charakteristik u pacientů s rozštěpovými vadami rtu a patra. Hodnotí se změny, ke kterým dochází při kompletním nebo při inkompletním jednostranném rozštěpu. Metoda se využívá k hodnocení faciálního růstu a vývoje po operační léčbě (palatoplastice) a v různých věkových kategoriích - v dětství, pubertě, dospělosti apod. V literatuře jsou známy práce například těchto autorů: Ortiz-Monasterio et al., 1959, Dahl, 1970, Bishara et al., 1976, 1979, Hayashi et al., 1976, Viteporn et al., 1991. Z českých autorů se této problematice věnoval především docent Šmahel se svými kolegy, například v pracích (Šmahel a Brejcha, 1983, Šmahel et al, 1991, Šmahel a Mullerová, 1992, 1995 a 1996).

Cefalometrie byla využívána také k hodnocení charakteristik nasopharyngu (Holmberg and Linder-Aronson, 1979, Poole et al, 1980), včetně posuzování adenoidních vegetací u dětí (Linder-Aronson, 1970, Sorensen et al., 1980, Linder-Aronson and Leighton, 1983) a posuzování efektu adenoidektomie (Crystadale et al, 1985).

V ČR se dále cefalometrie používá především v zubním lékařství u ortodontických defektů, sledování efektu ortodontické či čelistně ortopedické léčby apod.(Velíšková E, 1985).

Jako zajímavost lze uvést, že se cefalometrická analýza využívá i při pátrání v naší historii, např. Vlček a Šmahel, 1997 a 1998 prováděli analýzu lebky u příslušníků dynastie Lucemburků a Habsburků. Objevili například progenii u Rudolfa II. a změněné

intersagitální vztahy čelistí s retrozicí dolní čelisti a předkusem horních řezáků způsobené frakturou mandibulárních condylů u Karla IV.

Jako první cefalometrickou analýzu u nemocných s obstrukčním spánkovým apnoickým syndromem provedl Riley et al. v roce 1983. Tato metoda se u těchto nemocných využívá ve studiích doposud (Davidson et al., 2005, Chang and Shiao, 2007). Důvodem, proč se tato metoda používá u pacientů s SAS je skutečnost, že kraniofaciální abnormality, které disponují k faryngeální obstrukci a tím ke vzniku SAS, mohou být tímto vyšetřením odhaleny. Jedná se například o hypoplasii mandibuly, která je jedním z příznaků přítomných u vzácných vrozených anomálií - Goldenharův syndrom, Treacher-Collinsův sy. U těchto onemocnění při zachovaném normálním růstu jazyka dochází k výraznému nepoměru velikosti dutiny ústní a jazyka, což vede k obstrukci orofaryngu. Podobný vliv na průchodnost HDC mají získané anomálie dolní čelisti, které vznikají výrazným omezením až zastavením růstové aktivity čelisti na podkladě poškození růstových center (např. úrazem či infekcí) v oblasti processus condylaris mandibulae. Také hypoplasie maxilly (např. u Crouzonova syndromu), na kterou se upíná měkké patro, vede ke zhoršení průchodnosti HDC, a to na úrovni velofaryngeálního uzávěru. Paradoxně se proto objevuje SAS i u pacientů postižených mandibulárním předkusem (Hui et al., 1998). Dalšími anatomickými predispozicemi ke vzniku SAS jsou retrognacie maxilly a mandibuly, dorsokaudální rotace mandibuly, zvětšení přední a zadní obličejové výšky, zvětšení zadní dolní obličejové výšky, zvětšení artikulárního úhlu a dolního goniového úhlu, zmenšení horní části obličeje, zkrácení délky přední base lební, zúžení kostěného a vzdušného faryngeálního prostoru a prodloužení měkkého patra (Riley et al., 1983; Bacon et al., 1990; Zucconi et al., 1993; Hochban and Brandenburg, 1994).

Cefalometrie umožňuje určit u pacientů s OSAS místo případné obstrukce a tedy oblast, kam má být směřován terapeutický zásah (Bacon et al., 1990). Umožňuje vybrat nemocné vhodné k terapii mandibulární orthodontickou protrakcí (pacienty s prokázanou retrognacií mandibuly) či k operační léčbě některou z výše popsaných metod. Např. UPPP je vhodná u pacientů se zvětšenou uvulou, ale dostatečně velkým faryngeálním vzdušným prostorem. Naopak lze na základě cefalometrického vyšetření eventuálně některý operační výkon nedoporučit, např. UPPP při zjištění zúženého retrobasilinguálního prostoru, při retrognacii nebo nějaké jiné vážné abnormalitě obličejového skeletu.

V České republice do roku 1997, kdy jsem se touto metodou začala zabývat v rámci diplomové a později postgraduální práce, nebyla publikovaná žádná studie věnující se cefalometrické analýze u pacientů se syndromem spánkové apnoe.

2 Vlastní práce

Od roku 1996 do roku 2001 jsem provedla cefalometrickou analýzu rtg dálkových snímků hlavy u více než sta pacientů s SAS vyšetřovaných ve spánkové laboratoři na Neurologické klinice 1.LF UK. Získané cefalometrické nálezy jsem mohla vzájemně porovnávat podle zjištěné tíže onemocnění SAS, podle pohlaví atd..

Díky spolupráci s panem docentem RNDr. Zbyňkem Šmahelem, CSc. jsem měla možnost provést srovnání cefalometrických nálezů našich pacientů s kontrolními snímky běžné populace v ČR.

V rámci spolupráce spánkové laboratoře s III. interní klinikou 1.LF UK, jmenovitě s MUDr. Vladimírem Weissem, CSc. a profesorem MUDr. Josefem Markem, DrSc., bylo možné také vyšetřit velký soubor nemocných s akromegalií. Díky tomu mohly vzniknout práce zaměřené na hodnocení cefalometrických nálezů u těchto pacientů a na prevalenci SAS u akromegalické populace.

Asi polovinu nemocných s SAS a dvě třetiny nemocných s akromegalií jsem také sama klinicky i polygraficky vyšetřovala a podílela se na rozhodování o jejich případném léčení.

Cíle disertační práce:

1. porovnání cefalometrických nálezů u pacientů se syndromem spánkové apnoe s nálezy u zdravé české populace a určení kraniofaciálních abnormit, které se podílejí na vzniku onemocnění v české populaci
2. zhodnocení závažnosti změn jednotlivých cefalometrických parametrů vzhledem k tíži SAS a vyhodnocení, který z cefalometrických ukazatelů je významný pro vznik onemocnění
3. srovnání cefalometrických nálezů u nemocných s akromegalií s normami pro českou populaci.
4. posouzení anatomických abnormit skeletu lebky a poměrů v HDC u pacientů s akromegalií v závislosti na aktivitě onemocnění a přítomnosti SAS a srovnání těchto nálezů s výsledky u pacientů s SAS bez akromegalie

2.1 Získávání cefalometrických dat - metodika

Dálkové RTG snímky hlavy byly zhotoveny na rtg oddělení Hennerovy neurologické kliniky na přístroji CHIRALUX 2 (Chirana, Polsko) s příslušenstvím STATIX.

Při snímkování bylo užito cefalometrické techniky podle Rileye et al., 1983: nemocní seděli v boční pozici přesně 90° k přístroji, očima se dívali přímo před sebe, měli centrální okluzi (relaxovaný skus), jazyk volně položený na spodině úst a nepolykali.

Při zhotovování snímků lbi byla udržována konstantní vzdálenost (maximálně dosažitelná na daném přístroji) mezi zdrojem rtg paprsků a mediánní rovinou hlavy "a", která činila 2,2 m. Vzdálenost mediánní roviny hlavy od filmu "b" se pohybovala v rozmezí 0,24 až 0,36 m. Po odvození vzorce ($z=100b/a$) bylo vypočítáno zvětšení "z", které dosahovalo hodnot 11 až 16 %. Korekce na zvětšení lineárních rozměrů nebyla u většiny našich studií prováděna, protože není nezbytná v případě, že jsou snímky zhotoveny na témž přístroji (Bacon et al., 1990; Šmahel et al., 1995). Tato korekce je ovšem nutná pokud se hodnotí snímky zhotovené na různých přístrojích. Proto ve studiích, kdy jsme srovnávali snímky našich nemocných s normou (snímky byly zhotoveny na jiném přístroji), jsme korekci všech lineárních rozměrů prováděli. Výsledky jsou tedy srovnatelné a odpovídají skutečným rozměrům na lebce.

Při cefalometrické analýze zaměřené na hodnocení viscerokrania a měkkých tkání jsem na každém rtg snímku určovala následující cefalometrické body a roviny (obr.1), jejichž označení a definici uvádím:

A - subspinale - nejhlubší bod subspinální konkavity

ANS - přední spina - nejpřednější bod nazální spiny

AR - articulare - průsečík dolní kontury lebeční base a zadní kontury ramus mandibulae

B - supramentale - nejhlubší bod supramentální konkavity

BA - basion - dolní bod clivu

GN - gnathion - přední dolní bod (vrchol) konvexity brady

GO - gonion - bod na ose úhlu mandibuly (úhel je určen tangentou ke corpus mandibulae procházející ME a tangentou k ramus mandibulae procházející AR

ME - menton - nejspodnější bod kontury brady

N - nasion - nejpřednější bod frontonazální sutury

PHW - bod zadní stěny faryngu na spojnici bodů BA-PNS

PNS - zadní spina - nejzadnější bod tvrdého patra

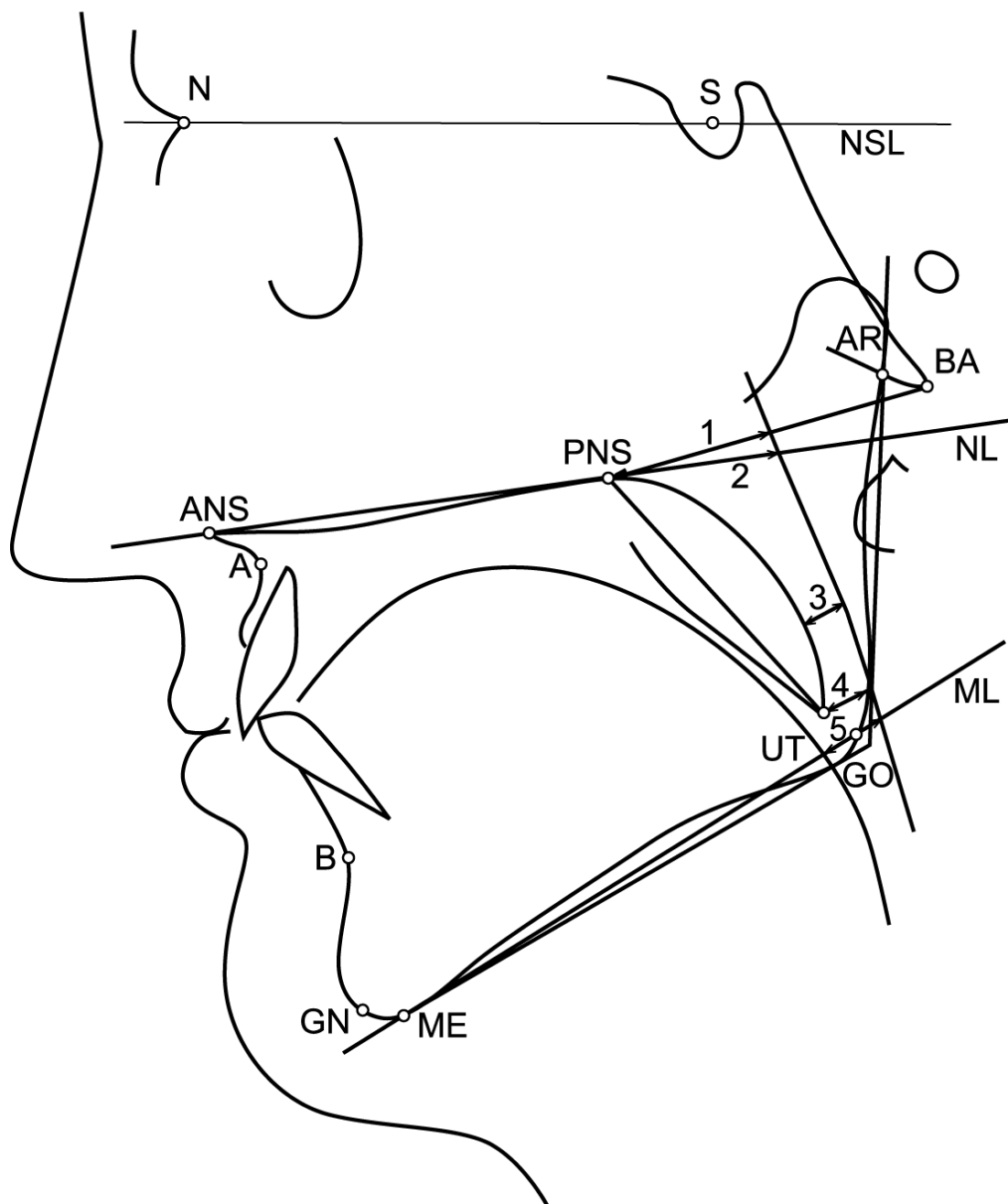
S - sella - centrum sella turcica

UT - uvula tip - vrchol uvuly

NSL - rovina proložená body N a S

NL - nazální rovina procházející body ANS a PNS

ML - mandibulární rovina proložená body ME a GO



Obr. 1. Cefalometrické body a roviny – označení a definice: A-subspinale-nejhlubší bod subspinální konkavity, ANS-přední spina-nejpřednější bod nazální spiny, AR-articulare-průsečík dolní kontury lebeční base a zadní kontury ramus mandibulae, B-supramentale-nejhlubší bod supramentální konkavity, BA-basion-dolní bod clivu, GN-gnathion-přední dolní bod (vrchol) konvexity brady, GO-gonion-bod na ose úhlu mandibuly (úhel je určen tangentou ke corpus mandibulae, procházející ME a tangentou k ramus mandibulae, procházející AR), ME-menton-nejspodnější bod kontury brady, N-nasion-nejpřednější bod frontonazální sutury, PHW-bod zadní stěny faryngu na spojnici bodů BA-PNS, PNS-zadní spina-nejzadnější bod tvrdého patra, S-sella-centrum sella turcica, UT-uvula tip-vrchol uvuly, NSL-rovina proložená body N a S, NL-nazální rovina proložená ANS-PNS, ML-mandibulární rovina proložená ME-GO, PAS posterior airway space: 1.PNS-PHW, 2.PAS(NL), 3.Min PAS, 4.PAS(UL), 5.PAS(ML)

Cefalometrické body jsem určovala při prosvícení negatoskopem v horizontální poloze, aby je bylo možné dobře označit. V případě zdvojených kontur jsem použila bod ve středu mezi oběma stranami. Z hodnocení byly vyřazeny snímky, kde nebylo možné hodnotit žádné struktury na mandibule pro neúplný skus nemocného nebo kde byl patrný posun struktur způsobený mírnou rotací hlavy. Na snímcích zachycujících atypický tvar uvuly, způsobený pravděpodobně polykáním, nebyl určován její vrchol, a tedy nebyla měřena její délka.

Body jsem z rentgenového snímku překreslila na pauzovací papír a pomocí grafického digitálního tabletu je načetla do počítače. Program, který na základě našich požadavků na cefalometrickou analýzu speciálně pro naše pracoviště vytvořil ing. Doňár, data vyhodnotil a automaticky spočetl velikosti hodnocených rozměrů a úhlů.

Při cefalometrické analýze byly měřeny tyto úhly hodnotící viscerokranium: úhel lebeční baze (N-S-BA); artikulární úhel (S-AR-GO); úhly vypovídající o možné retrognathii maxilly a mandibuly (SNA, SNB); úhel klasifikující sagitální mezičelistní vztahy (ANB); úhly charakterizující inklinaci maxilly, těla mandibuly a vertikální mezičelistní vztahy (NSL/NL, NSL/ML, ML/NL); úhel inklinace mandibuly (N-GO-GN); úhel selly (N-S-AR); goniový úhel a dolní část goniového úhlu (AR-GO-ME, N-GO-ME).

Dále byly hodnoceny rozměry na skeletu: délka přední části baze lebni (S-N); velikost kostěného prostoru pro farynx (BA-PNS); délka baze lebni (BA-N); hloubka maxilly (PNS-A, ANS-PNS); délka těla mandibuly (GO-GN, GO-ME); přední a zadní výška dolního obličejce (ANS-ME, GO-PNS); přední a zadní obličejová výška (N-GN, S-GO), hloubka horního obličejce (BA-A) a vzdálenost basionu a supramentale (BA-B).

Na měkkých tkáních byla zjišťována délka měkkého patra (PNS-UT), tloušťka zadní stěny faryngu v úrovni basionu (BA-PHW), velikost faryngeálního vzdušného prostoru v několika rovinách: nazální (PAS(NL)), mandibulární (PAS(ML)), v rovině vrcholu uvuly (PAS(UL)) a v rovině BA-PNS (PNS-PHW) a velikost nejužšího místa faryngeálního vzdušného prostoru (MinPAS), dále pak velikost úhlu, který svírala uvula s rovinou patra (ANS-PNS-UT) (Bacon et al., 1990; Hochban and Brandenburg, 1994; Riley et al., 1983; Zucconi et al., 1993).

Ve studii, v níž jsme kromě viscerokrania a měkkých tkání hodnotili také neurokranium, jsem navíc určovala tyto cefalomerické body (obr.2), jejichž označení a definici uvádím:

BR - bregma - průsečík sutura coronalis a lamina externa lební klenby

CD - condylion - nejvyšší bod processus condylaris resp. caput mandibulae

F - frontale - průsečík kolmice vedené středem spojnice N-BR a lamina externa lební klenby

F1 - průsečík přední kontury frontálního sinu a linie spojující S a G

F2 - průsečík zadní kontury frontálního sinu a linie procházející bodem S a G

G - glabella - nejvíce prominující bod supraorbitálních (nadočnicových) oblouků

I - inion - vrchol protuberantia occipitalis externa

L - lambda - průsečík sutura lambdoidea a lamina externa kalvy

OP - opisthocranion - bod na lební klenbě nejdále od nasionu

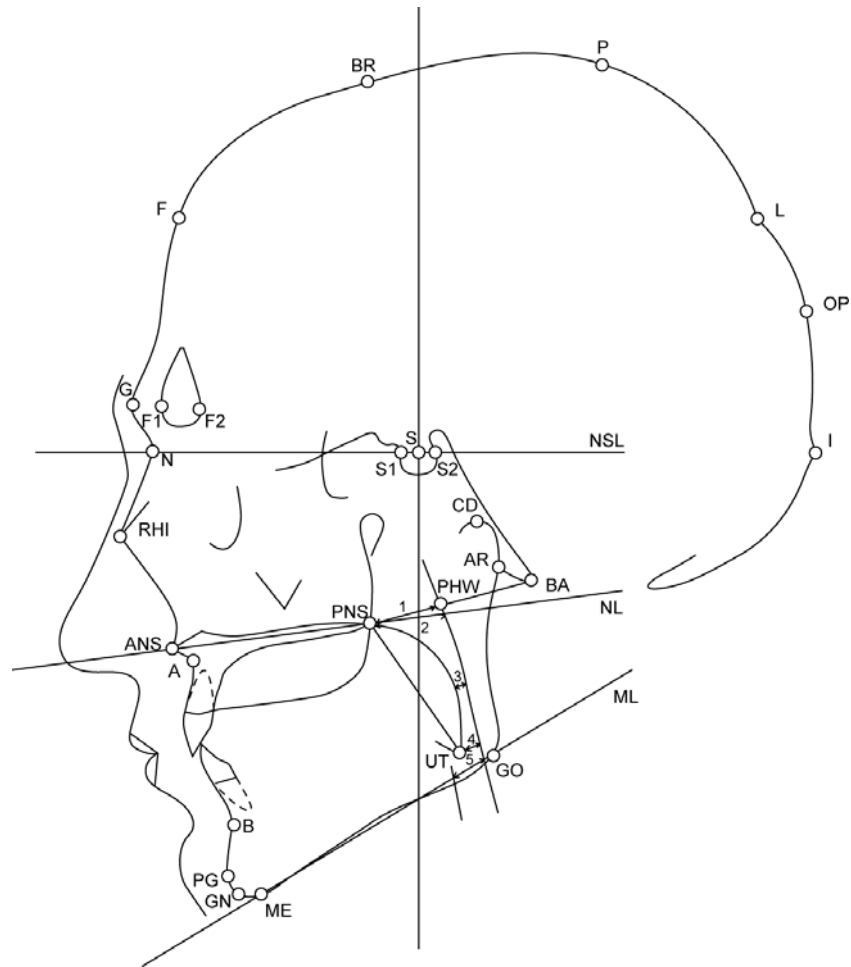
P - parietale - průsečík kolmice vedené středem vzdálenosti BR-L a lamina externa lební klenby

PG - pogonion - nejpřednější bod konvexity brady

RHI - rhinion - nejdolnější bod nasální kosti

S1 - průsečík předního okraje sella turcica a NSL

S2 - průsečík zadního okraje sella turcica a NSL



Obr. 2. Cefalometrické body a roviny – označení a definice: A-subspinale-nejhlubší bod subspinální konkavity, ANS-přední spina-nejpřednější bod nazální spiny, AR-articulare-průsečík dolní kontury lebeční base a zadní kontury ramus mandibulae, B-supramentale-nejhlubší bod supramentální konkavity, BA-basion-dolní bod clivu, BR-bregma-průsečík sutura coronalis a lamina externa lební klenby, CD-condyilion-nejvyšší bod processus condylaris resp. caput mandibulae, F-frontale-průsečík kolmice vedené středem spojnice N-BR a lamina externa lební klenby, F1-průsečík přední kontury frontálního sinu a linie spojující S a G, F2-průsečík zadní kontury frontálního sinu a linie procházející bodem S a G, G-glabella-nejvíce prominující bod supraorbitálních (nadočnicových) oblouků, GN-gnathion-přední dolní bod (vrchol) konvexity brady, GO-gonion-bod na ose úhlu mandibuly (úhel je určen tangентou ke corpus mandibulae, procházející ME a tangентou k ramus mandibulae, procházející AR), I-inion-vrchol protuberantia occipitalis externa, L-lambda-průsečík sutura lambdoidea a lamina externa kalvy, ME-menton-nejspodnější bod kontury brady, N-nasion-nejpřednější bod frontonazální sutury, OP-opisthocranion-bod na lební klenbě nejdále od nasionu, P-parietale-průsečík kolmice vedené středem vzdálenosti BR-L a lamina externa lební klenby, PG-pogonion-nejpřednější bod konvexity brady, PHW-bod zadní stěny faryngu na spojnici bodů BA-PNS, PNS-zadní spina-nejzadnější bod tvrdého patra, RHI-rhinion-nejdolnější bod nosální kosti, S-sella-centrum sella turcica, S1-průsečík předního okraje sella turcica a NSL, S2-průsečík zadního okraje sella turcica a NSL, UT-uvula tip-vrchol uvuly, NSL-rovina proložená body N a S, NL-nazální rovina proložená ANS-PNS, ML-mandibulární rovina proložená ME-GO, PAS posterior airway space: 1.PNS-PHW, 2.PAS(NL), 3.Min PAS, 4.PAS(UL), 5.PAS(ML)

Při cefalometrické analýze zaměřené také na vyšetření neurokrania byly navíc měřeny tyto úhly hodnotící kostěný skelet: úhel hodnotící prognacii mandibuly (S-N-PG); úhel hodnotící inklinaci nazálních kostí (S-N-RHI); úhel hodnotící pozici mandibulárního kloubu (N-S-CD); úhel hodnotící strmost frontální kosti (S-N-F).

Dále byly hodnoceny rozměry skeletu: velikost nazální kosti (N-RHI); přední obličejová výška (N-ME); přední výška horní části obličeje (N-ANS); zadní výška horní části obličeje (PNS-NSL); délka ramus mandibulae (CD-GO); výška lební klenby (S-P); výška neurokrania (BA-BR, BA-L); délka neurokrania (N-OP, N-I); délka zadní části base lební (S-BA); velikost frontálního sinu v předozadním rozměru (F1-F2); předozadní délka sella turcica (S1-S2); prominence nadočnicových oblouků (S-G).

Dále jsme měřili některé další parametry, ale pouze za účelem konstrukce výsledného kraniogramu (viz níže), proto považujeme za nadbytečné je zde uvádět.

Z naměřených rozměrů a úhlů mezi cefalometrickými body byly vypočteny základní statistické charakteristiky (průměry, směrodatné odchylky atd.) pro jednotlivé vyšetřované soubory. Rozdíly ve velikosti znaků mezi soubory byly testovány oboustranným t-testem nebo neparametrickým Mann-Whitneyovým testem v případě potřeby (při jiném než normálním rozložení dat).

Z vypočtených průměrů jsem následně geometrickým postupem zkonstruovala přesné rozložení cefalometrických bodů charakteristické pro danou skupinu. Na jejich podkladě jsem vytvořila obrázky tzv.kraniogramy, které charakterizují typický tvar lebky a ukazují vzdušnost nasopharyngu u určité vyšetřované skupiny. Promítnutím dvou obrázků do jednoho se mi podařilo znázornit rozdíl skeletu a měkkých tkání u dvou porovnávaných skupin.

2.2 Srovnání cefalometrických parametrů u nemocných s SAS s normou

2.2.1 Úvod do problematiky a cíl práce

V literatuře je popisováno srovnání cefalometrických nálezů nemocných s OSAS s populací zdravých, nechrápajících osob, či lidí, u nichž byl vyloučen obstrukční spánkový apnoický syndrom (Riley et al., 1983; Bacon et al., 1990; Zucconi et al., 1993; Hochban and Brandenburg, 1994). Tyto práce přinášejí zjištění, že existují určité anatomické predispozice k onemocnění SAS. Jsou to retrognacie maxilly a mandibuly, dorsokaudální rotace mandibuly, zvětšení přední a zadní obličejové výšky, zvětšení zadní

dolní obličejové výšky, zvětšení artikulárního úhlu a dolního goniového úhlu, zmenšení horní části obličeje, zkrácení délky přední base lební, zúžení kostěného a vzdušného faryngeálního prostoru a prodloužení měkkého patra.

Cílem naší práce (Dostálová et al., 2000) bylo prokázat existenci anatomických dispozičních faktorů, které se podílejí na vzniku spánkového apnoického syndromu v české populaci, při porovnávání skupin pacientů s SAS s kontrolní skupinou zdravých osob při rozlišení pohlaví.

2.2.2 Metodika

- srovnání cefalometrických parametrů u nemocných s SAS s normou

Soubor

Do studie byli zařazeni pacienti s prokázaným spánkovým apnoickým syndromem - 23 žen ve věku od 21 do 66 let (průměr 46,7) a 96 mužů ve věku od 22 do 69 let (průměr 49,0). Nikdo z pacientů nebyl léčen pro akromegalii, chronickou obstrukční bronchopulmonální nemoc nebo neuromuskulární onemocnění. Kontrolní skupiny tvořilo 36 žen ve věku od 19 do 24 let (průměr 20,7) a 50 mužů ve věku od 18 do 43 let (průměr 26,6), u které nebyly brány v potaz charakteristiky spánku a dýchání, tedy reprezentující normální českou populaci, která charakterizuje brachycefální, euryprosopní slovanské obyvatelstvo.

Cefalometrie

Pacienti s prokázaným spánkovým apnoickým syndromem podstoupili RTG cefalometrické vyšetření na neurologické klinice I.LF UK. Pro cefalometrické hodnocení kontrolní skupiny byly použity RTG snímky dobrovolníků - universitních studentů a pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici na Vinohradech pro lehčí úrazy ruky. Tyto snímky byly zhotoveny v 80. letech pro potřeby Institutu experimentální medicíny AV ČR - laboratoře vrozených defektů a nacházejí se nyní v archivu oddělení rozštěpových vad FN KV. Výběr byl náhodný. Mezičelistní vztahy nebyly rigorózně kontrolovány, ale jedinci s výraznější obličejovou dysharmonií, obráceným skusem nebo s významnější ortodontickou terapií v anamnéze nebyli zahrnuti.

RTG snímky byly zhotoveny metodou podle Rileye et al. popsané výše. Při zhotovování snímků lebky u pacientů s obstrukčním spánkovým apnoickým syndromem byla udržována konstantní vzdálenost (a) mezi ohniskem a mediánní rovinou hlavy 2,2 m. Vzdálenost (b) mediánní roviny hlavy od filmu se pohybovala v rozmezí 0,24 až 0,36 m. Po odvození vzorce ($z=100b/a$) bylo vypočítáno zvětšení (z), které dosahovalo hodnot 11

až 16 %. Při vyšetřování kontrolních skupin byla vzdálenost filmu od ohniska rentgenky 3,7 m a střední roviny hlavy od filmu 0,3 m, což vede ke zvětšení 8%. Proto byla provedena korekce všech lineárních rozměrů u pacientů s SAS i u kontrol. Výsledky jsou tedy srovnatelné a odpovídají skutečným rozměrům na lebce.

Obrázek 1 ukazuje cefalometrické body a roviny určované na každém snímku. Tabulky 1-4 ukazují parametry hodnocené při cefalometrické analýze zaměřené na hodnocení orofaciálního skeletu a měkkých tkání.

Vyšetření ventilace během spánku

K diagnostice SAS byla použita polygrafie k monitorování kardiopulmonálních parametrů ve spánku - systém POLYMESAM (validační studie vzhledem k PSG Stoohs and Guilleminault, 1992, Marrone et al., 2001). Polygrafie záznamenává proud vdechovaného a vydechovaného vzduchu pomocí termistorových senzorů zapojených před nosními průduchy a před ústy. Podle změny amplitudy zápisu lze diagnostikovat apnoe a hypopnoe (redukce amplitudy křivky). Registrace pohybů hrudníku a břicha se provádí roztažitelnými pásy se senzorem. Informace je spolehlivě jen kvalitativní, přestože se většinou z amplitudy jejího signálu dá zhruba usuzovat na velikost změny obvodu hrudníku a břicha, tedy na intenzitu dýchacího úsilí. Interpretace záznamu dechu a dýchacího úsilí dovoluje rozlišení normálního dýchání, centrální a obstrukční apnoe a hypopnoe. K měření saturace hemoglobinu kyslíkem v periferní krvi je použit transkutánní pulsní oxymetr. Eventuální změna saturace hemoglobinu je pulsním oxymetrem zjištěna se zpožděním (většinou asi 20 - 25 s) proti vyvolávající respirační události. Jako desaturace bylo určeno snížení saturace o 3 % vzhledem k nejvyšší hodnotě saturace těsně před poklesem. Dále se zaznamenává srdeční frekvence. Registrace dýchacích zvuků pomocí mikrofónu uloženého na přední ploše krku umožňuje určit, zda pacient trpí intermitentní ronchopatií typickou pro SAS nebo jsou dýchací zvuky pravidelné či nejsou přítomny. Poloha trupu se zjišťuje pomocí polohového čidla připevněného nad sternem a informuje nás, zda nemocný leží na zádech, na pravém nebo levém boku, na břiše a nebo stojí resp. sedí. Informace o změně polohy trupu se ukazuje s několikasekundovým zpožděním, což nebrání odhalení eventuální vazby respiračních událostí na určitou polohu nemocného ve spánku.

Polymesam přináší následující parametry:

1. Apnoe index (AI). Počet apnoeí za hodinu spánku.
2. Hypopnoe index (HI). Počet hypopnoeí za hodinu spánku.

3. Apnoe/hypopnoe index (AHI). Počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku. Za patologický se považuje AHI 5 a vyšší.

4. Index respiračních událostí (Respiratory disturbances index - RDI). Počet apnoí, hypopnoí a desaturací a epizod zvýšeného odporu v horních cestách dýchacích za hodinu spánku. Pokud se uvedené stavy vyskytují současně (např. desaturace a apnoe), započítávají se jako jedna událost.

5. Počet desaturací. Počet poklesů saturace hemoglobinu kyslíkem vyšší než 3%.

6. Index poklesů saturace (oxygen desaturation index - ODI). Počet desaturací za hodinu spánku.

7. Průměr minim saturací. Průměr minimálních hodnot saturace hemoglobinu kyslíkem.

8. Basální hladina saturace hemoglobinu kyslíkem.

U pacientů zařazených do této studie jsme polygrafický záznam hodnotili vizuálně a pro statistické zpracování jsme použili následující parametry: ODI, bazální saturace krve (v %), průměr minim desaturací (v %) a RDI. Kritériem pro stanovení diagnózy spánkového apnoického syndromu bylo ODI větší nebo rovno 5 nebo RDI větší než 10.

Somatometrické vyšetření

Tělesná hmotnost a výška byly měřeny u všech pacientů se SAS. Ze zmíněných znaků byl vypočten BMI (kg/m^2).

Statistické zpracování

Z naměřených hodnot byly vypočítány základní statistické charakteristiky: průměry a směrodatné odchylky. Diference mezi průměry u porovnávaných skupin byly testovány dvouvýběrovým t- testem při oboustranné alternativě.

2.2.3 Výsledky

- srovnání cefalometrických parametrů u nemocných s SAS s normou

Tabulka 1 ukazuje pro jednotlivé cefalometrické parametry vypočítané průměry, standardní odchylky a hladiny významnosti rozdílů mezi kontrolní skupinou žen a skupinou pacientek s SAS. Obrázek 3 schematicky znázorňuje zjištěné morfologické odlišnosti orofaciálního skeletu a nasofaryngu našich pacientek od normy. U žen se syndromem spánkové apnoe při srovnání s kontrolní skupinou byly nalezeny signifikantní změny měkkých tkání: prodloužení měkkého patra (PNS-UT) a zúžení faryngeálního vzdušného prostoru (MinPAS, PAS(NL), PNS-PHW), dále pak skeletální změny: retrognacie (SNB), mikrognacie (GO-GN, GO-ME) a dorsokaudální rotace (zvětšení úhlu ML/NSL) mandibuly, zvětšení goniového (AR-GO-ME) a dolního

goniového úhlu (N-GO-ME) a zvětšení předních obličejových výšek (N-GN, ANS-ME), zúžení kostěného faryngeálního prostoru (BA-PNS), zmenšení hloubky horního obličej (BA-A) a zkrácení base lební (BA-N).

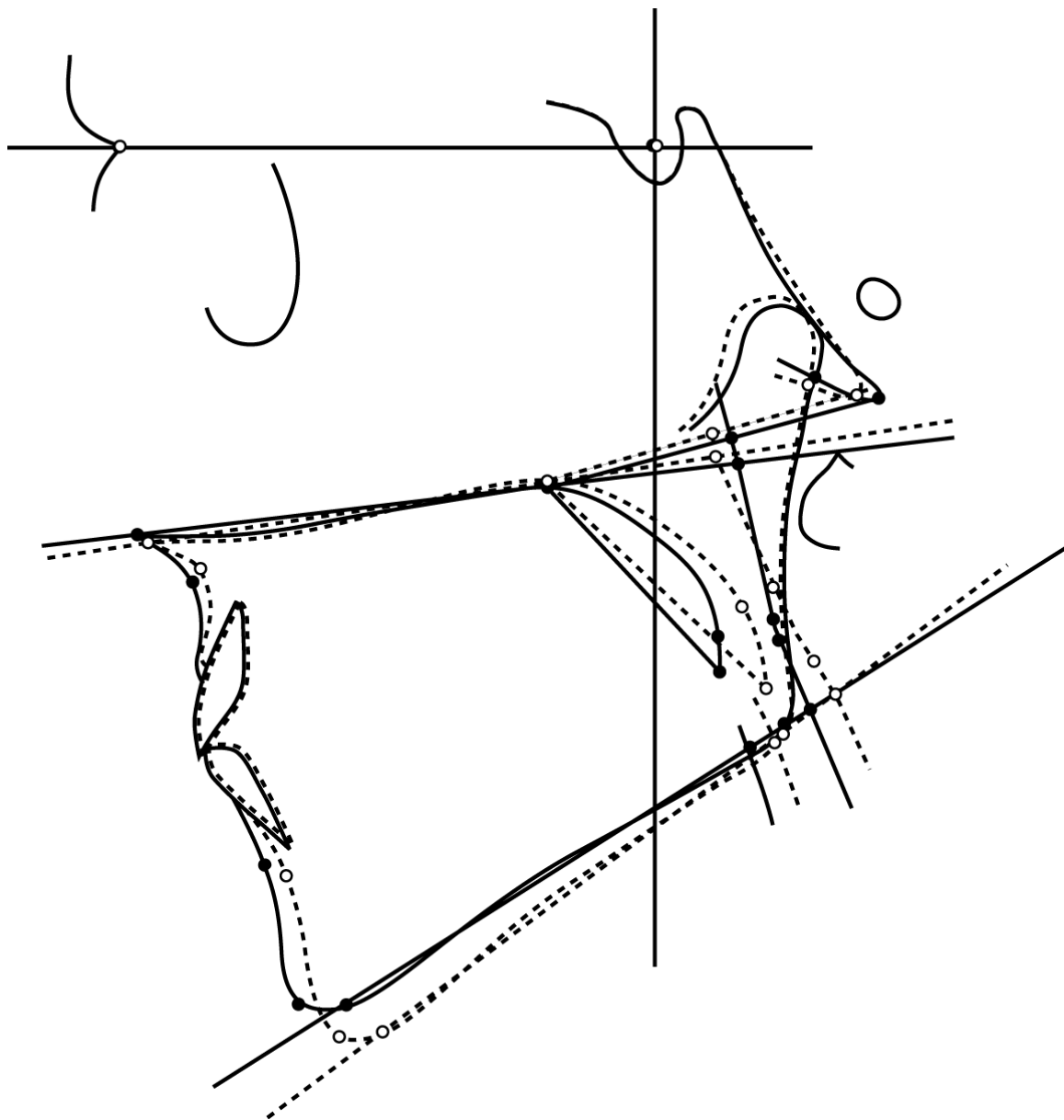
V tabulce 2 jsou znázorněny pro jednotlivé hodnocené cefalometrické parametry vypočítané průměry, standardní odchylky a hladiny významnosti rozdílů mezi kontrolní skupinou mužů a skupinou pacientů s SAS. Na obrázku 4 jsou vidět odlišnosti orofaciálního skeletu a nasofaryngu číselně vyjádřené v tabulce 2. U mužů s SAS při srovnání s kontrolní skupinou byly nalezeny signifikantní změny měkkých tkání: prodloužení měkkého patra (PNS-UT) a zúžení faryngeálního vzdušného prostoru (MinPAS), dále pak skeletální změny: zkrácení hloubky maxilly (PNS-A), zmenšení úhlu base (N-S-BA) a úhlu selly (N-S-AR), naopak zvětšení dolní části goniového úhlu (N-GO-ME), artikulačního úhlu (S-AR-GO), zvětšení obličejových výšek (N-GN, ANS-ME, S-GO, GO-PNS) a zmenšení hloubky horní části obličej (BA-A).

V tabulce 3 je srovnání cefalometrických parametrů kontrolní skupiny žen a kontrolní skupiny mužů. Cefalometrické odlišnosti žen od mužů jsou znázorněny na obrázku 5. Tabulka 4 zachycuje rozdíly mezi ženami a muži se spánkovou apnoí. Porovnávané skupiny žen a mužů se liší prakticky ve všech posuzovaných lineárních skeletálních rozměrech. U mužů je zvětšena: délka přední části baze lební (S-N); velikost kostěného prostoru pro farynx (BA-PNS); délka baze lební (BA-N); hloubka maxilly (PNS-A, ANS-PNS); délka těla mandibuly (GO-GN, GO-ME); přední a zadní výška dolního obličej (ANS-ME, GO-PNS); přední a zadní obličejová výška (N-GN, S-GO), hloubka horního obličej (BA-A) a vzdálenost basionu a supramentale (BA-B).

Tab.1. Cefalometrické parametry u žen se syndromem spánkové apnoe (SAS) a u kontrolní skupiny (NORMA).

ŽENY	NORMA N=36		SAS N=23		Signifikance
	Průměr	SD	Průměr	SD	p
SNA	81,08	3,95	79,35	3,60	0,088
SNB	78,92	3,71	76,67	3,68	0,032 *
ANB	2,06	2,16	3,10	2,64	0,135
NL/NSL	6,78	3,14	8,70	3,82	0,051
ML/NSL	31,11	6,82	36,37	5,75	0,004 **
ML/NL	24,31	7,02	27,05	5,77	0,127
N-S-AR	123,47	5,62	123,00	5,33	0,757
S-AR-GO	141,97	5,60	144,26	8,30	0,290
AR-GO-ME	125,72	6,41	129,47	4,85	0,019 *
N-GO-ME	72,94	6,05	78,32	4,84	<0,001 ***
S-GO	74,67	5,86	74,67	3,83	0,996
N-GN	108,67	7,77	112,78	4,71	0,016 *
PNS-A	45,22	2,39	44,22	3,39	0,225
GO-GN	70,27	3,55	66,61	4,39	0,003 **
GO-ME	66,54	3,66	62,20	4,41	<0,001 ***
ANS-ME	62,29	6,34	65,87	4,75	0,019 *
BA-PNS	43,11	3,01	39,90	3,08	<0,001 ***
GO-PNS	41,80	3,76	42,73	2,64	0,290
BA-A	88,09	4,10	83,93	5,03	0,002 **
BA-B	94,83	4,25	91,05	5,27	0,010 **
N-S-BA	130,72	5,58	129,32	5,01	0,326
S-N	66,77	3,18	65,70	2,55	0,161
BA-N	99,15	4,69	96,22	3,46	0,008 **
ANS-PNS-UT	127,66	5,94	127,55	6,04	0,951
PAS (ML)	8,77	3,29	8,96	3,45	0,846
PAS (NL)	25,03	2,72	21,03	4,34	<0,001 ***
PAS (UL)	8,36	3,29	7,09	2,23	0,099
PNS-UT	32,49	3,44	38,13	4,20	<0,001 ***
BA-PHW	18,78	2,65	18,14	2,85	0,397
PNS-PHW	24,18	2,64	21,76	3,82	0,012 *
Min PAS	7,26	2,78	4,54	1,93	<0,001 ***

Signifikantní rozdíl * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001

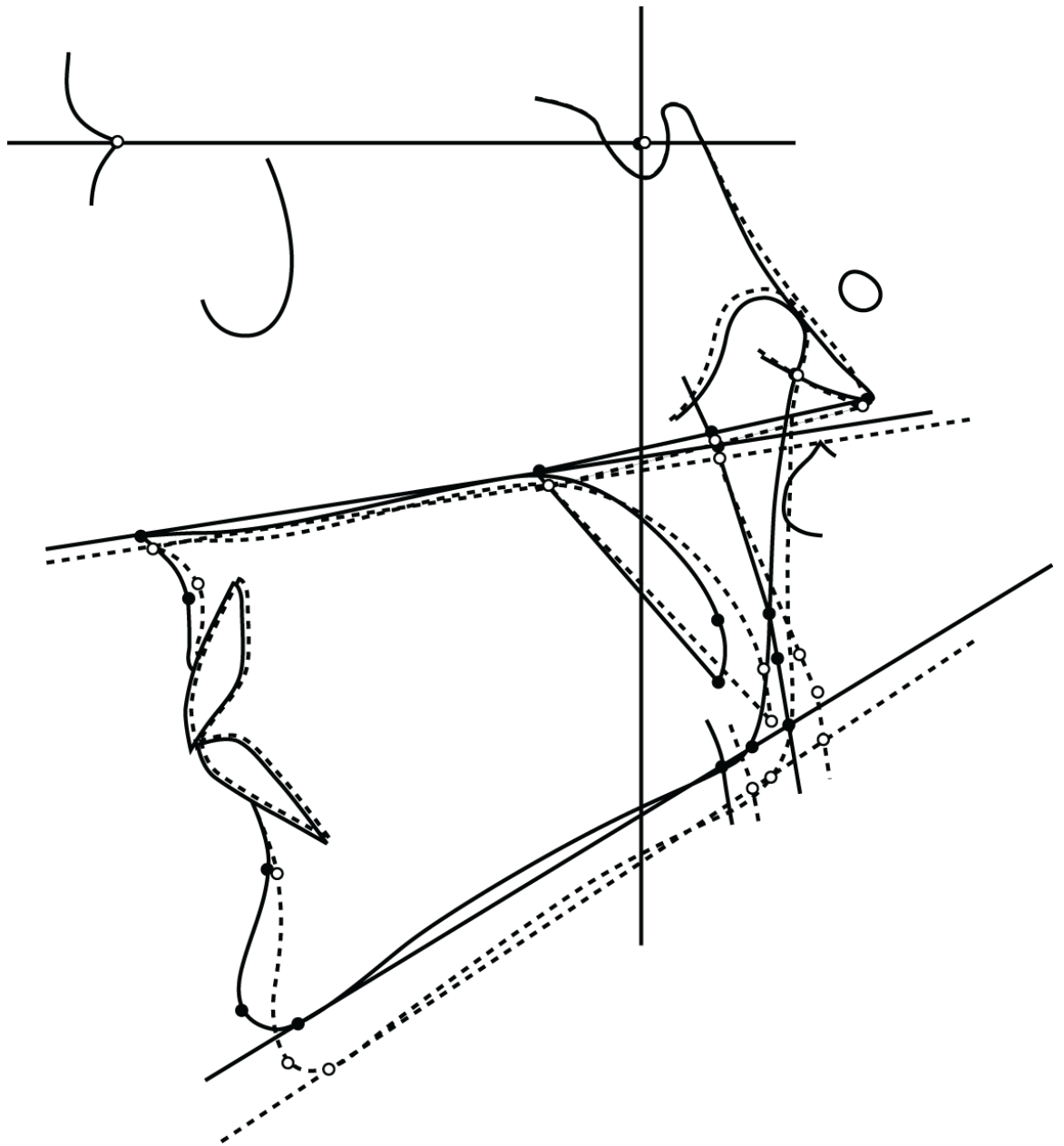


Obr.3. Cefalogram pacientek s SAS (přerušovaná čára) a kontrolní skupiny žen (plná čára).

Tab.2. Cefalometrické parametry u mužů se syndromem spánkové apnoe (SAS) a u kontrolní skupiny (NORMA).

MUŽI	NORMA N=50		SAS N=96		Signifikance
	Průměr	SD	Průměr	SD	p
SNA	80,82	4,11	79,73	4,08	0,133
SNB	78,46	3,95	78,10	4,04	0,613
ANB	2,40	2,20	1,59	3,11	0,081
NL/NSL	7,96	3,77	8,66	3,28	0,267
ML/NSL	31,84	6,22	34,12	6,55	0,058
ML/NL	24,02	6,26	25,43	6,22	0,229
N-S-AR	126,02	5,23	123,14	5,11	0,003 **
S-AR-GO	138,82	5,50	143,69	6,50	<0,001 ***
AR-GO-ME	126,90	5,78	127,35	5,90	0,680
N-GO-ME	75,00	5,05	77,60	4,97	0,007 **
S-GO	81,56	4,75	85,26	5,89	<0,001 ***
N-GN	117,91	6,18	123,44	7,84	<0,001 ***
PNS-A	48,67	2,71	46,64	6,15	0,007 **
GO-GN	72,70	3,61	72,97	4,37	0,709
GO-ME	68,87	3,34	68,62	4,26	0,722
ANS-ME	68,04	5,61	71,64	6,63	<0,001 ***
BA-PNS	43,96	3,09	43,06	3,40	0,109
GO-PNS	45,43	3,75	48,47	4,69	<0,001 ***
BA-A	92,54	4,62	90,14	5,50	0,007 **
BA-B	100,04	4,95	98,41	12,27	0,288
N-S-BA	131,74	5,53	129,20	5,33	0,009 **
S-N	69,09	3,04	69,52	3,41	0,446
BA-N	104,44	3,98	103,43	4,89	0,182
ANS-PNS-UT	122,18	6,09	123,87	7,26	0,145
PAS (ML)	10,39	3,28	10,84	3,87	0,495
PAS (NL)	23,74	3,18	22,71	6,34	0,194
PAS (UL)	9,05	2,56	8,46	3,11	0,223
PNS-UT	36,05	4,33	42,91	5,26	<0,001 ***
BA-PHW	20,91	3,18	20,03	3,32	0,122
PNS-PHW	23,07	3,20	23,01	3,50	0,916
Min PAS	7,26	2,55	5,36	2,91	<0,001 ***

Signifikantní rozdíl ** p<0,01, *** p<0,001

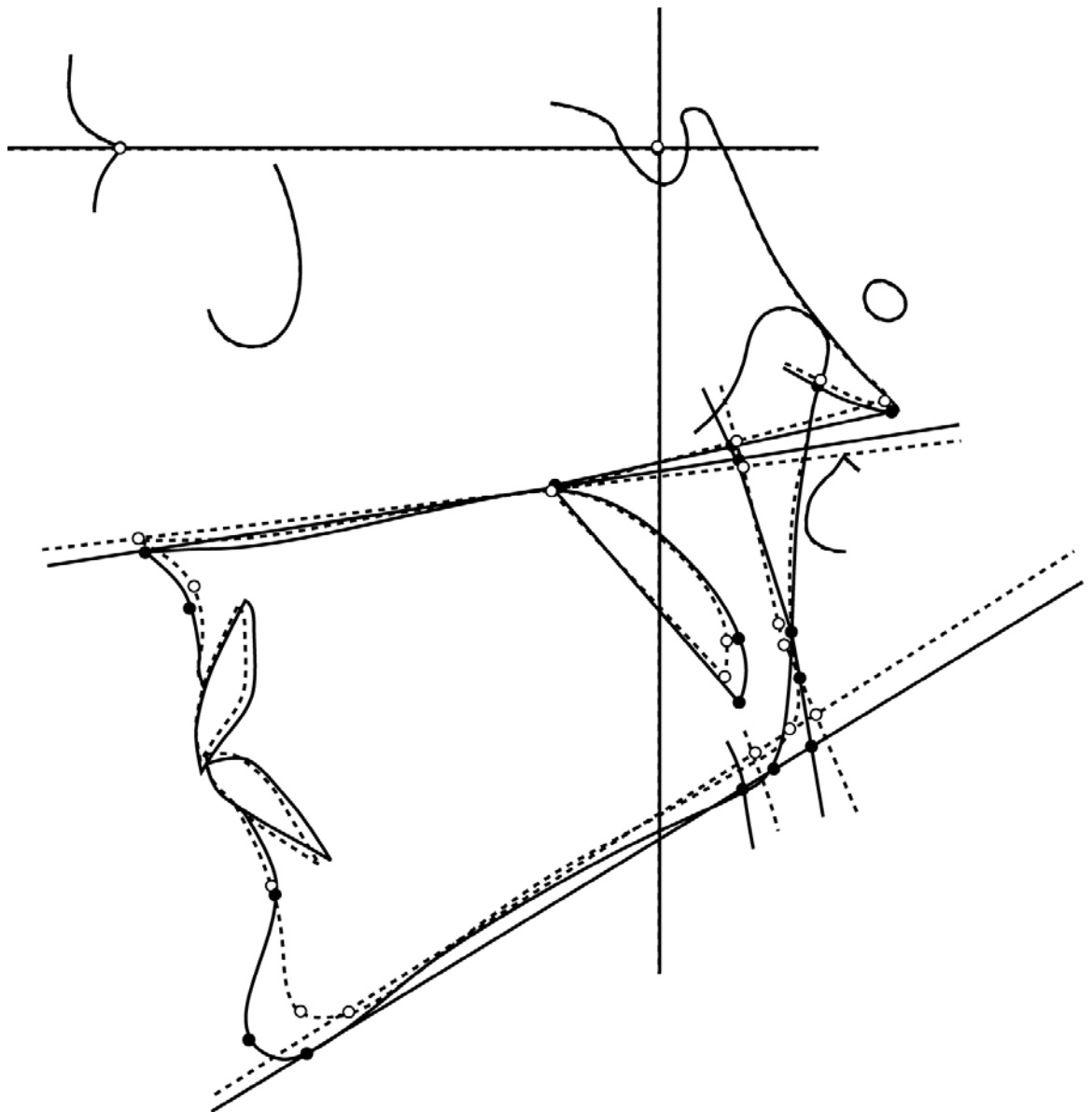


Obr.4. Cefalogram pacientů s SAS (přerušovaná čára) a kontrolní skupiny mužů (plná čára).

Tab.3. Cefalometrické parametry u kontrolní skupiny žen a mužů.

NORMA	ŽENY N=36		MUŽI N=50		Signifikance
	Průměr	SD	Průměr	SD	p
SNA	81,08	3,95	80,82	4,11	0,765
SNB	78,92	3,71	78,46	3,95	0,585
ANB	2,06	2,16	2,40	2,20	0,472
NL/NSL	6,78	3,14	7,96	3,77	0,117
ML/NSL	31,11	6,82	31,84	6,22	0,614
ML/NL	24,31	7,02	24,02	6,26	0,846
N-S-AR	123,47	5,62	126,02	5,23	0,036 *
S-AR-GO	141,97	5,60	138,82	5,50	0,011 *
AR-GO-ME	125,72	6,41	126,90	5,78	0,384
N-GO-ME	72,94	6,05	75,00	5,05	0,101
S-GO	74,67	5,86	81,56	4,75	<0,001 ***
N-GN	108,67	7,77	117,91	6,18	<0,001 ***
PNS-A	45,22	2,39	48,67	2,71	<0,001 ***
GO-GN	70,27	3,55	72,70	3,61	0,003 **
GO-ME	66,54	3,66	68,87	3,34	0,004 **
ANS-ME	62,29	6,34	68,04	5,61	<0,001 ***
BA-PNS	43,11	3,01	43,96	3,09	0,203
GO-PNS	41,80	3,76	45,43	3,75	<0,001 ***
BA-A	88,09	4,10	92,54	4,62	<0,001 ***
BA-B	94,83	4,25	100,04	4,95	<0,001 ***
N-S-BA	130,72	5,58	131,74	5,53	0,405
S-N	66,77	3,18	69,09	3,04	0,001 ***
BA-N	99,15	4,69	104,44	3,98	<0,001 ***
ANS-PNS-UT	127,66	5,94	122,18	6,09	<0,001 ***
PAS (ML)	8,77	3,29	10,39	3,28	0,027 *
PAS (NL)	25,03	2,72	23,74	3,18	0,048 *
PAS (UL)	8,36	3,29	9,05	2,56	0,320
PNS-UT	32,49	3,44	36,05	4,33	<0,001 ***
BA-PHW	18,78	2,65	20,91	3,18	<0,001 ***
PNS-PHW	24,18	2,64	23,07	3,20	0,084
Min PAS	7,26	2,78	7,26	2,55	0,992

Signifikantní rozdíl * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001



Obr. 5. Cefalogram kontrolní skupiny žen (přerušovaná čára) a mužů (plná čára).

Tab.4. Cefalometrické parametry u skupiny žen a mužů se syndromem spánkové apnoe.

SAS	ŽENY N=23		MUŽI N=96		Signifikance
	Průměr	SD	Průměr	SD	p
SNA	79,35	3,60	79,73	4,08	0,656
SNB	76,67	3,68	78,10	4,04	0,129
ANB	3,10	2,64	1,59	3,11	0,031 *
NL/NSL	8,70	3,82	8,66	3,28	0,970
ML/NSL	36,37	5,75	34,12	6,55	0,154
ML/NL	27,05	5,77	25,43	6,22	0,297
N-S-AR	123,00	5,33	123,14	5,11	0,915
S-AR-GO	144,26	8,30	143,69	6,50	0,785
AR-GO-ME	129,47	4,85	127,35	5,90	0,120
N-GO-ME	78,32	4,84	77,60	4,97	0,574
S-GO	74,67	3,83	85,26	5,89	<0,001 ***
N-GN	112,78	4,71	123,44	7,84	<0,001 ***
PNS-A	44,22	3,39	46,64	6,15	0,013 *
GO-GN	66,61	4,39	72,97	4,37	<0,001 ***
GO-ME	62,20	4,41	68,62	4,26	<0,001 ***
ANS-ME	65,87	4,75	71,64	6,63	<0,001 ***
BA-PNS	39,90	3,08	43,06	3,40	<0,001 ***
GO-PNS	42,73	2,64	48,47	4,69	<0,001 ***
BA-A	83,93	5,03	90,14	5,50	<0,001 ***
BA-B	91,05	5,27	98,41	12,27	<0,001 ***
N-S-BA	129,32	5,01	129,20	5,33	0,921
S-N	65,70	2,55	69,52	3,41	<0,001 ***
BA-N	96,22	3,46	103,43	4,89	<0,001 ***
ANS-PNS-UT	127,55	6,04	123,87	7,26	0,023 *
PAS (ML)	8,96	3,45	10,84	3,87	0,044 *
PAS (NL)	21,03	4,34	22,71	6,34	0,138
PAS (UL)	7,09	2,23	8,46	3,11	0,024 *
PNS-UT	38,13	4,20	42,91	5,26	<0,001 ***
BA-PHW	18,14	2,85	20,03	3,32	0,009 **
PNS-PHW	21,76	3,82	23,01	3,50	0,162
Min PAS	4,54	1,93	5,36	2,91	0,123

Signifikantní rozdíl * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

V tabulce 5 jsou znázorněny parametry zjištěné při celonočním vyšetření ventilace, dále věk a BMI u skupin pacientů (žen a mužů) s SAS a výsledky jejich srovnání. BMI je u pacientů s SAS výrazně vyšší oproti normě u obou skupin - u žen i mužů. Parametry zjištěné při nočním vyšetření jasně ukazují na výraznou poruchu dýchání ve spánku projevující se opakovanými desaturacemi u obou pohlaví.

Tab.5. Základní klinické charakteristiky pacientů se syndromem spánkové apnoe.

SAS	ŽENY N=23		MUŽI N=96		Signifikance p
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Věk	46,70	10,27	48,96	9,39	0,343
BMI	34,38	9,95	30,33	5,35	0,071
RDI	26,78	16,22	32,66	18,28	0,346
ODI	23,43	18,62	28,32	20,81	0,278
Průměr minim saturací	89,39	2,89	88,27	4,74	0,153
Bazální saturace	95,26	2,56	94,81	2,10	0,439

BMI body mass index (kg/m²), RDI respiratory disturbances index, ODI oxygen desaturation index

2.2.4 Diskuse

- ke srovnání cefalometrických parametrů u nemocných s SAS s normou

Nález zvětšení přední a zadní obličejové výšky, zvětšení zadní dolní obličejové výšky, zvětšení artikulárního úhlu a dolního goniového úhlu, zkrácení hloubky horní části obličeje, zúžení vzdušného faryngeálního prostoru a prodloužení měkkého patra u mužů je ve shodě s údaji v literatuře (Bacon et al., 1990; Hochban and Brandenburg, 1994). Další změny u SAS pacientů popisované v těchto studiích - retrognacie maxilly, dorsokaudální rotace mandibuly a zúžení kostěného faryngeálního prostoru, byly v naší práci pouze naznačeny. Zkrácení délky přední base lební a retrognacii mandibuly u pacientů s SAS popsané Baconem et al., 1983 jsme nezaznamenali. Zmenšení úhlu base a úhlu selly, zkrácení délky maxilly a zvětšení přední dolní obličejové výšky, které jsme zjistili u pacientů s SAS, nebyly ve studiích (Riley et al., 1983, Bacon et al., 1990, Hochban and Brandenburg, 1994, Zucconi et al., 1993) zjištěny nebo nebyly statisticky významné.

Při pohledu na výsledky, které ukazují skeletální změny a změny měkkých tkání u žen a mužů trpících SAS, zjistíme, že mnohé z nich jsou shodné u obou pohlaví - zvětšení dolního goniového úhlu, zvětšení předních obličejových výšek, zkrácení horní části obličeje, prodloužení vln a zúžení vzdušného faryngeálního prostoru. Skeletální změny

jako jsou zmenšení úhlu base a selly, zvětšení artikulárního úhlu, zkrácení hloubky maxilly a zvětšení zadní dolní obličejové výšky, které jsou u mužů statisticky významné, jsou u žen pouze naznačeny, což může být zapříčiněno menším souborem vyšetřovaných žen. Retrognacie a mikrognacie mandibuly, popisované naopak jako signifikantní u žen, jsme u mužů neprokázali. Význam toho nálezu je zřejmý až z práce Dahlqvist et al., 2007, který mandibulární retrognatii u žen prokazuje jako nezávislý faktor asociovaný s $AHI > 15$. Domníváme se, že ve skupině mužů s SAS lze najít mnoho pacientů, kteří mají akromegaloidní rysy obličejového skeletu, mají tedy zvětšenou dolní čelist a sklon k prognacii. Opačný typ skeletálních změn, tedy retrognacii mandibuly, jsme pozorovali u menšího počtu pacientů. Protože jsme tyto dvě podskupiny pacientů nehodnotili zvlášť, nejsou tyto změny dobře patrné (průměrné hodnoty nevykazují ani výraznou retrognacii ani prognacii). Hochban and Brandenburg, 1994 ve své práci vyčlenili skupinu pacientů s retrognacií mandibuly ($SNB < 77$), u které prokázali dorsokaudální rotaci mandibuly, jež při hodnocení celé skupiny pacientů SAS nebyla zřejmá.

Skupiny žen a mužů se výrazně liší v lineárních rozměrech (ženy mají lebku menší), ale není zde patrná odlišnost ve vzájemných vztazích jednotlivých částí lebky (v úhlech měřených mezi cefalometrickými body). Tyto nálezy jsou ve shodě s nálezy intersexuálních rozdílů v práci Šmahel et al., 1998, kde byly nalezeny signifikantní rozdíly u většiny měřených kostních dimensí (5-10% u rozměrů viscerokrania a 3-5% u rozměrů neurokrania), ale ve tvaru krania a jeho komponent nebyly prakticky žádné signifikantní rozdíly nalezeny (Pouze byly zaznamenány rozdíly ve strmějším sklonu čela, anteriorně sešikmeném foramen magnum a ve větší proklinaci alveolárního výběžku a předkusu u žen). Tyto tvarové charakteristiky jsme ovšem v naší práci nehodnotili a nemůžeme je tedy potvrdit. V naší studii se rozdíly ve velikosti lebky žen a mužů dají vysledovat jak při porovnávání kontrolních skupin, tak při porovnávání skupin pacientů a pacientek s SAS. Z našich nálezů nevyplývá jednoznačná odlišnost ve velikosti faryngeálního vzdušného prostoru u žen a u mužů. Jasný rozdíl je ovšem v délce měkkého patra. Muži mají velum podstatně delší, což by se dalo považovat za další faktor, který přispívá k vyšší prevalenci SAS u mužů oproti ženám. Pozdější práce (Dahlqvist et al., 2007) prokazuje u mužů - objemnou uvulu jako nezávislý prediktivní faktor asociovaný s $AHI > 15$.

Získané výsledky podporují představu o významu anatomických změn pro přítomnost SAS a zároveň ukazují, že cefalometrie je důležitá metoda, která u jednotlivých pacientů s SAS zjišťuje eventuální anatomickou abnormitu (dispozici k obstrukci) a je tedy

důležitá pro rozvahu o optimální léčbě SAS. Zjednodušeně lze klinický význam rtg cefalometrie ve vztahu k chirurgické léčbě vyjádřit následně: anatomické změny čelistí nelze zrušit operací na měkkých tkáních (uvulopalato-pharyngoplastikou) a SAS při normálním postavení čelistí nelze léčit ortodontickou mandibulární progenií nebo stomatochirurgickým výkonem.

Skupiny pacientů se syndromem spánkové apnoe byly podstatně starší oproti kontrolním skupinám. Snímky zdravých pacientů, kteří by věkově odpovídali souboru našich pacientů, ovšem nebylo možné získat. Anatomické abnormality, které jsme prokázali u skupin pacientů s SAS by neměly být způsobeny vyšším věkem skupin pacientů. Tendence k růstu krania v dospělosti u obou pohlaví je minimální - jen ve druhé a třetí dekádě dochází k mírné subperiostální apozici. Od čtyřicátého roku lze naopak zaznamenat resorpční proces a zmenšování znaků (Macho, 1986). K významnějším změnám dochází jen při ztrátě zubů a atrofii alveolů. Tato situace u našich pacientů nebyla přítomna.

Při porovnávání věku, BMI a parametrů zjištěných při celonočním monitorování, nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl mezi skupinou žen s SAS a skupinou mužů s SAS. Zjištěné výrazně vyšší hodnoty BMI (ženy 34,4, muži 30,3) u pacientů se syndromem spánkové apnoe oproti českým normám pro stejné věkové kategorie (BMI-ženy 22,7, muži 24,0) (Komenda a Bláha., 1988) potvrzují představu, že důležitým dispozičním faktorem pro SAS je obezita (Schwab a Gefter, 2002).

2.2.5 Závěr

- srovnání cefalometrických parametrů u nemocných s SAS s normou

Orofaciální skelet i měkké tkáně pacientů s SAS se liší od kontrolní skupiny (normy) u mužů i žen. Zjištěné změny skeletu u nemocných disponují ke zúžení horních dýchacích cest v úrovni hltanu. Delší velum u pacientů s SAS toto zúžení pharyngu ještě prohlubuje.

Výsledky této práce (Dostálová et al., 2000) byly publikovány v Časopise lékařů českých (viz publikace in extenso kapitola 7.1). Jedná se o doposud jedinou publikovanou studii věnující se cefalometrické analýze u pacientů s SAS v České republice a porovnávající nálezy s českou cefalometrickou normou.

2.3 Cefalometrické nálezy u nemocných s rozdílnou tíží spánkového apnoického syndromu

2.3.1 Úvod do problematiky a cíl práce

Práce (Riley et al., 1983, Bacon et al., 1990, Davies and Stradling, 1990, Hochban and Brandenburg, 1994, Zucconi et al., 1993) přináší zjištění, že existují určité anatomické predispozice k onemocnění SAS. Jsou to retrognacie a mikrognacie maxily a mandibuly, dorsokaudální rotace mandibuly, zvětšení přední a zadní obličejové výšky, zvětšení přední a zadní dolní obličejové výšky, zvětšení artikulárního úhlu a dolního goniového úhlu, zmenšení horní části obličeje, zkrácení délky přední base lebny, zúžení kostěného a vzdušného faryngeálního prostoru a prodloužení měkkého patra.

V naší studii jsme se pokusili zjistit, zda tyto cefalometrické odlišnosti se dají vysledovat i mezi skupinami pacientů s různou tíží onemocnění, zda tedy závisí tíže onemocnění na stupni změn orofaciálního skeletu a přilehlých měkkých tkání. Proto jsme porovnávali cefalometrické nálezy u nemocných s těžkým a lehkým SAS.

Cílem této práce (Dostálová et al., 1998) bylo zhodnocení závažnosti změn jednotlivých cefalometrických parametrů vzhledem k tíži SAS a vyhodnocení, který z cefalometrických ukazatelů je významný pro vznik onemocnění v české populaci.

2.3.2 Metodika

- studie srovnávající cefalometrické nálezy u nemocných s rozdílnou tíží SAS

Soubor

Cefalometrická analýza a celonoční monitorování ventilace bylo provedeno u 104 dospělých pacientů s podezřením na SAS. Ze studie bylo vyloučeno 13 pacientů, u nichž SAS nebyl prokázán, dále 8 pacientů s bronchiální obstrukcí, jeden pacient po operaci laryngu pro karcinom a jeden pacient s výraznou mandibulární deficiencí. Do studie tedy bylo zařazeno 81 mužů s prokázaným SAS ve věku od 24 do 70 let (průměr 48,9). Žádný pacient neměl akromegalii, CHOPN nebo neuromuskulární onemocnění.

Cefalometrie

Při zhotovování dálkových snímků lbi bylo užito cefalometrické techniky podle Rileye et al. popsané výše. Zvětšení lineárních rozměrů na rtg snímcích dosahovalo hodnot 11 až 16 %. Korekce tohoto zvětšení nebyla provedena. Tuto není nutné pro praktické účely provádět, pokud jsou snímky zhotoveny na témž přístroji (Bacon et al., 1990, Šmahel et al., 1995). Metodický obrázek 1 ukazuje rentgenkefalometrické body určované na

každém snímku. Měřené úhly a rozměry na měkkých tkáních a skeletu jsou uvedeny v tabulce 7.

Vyšetření ventilace při spánku

K diagnostice SAS byl použit systém POLYMESAM (popsán výše). Pro statistické zpracování byly použity následující parametry určované při vizuálním hodnocení a zjišťované při celonočním monitorování: 1. ODI - průměrný hodinový počet poklesů saturace větší než 3%, 2. bazální saturace krve (%) 3. průměr minim desaturací při apnoích (%). Kritériem pro stanovení diagnózy spánkového apnoického syndromu bylo ODI větší nebo rovno 5.

Somatometrické vyšetření

U všech pacientů byly měřeny obvod krku, tělesná hmotnost a výška. Z posledně zmíněných znaků byl vypočten body mass index ($\text{hmotnost(kg)}/\text{výška(m)}^2$), který udává výško - váhovou proporcionalitu u pacientů.

Statistické zpracování

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. Skupina A zahrnovala - 44 mužů s lehkým SAS (ODI=5-29) a skupina B - 37 mužů s těžkým SAS (ODI \geq 30). Z naměřených hodnot byly vypočítány základní statistické charakteristiky a difference mezi průměry obou skupin, které byly testovány pomocí dvoustranného T testu.

2.3.3 Výsledky

- studie srovnávající cefalometrické nálezy u nemocných s rozdílnou tíží SAS

V tabulce 6 jsou znázorněny základní charakteristiky obou skupin pacientů (parametry zjištěné při celonočním vyšetření, dále věk, obvod krku a BMI) a výsledky jejich srovnání. Porovnávané skupiny se nelišily ve věku. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl v BMI a obvodu krku a samozřejmě v parametrech hodnotících tíži spánkového apnoického syndromu.

Tab.6. Základní klinické charakteristiky pacientů s lehkým SAS (skupina A) a s těžkým SAS (skupina B).

	Skupina A		Skupina B		Signifikance
	Průměr	SE	Průměr	SE	p
ODI	15,00	1,06	49,90	3,42	<0,001 ***
Bazální saturace	95,50	0,19	94,24	0,51	0,025 *
Průměr minim desaturace	90,72	0,23	85,49	0,96	<0,001 ***
Věk	48,27	1,44	49,46	1,82	0,611
Obvod krku	42,28	0,36	44,20	0,71	0,020 *
BMI	29,08	0,56	33,04	1,14	0,003 **

ODI oxygen desaturation index, BMI body mass index (kg/m²)

Signifikantní rozdíl * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001

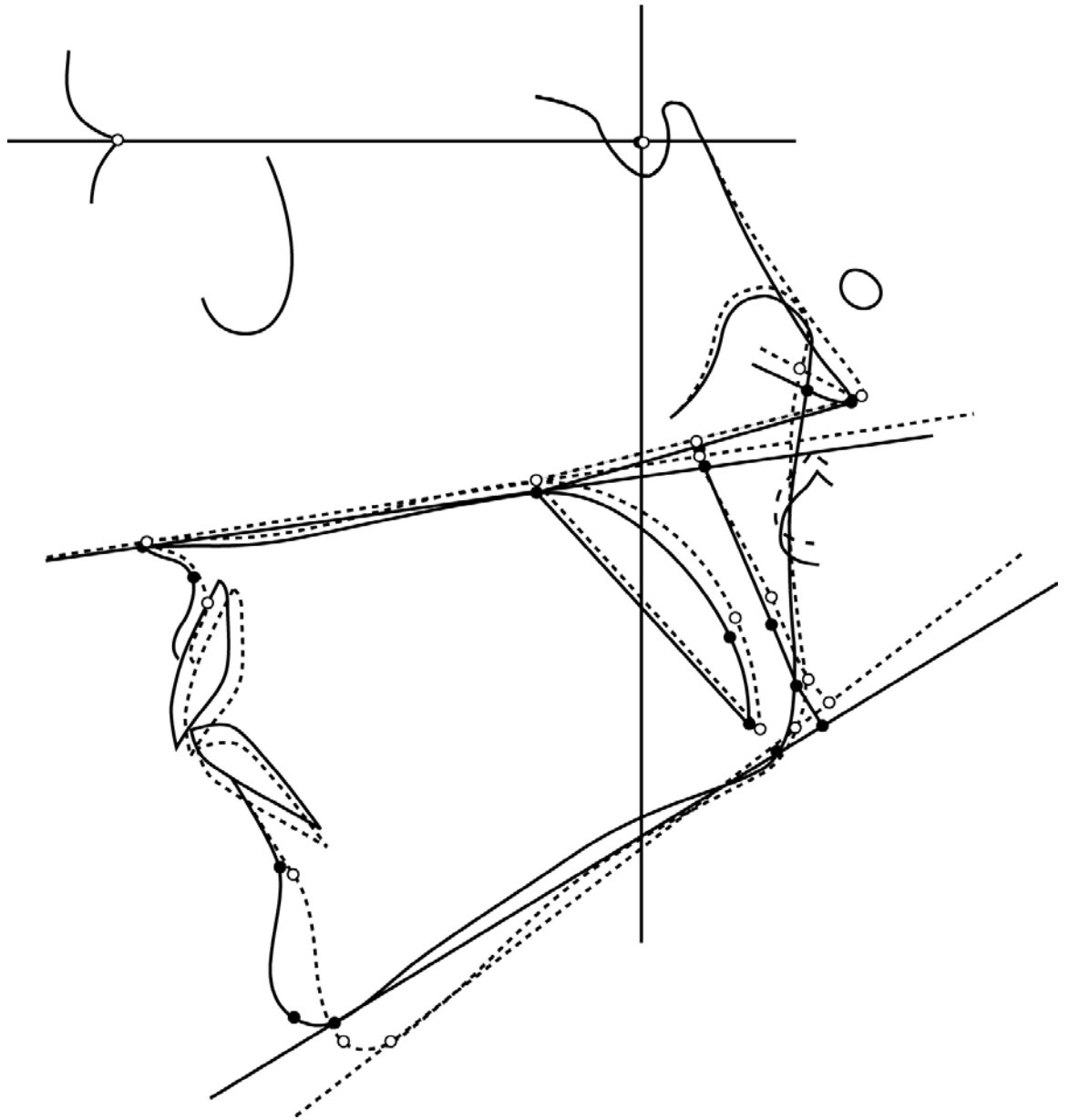
Tabulka 7 ukazuje pro jednotlivé cefalometrické parametry vypočítané průměry, střední chyby a hladinu významnosti rozdílů porovnávaných skupin. Skupina těžkých apneiků vykazovala proti skupině lehkých apneiků tyto rozdíly: prodloužení měkkého patra (PNS-UT), dorsokaudální rotaci mandibuly (zvětšení úhlu ML/NSL,ML/NL), zvětšení úhlu selly (N-S-AR), zvětšení úhlu base (N-S-BA), zvětšení dolní části goniového úhlu (N-GO-ME), zvětšení úhlu inklinace mandibuly (N-GO-GN).

Obrázek 6 ukazuje schematicky morfologické odlišnosti orofaciálního skeletu a nasofaryngu mezi skupinou lehkých a skupinou těžkých apneiků. Na kraniogramu je dobře patrná zejména dorsokaudální rotace mandibuly, zvětšení úhlu base a zvětšená uvula.

Tab. 7. Cefalometrické parametry u pacientů s lehkým SAS (skupina A) a s těžkým SAS (skupina B).

	Skupina A		Skupina B		Signifikance
	Průměr	SE	Průměr	SE	p
SNA	79,72	0,62	78,77	0,74	0,327
SNB	78,18	0,68	76,44	0,67	0,076
ANB	23012,00	0,51	1,93	0,58	0,699
NL/NSL	8,53	0,63	8,89	0,50	0,660
ML/NSL	32,62	1,16	37,35	1,59	0,021 *
ML/NL	24,18	0,94	28,20	1,69	0,046 *
N-S-BA	128,36	0,87	131,03	0,83	0,030 *
N-S-AR	122,78	0,91	126,04	0,99	0,018 *
S-AR-GO	144,18	0,97	143,32	2,13	0,714
AR-GO-ME	125,97	0,94	128,21	1,29	0,169
N-GO-ME	76,06	0,88	78,80	1,01	0,047 *
N-GO-GN	73,68	0,86	76,70	1,04	0,030 *
S-GO	95,15	1,14	95,30	1,95	0,947
N-GN	137,07	1,39	141,00	1,77	0,087
S-N	78,52	0,57	77,92	0,58	0,457
BA-N	115,93	0,78	117,17	0,88	0,296
PNS-A	53,02	0,67	52,69	0,70	0,728
ANS-PNS	59,44	0,67	58,92	0,61	0,565
GO-GN	83,11	0,72	82,32	1,22	0,580
GO-ME	78,39	0,72	77,68	1,27	0,631
ANS-ME	79,28	1,12	81,85	1,58	0,192
BA-PNS	48,00	0,52	49,14	0,74	0,214
GO-PNS	53,97	0,85	54,55	1,55	0,745
BA-A	100,74	0,90	102,00	1,17	0,399
NL/PNS-UT	124,43	1,14	124,72	1,28	0,996
PAS(ML)	11,91	0,78	10,62	1,22	0,378
PAS(NL)	25,93	1,50	23,78	0,90	0,409
PAS(UL)	8,56	0,47	10,00	0,66	0,080
PNS-UT	47,93	0,93	50,95	1,04	0,034 *
BA-PHW1	22,70	0,51	23,89	0,66	0,159
PNS-PHW1	25,32	0,55	25,22	0,78	0,920
Min PAS	5,66	0,48	5,35	0,57	0,681

Signifikantní rozdíl * $p < 0,05$



Obr.6. Cefalogram mužů s lehkým SAS (plná čára) a těžkým SAS (přerušovaná čára).

2.3.4 Diskuse

- ke studii srovnávající cefalometrické nálezy u nemocných s rozdílnou tíží SAS

K rozdělení pacientů na skupinu pacientů s lehkým a těžkým SAS jsme použili parametr ODI, protože oxymetrie je dobře vizuálně i automaticky zpracovatelný signál, který při našem měření vykazuje dlouhodobě nejméně artefaktů, a protože se používá v jiných pracích a je doporučován v této souvislosti některými guidelines nebo konsensy odborníků (Stradling, 1992, American Academy of Sleep Medicine, 1999).

Skupiny pacientů s lehkým a těžkým SAS se nelišily věkem. Věk se tedy nepodílí na tíži onemocnění u našeho souboru.

Různý stupeň hypertrofie měkkého patra (delší velum), dorsokaudální rotace mandibuly (zvětšení úhlu ML/NL, ML/NSL) a zvětšení dolní části goniového úhlu (N-GO-ME) se dá vysledovat nejen mezi zdravou populací a nemocnými s SAS (Bacon et al., 1990; Hochban and Brandenburg, 1994; Dostálová et al., 2000), ale také, jak jsme v této práci prokázali, mezi skupinou nemocných s lehkým a těžkým SAS. Změny některých parametrů (SNB, ANS-ME, N-GN, PAS(ML,NL)), ve kterých se pacienti s SAS od kontrolní skupiny statisticky významně liší (Bacon et al., 1990; Hochban and Brandenburg, 1994) byly při porovnávání skupin s různou tíží SAS pouze naznačeny. Pravděpodobně tedy všechny výše popsané změny nejen predisponují ke vzniku SAS, ale také na stupni jejich vyjádření závisí tíže onemocnění. Proto v klinické praxi u pacientů s SAS doporučujeme hodnotit poměry v HDC - pharyngeální vzdušný prostor a velikost měkkého patra a dále pak alespoň základní charakteristiky skeletu - přední obličejové výšky, úhly vypovídající o možné retrognathii maxilly a mandibuly (SNA, SNB) a úhly charakterizující inklinaci maxilly, těla mandibuly a vertikální mezičelistní vztahy (NSL/NL, NSL/ML, ML/NL).

V naší práci bylo zjištěno zvětšení úhlu selly (N-S-AR), úhlu base (N-S-BA) a úhlu inklinace mandibuly (N-GO-GN) u skupiny těžkých apneiků. Zvětšení těchto úhlů v pracích (Zucconi et al., 1993, Hochban and Brandenburg, 1994) nebylo signifikantní, ale bylo pouze naznačeno.

Vliv velikosti uvuly na tíži OSAS, který jsme prokázali v naší práci, byl potvrzen mnoha dalšími studii hledajícími parametry, které mají vliv na tíži OSAS (Yucel et al., 2005, Hou et al., 2006, Chang and Shiao, 2007).

Získané výsledky, které ukazují vysoce signifikantní rozdíl v BMI mezi skupinami A a B a statisticky signifikantní rozdíl v obvodu krku mezi skupinami A a B, potvrzují představu, že důležitým dispozičním faktorem pro SAS je obezita, zejména depozita tuku

v posterolaterálním parafaryngeálním prostoru (Schwab et al., 1995, Mortimore et al., 1998)

2.3.5 Závěr

- ke studii srovnávající cefalometrické nálezy u nemocných s rozdílnou tíží SAS

Rozdíl ve stupni hypertrofie měkkého patra (delší velum), dorsokaudální rotaci mandibuly a zvětšení dolní části goniového úhlu byl prokázán mezi skupinou nemocných s lehkým a těžkým SAS. Proto lze shrnout, že tíže onemocnění závisí také na stupni změn orofaciálního skeletu a měkkých tkání.

Zjištěný vysoce signifikantní rozdíl v BMI a v obvodu krku mezi skupinami nemocných s lehkým a těžkým SAS potvrzuje, že důležitým dispozičním faktorem pro SAS je obezita a zejména depozita tuku v parafaryngeálním prostoru.

Tato práce, která jediná popisuje rozdíl v cefalometrických nálezech u nemocných s lehkým a těžkým SAS v české populaci, byla publikována v Acta chirurgiae plasticae v roce 1998 (viz publikace in extenso kapitola 7.2).

2.4 Cefalometrické nálezy u nemocných s akromegalií a u zdravých kontrol

2.4.1 Úvod do problematiky a cíl práce

Typické kraniofaciální změny u pacientů s akromegalií byly systematicky popsány Korkhausem v roce 1955. Tato studie našla u pacientů především různě vyjádřenou hyperplazii mandibuly a makroglosii. Později prováděné cefalometrické hodnocení vedlo k preciznějšímu definování těchto změn (Bernsmann, 1980, Kunzler and Farmand, 1991 a Lisniewska-Machorowska et al., 1993).

Cílem studie (Dostálová et al., 2003) bylo hodnocení velikostních, tvarových a posičních charakteristik skeletu lebky a hodnocení poměrů v HDC u nemocných s akromegalií a srovnání těchto nálezů s normami pro českou populaci - dospělých žen a mužů.

2.4.2 Metodika

- srovnání cefalometrických nálezů u nemocných s akromegalií a u zdravých kontrol

Soubor

Populace pacientů s akromegalií byla srovnána s kontrolní skupinou zdravých osob. Do studie bylo zařazeno třicet osm osob s akromegalií - dvacet šest mužů ve věku od 28 do 67 let (průměr 51.3) a dvanáct žen ve věku od 45 do 65 let (průměr 56.3). Diagnosa akromegalie byla stanovena na základě přítomnosti typických klinických příznaků nadprodukce růstového hormonu a endokrinologického vyšetření (Biller and Daniels, 1998). Průměrné hladiny GH a IGF-1 byly stanovovány radioimmunoesejí při užití komerčních kitů (Immunotech, Marseille, France). Aktivita akromegalie byla určována měřením sérového IGF1 (insulin like growth factor 1) a průměrné hladiny GH (growth hormone) ve třech krevních vzorcích odebíraných každému pacientovi v 6,7 a 8 hodin ráno a během perorálního glukosového tolerančního testu (vyšetření GH před požitím 75 g glukosy a po 60 a 120 minutách). Za nemocného s hormonálně aktivní akromegalií byl považován nemocný při zvýšení průměrné hladiny GH nad 2,5 ug/l, při neschopnosti suprese GH hladin pod 2 ug/l po požití 75 g glukosy a při zvýšení sérových hladin IGF1 nad normální hladiny (pro určité pohlaví a věkové pásmo) popisované v literatuře (Strasburger et al., 2001; Ranke et al., 2001; Thorner et al., 1998). Léčba akromegalie byla zahájena u 34 pacientů před cefalometrickým vyšetřením. Třicet osob podstoupilo neurochirurgický zákrok, devatenáct z nich bylo po operaci ozářeno frakcionovaně konvenčním způsobem nebo stereotakticky Leksellovým gama nožem (Freda and Wardlaw, 1998, Melmed et al., 1998). Čtyři pacienti podstoupili léčbu pouze Leksellovým gama nožem. V době cefalometrického vyšetření nebyla ještě zahájena žádná léčba adenomu hypofýzy u čtyřech pacientů s aktivní akromegalií. V případě potřeby byli nemocní léčeni substituční terapií hydrokortisonem, levothyroxinem, testosteronem nebo estrogeny a gestageny, takže u všech nemocných byl hypopituitarismus medikamentosně kompenzován.

Kontrolní skupina představuje 86 zdravých dospělých jedinců obojího pohlaví, jejichž dálkové snímky byly provedeny v minulosti ve Vinohradské nemocnici a shromážděny v archivu oddělení rozštěpových vad FNKV. Probandi byli dobrovolníci z řad universitních studentů a pacientů hospitalizovaných pro lehčí úrazy končetin. Mezičelistní vztahy nebyly rigorosně kontrolovány, ale jedinci s výraznější obličejovou disharmonií, obráceným skusem nebo s významnější ortodontickou terapií v anamnéze nebyli zahrnuti

do kontrolní skupiny. Takto bylo vyšetřeno celkem padesát mužů ve věku od 18 do 43 let (průměr 26.6) a třicet šest žen ve věku od 19 do 24 let (průměr 20.7).

Cefalometrie

Dálkové snímky byly získány za standardních podmínek, při centrální oklusi a fixaci hlavy. Při zhotovování snímků pacientů byla udržována konstantní vzdálenost mezi ohniskem a mediánní rovinou hlavy 2,2 m. Vzdálenost mediánní roviny hlavy od filmu se pohybovala v rozmezí 0,22 až 0,34 m. Zvětšení tedy dosahovalo hodnot 10 až 15%. Při vyšetřování kontrolních skupin byla vzdálenost filmu od ohniska rentgenky 3,7 m a střední roviny hlavy od filmu 0,3 m, což vede ke zvětšení 8%. Všechny lineární rozměry tedy musely být korigovány na zvětšení a výsledky tak představují skutečné hodnoty (normy).

Na obrázku 2 jsou znázorněny cefalometrické body a referenční linie použité k vyhodnocování snímků. V případě zdvojených kontur jsme použili bodu ve středu mezi oběma stranami. Tvar mandibuly je u nemocných s akromegalií výrazně změněn, což někdy až znemožňovalo určování gonionu. Proto jsme při konstrukci kraniogramu k získání obrysu mandibuly použili pomocné body, které ležely na průsečících okraje mandibuly a přímek procházejících bodem PNS svírajících s rovinou patra úhel 20, 40, 60, 80, 100 a 120 stupňů. Měření bylo prováděno digitalizací cefalometrických bodů pomocí tabletu. Tabulky 8-11 ukazují měřené cefalometrické parametry v této práci. Měřené úhly jsou značeny tříprvkovou zkratkou (např. artikulární úhel S-AR-GO) nebo jako zlomek referenčních linií, které daný úhel svírají (např. úhel inklinace maxilly NSL/NL). Kolmé vzdálenosti bodu od referenční linie a vzdálenosti dvou bodů jsou značeny dvouprvkovou zkratkou (např. vzdálenost zadní spiny od linie nasion sella PNS-NSL, zadní obličejová výška S-GO).

Velikost pharyngeálního vzdušného prostoru (posterior airway space - PAS) byla měřena v několika rovinách: nazální PAS(NL), mandibulární PAS(ML), v rovině vrcholu uvuly PAS(UL) a v rovině BA-PNS (PNS-PHW). Dále jsme určovali: nejužší místo pharyngeálního vzdušného prostoru (MinPAS) a tloušťku zadní pharyngeální stěny v rovině basionu (BA-PHW) (Bacon et al., 1990, Riley et al., 1983, Zucconi et al., 1993, Hochban and Brandenburg, 1994).

Některé parametry, které jsme měřili jen za účelem konstrukce výsledného kraniogramu, nejsou v tabulkách zahrnuty - viz metodika.

Statistická analýza

Z naměřených dat byly vypočteny základní statistické charakteristiky. Diference mezi průměry cefalometrických parametrů u porovnávaných skupin byly analyzovány t-testem při oboustranné alternativě nebo Mann-Whitneyovým testem (při jiném než normálním rozložení dat).

2.4.3 Výsledky

- srovnání cefalometrických nálezů u nemocných s akromegalií a u zdravých kontrol

Tabulka 8 a 9 ukazuje pro jednotlivé cefalometrické parametry - průměry, standardní odchylky a hladiny významnosti rozdílů mezi oběma skupinami u žen a u mužů.

U pacientů obou pohlaví bylo oproti kontrole zjištěno zvětšení následujících orofaciálních rozměrů: přední a zadní obličejové výšky (N-ME, S-GO), přední a zadní výšky dolní části obličeje (ANS-ME, GO-PNS), přední výšky horní části obličeje (N-ANS), délky ramus mandibulae (CD-GO) a vzdálenosti mezi basionem a supramentale (BA-B). Úhly charakterizující vzájemný vztah jednotlivých částí orofaciálního skeletu vykazují u pacientů tyto odchylky: zvětšení dolní části goniového úhlu (N-GO-ME), úhlu inklinace maxilly (NL/NSL) a negativní diferenci mezi protruzí maxilly a mandibuly (ANB). Zvětšení selly v antero-posteriorním rozměru (S1-S2), zvětšení sinus frontalis (F1-F2) a zvýraznění prominence nadočnicových oblouků (S-G) jsou změny neurokrania prokázané u obou pohlaví. Při hodnocení měkkých tkání jsme prokázali prodloužení měkkého patra (PNS-UT) a zmenšení úhlu mezi osou uvuly a rovinou patra (ANS-PNS-UT) u mužů i žen s akromegalií.

Muži s akromegalií vykazovali při srovnání s normou ještě tyto odchylky neurokrania: zvětšení délky neurokrania (N-OP), zvětšení délky přední části base (S-N) a zmenšení strmosti frontální kosti (S-N-F). Dále bylo zřejmé zvětšení výšky lební klenby (S-P) a také zvětšení výšky neurokrania (BA-L). Na orofaciálním skeletu jsme prokázali zvětšení zadní výšky horní části obličeje (PNS-NSL), zvětšení délky těla mandibuly (GO-GN, GO-ME) a prognacii mandibuly (S-N-PG). Tyto rozdíly nebyly u skupiny žen s akromegalií statisticky významné vzhledem k menší velikosti souboru.

U žen s akromegalií jsme při srovnání s normou prokázali pouze dvě odlišnosti, které nejsou patrné u mužů: zmenšení úhlu protruze maxilly (SNA) a zkrácení hloubky kostěného prostoru pro hltan (BA-PNS).

Obrázky 7 a 8 schematicky znázorňují morfologické abnormality kraniofaciálního skeletu a změny poměrů v horních dýchacích cestách u nemocných s akromegalií ve srovnání s normou pro obě pohlaví zvlášť.

Tři ženy a čtrnáct mužů mělo zvýšenou hormonální aktivitu akromegalie. Při porovnávání cefalometrických parametrů u pacientů s aktivní akromegalií oproti pacientům bez aktivity onemocnění (tabulky 10 a 11) jsme nezjistili žádný signifikantní rozdíl, který by byl prokazatelný u obou pohlaví.

Tab.8.Cefalometrické charakteristiky u skupiny žen s akromegalií (AKRO) a u kontrolní skupiny (NORMA).

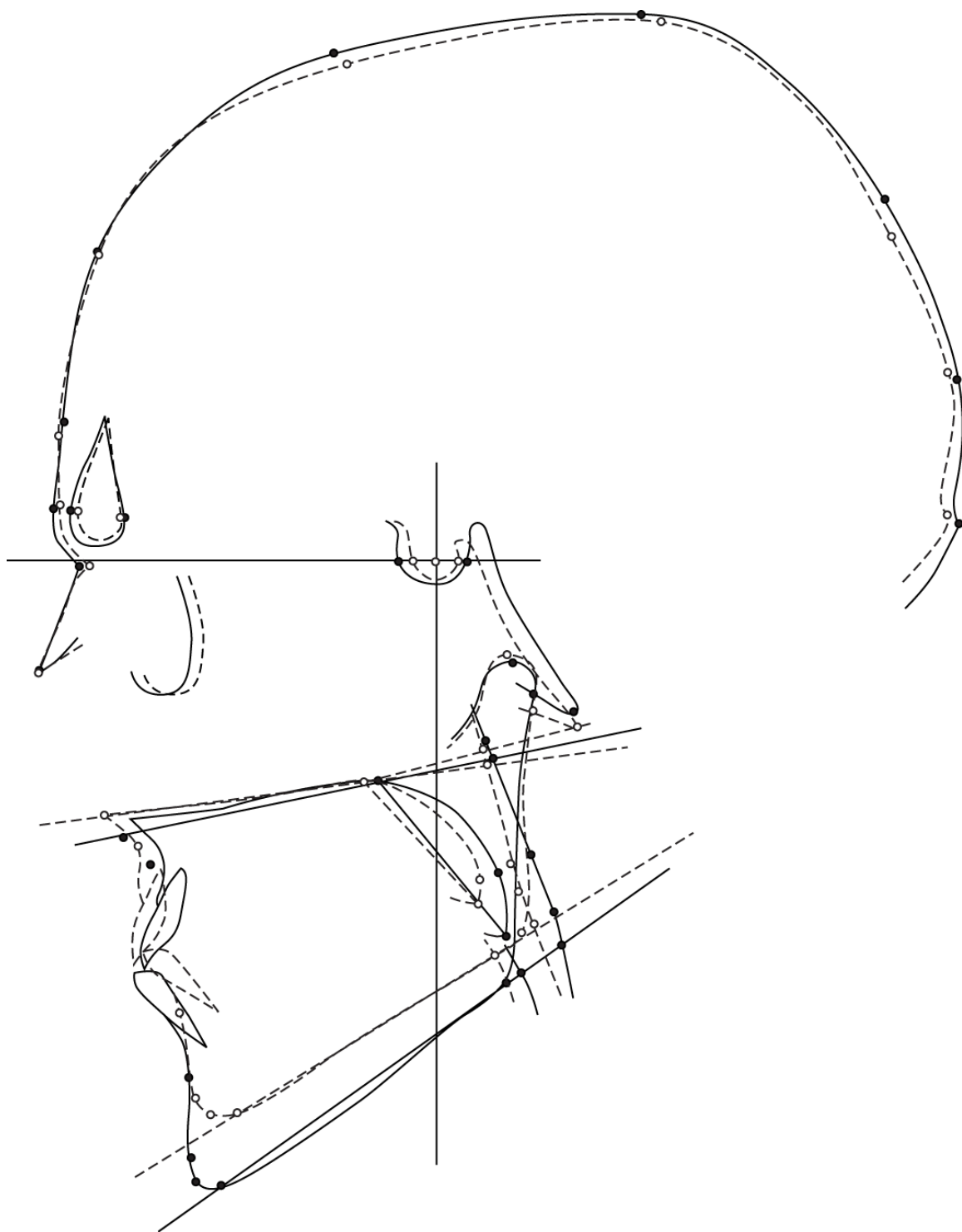
ŽENY	NORMA n=36		AKRO n=12		Signifikance		
	Průměr	SD	Průměr	SD	p		
S-N-A	81,08	3,95	77,67	4,33	0,015	*	t
S-N-B	78,92	3,71	78,25	4,56	0,662		t
A-N-B	2,06	2,16	-0,50	3,46	0,049	*	MW
S-N-PG	80,53	3,92	79,75	4,13	0,617		t
NL/NSL	6,78	3,14	12,08	2,68	<0,001	***	t
ML/NSL	31,11	6,82	35,50	6,26	0,102		t
ML/NL	24,31	7,02	22,75	5,34	0,560		t
N-S-AR	123,47	5,62	126,75	9,59	0,201		t
S-AR-GO	141,97	5,60	138,25	10,47	0,533		MW
AR-GO-ME	125,72	6,41	130,50	6,70	0,114		MW
N-GO-ME	72,94	6,05	79,75	4,53	0,005	**	t
S-N-RHI	115,36	5,94	113,58	6,02	0,376		t
N-RHI	23,17	3,97	21,44	2,96	0,174		t
N-S-CD	128,44	6,71	128,40	13,28	0,511		MW
S-GO	74,67	5,86	83,80	6,91	<0,001	***	t
N-ME	110,16	7,48	124,92	6,66	<0,001	***	t
PNS-A	45,22	2,39	46,25	3,61	0,194		MW
GO-GN	70,27	3,55	72,07	3,89	0,207		t
GO-ME	66,54	3,66	67,72	3,05	0,404		t
ANS-ME	62,29	6,34	70,40	4,77	0,001	***	t
BA-PNS	43,11	3,01	41,19	1,53	0,032	*	MW
GO-PNS	41,80	3,76	47,37	4,45	<0,001	***	t
BA-A	88,09	4,10	87,09	3,74	0,475		t
BA-B	94,83	4,25	102,68	3,67	<0,001	***	t
N-ANS	49,36	3,29	54,07	4,22	<0,001	***	t
PNS-NSL	43,24	2,97	42,90	3,19	0,742		t
CD-GO	55,58	4,79	63,14	2,67	<0,001	***	t
ANS-PNS-UT	127,66	5,94	118,42	6,89	<0,001	***	t
PAS (ML)	8,77	3,29	9,60	4,33	0,547		t
PAS (NL)	25,03	2,72	23,84	3,51	0,229		t
PAS (UL)	8,36	3,29	10,28	2,29	0,072		t
PNS-UT	32,49	3,44	40,45	6,92	<0,001	***	MW
BA-PHW	18,78	2,65	18,19	2,84	0,753		MW
PNS-PHW	24,18	2,64	23,08	3,46	0,267		t
Min PAS	7,26	2,78	7,00	2,00	0,782		MW
N-S-BA	130,72	5,58	132,55	8,84	0,416		t
S-N-F	87,64	3,19	86,00	3,72	0,146		t
S-P	114,15	5,06	114,54	4,56	0,816		t
BA-BR	135,88	5,30	136,32	5,59	0,811		t
N-OP	171,78	8,42	175,77	7,62	0,153		t
N-I	167,10	7,32	171,89	7,09	0,054		t
BA-L	112,81	6,41	116,89	5,33	0,073		t
S-N	66,77	3,18	68,67	2,81	0,072		t
BA-N	99,15	4,69	100,17	3,07	0,359		MW
S-BA	41,82	2,63	40,22	3,44	0,107		t
F1-F2	8,02	2,76	10,74	3,96	0,011	*	t
S1-S2	9,31	0,96	13,10	3,15	<0,001	***	MW
S-G	72,61	3,30	75,22	2,36	0,015	*	t

Signifikantní rozdíl * p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; t - t test, MW - Mann-Whitney test

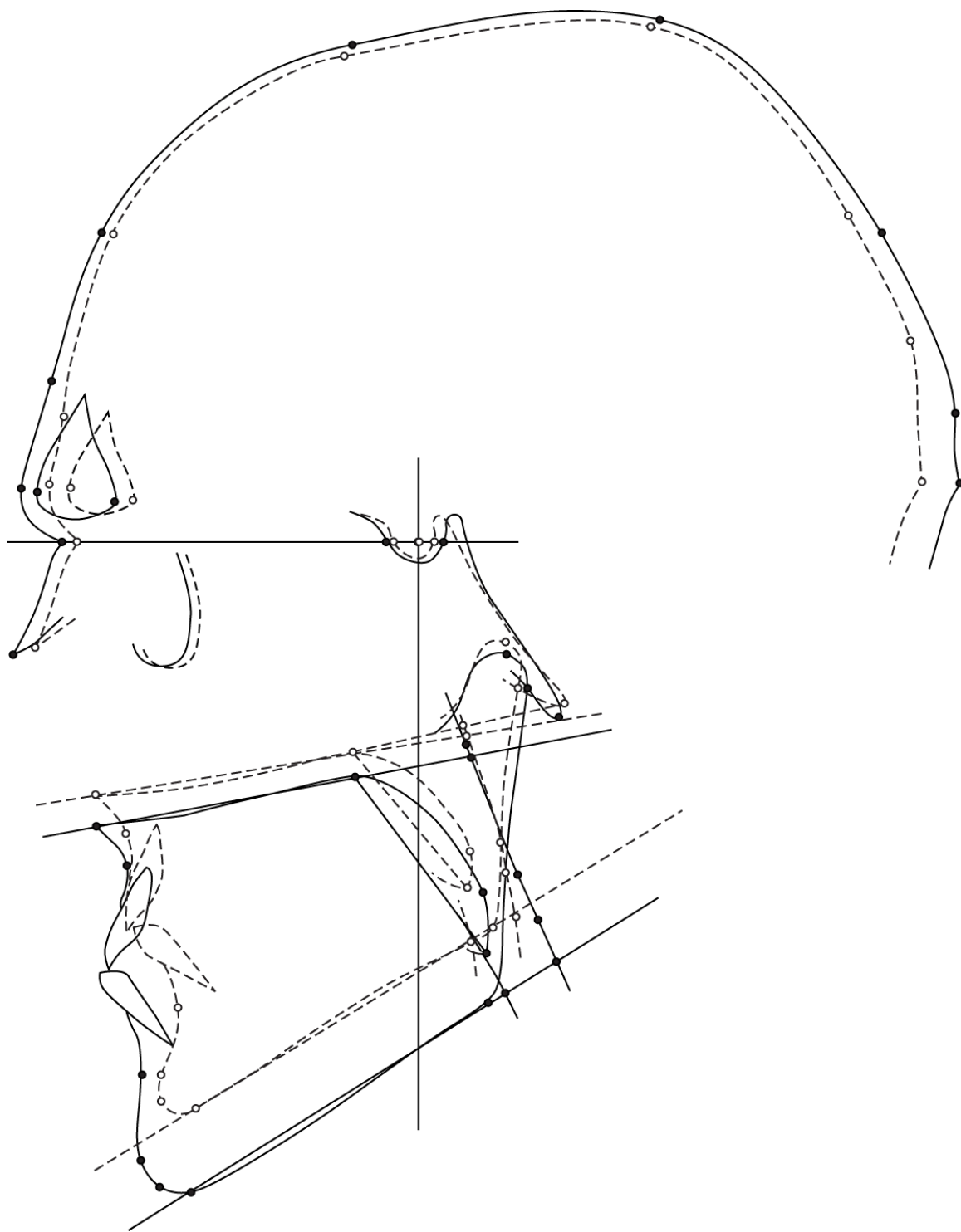
Tab.9. Cefalometrické charakteristiky u skupiny mužů s akromegalií (AKRO) a u kontrolní skupiny (NORMA).

MUŽI	NORMA n=50		AKRO n=26		Signifikance	
	Průměr	SD	Průměr	SD	p	
S-N-A	80,82	4,11	79,31	4,95	0,161	t
S-N-B	78,46	3,95	81,45	6,24	0,058	MW
A-N-B	2,40	2,20	-2,45	5,02	<0,001	*** MW
S-N-PG	80,14	3,96	83,85	6,85	0,041	* MW
NL/NSL	7,96	3,77	10,00	4,35	0,037	* t
ML/NSL	31,84	6,22	31,64	8,89	0,925	t
ML/NL	24,02	6,26	21,43	7,71	0,198	t
N-S-AR	126,02	5,23	124,90	6,15	0,444	t
S-AR-GO	138,82	5,50	138,43	6,71	0,948	MW
AR-GO-ME	126,90	5,78	128,57	4,85	0,327	t
N-GO-ME	75,00	5,05	79,57	5,50	0,005	** t
S-N-RHI	116,20	7,00	115,48	9,23	0,708	t
N-RHI	23,15	3,52	23,46	3,35	0,717	t
N-S-CD	128,50	9,13	124,33	5,84	0,145	t
S-GO	81,56	4,75	94,42	7,72	<0,001	*** MW
N-ME	119,19	6,03	135,96	11,44	<0,001	*** MW
PNS-A	48,67	2,71	49,68	3,34	0,440	MW
GO-GN	72,70	3,61	77,13	5,88	<0,001	*** t
GO-ME	68,87	3,34	72,30	5,32	0,014	* MW
ANS-ME	68,04	5,61	78,68	8,06	<0,001	*** t
BA-PNS	43,96	3,09	44,47	3,39	0,532	t
GO-PNS	45,43	3,75	53,47	4,65	<0,001	*** t
BA-A	92,54	4,62	93,74	4,24	0,294	t
BA-B	100,04	4,95	111,85	9,97	<0,001	*** MW
N-ANS	52,56	3,47	57,80	5,65	<0,001	*** MW
PNS-NSL	44,83	2,74	47,91	3,11	<0,001	*** t
CD-GO	61,01	4,08	72,53	8,22	<0,001	*** MW
ANS-PNS-UT	122,18	6,09	116,85	11,36	0,018	* MW
PAS (ML)	10,39	3,28	12,33	5,23	0,584	MW
PAS (NL)	23,74	3,18	24,99	3,42	0,118	t
PAS (UL)	9,05	2,56	12,06	5,66	0,053	MW
PNS-UT	36,05	4,33	45,35	6,78	<0,001	*** MW
BA-PHW	20,91	3,18	20,24	3,45	0,421	t
PNS-PHW	23,07	3,20	24,30	2,98	0,124	t
Min PAS	7,26	2,55	8,23	5,09	0,802	MW
N-S-BA	131,74	5,53	129,35	7,19	0,124	t
S-N-F	85,14	3,68	81,77	4,20	<0,001	*** t
S-P	115,09	4,38	117,79	3,65	0,010	** MW
BA-BR	140,11	4,82	142,10	8,19	0,557	MW
N-OP	176,32	4,96	187,49	7,68	<0,001	*** t
N-I	173,89	5,49	184,65	7,79	<0,001	*** t
BA-L	114,80	4,93	118,47	7,71	0,016	* t
S-N	69,09	3,04	72,90	3,93	<0,001	*** t
BA-N	104,44	3,98	107,68	6,64	0,076	MW
S-BA	44,98	3,02	46,20	5,73	0,744	MW
F1-F2	12,94	3,85	17,20	4,52	<0,001	*** t
S1-S2	9,54	1,27	12,34	3,74	<0,001	*** MW
S-G	76,26	3,22	81,92	5,57	<0,001	*** MW

Signifikantní rozdíl * p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; t - t test, MW - Mann-Whitney test



Obr.7. Cephalogram žen s akromegalií (plná čára) a kontrolní skupiny žen (přerušovaná čára).



Obr.8. Cefalogram mužů s akromegalií (plná čára) a kontrolní skupiny mužů (přerušovaná čára).

Tab. 10. Cefalometrické charakteristiky u skupiny žen s aktivní (AKTIVNÍ) a inaktivní (INAKTIVNÍ) akromegalii.

ŽENY	AKTIVNÍ N=3		NEAKTIVNÍ N=9		Signifikance
	Průměr	SD	Průměr	SD	p
S-N-A	80,67	1,53	76,67	4,56	0,046 *
S-N-B	78,67	3,06	78,00	5,61	0,835
A-N-B	2,00	1,73	-2,00	3,46	0,073
S-N-PG	81,33	1,53	78,80	5,07	0,345
NL/NSL	12,67	1,53	11,89	3,02	0,578
ML/NSL	31,00	5,00	38,20	5,63	0,121
ML/NL	18,67	5,13	25,20	4,09	0,143
N-S-AR	126,67	3,51	126,80	12,44	0,983
S-AR-GO	137,67	5,69	138,60	13,24	0,895
AR-GO-ME	126,67	3,21	132,80	7,46	0,161
N-GO-ME	76,33	3,21	81,80	4,09	0,087
S-N-RHI	113,33	1,53	113,67	7,02	0,897
N-RHI	22,39	2,42	21,13	3,18	0,507
N-S-CD	124,50	2,12	131,00	18,03	0,597
S-GO	86,27	4,67	82,32	8,08	0,414
N-ME	122,68	7,01	126,26	6,85	0,517
PNS-A	50,45	1,48	44,85	2,93	0,003 **
GO-GN	72,53	5,43	71,80	3,38	0,848
GO-ME	67,16	3,75	68,05	2,98	0,746
ANS-ME	67,16	3,81	72,34	4,48	0,143
BA-PNS	40,89	0,99	41,30	1,73	0,645
GO-PNS	48,36	2,79	46,78	5,45	0,607
BA-A	91,05	0,65	85,61	3,27	0,002 **
BA-B	102,98	2,99	102,49	4,36	0,858
N-ANS	56,42	3,58	53,29	4,30	0,279
PNS-NSL	44,18	2,02	42,48	3,49	0,339
CD-GO	63,05	4,43	63,20	2,11	0,969
ANS-PNS-UT	117,33	6,35	118,78	7,40	0,760
PAS (ML)	9,55	3,60	9,63	5,12	0,980
PAS (NL)	23,58	3,34	23,92	3,75	0,888
PAS (UL)	8,96	2,37	10,72	2,22	0,335
PNS-UT	39,09	8,19	40,90	6,95	0,754
BA-PHW	17,62	2,78	18,41	3,02	0,701
PNS-PHW	23,58	3,34	22,89	3,70	0,782
Min PAS	5,67	1,38	7,44	2,04	0,150
N-S-BA	132,67	5,13	132,50	10,20	0,972
S-N-F	84,67	3,06	86,44	3,97	0,460
S-P	114,25	6,64	114,61	4,52	0,951
BA-BR	132,54	6,72	137,74	4,82	0,312
N-OP	177,61	7,79	175,16	7,93	0,666
N-I	174,63	5,06	170,98	7,69	0,388
BA-L	120,98	2,88	115,87	5,42	0,159
S-N	69,55	3,90	68,38	2,58	0,665
BA-N	100,30	3,59	100,12	3,12	0,943
S-BA	38,81	4,18	40,74	3,28	0,522
F1-F2	11,35	4,43	10,54	4,06	0,797
S1-S2	12,54	1,57	13,29	3,58	0,628
S-G	76,12	0,75	74,93	2,67	0,255

Signifikantní rozdíl * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Tab. 11. Cefalometrické charakteristiky u skupiny mužů s aktivní (AKTIVNÍ) a inaktivní (INAKTIVNÍ) akromegalií.

MUŽI	AKTIVNÍ N=14		INAKTIVNÍ N=12		Signifikance
	Průměr	SD	Průměr	SD	p
S-N-A	79,07	4,51	79,58	5,62	0,802
S-N-B	80,00	4,30	82,64	7,47	0,338
A-N-B	-1,11	4,48	-3,55	5,37	0,284
S-N-PG	82,00	5,39	85,36	7,78	0,270
NL/NSL	9,79	2,15	10,25	6,12	0,807
ML/NSL	35,29	4,82	28,00	10,82	0,141
ML/NL	26,00	4,86	16,86	7,52	0,022 *
N-S-AR	123,33	5,57	126,18	6,55	0,307
S-AR-GO	139,57	4,61	137,29	8,56	0,549
AR-GO-ME	131,14	4,53	126,00	3,87	0,042 *
N-GO-ME	81,57	5,53	77,57	5,06	0,184
S-N-RHI	114,79	9,39	116,36	9,41	0,681
N-RHI	22,27	3,33	24,96	2,84	0,040 *
N-S-CD	124,25	7,89	124,38	5,18	0,978
S-GO	89,54	5,14	99,30	6,86	0,012 *
N-ME	135,04	11,80	136,71	11,66	0,755
PNS-A	49,11	3,19	50,35	3,52	0,361
GO-GN	74,65	5,38	79,61	5,62	0,118
GO-ME	70,19	4,91	74,41	5,17	0,144
ANS-ME	79,72	7,44	77,83	8,79	0,608
BA-PNS	44,82	3,10	44,01	3,87	0,597
GO-PNS	51,20	4,57	55,74	3,74	0,066
BA-A	93,90	3,45	93,52	5,30	0,845
BA-B	108,45	9,88	115,25	9,35	0,153
N-ANS	56,55	5,07	59,25	6,15	0,241
PNS-NSL	46,82	3,26	49,18	2,48	0,047 *
CD-GO	66,18	1,98	76,75	8,11	0,023 *
ANS-PNS-UT	119,50	13,21	113,75	8,24	0,190
PAS (ML)	10,30	4,87	14,35	5,09	0,155
PAS (NL)	25,25	3,35	24,69	3,62	0,688
PAS (UL)	10,12	4,07	14,32	6,55	0,071
PNS-UT	47,37	6,66	42,99	6,37	0,100
BA-PHW	19,97	3,28	20,59	3,81	0,685
PNS-PHW	24,91	2,53	23,51	3,45	0,294
Min PAS	5,92	3,47	10,93	5,47	0,014 *
N-S-BA	129,46	6,29	129,20	8,57	0,936
S-N-F	82,36	4,58	81,08	3,78	0,445
S-P	118,17	2,41	117,35	4,80	0,600
BA-BR	142,94	9,26	141,00	6,86	0,570
N-OP	187,15	9,40	187,89	5,40	0,805
N-I	183,70	9,28	185,75	5,80	0,502
BA-L	119,77	9,40	116,79	4,67	0,332
S-N	72,58	5,04	73,28	2,21	0,645
BA-N	108,66	8,16	106,41	3,96	0,395
S-BA	47,19	6,65	44,91	4,23	0,328
F1-F2	16,67	4,90	17,82	4,15	0,522
S1-S2	13,35	3,76	11,17	3,49	0,139
S-G	80,60	6,16	83,47	4,58	0,187

Signifikantní rozdíl * $p < 0,05$

2.4.4 Diskuse

- ke studii srovnávající cefalometrické nálezy u nemocných s akromegalií a u zdravých kontrol

U kontrolní skupiny byly sagitální mezičelistní vztahy vyjádřené úhlem ANB v rozmezí -3 až +7 stupně, což je plně ve shodě s nálezy u jiných autorů vyšetřujících pouze osoby s ideálním skusem (Casko and Shepherd, 1984). Zdůrazňuji, že v naší studii se porovnává shodná populace - brachycefalní, europopské slovanské obyvatelstvo.

Pacienti skupiny akromegaliků byli podstatně starší oproti kontrolním skupinám. Snímky zdravých pacientů, kteří by věkově odpovídali souboru našich pacientů, nebylo možné získat. Anatomické abnormality, které jsme prokázali u skupiny akromegaliků, nemohou ovšem být způsobeny vyšším věkem skupin pacientů. Růst krania v dospělosti je minimální, od čtyřicátého roku lze naopak zaznamenat malé zmenšování znaků (Macho, 1986, Lewis and Roche, 1988).

Kunzler and Farmand (1991) prováděli vyšetření cefalometrických parametrů u skupiny 31 pacientů s akromegalií bez rozlišení pohlaví a u 21 zdravých jedinců. U pacientů prokázali zvětšení úhlu vypovídajícího o protruzi mandibuly, zvětšení délky mandibuly a změnu úhlu hodnotícího sagitální mezičelistní vztahy. Vyšetřované skupiny se naopak nelišily v pozici maxilly. Ke stejným výsledkům jsme dospěli při porovnávání mužů s akromegalií a kontrolní skupiny. Podobné změny u žen nebyly pro menší soubor statisticky významné. Oproti této práci jsme v naší studii u žen s akromegalií prokázali retropozici maxilly.

Pelttari et al., 1995 vyšetřoval cefalometrické parametry hodnotící pozici mandibuly a maxilly a velikost měkkého patra a faryngeálního vzdušného prostoru u malé skupiny nemocných (6 žen a 5 mužů) a u 27 zdravých probandů. Jejich nálezy prokazující u pacientů s akromegalií prognacii mandibuly, zvětšení uvuly a nesignifikantní změny v pozici maxilly a ve velikosti faryngeálního vzdušného prostoru v rovině mandibuly jsou ve shodě s našimi výsledky u mužů.

Skeletální změny u akromegalie se vyvíjejí postupně a jsou podmíněny více faktory, například intenzitou hyperprodukce růstového hormonu a pravděpodobně také senzitivitou tkáně na GH. A proto je zřejmé, že aktuální stav hormonální produkce u tak heterogenní skupiny pacientů, nemá přímou souvislost s intenzitou skeletálních změn. Lisniewska et al., 1993 prokázala, že intenzita skeletálních změn u pacientů s akromegalií není také závislá na době trvání onemocnění.

Při pohledu na výsledky je zřejmé, že u pacientů s akromegalií dochází k četným změnám skeletu, které nepostihují pouze obličejovou část, ale také část mozkovou. Dochází ke zvětšování vlastně všech rozměrů neurokrania i orofaciálního skeletu s výjimkou maxilly. Zjištěné změny ukazují, že nejvíce postiženou částí lebky je mandibula. Dochází ke zvětšování corpus mandibulae, ale především ramus mandibulae. Tvar mandibuly je výrazně změněn, což u některých pacientů až znemožňovalo určování gonionu.

Uvula je u pacientů s akromegalií uložena více vertikálně, což má vliv na měření faryngeálního vzdušného prostoru v rovině uvuly. Může to být známkou zvýšené hmotnosti nebo ochablosti této struktury. Prodloužení měkkého patra může být známkou hypertrofie měkkých tkání, což je ovšem v rozporu s tím, že jsme nezjistili zvětšení tloušťky zadní stěny faryngu.

Lisniewska et al., 1993 ve své práci hodnotila cefalometrické nálezy na viscerokranium u 27 pacientů (17 žen a 10 mužů) s aktivní akromegalií a u kontrolní skupiny sestávající z 20 mužů a 20 žen. Nalezla nejvíce zvětšenou přední obličejovou výšku a větev mandibuly u obou pohlaví, což je ve shodě s našimi nálezy.

2.4.5 Závěr

- ke studii srovnávající cefalometrické nálezy u nemocných s akromegalií a u zdravých kontrol

Pacienti s akromegalií vykazují zvětšení skeletu a hypertrofii měkkých tkání. Skeletální změny se nacházejí na viscerokranium i na neurokranium. Nejvíce je postižena mandibula, u které je zvětšen ramus mandibulae výrazněji než corpus mandibulae a zároveň se mění její tvar. Naopak pozice a velikost maxilly není změněna. Intenzita skeletálních změn není přímo závislá na aktuální hormonální aktivitě adenomu.

Tato studie (Dostálová et al., 2003) byla publikována v Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery (viz publikace in extenso kapitola 7.3) a předkládá srovnání cefalometrických parametrů včetně hodnocení neurokrania a měkkých tkání u velkého souboru nemocných s akromegalií (při rozlišení pohlaví) s normou.

2.5 Kraniofaciální abnormality a jejich význam pro vznik SAS u pacientů s akromegalií

2.5.1 Úvod do problematiky a cíl práce

První kazuistiky popisující poruchu ventilace ve spánku u akromegaliků byly napsány již před více než 100 lety (Chapell and Booth, 1896, Roxburg and Collis, 1896), ale až v roce 1991 byl vyšší výskyt SAS popsán u skupiny pacientů s akromegalií, kdy SAS byl prokázán u 43 z 53 nemocných (Grunstein et al., 1991). Výskyt SAS u nemocných s akromegalií se v různých studiích odhaduje v rozmezí 39-91% (Grunstein et al., 1991, Peltari et al., 1995, Rosenow et al., 1996, Blanco et al., 2004). Otázka původu SAS u akromegalie a zda je SAS obstrukční či centrální etiologie je kontroverzní. Většina autorů zastává názor, že SAS u akromegalie je způsobena obstrukcí podmíněnou makroglosií a hypertrofií měkkých tkání faryngu (Mezon et al., 1980, Cadieux et al., 1982, Hart et al., 1985, Pekkarinen et al., 1987, Rosenow et al., 1996). Mezon et al., 1980 a Cadieux et al., 1982 ve svých kazuistikách podrobně popsali mechanismus obstrukce HDC u nemocných s akromegalií pomocí endoskopického vyšetření během spánku. Jiní autoři předpokládají, že na vznik SAS u nemocných s akromegalií mají vliv abnormální hladiny hormonů hypofýzy a porucha řízení respirace (Grunstein et al., 1991, Rosenow et al., 1998).

Studie se liší ve zjištěném podílu centrálních apnoí u akromegaliků s SAS. Grunstein et al., 1991 našel centrální apnoe jako převažující typ u 14 (33%) nemocných ze souboru 43 pacientů, naopak Hermann et al., 2004 diagnostikovali u nemocných ve svém souboru 14 nemocných pouze obstrukční apnoe resp. OSAS a Blanco et al., 2004 v souboru 17 pacientů s akromegalií prokázal přítomnost OSAS u 9 a CSAS u 1 z nich.

Otázka vlivu aktivity akromegalie na rozvoj SAS zůstává také nevyřešena. Grunstein et al., 1991 neprokázali korelaci mezi hladinami GH a tíží SAS, ani nenalezli rozdíly v průměrné hladině GH u pacientů s akromegalií a s SAS oproti pacientům s akromegalií bez SAS. Naopak Perks et al., 1980 a Hart et al., 1985 uvádějí, že SAS je více či pouze přítomna u aktivní akromegalie.

Rosenow et al., 1996 považuje zvýšené hladiny GH a IGF-1, věk, obvod krku a index obvodu prstů (měřítko hypertrofie měkkých tkání) za prediktivní faktory přítomnosti nebo tíže SAS u pacientů s akromegalií. Tyto výsledky napovídají, že obstrukce HDC hypertrofickými měkkými tkáněmi je příčinou SAS u nemocných s akromegalií a aktivita akromegalie má význam pro rozvoj SAS u těchto nemocných.

Naše studie (Weiss et al., 2000) vyšetřující v té době největší soubor nemocných s akromegalií (37 mužů a 18 žen) zjistila spánkovou apnoei v 75%. Syndrom spánkové apnoe se ukázal být častější u hormonálně aktivní akromegalie (akromegalie se zvýšenou průměrnou hladinou sérového GH a/nebo zvýšenou hladinou sérového IGF-1 nad normu v příslušné kategorii věku a pohlaví) než u úspěšně léčené akromegalie s normalizovanými hormonálními hladinami. Jako nezávislé prediktivní faktory významného množství apnoí u akromegalie jsme zjistili zvýšenou hormonální aktivitu akromegalie, věk a obvod krku. U nemocných se zvýšenou hormonální aktivitou je podle našich výsledků 10x až 15x vyšší riziko apnoe než u nemocných s normální hormonální aktivitou při stejném věku a pohlaví. Obezita v našem souboru nebyla prediktivním faktorem SAS u pacientů s akromegalií. ORL nálezy ukázaly hypertrofii jazyka u skupiny nemocných s akromegalií a s SAS stejně jako u skupiny bez SAS, vyšetření neodhalilo žádný rozdíl mezi těmito skupinami pacientů. Dále ORL vyšetření ukazuje prostorné nebo dokonce rozšířené horní dýchací cesty u akromegaliků (Weiss et al., 2000).

Od 70.let se studují kraniofaciální změny skeletu u pacientů s akromegalií pomocí cefalometrie (Markovic et al., 1975, Galabert et al., 1977, Bernsmann, 1980, Kunzler and Farmand, 1991 a Lisniewska-Machorowska et al., 1993). Protože lze cefalometrii (podobně jako CT a MR) použít také k hodnocení anatomických abnormalit HDC, byla cefalometrie využita k hodnocení změn skeletu i měkkých tkání u pacientů s akromegalií se zaměřením na jejich vliv na patofyziologii SAS u těchto nemocných ve dvou studiích (Peltari et al., 1995, Hochban et al., 1999). Tito autoři měli možnost vyšetřit poměrně malý soubor pacientů s akromegalií bez odlišení pohlaví a nezaměřili se na srovnání cefalometrických nálezů u nemocných s aktivní a inaktivní akromegalií.

Cílem studie (Dostálová et al., 2001) bylo hodnocení anatomických abnormalit u pacientů - mužů s akromegalií v závislosti na aktivitě onemocnění a přítomnosti SAS a srovnání těchto nálezů s výsledky u pacientů mužů s SAS bez akromegalie.

Studie měla ověřit hypotézy, že na vzniku SAS u pacientů s akromegalií se podílejí: kraniofaciální abnormality (podobně jako je tomu u neakromegalické populace nemocných s SAS), změny měkkých tkání faryngu vedoucí k obstrukci HDC a hormonální aktivita akromegalie.

2.5.2 Metodika

- studie: Kraniofaciální abnormality a jejich význam pro vznik SAS u pacientů s akromegalií

Soubor

Bylo vyšetřeno dvacet šest mužů s akromegalií, ve věku od 28 do 67 let (průměr 51,3). Diagnosa akromegalie byla stanovena na základě přítomnosti typických klinických příznaků (Biller and Daniels, 1998). Aktivita akromegalie byla určována z měření sérového IGF-1 a GH. Trvání aktivity onemocnění bylo od 6 do 30 let (průměr 16,7). Začátek onemocnění určil sám pacient jako dobu, kdy se u něho objevily příznaky akromegalie. Léčba akromegalie byla zahájena u 22 pacientů před cefalometrickým vyšetřením. Osmnáct osob podstoupilo neurochirurgický zákrok, po němž u dvanácti ještě následovala léčba zářením, a to buď frakcionovaně konvenčním způsobem, nebo stereotakticky Leksellovým gama nožem (LGN) (Freda and Wardlaw, 1998; Melmed et al., 1998). Čtyři pacienti byli léčeni pouze LGN. V době vyšetření ventilace ve spánku nebyla ještě zahájena žádná léčba adenomu hypofýzy u čtyřech pacientů s aktivní akromegalií. V případě potřeby byla nasazena substituční hormonální terapie hydrokortisonem, levothyroxinem a testosteronem. Tři pacienti byli úspěšně léčeni pro obstrukční chorobu bronchopulmonální.

Ze souboru 131 mužů bez akromegalie s diagnostikovaným SAS byli vyřazeni pacienti s CHOPN, neuromuskulárním onemocněním, narkolepsií nebo endokrinologickým onemocněním, proto skupina neakromegalických pacientů výsledně zahrnovala 96 mužů s prokázaným SAS, ve věku od 22 do 69 let (průměr 49,0 let).

Cefalometrie

Snímky byly zhotoveny za standardních podmínek v centrální okluzi a s fixovanou hlavou. Vzdálenost od zdroje rtg paprsků k mediánní rovině hlavy byla konstantně 2,2 m. Vzdálenost mezi mediánní rovinou hlavy a filmem byla 0,24 až 0,36 m. Vypočtené zvětšení dosahovalo hodnot 11 až 16%. Korekce zvětšení lineálních rozměrů byla provedena.

Obrázek 1 ukazuje cephalometrické body určované na každém snímku.

Měření byly následující úhly hodnotící skelet: artikulární úhel (S-AR-GO); úhly vypovídající o možné retrognathii maxilly a mandibuly (SNA, SNB); úhel klasifikující sagitální mezičelistní vztahy (ANB); úhly charakterizující vertikální mezičelistní vztahy (ML/NL) a goniový úhel (AR-GO-ME).

Dále byly hodnoceny tyto rozměry na skeletu: délka přední části baze lební (S-N); délka baze lební (BA-N); hloubka maxilly (PNS-A); délka těla mandibuly (GO-GN); přední a zadní výška dolního obličeje (ANS-ME, GO-PNS); přední a zadní obličejová výška (N-GN, S-GO), hloubka horního obličeje (BA-A) a vzdálenost basionu a supramentale (BA-B).

Na měkkých tkáních byla zjišťována: délka měkkého patra (PNS-UT) a velikost úhlu, který svírala osa uvuly s rovinou patra (ANS-PNS-UT). Velikost faryngeálního vzdušného prostoru (posterior airway space - PAS) byla měřena v několika rovinách: nazální PAS(NL), mandibulární PAS(ML) a v rovině vrcholu uvuly PAS(UL). Byl určován nejúžší rozměr faryngeálního vzdušného prostoru (MinPAS) (Bacon et al., 1990; Hochban and Brandenburg, 1994; Riley et al., 1983; Zucconi et al., 1993).

Vyšetření ventilace při spánku

K diagnostice SAS byl použit systém k monitorování ventilačních a kardiovaskulárních parametrů ve spánku POLYMESAM - metoda je podrobně popsána výše. Záznam byl hodnocen vizuálně a pro statistické zpracování byly použity následující parametry:

RDI, ODI, bazální saturace krve % a průměr minim desaturací při apnoích %. Kritériem pro stanovení diagnózy spánkového apnoického syndromu bylo RDI větší než 10.

Somatometrické vyšetření

Obvod krku, tělesná hmotnost a výška byly měřeny u všech pacientů. Z posledně zmíněných znaků byl vypočten BMI (kg/m^2).

Endokrinologické vyšetření

Hladiny GH a IGF-1 byly stanovovány radioimmunoesejí při užití komerčních kitů (Immunotech, Marseille, France). Aktivita akromegalie byla určována z jednoho měření sérového IGF-1 a z průměrné hladiny GH ve třech krevních vzorcích odebíraných každému pacientovi v 6,7 a 8 hodin ráno a během perorálního glukosového tolerančního testu (vyšetření GH před požitím 75 g glukosy a po 60 a 120 minutách). Zvýšená hormonální aktivita akromegalie byla stanovena při zvýšení průměrné hladiny GH nad 2,5 ug/l, při neschopnosti suprese GH hladin pod 2 ug/l po požití 75 g glukosy a při zvýšení sérových hladin IGF-1 nad normální hladiny pro určité pohlaví a věk popisované v literatuře (Thorner et al., 1998).

Statistická analýza

Z naměřených dat byly vypočteny základní statistické charakteristiky. Diference mezi průměry cefalometrických parametrů, ventilačních parametrů ve spánku, obvodů krku a

BMI u porovnávaných skupin byly podle potřeby analyzovány t-testem při oboustranné alternativě nebo Mann-Whitneyovým testem.

2.5.3 Výsledky

- studie: Kraniofaciální abnormality a jejich význam pro vznik SAS u pacientů s akromegalií

Syndrom spánkové apnoe byl diagnostikován u dvaceti pacientů s akromegalií, tedy u 77% nemocných. Spánkové ventilační parametry, obvod krku, BMI a věk u skupiny pacientů s akromegalií a prokázaným SAS a u skupiny SAS pacientů bez akromegalie ukazuje tabulka 12. Nebyly nalezeny rozdíly v hlavních parametrech hodnotících intenzitu SAS (ODI, RDI a průměr poklesů saturace) mezi skupinou pacientů s akromegalií a prokázaným SAS a skupinou pacientů s SAS bez akromegalie.

Tab.12. Základní klinické charakteristiky pacientů s akromegalií a spánkovým apnoickým syndromem (AKRO s SAS) a pacientů pouze se syndromem spánkové apnoe (SAS).

MUŽI	AKRO s SAS N=20		SAS N=96		Signifikance	
	Průměr	SD	Průměr	SD	p	
Věk	54,10	7,65	49,00	9,39	0,024 *	MW
BMI (kg/m ²)	29,50	4,54	30,33	5,35	0,544	MW
Obvod krku (cm)	43,15	2,30	43,12	3,05	0,883	MW
RDI	34,14	22,08	32,66	18,28	0,989	MW
ODI	30,00	24,88	28,32	20,81	0,988	MW
Průměr minim.saturací (%)	87,42	6,25	88,27	4,74	0,842	MW
Bazální saturace (%)	93,58	2,91	94,81	2,10	0,039 *	MW

Signifikantní rozdíl * $p < 0,05$, MW - Mann-Whitney test

Průměrná doba trvání aktivity akromegalie u skupiny akromegalických pacientů s SAS a bez SAS byla 16.9 (SD 7.3), respektive 16.4 (SD 4.6) roku. Srovnání těchto skupin (tab.13.) ukazuje předpokládaný rozdíl v parametrech hodnotících přítomnost a tíži SAS (RDI, ODI). Nebyly zjištěny rozdíly v BMI a obvodu krku.

Tab.13. Základní klinické charakteristiky pacientů s akromegalií a syndromem spánkové apnoe (AKRO s SAS) a pacientů s akromegalií bez syndromu spánkové apnoe (AKRO bez SAS).

MUŽI	AKRO s SAS N=20		AKRO bez SAS N=6		Signifikance	
	Průměr	SD	Průměr	SD	p	
Věk	54,10	7,65	41,83	7,68	0,002 **	t
BMI (kg/m ²)	29,50	4,54	31,36	3,63	0,369	t
Obvod krku (cm)	43,15	2,30	43,33	1,51	0,761	MW
RDI	34,14	22,08	6,20	1,92	0,001 **	MW
ODI	30,00	24,88	4,67	2,42	0,001 **	MW
Průměr minim.saturací (87,42	6,25	89,33	1,21	0,824	MW
Bazální saturace (%)	93,58	2,91	93,50	1,64	0,373	MW

Signifikantní rozdíl ** p<0,01, t - t test, MW - Mann-Whitney test

U čtrnácti pacientů s akromegalií byla zvýšena hormonální aktivita adenomu. SAS byl prokázán u třinácti z nich. Rozdíly mezi skupinou pacientů s aktivní akromegalií a bez aktivní akromegalie jsou zahrnuty v tabulce 14. Signifikantní rozdíly mezi skupinami byly nalezeny u parametrů hodnotících přítomnost a stupeň SAS. Indexy ODI a RDI byly vyšší u pacientů s aktivní akromegalií.

Tab.14. Základní klinické charakteristiky pacientů s hormonálně aktivní (AKTIVNÍ) a inaktivní (INAKTIVNÍ) akromegalií.

MUŽI	AKTIVNÍ		INAKTIVNÍ		Signifikance	
	Průměr	SD	Průměr	SD	p	
Věk	52,64	10,99	49,67	6,57	0,420	t
BMI(kg/m ²)	30,34	4,80	29,46	3,91	0,618	t
Obvod krku (cm)	43,79	2,42	42,50	1,51	0,165	MW
RDI	42,13	21,56	15,83	16,17	0,003 **	MW
ODI	35,08	26,88	11,83	13,66	0,005 **	MW
Průměr minim saturací (86,15	7,16	89,75	1,66	0,479	MW
Bazální saturace (%)	93,38	3,45	93,75	1,42	0,430	MW

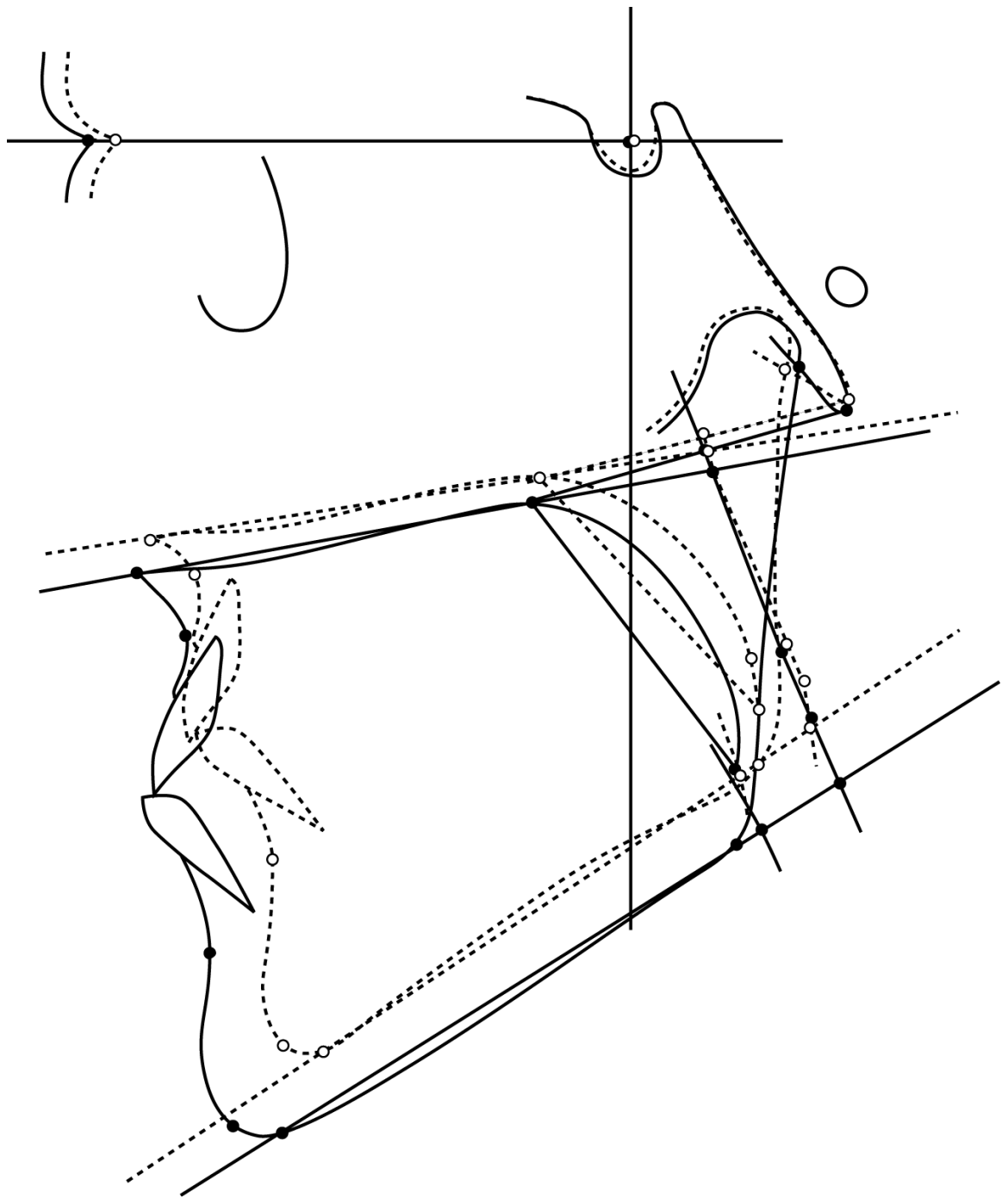
Signifikantní rozdíl ** p<0,01, t - t test, MW - Mann-Whitney test

Tabulka 15 znázorňuje výsledky cefalometrického měření u akromegalických pacientů s prokázaným SAS a u pacientů s SAS bez akromegalie. Při srovnání pacientů s SAS bez akromegalie a pacientů s akromegalií a SAS se skupina akromegaliků liší následujícím způsobem: prodloužení prakticky všech lineárních rozměrů, zvětšení úhlu hodnotícího prognacii mandibuly, zvětšení rozdílu mezi maxilární a mandibulární protruzí, zmenšení artikulárního úhlu, prodloužení měkkého patra, zvětšení faryngeálního vzdušného prostoru (PAS) v rovině patra a v úrovni vrcholu uvuly. Tyto výsledky jsou graficky znázorněny na obr.9.

Tab.15. Cefalometrické charakteristiky pacientů s akromegalií a syndromem spánkové apnoe (AKRO s SAS) a pacientů se syndromem spánkové apnoe (SAS).

MUŽI	AKRO s SAS N=20		SAS N=96		Signifikance	
	Průměr	SD	Průměr	SD	p	
S-N-A	78,85	4,70	79,73	4,08	0,519	MW
S-N-B	81,40	6,21	78,10	4,04	0,049 *	MW
A-N-B	-2,73	5,54	1,59	3,11	0,003 **	MW
ML/NL	21,58	8,37	25,43	6,22	0,284	MW
S-AR-GO	138,92	5,60	143,69	6,50	0,020 *	t
AR-GO-ME	128,83	5,06	127,35	5,90	0,418	t
S-GO	94,86	7,37	85,26	5,89	0,001 **	t
N-GN	134,06	10,99	123,44	7,84	<0,001 ***	t
PNS-A	48,93	2,96	46,64	6,15	0,060	MW
GO-GN	77,20	5,11	72,97	4,37	0,003 **	t
ANS-ME	78,33	7,80	71,64	6,63	<0,001 ***	t
GO-PNS	53,58	4,97	48,47	4,69	<0,001 ***	t
BA-A	93,28	3,94	90,14	5,50	0,023 *	t
BA-B	111,38	8,33	98,41	12,27	<0,001 ***	MW
S-N	72,39	4,32	69,52	3,41	0,001 **	t
BA-N	107,75	7,44	103,43	4,89	0,029 *	MW
ANS-PNS-UT	118,05	11,96	123,87	7,26	0,028 *	MW
PAS (ML)	11,95	4,58	10,84	3,87	0,508	MW
PAS (NL)	24,93	3,30	22,71	6,34	0,004 **	MW
PAS (UL)	10,34	3,42	8,46	3,11	0,014 *	MW
PNS-UT	46,69	6,36	42,91	5,26	0,006 **	t
Min PAS	6,51	3,33	5,36	2,91	0,117	MW

Signifikantní rozdíl * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, t - t test, MW - Mann-Whitney test



Obr.9. Cefalogram pacientů s akromegalií (plná čára) a nemocných s SAS bez akromegalie (přerušovaná čára).

Neukázaly se signifikantní kraniofaciální skeletální rozdíly mezi skupinou pacientů s akromegalií a SAS a bez SAS (tab.16.). Při srovnání pacientů s akromegalií s a bez prokázaného SAS jsme objevili statisticky signifikantní zúžení minimálního faryngeálního vzdušného prostoru a faryngeálního prostoru v rovině vrcholu uvuly u pacientů se spánkovou apnoí.

Tab.16. Cefalometrické charakteristiky pacientů s akromegalií a syndromem spánkové apnoe (AKRO s SAS) a bez syndromu spánkové apnoe (AKRO bez SAS).

MUŽI	AKRO s SAS N=20		AKRO bez SAS N=6		Signifikance	
	Průměr	SD	Průměr	SD	p	
SNA	78,85	4,70	80,83	5,91	0,401	t
SNB	81,40	6,21	81,60	7,09	0,953	t
ANB	-2,73	5,54	-1,60	3,36	0,674	t
ML/NL	21,58	8,37	20,50	0,71	0,863	t
S-AR-GO	138,92	5,60	135,50	14,85	0,927	MW
AR-GO-ME	128,83	5,06	127,00	4,24	0,640	t
S-GO	94,86	7,37	91,78	12,65	0,621	t
N-GN	134,06	10,99	134,34	11,74	0,962	t
PNS-A	48,93	2,96	52,20	3,54	0,032 *	t
GO-GN	77,20	5,11	76,70	12,74	1,000	MW
ANS-ME	78,33	7,80	79,73	9,67	0,747	t
GO-PNS	53,58	4,97	52,77	2,84	0,830	t
BA-A	93,28	3,94	95,38	5,36	0,339	t
BA-B	111,38	8,33	113,50	16,04	0,718	t
S-N	72,39	4,32	74,61	1,38	0,033 *	MW
BA-N	107,75	7,44	107,43	2,57	0,434	MW
ANS-PNS-UT	118,05	11,96	112,83	8,75	0,334	t
PAS (ML)	11,95	4,58	14,61	10,58	0,527	t
PAS (NL)	24,93	3,30	25,20	4,12	0,868	t
PAS (UL)	10,34	3,42	17,81	8,02	0,003 **	t
PNS-UT	46,69	6,36	40,87	6,68	0,063	t
Min PAS	6,51	3,33	13,99	5,97	<0,001 ***	t

Signifikantní rozdíl * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, t - t test, MW - Mann-Whitney test

Tabulka 17 znázorňuje srovnání cefalometrických parameterů u pacientů s hormonálně aktivní akromegalií a pacientů bez aktivní akromegalie. Skupiny pacientů se prakticky nelišily v cefalometrických parametrech hodnotících skelet. Minimální farangeální prostor byl u pacientů s hormonálně aktivní akromegalií užší než u pacientů bez aktivity onemocnění.

Tab.17. Cefalometrické charakteristiky pacientů s hormonálně aktivní (AKTIVNÍ) a inaktivní (INAKTIVNÍ) akromegalií.

MUŽI	AKTIVNÍ		INAKTIVNÍ		Signifikance	
	Průměr	SD	Průměr	SD	p	
S-N-A	79,07	4,51	79,58	5,62	0,798	t
S-N-B	80,00	4,30	82,64	7,47	0,361	t
A-N-B	-1,11	4,48	-3,55	5,37	0,292	t
ML/NL	26,00	4,86	16,86	7,52	0,019 *	t
S-AR-GO	139,57	4,61	137,29	8,56	0,545	t
AR-GO-ME	131,14	4,53	126,00	3,87	0,041 *	t
S-GO	89,54	5,14	99,30	6,86	0,011 *	t
N-GN	133,30	10,80	134,80	11,40	0,779	t
PNS-A	49,11	3,19	50,35	3,52	0,341	MW
GO-GN	74,65	5,38	79,61	5,62	0,118	t
ANS-ME	79,72	7,44	77,83	8,79	0,614	t
GO-PNS	51,20	4,57	55,74	3,74	0,065	t
BA-A	93,90	3,45	93,52	5,30	0,836	t
BA-B	108,45	9,88	115,25	9,35	0,153	t
S-N	72,58	5,04	73,28	2,21	0,661	t
BA-N	108,66	8,16	106,41	3,96	0,877	MW
ANS-PNS-UT	119,50	13,21	113,75	8,24	0,061	MW
PAS (ML)	10,30	4,87	14,35	5,09	0,155	t
PAS (NL)	25,25	3,35	24,69	3,62	0,686	t
PAS (UL)	10,12	4,07	14,32	6,55	0,058	t
PNS-UT	47,37	6,66	42,99	6,37	0,101	t
Min PAS	5,92	3,47	10,93	5,47	0,015 *	MW

Signifikantní rozdíl * $p < 0,05$, t - t test, MW - Mann-Whitney test

2.5.4 Diskuse

- studie: Kraniofaciální abnormality a jejich význam pro vznik SAS u pacientů s akromegalií

Naše studie potvrdila častý výskyt syndromu spánkové apnoe u pacientů s akromegalií. SAS jsme prokázali u 77% akromegaliků, přičemž prevalence SAS v běžné populaci mužů je mezi 1,7-4,7% (Bixler et al., 1998).

Mezi pacienty s akromegalií a současně s SAS a pacienty s SAS nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v BMI a obvodu krku. Rozdíl průměrného věku pacientů obou skupin - 5,1 roku nesnižuje přesvědčivost srovnání obou skupin. Autoři zdůrazňují, že nebyly nalezeny rozdíly v hlavních parametrech hodnotících intenzitu SAS (ODI, RDI, průměr poklesů saturací). Zjištěný rozdíl v průměrné bazální saturaci (93,6% a 94,8%) mezi muži s akromegalií a s SAS a pacienty se SAS bez akromegalie nepovažujeme za důležitý pro určení intenzity syndromu spánkové apnoe.

Kunzler a Farmand, 1991 prováděli vyšetření několika cefalometrických parametrů u skupiny 31 pacientů s akromegalií bez rozlišení pohlaví a u 21 zdravých mužů a žen. U pacientů s akromegalií prokázali zvětšení úhlu vypovídajícího o protruzi mandibuly, zvětšení délky mandibuly a zmenšení úhlu sagitálních mezičelistních vztahů oproti kontrolní skupině. Jimi vyšetřované skupiny se nelišily v pozici maxilly. Podobný rozdíl jsme našli i my při porovnávání skupiny mužů s akromegalií a s prokázaným SAS a skupiny s SAS bez akromegalie. Tyto změny jsou tedy typické pro akromegalii jako takovou, ale asi neovlivňují rozvoj SAS, pokud předpokládáme podobnou patofyziologii SAS u akromegaliků a nonakromegalických pacientů.

Hochban et al., 1999 hodnotil skeletální a faryngeální parametry u skupiny 3 žen a 9 mužů s akromegalií a SAS a u skupiny 2 žen a 5 mužů s akromegalií bez SAS. Zúžení faryngeálního vzdušného prostoru v rovině vrcholu uvuly a žádné rozdíly v sagitální pozici maxilly a mandibuly u pacientů s akromegalií a SAS ve srovnání s pacienty s akromegalií bez SAS jsou ve shodě s našimi nálezy. Na rozdíl od Hochbana, naše studie neprokazuje dolichofaciální vzhled u akromegaliků s SAS a zúžení faryngeálního vzdušného prostoru v rovině mandibulární u této skupiny pacientů.

Cefalometrické nálezy u pacientů s SAS byly srovnávány se zdravou populací (Bacon et al., 1990; Hochban a Brandenburg, 1994; Riley et al., 1983; Zucconi et al., 1993) a také v naší práci popsané na začátku této disertace (Dostálová et al., 2000). Z těchto studií je zřejmé, že existují skeletální anatomické abnormality, které disponují ke vzniku SAS: retropozice maxilly a mandibuly, dorsokaudální rotace mandibuly, zvětšení přední a

zadní obličejové výšky a dolní obličejové výšky, zvětšení artikulárního úhlu a dolního goniového úhlu, zkrácení délky přední base lební, zúžení kostěného prostoru pro farynx. Skeletální změny u pacientů s akromegalií a s prokázaným SAS měly jiný charakter než skeletální změny u SAS pacientů bez akromegalie, což je ve shodě s prací Peltariho et al., 1995. Tato práce byla ovšem provedena na malém počtu pacientů s akromegalií bez rozlišení pohlaví a k hodnocení poruchy ventilace ve spánku byla použita pouze skrínigová metoda (elektrostatická matrace). Mandibula byla zvětšená a vykazovala prognacii, artikulární úhel byl zmenšen, byla zvětšena hloubka horní části obličeje a délka přední části baze. Shoda v nálezech u akromegaliků a SAS pacientů je v prodloužení obličejových výšek u obou skupin pacientů, přičemž u pacientů s akromegalií jsou tyto změny ještě výraznější. Toto vyplývá ze skutečnosti, že u akromegaliků jsou zvětšeny prakticky všechny délkové rozměry. Zjednodušeně lze charakterizovat typickou konfiguraci skeletu u SAS pacientů jako prodloužení obličejových výšek a zkrácení hloubky obličeje. U pacientů s akromegalií je hloubka obličeje naopak zvětšena.

Z literárních pramenů (Bacon et al., 1990; Hochban a Brandenburg, 1994) a z našich výše popsaných nálezů je známé, že uvula je větší a faryngeální vzdušný prostor je zúžen u pacientů s SAS ve srovnání se zdravou populací. U našich pacientů s akromegalií a současně s SAS byla uvula ještě větší než u SAS pacientů. U pacientů s akromegalií a s SAS je uvula pravděpodobně vlivem zvýšené hmotnosti nebo ochablosti uložena více vertikálně. To způsobuje větší šíři PAS(UL) u těchto pacientů. U pacientů s akromegalií a s prokázaným SAS oproti SAS pacientům bez akromegalie byl faryngeální vzdušný prostor širší nejen v rovině vrcholu uvuly, ale také v rovině nazální.

Skupiny pacientů s akromegalií a SAS a s akromegalií bez SAS se nelišily v BMI a ve velikosti obvodu krku. Z toho se zdá, že BMI - orientační ukazatel obezity a obvod krku - orientační ukazatel konfigurace krku a uložení tuku v této oblasti, nemají vliv na rozvoj SAS u nemocných s akromegalií na rozdíl od neakromegalické populace. Rozdíl byl zjištěn v průměrném věku. Z práce (Stradling a Crosby, 1991) vyplývá, že v těchto věkových kategoriích je nárůst intensity SAS velice mírný a autoři rozhodně nepovažují věk za důvod, proč pacienti ze skupiny akromegaliků s prokázaným SAS mají toto onemocnění. Nebylo ani zjištěno, že by se pacienti s akromegalií a SAS a bez SAS lišili průměrnou délkou trvání aktivity choroby.

Nebyly prokázány významné rozdíly kraniofaciálního skeletu mezi akromegaliky s SAS a bez SAS (což je ve shodě s nálezem v nejnovější studii Blanco et al., 2004), a tudíž zřejmě neplatí, že abnormální kraniofaciální vztahy jsou významnou dispozicí pro SAS u

pacientů s akromegalií. Některé změny skeletu u pacientů s akromegalií a s SAS, které prokázal Hochban et al., 1999 (např. dorsokaudální rotaci mandibuly), jsme u našeho většího souboru sestávajícího se pouze z mužů s akromegalií nezjistili. Přítomnost zúžení faryngeálního vzdušného prostoru a zvětšení uvuly u pacientů s akromegalií a prokázaným SAS oproti pacientům bez SAS ukazuje, že zúžení horních dýchacích cest, způsobené změnami měkkých tkání faryngu, má význam při vzniku SAS u akromegalie. Syndrom spánkové apnoe byl častější u pacientů s hormonálně aktivní akromegalií. Skupiny pacientů s aktivní a neaktivní akromegalií se nelišily věkem, BMI a obvodem krku. Hodnoty parametrů, které vypovídají o přítomnosti a stupni SAS (ODI a RDI) byly signifikantně vyšší u pacientů s aktivní akromegalií než u pacientů bez aktivní akromegalie. Na základě těchto výsledků se domníváme, že aktivita akromegalie ovlivňuje rozvoj SAS u pacientů s akromegalií. Toto potvrzuje práce (Ip et al., 2001), kdy u octreotidem léčených pacientů s akromegalií došlo ke snížení GH a zároveň k redukcí AHI při nočním vyšetření ventilace. Vzhledem k malým rozdílům v cefalometrických parametrech hodnotících skelet mezi skupinou pacientů s aktivní akromegalií a skupinou pacientů bez aktivity onemocnění se aktuální aktivita adenomu neukazuje být důležitá pro skeletální změny.

Nález zúžení faryngeálního prostoru a zvětšení uvuly u pacientů s aktivní formou akromegalie ve srovnání s pacienty bez aktivity onemocnění ukazuje vliv aktivity adenomu na vyvolání změn měkkých tkání horních dýchacích cest, které jednak přímo zužují průsvit a pak se mohou účastnit i vlnovitého zúžení hltanu (Remmers et al., 1978).

2.5.5 Závěr

- studie: Kraniofaciální abnormality a jejich význam pro vznik SAS u pacientů s akromegalií

Zvýšený výskyt SAS u pacientů s akromegalií není způsoben kostními změnami. Změny měkkých tkání mohou přispívat k rozvoji SAS. Aktivita adenomu je důležitým etiologickým faktorem SAS u akromegalie.

Výsledky této práce (Dostálová et al., 2001) byly publikovány v *European Journal of Endocrinology* (viz publikace in extenso kapitola 7.4). Kromě naší práce, provedené u největšího souboru nemocných s akromegalií, jsou známy jen 4 další studie hodnotící cefalometrické nálezy u nemocných s akromegalií se zaměřením na patofyziologii SAS (Pelttari et al., 1995, Hochban et al., 1999, Ip et al., 2001, Blanco et al., 2004).

3 Závěr disertační práce

Předkládaná disertační práce vychází ze série cefalometrických studií kontrolní skupiny české populace, pacientů s SAS a pacientů s akromegalií s nebo bez SAS. Výsledky vedou k následujícím závěrům:

Při porovnání cefalometrických nálezů pacientů s obstrukčním syndromem spánkové apnoe s nálezy u zdravé populace jsme prokázali, že orofaciální skelet i měkké tkáně nemocných se syndromem spánkové apnoe se liší od kontrolní skupiny žen i mužů. Zjištěné změny skeletu (zvětšení dolního goniového úhlu, zvětšení předních obličejových výšek, zkrácení horní části obličeje) a delší velum u nemocných disponují ke zúžení horních dýchacích cest v úrovni oropharyngu, a tím se podílejí na vzniku SAS.

Rozdíl ve stupni hypertrofie měkkého patra (resp. velikosti uvuly), dorsokaudální rotaci mandibuly a zvětšení dolní části goniového úhlu se dá vysledovat při cefalometrické analýze mezi skupinou mužů s lehkým a těžkým obstrukčním syndromem spánkové apnoe. Proto lze shrnout, že tíže onemocnění SAS závisí do značné míry na stupni změn orofaciálního skeletu a měkkých tkání. Zjištěný vysoce signifikantní rozdíl v BMI a v obvodu krku mezi skupinami nemocných s lehkým a těžkým SAS potvrzuje, že důležitým dispozičním faktorem pro SAS je obezita a zejména depozita tuku v parafaryngeálním prostoru.

Pacienti s akromegalií (ženy i muži) vykazují oproti kontrolním skupinám zvětšení skeletu a hypertrofii měkkých tkání. Skeletální změny se nacházejí na viscerokraniu i na neurokranium. Nejvíce je postižena mandibula, u které je zvětšen ramus mandibulae výrazněji než corpus mandibulae a zároveň se mění její tvar. Naopak pozice a velikost maxilly není změněna. Intenzita skeletálních změn není přímo závislá na aktuální hormonální aktivitě adenomu.

Naše studie potvrdila častý výskyt syndromu spánkové apnoe u pacientů s akromegalií. SAS jsme prokázali u 77% nemocných s akromegalií. Prokázané skeletální kraciofaciální abnormality u nemocných s akromegalií nezpůsobují zvýšení frekvence spánkového apnoického syndromu u těchto nemocných. Přítomnost zúžení faryngeálního vzdušného prostoru a zvětšení uvuly u pacientů s akromegalií a prokázaným SAS oproti pacientům bez SAS ukazuje, že zúžení horních dýchacích cest, které je způsobeno změnami měkkých tkání faryngu, má význam při vzniku SAS u pacientů s akromegalií. Na rozvoji SAS u nemocných s akromegalií se naopak pravděpodobně nepodílí obezita a uložení tuku v oblasti krku, protože se skupiny pacientů s akromegalií a SAS a s akromegalií bez

SAS nelišily v BMI a obvodu krku. Aktivita adenomu se ukazuje být důležitým etiologickým faktorem SAS u akromegalie, vzhledem k našemu nálezu signifikantně vyšších hodnot parametrů vypovídajících o přítomnosti a stupni SAS u pacientů s aktivní akromegalií oproti pacientům s neaktivní akromegalií. Nález zúžení faryngeálního prostoru a zvětšení uvuly u pacientů s aktivní formou akromegalie ve srovnání s pacienty bez aktivity onemocnění ukazuje vliv aktivity adenomu na vyvolání změn měkkých tkání horních dýchacích cest. Naopak aktuální aktivita adenomu se neukazuje být důležitá pro skeletální změny.

4 Citovaná literatura

Achilleos S, Krogstad O, Lyberg T. Surgical mandibular advancement and changes in uvuloglossopharyngeal morphology and head posture: a short- and long-term cephalometric study in males. *Eur J Orthod* 2000;22:367-381.

Akerstedt T, Palmblad J, de la Torre B, Marana R, Gillberg M. Adrenocortical and gonadal steroids during sleep deprivation. *Sleep* 1980;3:23-30.

American Academy of Sleep Medicine: Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-689.

American Thoracic Society: Official statement. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1738-1745.

Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Martinez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross over study. *Eur Heart J* 2006;27:1106-1113.

Aries MA, Sanchez AM. Obstructive sleep apnea and its relationship to cardiac arrhythmias. *J Cardiovascular Electrophysiol* 2007;18:1006-1014.

Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, Farabola M, Loli P, Beck-Peccoz P, Arosio M. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3105-112.

Ayuk J, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J* 2006;82:24-30.

Bacon WH, Turlot JC, Krieger J, Stierle JL: Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apnea syndrome. *Angle Orthod* 1990;60:115-122.

Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 2000;55:934-939.

Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Berry CC, Dimsdale JE. Neuropsychological effects of one-week continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea: a placebo-controlled study. *Psychosom Med* 2001;63:579-584.

Barkan AL. Radiotherapy in acromegaly: the argument against. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:132-135.

Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke-diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006;37:967-972.

Basta M, Vgontzas AN. Metabolic abnormalities in obesity and sleep apnea are in a continuum. *Sleep Med* 2007;8: 5-6.

Bean J, Kramer JR, Khouw FE: A simplified method of taking radiographs for cephalometric analysis. *Oral Surg* 1970;28:675-678.

Bearpark H, Elliot L, Cullen S, Grunstein R, Schneider H, Althaus W, Sullivan C. Home monitoring demonstrates high prevalence of sleep disordered breathing in men in the Busselton population. *Sleep Res* 1991;20A:411.

Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:86–91.

Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep* 2003;26:298-307.

Bernsmann JF. das Fernrontgenseitenbild bei Akromegalie. *Fortschr kieferorthop* 1980;41:513-523.

Bettega G, Pépin JL, Veale D, Deschaux C, Raphaël B, Lévy P. Obstructive sleep apnea syndrome. fifty-one consecutive patients treated by maxillofacial surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:641-649.

Biller BM, Daniels GH. Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Fauci and Longo: *Harrison's principles of internal medicine* 14th ed. The McGraw-Hill Companies, USA, 1998,1972-2002.

Bishara SE, Krause ChJ, Olin WH, Weston D, van Ness J, Felling CH. Facial and dental relationships of individuals with unoperated clefts of the lip and/or palate. *Cleft Palate J* 1976;13:238-252.

Bishara SE, Sierk DL, Huang KS. A longitudinal cephalometric study on unilateral cleft lip and palate subjects. *Cleft Palate J* 1979;16:59-71.

Bishara SE, Peterson LC, Bishara EC. Changes in facial dimensions and relationship between the ages of 5 and 25 years. *Am J Orthod* 1984;85:238-252.

Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men, I: prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effect of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608–613.

Bjork A. Cranial base development. *Am J Orthod* 1955;41:198-225.

Blanco Perez JJ, Blanco-Ramos MA, Zamarron SC, Souto FA, Mato MA, Lamela LJ. Acromegaly and sleep apnea, *Arch Bronconeumol* 2004;40:355-359.

Blažejová K, Šonka K, Škodová Z, Nevšimalová S. Prevalence obezity, hypertenze a kouření u pacientů se syndromem spánkové apnoe - srovnání s českou populací. *Čas Lék čes* 2000;139:339-342.

Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001;4:239–249.

Bourdelot A, Coste J, Hazebroucq V, Gaillard S, Cazabat L, Bertagna X, Bertherat J. Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004;150:763-771.

Broadbent BH Sr, Broadbent BH Jr, Golden W. Bolton standards of dentofacial developmental growth. Mosby, St. Louis, 1975.

Burstone CJ, James RB, Legan H, Murphy GA, Norton LA. Cephalometrics for orthognathic surgery. *Oral Surg* 1978;36:269-277.

Caballero P, Alvarez-Sala R, García-Río F, Prados C, Hernán MA, Villamor J, Alvarez-Sala JL. CT in the evaluation of the upper airway in healthy subjects and in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1998;113:111-116.

- Cadieux RJ, Kales A, Santen RJ, Bixler EO and Gordon R. Endoscopic findings in sleep apnoea associated with acromegaly. *J Clin Endocrin Metab* 1982;55:18-22.
- Cakirer B, Hans MG, Graham G, Aylor J, Tishler PV, Redline S. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:947-950.
- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-2411.
- Casko JS, Shepherd WB: Dental and skeletal variation within the range of normal. *Angle Orthod* 1984;54:5-17.
- Chang ET, Shiao GM. Craniofacial abnormalities in Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2007, Epub ahead of print. PMID: 17658296.
- Chapell WF, Booth JA: A case of acromegaly with laryngeal symptoms and pharyngeal symptoms. *J Laryng Otol* 1896;10:142-150.
- Ciscar MA, Juan G, Martínez V, Ramón M, Lloret T, Mínguez J, Armengot M, Marín J, Basterra J. Magnetic resonance imaging of the pharynx in OSA patients and healthy subjects. *Eur Respir J* 2001;17:79-86.
- Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003;24:272–277.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102–152.
- Coltman R, Taylor DR, Whyte K, Harkness M. Craniofacial form and obstructive sleep apnea in Polynesian and Caucasian men. *Sleep* 2000; 23:943-950.
- Crystadale WS, Cole P, Emery P. Cephalometric radiographs, nasal airway resistance, and the effect of adenoidectomy. *J Otolaryngol* 1985;14:92-94.
- Dahl E. Craniofacial morphology in congenital clefts of lip and palate. *Acta Odont Scand* 1970;28:S 57.
- Dahlqvist J, Dahlqvist A, Marklund M, Berqqren D, Stehlund H, Franklin KA. Physical findings in upper airways related to obstructive sleep apnoea in men and women. *Acta Otolaryngol* 2007;127:623-630.
- Davidson TM, Sedgh J, Tran D, Stepnowsky C Jr. The anatomic basis for the acquisition of speech and obstructive sleep apnea: Evidence from cephalometric analysis supports the great leap forward hypothesis. *Sleep Med* 2005;6:497-505.
- Davies RJO, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy and the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1990;3:509-514.
- Deedwania PC. Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease? *Circulation* 2004;109:2-4.
- Dempsey JA, Smith CA, Wilson CR, Eastwood PR, Khoo MCK. Sleep induced respiratory instabilities. In: Pack AI, ed. *Sleep apnea. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. New York: Marcel Dekker, Inc, 2002,57-98.
- Dexter DD, Dovre EJ. Obstructive sleep apnea due to endogenous testosterone production in a woman. *Mayo Clin Proc* 1998;73:246-248.

- Do KL, Ferreyra H, Healy JF, Davidson TM. Does tongue size differ between patients with and without sleep-disordered breathing? *Laryngoscope* 2000;110:1552-1555.
- Doskočil M. The growth of the cranial base in Maccaca monkeys as compared to humans. *Čs Morfol* 1962;10:268-281.
- Dostálová S, Šmahel Z, Šonka K. Craniofacial abnormalities in sleep apnoea syndrome. *Acta chirurgiae plasticae* 1998;40:21-25.
- Dostálová S, Šmahel Z, Šonka K. Srovnání cefalometrických parametrů nemocných se spánkovým apnoickým syndromem s normou. *Čas Lék čes* 2000;139:272-273.
- Dostálová S, Šonka K, Šmahel Z, Weiss V, Marek J, Hořínek D. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2001;144:491-497.
- Dostálová S, Šonka K, Šmahel Z, Weiss V, Marek J. Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly. *J CranioMaxillofac Surg* 2003;31:80-87.
- Duncan E, Wass JA. Investigation protocol: acromegaly and its investigation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:285-93.
- Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:685-689.
- El-Batouti A, Ogaard B, Bishara SE. Longitudinal cephalometric standards for Norwegians between the ages of 6 to 18 years. *Eur J Orthod* 1994;16:501-509.
- Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi S, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnoea and lung disease in acromegaly. *Pituitary* 2001;4:259-262.
- Follenius M, Krieger J, Krauth MO, Sforza F, Brandenberger G. Obstructive sleep apnea treatment - Peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone. *Sleep* 1991;14:211-217.
- Foltán R, Rybínová K. The impact of mandibular advancement on the upper airways patterns - cefalometric study. *Prague Med Rep* 2007;108:147-154.
- Freda PU, Wardlaw SL: Editorial: Primary medical therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3031-3033.
- Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Svanborg E. Histological indications of a progressive snorers disease in upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:586-593.
- Fujita S. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89:923-934.
- Galabert J, Oliver J, Bourdoncle A, Gregoire G. Cephalometric analysis of 17 patients with acromegaly. Conclusions. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 1977;20:61-71.
- Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-367.
- George CF, Smiley A. Sleep apnea & automobile crashes. *Sleep* 1999;22:790-795.

Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert A, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1300-1303.

Goncalves MA, Paiva T, Ramos E, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest*. 2004;125:2091-2096.

Grunstein RR, Ho KY and Sullivan CE. Sleep apnoea in acromegaly. *Ann Int Med* 1991;115:527-562.

Grunstein RR. Neuroendocrine changes in sleep apnea. In: Pack AI. ed. *Sleep apnea. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. New York: Marcel Dekker, Inc 2002,411-442.

Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 27;1976:465-484.

Guilleminault C, Miles L. Differential diagnosis of obstructive apnea syndrome: The abnormal esophageal reflux and laryngospasm during sleep. *Sleep Res* 1980;16:410.

Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1545-1551.

Guilleminault C and Bassiri A. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and upper airway resistance syndrome, In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds). *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: 2005, Elsevier Saunders, 1043-1052.

Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Young T, Pickering TG. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111:614-621.

Hajduk IA, Strollo PJ Jr, Jasani RR, Atwood CW Jr, Houck PR, Sanders MH. Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome--a retrospective study. *Sleep* 2003;26:61-64.

Hart TB, Radow SK, Blackard WG, Tucker HSG and Cooper KR. Sleep apnoea in active acromegaly. *Arch Intern Med* 1985;145:865-866.

Hayashi I, Sakud M, Takimoto K, Miyazaki T. Craniofacial growth in complete unilateral cleft lip and palate: A roentgeno-cephalometric study. *Cleft Palate J* 1976;13:215-237.

Henke KG, Sullivan CE. Activation of upper airway muscles by high frequency oscillatory pressures. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A405.

Hermann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004;151:309-315.

Hochban W, Brandenburg U. Morphology of the viscerocranium in obstructive sleep apnoea syndrome - cephalometric evaluation of 400 patients. *J CranioMaxillofac Surg* 1994;22:205-213.

Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, Brandenburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur Respir J* 1999;14:196-202.

Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:118-122.

Holmberg H, Linder-Aronson S. Cephalometric radiographs as a means of evaluating capacity of nasal and nasopharyngeal airway. *Am J Orthodont Dentofacial Orthop* 1979;76:479-490.

Horner RL. Arousal mechanisms and autonomic consequences. In: Pack AI, ed. *Sleep apnea. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. New York: Marcel Dekker, Inc, 2002,179-216.

Horstmann S, Hess CW, Bassetti C, Gugger M, Mathis J. Sleepiness-Related Accidents in Sleep Apnea Patients. *Sleep* 2000;23:383-389.

Hou HM, Hagg U, Sam K, Rabie AB, Wong RW, Lam B, Ip MS. Dentofacial characteristics of Chinese obstructive sleep apnea patients in relation to obesity and severity. *Angle Orthod*. 2006;76:962-969.

Hui S, Wing YK, Kew J, Chan YL, Abdullah V, Fok TF. Obstructive apnoea syndrome in a family with Crouzons syndrome. *Sleep* 1998;21:298-303.

ICSD - International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy M. ed. Rochester: American Sleep Disorders Association 1990;1-396.

ICSD2 - International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Wetchester, Illinois:American Academy of Sleep Medicine 2005;1-297.

Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol* 2001;55:477-483.

Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:562-563.

Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol* 1997;82:1319-1326.

Javaheri S. Heart failure and sleep apnea: Emphasis on practical therapeutic options. *Clin Chest Med* 2003;24:207-222.

Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. *Int J Cardiol* 2006;106:21-28.

Johal A, Patel SI, Battagel JM. The relationship between craniofacial anatomy and obstructive sleep apnoea: a case-controlled study. *J Sleep Res* 2007;16:319-326.

Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Misoul CA, Locke TW. Severe obstructive sleep apnea--I: Onset, clinical course, and characteristics. *J Chronic Dis* 1985;38:419-425.

Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:2589-2594.

Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-1241.

Kerr WJS. A longitudinal cephalometric study of dentofacial growth from 5 to 15 years. *Br J Orthod* 1979;6:115-121.

Komenda S, Bláha P. Somatometry of the Czechoslovak Spartakiade 1985. *Acta Univ Palacki Olomouc Fac Med* 1988;119:13-24.

Korkhaus G. Veränderungen im Gebiss und Gesichtsschädel bei Akromegalie. *Dtsch Zahn-,Mund-,Kieferheilk* 1955;22:93-128.

Krieger J, Follenius M, Sforza E, Brandenberger G, Peter JD. Effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginin vasopresin release during sleep in obstructive sleep apnea. *Clin Sci* 1991;80:443-449.

Krieger J. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome and upper airway resistance syndrome. In: Billiard M (Ed.): *Sleep. Physiology, investigation and medicine*. New York: Kluver Academic/Plenum Publisher, 2003,357-389.

Krystal AD, Edinger J, Wohlgemuth W, Marsh GR. Sleep in peri-menopausal and post-menopausal women. *Sleep Med Rev* 1998;2:243-253.

Kubin L, Davies RO. Mechanisms of airway hypotonia. Sleep-induced respiratory instabilities. In: Pack AI, ed. *Sleep apnea. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. New York: Marcel Dekker, Inc, 2002;99-154.

Kunzler A, Farmand M: Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J CranioMaxillofac Surg* 1991;19:332-340.

Kuo PC, West RA., Bloomquist DS, McNeil RW. The effect of mandibular osteotomy in three patients with hypersomnia sleep apnea. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1979;48:385-392.

Kurtz D, Krieger J. Analysis of apnea in sleep apnea. In: Guilleminault C, Dement WC, eds. *Sleep apnea syndromes*. New York: A Liss, 1978,145-149.

Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoën-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:1133-1138.

Lacasse Y, Godbout C, Series F. Health-related quality of life in obstructive sleep apnoea. *Eur Resp J* 2002;19:499-503.

Lavie P, Herer P, Peldes R. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995;18:149-157.

Lee JJ, Ramirez SG, Will MJ. Gender and racial variations in cephalometric analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:326-329.

Lee MM, Strauss ME, Adams N, Redline S. Executive Functions in Persons with Sleep Apnea. *Sleep Breath* 1999;3:13-16.

Lewis AB, Roche AF. The saddle angle: Constancy or change? *Angle Orthod* 1977;47:46-54.

Lewis AB, Roche AF: Late growth changes in the craniofacial skeleton. *Angle Orthod* 1988;58:127-135.

Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 2000;110:1689-1693.

Linder-Aronson S. Adenoids - their effect on mode of breathing and nasal airflow and their relationship to characteristics of the facial skeleton and the dentition. *Acta Otolaryngol Suppl* 1970;265:1-132.

Linder-Aronson S, Leighton BC. A longitudinal study of the development of the posterior nasopharyngeal wall between three to sixteen years of age. *Eur J Orthod* 1983;5:47-58.

Lisniewska-Machorowska B, Dzwirska-Korczała K, Zych F, Ilewicz L, Ksedzek Bonk H, Hatlapa A. The morphology of the facial skull in patients with active acromegaly based on lateral-view teleroentgenograms. *Stomatologia* 1993;72:43-45.

Liu Y, Lowe AA, Zeng X, Fu M, Fleetham JA. Cephalometric comparisons between Chinese and Caucasian patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000;117:479-485.

Lowe AA, Fleetham JA, Adachi S, Ryan CF. Cephalometric and computed tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;107:589-595.

Lowe AA, Ozbek MM, Miyamoto K, Pae EK, Fleetham JA. Cephalometric and demographic characteristics of obstructive sleep apnea: An evaluation with partial least squares analysis. *Angl Orthod* 1997;67:143-153.

Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L, Lavie P. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3394-3398.

Macho GA: Cephalometric and craniometric age changes in adult humans. *Ann Hum Biol* 1986;13:49-61.

Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, Smith PL, Schwartz AR, Kline LR, Schwab RJ, Dinges DF. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep* 1995;18:158-166.

Malhotra A, Pillar G, Fogel R, Beauregard J, Edwards J, White DP. Upper-airway collapsibility: measurements and sleep effects. *Chest* 2001;120:156-161.

Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361-366.

Marie P. Sur deux cas d'acromegalie: hypertrophie singuliere, non congenitale, des extremités superieures, inferieures et céphalique. *Rev Med* 1886;6:297-333.

Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.

Marklund M, Stenlund H, Franklin KA. Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: tolerability and predictors of treatment success. *Chest*. 2004;125:1270-1278.

Markovic M, Trisovic D, Palmar I. The orofacial system in acromegaly cases. *Trans Europ Orthod Soc* 1975;:117-129.

Marrone O, Salvaggio A, Insalaco G, Bonsignore MR, Bonsignore G. Evaluation of the POLYMESAM system in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56:486-490.

Masa JF, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1407-1412.

Mathru M, Esch O, Lang J, Herbert ME, Chaljub G, Goodacre B, vanSonnenberg E. Magnetic resonance imaging of the upper airway. Effects of propofol anesthesia and nasal continuous positive airway pressure in humans. *Anesthesiology* 1996;84:273-279.

Matta MP, Caron P. Acromegalic cardiomyopathy: a review of the literature. *Pituitary* 2003;6:203-207.

McFadyen TA, Espie CA, McArdle A, Douglas NJ, Engleman HM. Controlled, prospective trial of psychosocial function before and after continuous positive airway pressure therapy. *Eur Resp J* 2001;18:996-1002.

Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-977.

Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A: Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2646-2652.

Mezon BJ, West P, MacLean JP, Kryger MH. Sleep apnoea in acromegaly. *Am J Med* 1980;69:615-618.

Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992;89:1571-1579.

Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1880-1887.

Moráň M, Kadaňka Z, Blatný M. Kvalita spánku u pacientů se syndromem spánkové apnoe a její ovlivnění léčbou trvalým přetlakem, vztah k hypertenzní chorobě. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2000;63:209-214.

Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:280-283.

Muñoz A, Mayoralas LR, Barbé F, Pericás J, Agustí AG. Long-term effects of CPAP on daytime functioning in patients with sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;15:676-681.

Naëgelé B, Launois SH, Mazza S, Feuerstein C, Pépin JL, Lévy P. Which memory processes are affected in patients with obstructive sleep apnea? An evaluation of 3 types of memory. *Sleep* 2006;29:533-544.

Obenberger J, Šonka K, Dohnalová J. Výpočetní tomografie horních dýchacích cest u apnoiků. *Čas Lék čes* 1996;135:145-149.

Ohayon MM, Li KK, Guilleminault C. Risk factors for sleep bruxism in the general population. *Chest* 2001;119:53-61.

Ortiz-Monasterio F, Rebeil AS, Vanderrama M, Cruz R. Cephalometric measurements on adult patients with non-operated cleft palates. *Plast Reconstr Surg* 1959;24:53-61.

Paiva T, Farinha A, Martins A, Batista A, Guilleminault C. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med* 1997;157:1701-1705.

Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:565-571.

Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R, Iivanainen M. Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: Relationship to the endocrinological factors. *Clin Endocrinol*, 1987;27:649-654.

Pelttari L, Polo O, Rauhala E, Vuoriluoto J, Aitasalo K, Hyypya MT, Kronholm E, Irjala K, Viikari J. Nocturnal breathing abnormalities in acromegaly after adenectomy. *Clin Endocrinol* 1995;43:175-182.

Pépin JL, Lévy P, Veale D, Ferretti G. Evaluation of the upper airway in sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992;15:S50-55.

Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000a;284:3015-3021.

Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000b;342:1378-1384.

Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-210.

Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, Bradbury S, Allen A, Baldock N et al. Sleep apnoea in acromegaly. *Br Med J* 1980;280:894-897.

Poole MN, Engel GA, Chaconas SJ. Nasopharyngeal cefalometrics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49:266-271.

Powell NB, Riley RW, Guilleminault Ch. Surgical management of sleep-disordered breathing. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds). *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: 2005, Elsevier Saunders,1081-1097.

Prinsell JR. Maxillomandibular advancement surgery in a site-specific treatment approach for obstructive sleep apnea in 50 consecutive patients. *Chest* 1999;116:1519-1529.

Punjabi NM, Beamer BA. Sleep apnea and metabolit dysfunction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds). *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: 2005, Elsevier Saunders,1034-1042.

Ranke MB, Feldt-Rasmussen U, Bang P, Baxter RC, Camacho-Hubner C, Clemmons DR, Juul A, Orskov H, Strasburger CJ: How should insulin-like growth factor I be measured ? A consensus statement. *Horm Res* 2001;55 Suppl:106-109.

Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997a;155:186-192.

Redline S, Strauss ME, Adams N, Winters M, Roebuck T, Spry K, Rosenberg C, Adams K. Neuropsychological function in mild sleep-disordered breathing. *Sleep* 1997b;20:160-167.

- Remmers JE, DeGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978;44:931-938.
- Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, Ewy GA, Howard BV, Punjabi NM. Diabetes and sleep disturbances: Findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003;26:702-709.
- Ricketts RM: The value of cephalometrics and computerized technology. *Angle Orthod* 1972;42:179-199.
- Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N: Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1983;6:303-311.
- Riley R, Guilleminault C, Powell N, Derman S. Mandibular osteotomy and hyoid bone advancement for obstructive sleep apnea: A case report. *Sleep* 1984;7:79-82.
- Riley R, Powell N, Guilleminault C. Cephalometric roentgenograms and computerized tomographic scans in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1986;9:514-515.
- Riolo ML, Moyers RE, McNamara JA, Hunter WS. An atlas of craniofacial growth: cephalometric standards from University School growth study. Center for Human Growth and Development. The University of Michigan, Ann Arbor 1974.
- Risser MR, Ware JC, Freeman FG. Driving simulation with EEG monitoring in normal and obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2000;23:393-398.
- Rivoal O, Brezin AP, Feldman-Billard S, Luton JP. Goldmann perimetry in acromegaly: a survey of 307 cases from 1951 through 1996. *Ophthalmology* 2000;107:991-997.
- Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Conway W, Roth T. Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders. *Chest* 1989;95:1202-1206.
- Rosenow F, Reuter S, Szelies B, Deuss U, Winkelmann W and Heiss WD. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol* 1996;45:563-569.
- Rosenow F, McCarthy V, Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. *J Sleep Res* 1998;7:3-11.
- Rouleau I, Décary A, Chicoine AJ, Montplaisir J. Procedural skill learning in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2002;25:401-411.
- Roxburg F, Collins A. Notes on case of acromegaly. *Br Med J* 1896:63-65.
- Ryan CF, Lowe AA, Li D, Fleetham JA. Three-dimensional upper airway computed tomography in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:428-432.
- Ryan CF, Love LL. Mechanical properties of the velopharynx in obese patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:806-812.
- Saaresranta T, Polo O. Sleep-disordered breathing and hormones. *Eur Respir J* 2003;22:161-172.
- Salvet A, Šonka K. Obstrukční spánková apnoe a riziko cévních onemocnění mozku. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2005;68:294-296.

Sandblom RE, Matsumoto AM, Schoene RB, Lee KA, Giblin EC, Bremner WJ, Pierson DJ. Obstructive sleep apnea syndrome induced by testosterone administration. *N Engl J Med* 1983;308:508-510.

Sanders MH, Kern N. Treatment of obstructive sleep apnea by using independently adjusted inspiratory and expiratory positive pressure via nasal mask. Physiologic and clinical implications. *Chest* 1990;98:317-324.

Sanders MH, Séries F. New developments in positive pressure therapy for sleep apnea. In: Pack AI, ed. *Sleep apnea. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. New York: Marcel Dekker, Inc, 2002,495-522.

Sanner BM, Konermann M, Sturm A, Muller HJ, Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997;10:2079-2083.

Schmuth GPF, Chow KW, Drescher D. Comparison of cephalometric mean values. *Eur J Orthod* 1988;10:68-71.

Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1385-1400.

Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1673-1689.

Schwab RJ, Gefter WB. Anatomical factors: Insights from imaging studies. In: Pack AI, ed. *Sleep apnea. Pathogenesis, diagnosis, and treatment*. New York: Marcel Dekker, Inc, 2002,1-30.

Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:522-530.

Schwab RJ. Pro: sleep apnea is an anatomic disorder. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:270-271.

Schwartz AR, Smith PL, Gold AR, WS RA, Permutt S. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol* 1988;64:535-542.

Shahar E, Whitney CW, Redline S. Sleep disordered breathing and cardiovascular diseases: cross-sectional results of Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.

Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Robbins JA. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1186-1192.

Shepard JW Jr, Stanson AW, Sheedy PF, Westbrook PR. Fast-CT evaluation of the upper airway during wakefulness in patients with obstructive sleep apnea. *Prog Clin Biol Res*. 1990;345:273-279.

Shneerson JM. *Handbook of sleep medicine*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000;1-237.

- Solow B. The pattern of craniofacial associations. *Acta Odontol Scand* 1966;24:S46.
- Sorensen H, Solow B, Greve E. Assessment of the nasopharyngeal airway. Rhinomanometric and radiographic study in children with adenoids. *Acta Otolaryngol* 1980;89:227-232.
- Stoohs R, Guilleminault C: MESAM4: an ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Chest* 1992;101:1221-1227.
- Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991;46:807-810.
- Stradling JR. Sleep studies for sleep-related breathing disorders. Consensus report. *J Sleep Res* 1992;1:265-273.
- Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Wu Z, Morrison KM: Normal values of insulin-like growth factor I and their clinical utility in adults. *Horm Res* 2001;55:S100-S105.
- Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996;19:104-115.
- Strohl KP, Hensley MJ, Hallet M, Saunders NA, Ingram RH. Activation of upper airway muscles before onset of inspiration in normal humans. *J Appl Physiol* 1980;49:638-642.
- Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nose. *Lancet* 1981;1:862-865.
- Szabóová E, Tomori Z, Donic V, Petrovicová J, Szabó P. Sleep apnoea inducing hypoxemia is associated with early signs of carotid atherosclerosis in males. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;155:121-127.
- Šmahel Z, Břejcha M. Differences in craniofacial morphology between complete and incomplete unilateral cleft lip and palate in adults. *Cleft Palate J* 1983;20:113-127.
- Šmahel Z, Škvařilová B. Roentgencephalometric study of cranial interrelations. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1988;8:303-318.
- Šmahel Z, Kasalova P, Škvařilová B. Morphometric nasopharyngeal characteristics in facial clefts. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991;11:24-32.
- Šmahel Z, Mullerová Ž. Nasopharyngeal characteristics in children with cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofac J* 1992;29:282-286.
- Šmahel Z, Mullerová Ž. Facial growth and development in unilateral cleft lip and palate from the time of palatoplasty to the onset of puberty: A longitudinal study. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1995;15:72-80.
- Šmahel Z, Tomanová M, Müllerová Ž, Škařilová B: České normy pro Jarabakovu analýzu dálkových snímků hlavy. *Čes Stomat* 1995;3:97-104.
- Šmahel Z, Mullerová Ž. Postpubertal growth and development of the face in unilateral cleft lip and palate as compared to pubertal period: A longitudinal study. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1996;16:182-192.
- Šmahel Z, Šabík D, Tomanová M, Mullerová Ž. Basic characteristics of the postnatal development of the human cranium. *Anthropologie* 1998;36:235-249.

Šonka K et al. Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku. Grada - Avicenum Praha, 2004,1-247.

Thorner MO, Vance ML, Laws ER jr., Horvath E, Kovacs K: The anterior pituitary, In: William: Textbook of endocrinology 9th ed. Saunders WB, Philadelphia 1998;249-341.

Tkáčová R, Wang H, Bradley TD. Night-to-night alterations in sleep apnea type in patients with heart failure. *J Sleep Res* 2006;15:321-328.

Tomori Z, Redhammer R, Donič V, eds. Základy spánkovéj medicíny. Poruchy spánku. Poruchy životních funkcí v spánku. Košice: Vojenská letecká akademie gen. Milana Rastislava Štefánika 1999;1-369.

Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, Reybet-Degas O, Humeau-Chapuis MP, Alluin-Aigouy F, Fleury B, Jonquet O, Michard P. Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J* 2000;15:326-331.

Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, Sanders MH, Ballard RD, Magalang UJ. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 2006;29:1036-1044.

Velíšková E. Diagnostika ortodontických anomálií. ILF Praha 1985,1-134.

Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin H-M, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-1168.

Villaneuva AT, Buchanan PR, Yee BJ, Grunstein RR. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2005;9:419-436.

Viteporn S, Enemark H, Melsen B. Postnatal craniofacial skeleton development following a pushback operation of patients with cleft palate. *Cleft Palate-Craniofac J* 1991;28:392-396.

Vlček E, Šmahel Z. Contribution to the origin of progeny in middle European Habsburgs: skeletal roentgencephalometric analysis of the Habsburgs buried in Prague. *Acta Chir Plast* 1997;39:39-47.

Vlček E, Šmahel Z. Roentgencephalometric analysis of the skulls of the Luxemburgs, the second Bohemian Royal Dynasty. *Acta Chir Plast* 1998;40:115-127.

Walker-Engstrom ML, Wilhelmsson B, Tegelberg A, Dimenas E, Ringqvist I. Quality of life assessment of treatment with dental appliance or UPPP in patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea. A prospective randomized 1-year follow-up study. *J Sleep Res* 2000;9:303-308.

Weaver TE. Adherence to continuous positive airway pressure treatment and functional status in adult obstructive sleep apnea. In: Pack AI, ed. Sleep apnea. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. New York: Marcel Dekker, Inc 2002,523-554.

Weiss V, Šonka K, Pretl M, Dostálová S, Klozar J, Rambousek P, Marek J, Haas T. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Invest* 2000;23:515-519.

White DP. Airway reflexes: Changes with sleep. Sleep-induced respiratory instabilities. In: Pack AI, ed. Sleep apnea. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. New York: Marcel Dekker, Inc 2002,155-178.

Wong ML, Sandham A, Ang PK, Wong DC, Tan WC, Huggare J. Craniofacial morphology, head posture, and nasal respiratory resistance in obstructive sleep apnoea: an inter-ethnic comparison. *Eur J Orthod* 2005;27:91-97.

Yang EH, Hla KM, McHorney CA, Havighurst T, Badr MS, Weber S. Sleep apnea and quality of life. *Sleep* 2000;23:535-541.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.

Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2003;26:667-672.

Yoshida K. Effects of a mandibular advancement device for the treatment of sleep apnea syndrome and snoring on respiratory function and sleep quality. *Cranio* 2000;18:98-105.

Yoshida K. Influence of sleep posture on response to oral appliance therapy for sleep apnea syndrome. *Sleep* 2001;24:538-544.

Yucel A, Unlu M, Haktanir A, Acar M, Fidan F. Evaluation of the upper airway cross-sectional area changes in different degrees of severity of obstructive sleep apnea syndrome: cephalometric and dynamic CT study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2624-2629.

Zohar Y, Sabo R, Strauss M, Schwartz A, Gal R, Oksenberg A. Oropharyngeal fatty infiltration in obstructive sleep apnea patients: a histologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:170-174.

Zucconi M, Ferini-Strambi L, Palazzi S, Curci C, Cucchi E, Smirne S: Craniofacial cephalometric evaluation in habitual snorers with and without obstructive sleep apnea. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 1993;109:1007-1013.

5 Seznam použitých zkratek

A	subspinale - nejhlubší bod subspinální konkavity
AI	apnoe index
AHI	apnoe/hypopnoe index
ANB	úhel klasifikující sagitální mezičelistní vztahy
ANS	přední spina - nejpřednější bod nazální spiny
ANS-ME	přední výška dolního obličeje
ANS-PNS	hloubka maxilly
ANS-PNS-UT	velikost úhlu, který svírala uvula s rovinou patra
AR	articulare - průřezík dolní kontury lebeční base a zadní kontury ramus mandibulae
AR-GO-ME	goniový úhel
B	supramentale - nejhlubší bod supramentální konkavity
BA	basion - dolní bod clivu
BA-A	hloubka horního obličeje
BA-B	vzdálenost basionu a supramentale
BA-BR	výška neurokrania
BA-L	Výška neurokrania
BA-N	délka baze lební
BA-PHW	tloušťka zadní stěny faryngu v úrovni basionu
BA-PNS	velikost kostěného prostoru pro farynx
BMI	body mass index
BR	bregma - průřezík sutura coronalis a lamina externa lební klenby
CD	condylion - nejvyšší bod processus condylaris resp. caput mandibulae
CD-GO	délka ramus mandibulae
CHOPN	chronická obstrukční bronchopulmonální choroba
cm H ₂ O	centimetry vodního sloupce
CPAP	trvalý přetlak v dýchacích cestách (angl. continuous positive airway pressure)
CSAS	centrální spánkový apnoický syndrom
CT	počítačová tomografie
DM II	diabetes mellitus II. typu
EDS	nadměrná denní spavost (angl. excessive daytime sleepness)

F	frontale - průsečík kolmice vedené středem spojnice N-BR a lamina externa lební klenby
F1	průsečík přední kontury frontálního sinu a linie spojující S a G
F1-F2	velikost frontálního sinu v předozadním rozměru
F2	průsečík zadní kontury frontálního sinu a linie procházející bodem S a G
G	glabella - nejvíce prominující bod supraorbitálních oblouků
GH	růstový hormon (angl. growth hormone)
GN	gnathion - přední dolní bod (vrchol) konvexity brady
GO	gonion - bod na ose úhlu mandibuly (úhel je určen tangentou ke corpus mandibulae, procházející ME a tangentou k ramus mandibulae, procházející AR)
GO-GN	délka těla mandibuly
GO-ME	délka těla mandibuly
GO-PNS	zadní výška dolního obličeje
HDC	horní dýchací cesty
HI	hypopnoe index
I	inion - vrchol protuberantia occipitalis externa
ICSD	Mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění (angl. International classification of sleep disorders)
IGF-1	inzulinu podobný růstový faktor 1 (angl. insulin like growth factor 1)
L	lambda - průsečík sutura lambdoidea a lamina externa kalvy
LGN	Leksellův gama nůž
LK	levá komora srdeční
ME	menton - nejspodnější bod kontury brady
MinPAS	velikost nejužšího místa faryngeálního vzdušného prostoru
ML	mandibulární rovina proložená body ME a GO
ML/NL	úhel charakterizující vertikální mezičelistní vztahy
MR	magnetická rezonance
N	nasion - nejpřednější bod frontonazální sutury
N-ANS	přední výška horní části obličeje
N-GN	přední obličejová výška
N-GO-GN	úhel inklinace mandibuly
N-GO-ME	dolní část goniového úhlu
N-I	délka neurokrania

N-ME	přední obličejová výška
N-OP	délka neurokrania
N-S-AR	úhel selly
N-S-CD	úhel hodnotící pozici mandibulárního kloubu
N-RHI	velikost nazální kosti
NL	nazální rovina procházející body ANS a PNS
NREM	synchronní spánek
N-S-BA	úhel lebeční baze
NSL	rovina proložená body N a S
NSL/NL	úhel charakterizující inklinaci maxily
NSL/ML	úhel charakterizující inklinaci těla mandibuly
ODI	počet desaturací za hodinu spánku (angl. oxygen desaturation index)
OP	opisthocranion - bod na lební klenbě nejdále od nasionu
ORL	otorhinolaryngologické
OSAS	obstrukční spánkový apnoický syndrom
P	parietale - průsečík kolmice vedené středem vzdálenosti BR-L a lamina externa lební klenby
PAS	velikost faryngeálního vzdušného prostoru (angl. posterior airway space)
PAS(ML)	velikost faryngeálního vzdušného prostoru v rovině mandibulární
PAS(NL)	velikost faryngeálního vzdušného prostoru v rovině nazální
PAS(UL)	velikost faryngeálního vzdušného prostoru v rovině vrcholu uvuly
PG	pogonion - nejpřednější bod konvexity brady
PHW	bod zadní stěny faryngu na spojnici bodů BA-PNS
PNS	zadní spina - nejzadnější bod tvrdého patra
PNS-A	hloubka maxilly
PNS-NSL	zadní výška horní části obličeje
PNS-PHW	velikost faryngeálního vzdušného prostoru v rovině BA-PNS
PNS-UT	délka měkkého patra
PSG	polysomnografie
RDI	index respiračních událostí (angl. respiratory disturbances index)
REM	paradoxní spánek podle rychlých očních pohybů (angl. rapid eye movements)
RHI	rhinion - nejdolnější bod nasální kosti
RTG	rentgenové, rentgenologické

S	sella - centrum sella turcica
S-AR-GO	artikulární úhel
S-BA	délka zadní části base lební
S-G	prominence nadočnicových oblouků
S-GO	zadní obličejová výška
S-N	délka přední části baze lební
S-N-F	úhel hodnotící strmost frontální kosti
S-N-PG	úhel hodnotící prognacii mandibuly
S-N-RHI	úhel hodnotící inklinaci nazálních kostí
S-P	výška lební klenby
S1	průsečík předního okraje sella turcica a NSL
S1-S2	předozadní délka sella turcica
S2	průsečík zadního okraje sella turcica a NSL
SAS	spánkový apnoický syndrom (angl. sleep apnoe syndrome)
SNA	úhel vypovídající o retrognathii či prognathii maxilly
SNB	úhel vypovídající o retrognacii či prognathii mandibuly
UPPP	uvulopalatopharyngoplastika
UT	uvula tip - vrchol uvuly

6 Seznam publikací autorky

Původní práce v časopisech s IF

Weiss V, Šonka K, Pretl M, **Dostálová S**, Klozar J, Rambousek P, Marek J, Haas T. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. J Endocrinol Invest 2000;23:515-519. IF: 0,957

Dostálová S, Šonka K, Šmahel Z, Weiss V, Marek J, Hořínek D. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. Eur J Endocrinol 2001;144:491-497. IF: 2,421

Dostálová S, Šonka K, Šmahel Z, Weiss V, Marek J. Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly. J CranioMaxillofac Surg 2003;31:80-87. IF: 0,75

Původní práce v časopisech bez IF

Michelová S, Šmahel Z, Obenberger J, Smékal V, Šonka K. Cefalometrie u spánkového apnoického syndromu. Čes Radiol 1998;52:23-27.

Dostálová S, Šmahel Z, Šonka K. Craniofacial abnormalities in sleep apnoea syndrome. Acta Chir Plast 1998;40:49-53.

Šonka K, Pretl M, **Dostálová S**, Špalková V, Holečková V, Hoskovec P, Bušek P, Blažejová K, Nevšimalová S. Trvalé léčení spánkového apnoického syndromu metodou CPAP - retrospektivní studie. Stud Pneumol Phtiseol 1999;59:54-59.

Šonka K, Weiss V, **Dostálová S**, Pretl M, Marek J, Hořínek D, Faltýnová E, Rambousek P, Bušek P, Hána V. Spánkový apnoický syndrom (SAS) u akromegalie. Léčení a vývoj - retrospektivní analýza. Sborn lék 1999;100:45-52.

Dostálová S, Šmahel Z, Šonka K. Srovnání cefalometrických parametrů nemocných se spánkovým apnoickým syndromem s normou. Čas Lék čes 2000;139:272-273.

Šonka K, Jukličková M, Pretl M, **Dostálová S**, Hořínek D, Nevšimalová S. Seizures in sleep apnea patients: occurrence and time distribution. Sborn lék 2000;101:229-232.

Pretl M, Weiss V, Šonka K, Marek J, **Dostálová S**, Rambousek P, Homolka J. Syndrom spánkové apnoe při hypofyzárních afekcích s výjimkou akromegalie. Sborn lék 2000;101:387-392.

Pretl M, Šonka K, Weiss V, Marek J, **Dostálová S**, Faltýnová E. Noční poruchy ventilace u pacientů s nádorem hypofýzy. Stud Pneumol Phtiseol 2001;61:40-41.

Kongresové sborníky a abstrakta

Michelová S, Obenberger J, Smékal L, Šonka K. RTG kefalometrické hodnocení u nemocných se spánkovým apnoickým syndromem. Sborník XXX. českého radiologického kongresu, Špindlerův Mlýn, 1996;36.

Michelová S, Obenberger J, Šonka K. Cephalometry in sleep apnea syndrome. Second Conference of the Czech Neuroscience Society. Abstracts. Praha. 1996:107.

Michelová S, Obenberger J, Šonka K. Craniofacial abnormalities in sleep apnea syndrome. Eur. J. Neurology, 4, 1997, suppl 1, S110

Blažejová K, Šonka K, **Dostálová S**, Bušek P, Štěpánková K, Pretl M, Nevšimalová S. Cardiovascular risk factors prevalence in patients with sleep apnea syndrome. Comparison with general Czech population. J Sleep Res, 1998, 7 (Suppl 2):27.

Dostálová S, Šonka K, Šmahel Z. Cephalometry in acromegaly and sleep apnoea syndrome. J Sleep Res, 1998, 7 (Suppl 2):69.

Nevšimalová S, Hájek I, Vaňková A, Šonka K, Illnerová H, Pretl M, Blažejová K, **Dostálová S**. Idiopathic hypersomnia and melatonin signal. J Sleep Res, 1998, 7 (Suppl 2):185.

Šonka, K, Pretl M, **Dostálová S**, Marek A, Weiss V, Hořínek D, Faltýnová E, Hána V. Effects of SAS therapy in patients with acromegaly. J Sleep Res, 1998, 7 (Suppl 2):257.

Weiss V, Pretl M, Šonka K, **Dostálová S**, Marek A, Hána V. Sleep apnea syndrome in Czech population with acromegaly. J Sleep Res, 1998, 7 (Suppl 2):27.

Dostálová S, Šmahel Z, Obenberger A, Smékal V, Šonka K. Cefalometrie u akromegalie a spánkového apnoického syndromu. Čes Radiol, 1998, 52 (Suppl):130.

Weiss V, Pretl M, Šonka K, **Dostálová S**, Marek J, Hána V. Sleep apnea syndrom u pacientů s akromegalií, vliv růstového hormonu a neurochirurgického zákroku. Sborník XXI.endokrinologických dnů, Bratislava, 1998:89.

Šonka K, Pretl M, **Dostálová S**, Hořínek D, Bušek P. Efekt a compliance léčení spánkového apnoického syndromu metodou trvalého přetlaku v dýchacích cestách. Čes a Slov Neurol Neurochir, 61/94, 1998, Suppl 1:41.

Dostálová S, Šmahel Z, Šonka K. Cefalometrické nálezy u pacientů se spánkovým apnoickým syndromem (SAS). Čes a Slov Neurol Neurochir, 61/94, 1998, Suppl 1:42-43.

Hořínek D, Šonka K, **Dostálová S**, Pretl M. Denní spavost nemocných se spánkovým apnoickým syndromem vyjádřená Epworthskou škálou spavosti. Čes a Slov Neurol Neurochir, 61/94, 1998, Suppl 1:48.

Obenberger J, Šonka K, **Dostálová S**, Seidl Z. Vyhodnocení přínosu CT u syndromu spánkové apnoe. Čes a Slov Neurol Neurochir, 61/94, 1998, Suppl 1:52.

Dostálová S, Šonka K, Obenberger J, Šmahel Z. Sleep apnoea syndrome - correlation between disease gravity and X-ray cephalometry. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1998, 103, 31P

Šonka K, Pretl M, **Dostálová S**, Špalková V, Holečková V, Hořínek D, Bušek A, Faltýnová E, Michalčíková B, Rambousek P. Efekt a compliance léčení spánkového apnoického syndromu metodou trvalého přetlaku v dýchacích cestách. 1. Sjezd o spánku a 5. Pražské sympozium o spánkové spnoei. Sborník abstract. Praha, 1999:17.

Hořínek D, Šonka K, **Dostálová S**, Pretl M, Faltýnová E: Epworthská škála spavosti u pacientů se spánkovým apnoickým syndromem. 1. Sjezd o spánku a 5. Pražské sympozium o spánkové apnoei. Sborník abstract. Praha, 1999:22

Dostálová S, Šonka K, Obenberger J, Smékal V, Šmahel Z. Cefalometrie u akromegalie a spánkového apnoického syndromu. 1. Sjezd o spánku a 5. Pražské sympozium o spánkové apnoei. Sborník abstract. Praha, 1999:23.

Šonka K, Nevšimalová S, Pretl M, **Dostálová S**. Epilepsy in sleep apnea - a retrospective survey. Clin Neurophysiol, 1999;110:S79.

Šonka K, Obenberger J, Zvára K, **Dostálová S**, Pretl M. The relation of upper airway size (measured by CT) and SAS in acromegaly. Sleep Research Online, 1999;2 Suppl 1:509.

Hořínek D, Šonka K, **Dostálová S**, Pretl M, Faltýnová E. Epworthská škála spavosti u pacientů se spánkovým apnoickým syndromem. 1. studentská vědecká konference 1.LF UK, Praha, 2000:22.

Dostálová S, Šmahel Z, Šonka K. Srovnání cefalometrických parametrů nemocných se spánkovým apnoickým syndromem s normou. 2. studentská vědecká konference 1.LF UK, Praha, 2001:26.

Ostatní publikace (články v nerezencovaných časopisech, populární články, recenze)

Pretl M, **Dostálová S**, Šonka K, Nevšimalová S. Poruchy spánku a některých neurologických onemocnění. Medica revue 1999: 45-46.

Kapitola v monografii

Obenberger J, **Dostálová S**. Zobrazovací metody u obstrukční spánkové apnoe. In: Šonka K et al. Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku. Grada - Avicenum Praha, 2004, 133-139.

7 Publikace in extenso

- tvořící základ disertační práce

- 7.1 Srovnání cefalometrických parametrů nemocných se spánkovým apnoickým syndromem s normou
- 7.2 Craniofacial abnormalities in sleep apnoea syndrome
- 7.3 Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly
- 7.4 Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly

PŮVODNÍ PRÁCE

SROVNÁNÍ CEFALOMETRICKÝCH PARAMETRŮ NEMOCNÝCH SE SPÁNKOVÝM APNOICKÝM SYNDROMEM S NORMOU

Dostálová S., ¹Šmahel Z., Šonka K.

Neurologická klinika I. LF UK, Praha
¹Katedra antropologie, PŘF UK, Praha

SOUHRN

Východisko. Kraniofaciální abnormality, které predisponují faryngeální obstrukci, mohou být odhaleny cefalometrickým hodnocením. Cílem práce bylo porovnat cefalometrické nálezy pacientů se syndromem spánkové apnoe (SAS) s nálezy u zdravé populace.

Metody a výsledky. Cefalometrické vyšetření bylo provedeno u pacientů s SAS (23 žen, 96 mužů) a u kontrol (36 žen, 50 mužů). U žen s SAS při srovnání s kontrolní skupinou byly nalezeny signifikantní změny měkkých tkání: prodloužení měkkého patra ($p < 0,001$) a zúžení faryngeálního vzdušného prostoru ($p < 0,001$), dále pak skeletální změny: retrognacie ($p < 0,05$), mikrognacie ($p < 0,001$) a dorzokaudální rotace ($p < 0,01$) mandibuly, zvětšení dolní části goniového úhlu ($p < 0,001$), artikulárního úhlu ($p < 0,05$) a předních obličejových výšek ($p < 0,05$), zúžení kostěného faryngeálního prostoru ($p < 0,001$), zmenšení hloubky horního obličeje ($p < 0,01$) a zkrácení báze lebni ($p < 0,01$). U mužů apneiků při srovnání s kontrolní skupinou byly nalezeny signifikantní změny měkkých tkání: prodloužení měkkého patra ($p < 0,001$) a zúžení faryngeálního vzdušného prostoru ($p < 0,001$), dále pak skeletální změny: zkrácení hloubky maxilly ($p < 0,001$), zmenšení úhlu báze ($p < 0,01$), úhlu selly ($p < 0,01$) a hloubky horního obličeje ($p < 0,01$), zvětšení dolní části goniového úhlu ($p < 0,01$), artikulárního úhlu ($p < 0,001$) a přední i zadní obličejové výšky ($p < 0,001$).

Závěry. Orofaciální skelet i měkká tkáně apneiků se výrazně liší od normy.

Klíčová slova: cephalometrie, kraniofaciální abnormality, spánkový apnoický syndrom.

SUMMARY

Dostálová S., Šmahel Z., Šonka K.: Comparison of Cephalometric Parameters of Patients with Sleep Apnoea Syndrome with Normals

Background. Craniofacial abnormalities which predispose to pharyngeal obstruction can be detected by cephalometry. The aim of the present study was to compare cephalometric findings of the patients with sleep apnoea syndrome (SAS) with those of healthy population.

Methods and Results. The SAS patients (23 females, 96 males) and normal population (36 females, 50 males) were examined by cephalometry. In the group of females with SAS following significant differences were observed: elongation of the soft palate ($p < 0,001$), narrowing pharyngeal airway space ($p < 0,001$), mandibular retrognathism ($p < 0,05$), micrognathism of the mandible ($p < 0,001$), dorsocaudal rotation of the mandible ($p < 0,01$), increased lower gonion angle ($p < 0,001$) and the articular angle ($p < 0,05$), increased anterior facial height ($p < 0,05$), narrowing the depth of bony framework of the nasopharynx ($p < 0,001$), decreased depth of the upper face ($p < 0,01$) and decreased length of the cranial base ($p < 0,01$). In the group of males with SAS, following significant differences were observed: elongation of the soft palate ($p < 0,001$), narrowing pharyngeal airway space ($p < 0,001$), decreased depth of the maxilla ($p < 0,001$), decreased angle of the cranial base ($p < 0,01$), decreased saddle angle ($p < 0,01$), decreased depth of the upper face ($p < 0,01$), increased lower gonion angle ($p < 0,01$), increased articular angle ($p < 0,001$) and increased anterior and posterior facial height ($p < 0,001$).

Conclusions. There are important differences in orofacial skeleton and soft tissue of the nasopharynx measured by cephalometry in the patients with sleep apnoea compared to normal population.

Key words: cephalometry, craniofacial abnormality, sleep apnoea syndrome.

Do.

Čas. Lék. čes., 139, 2000, No. 9, p. 272-277.

Spánkový apnoický syndrom (SAS) je soubor příznaků vyvolaných opakovanými apnoickými pauzami ve spánku. Dýchání je přerušováno uzavěry horních dýchacích cest (4, 14). Symptomy SAS jsou např. intermitentní chrápání, ranní cefalea, suchost v ústech po probuzení, nadměrná denní spavost, únava, zhoršená schopnost koncentrace a snížená psychomotorického tempa. SAS má také závažné interní komplikace. Podílí se na vzniku plicní hypertenze, systémové hypertenze, ischemické choroby srdeční a poruchách srdečního rytmu (7-9). U SAS je tedy postižena kvalita i délka života (10).

Omezení průchodnosti horních dýchacích cest (HDC) při obstrukčních apnoických pauzách, kterých je naprostá většina, vzniká kolapsem měkkých tkání v hltanu. Vzniku kolapsu

HDC napomáhají anatomická zúžení (3) a funkční změny - snížení síly a efektivity svalů dilatujících hltan, pokles tonu faryngeálního svalstva a zhoršení synergie bránice a svalstva faryngu během povrchných spánkových stadií. Úplná obstrukce nastává, když jsou síly, vedoucí k okluzi, silnější než síly okluzi zabraňující (11).

Kraniofaciální abnormality, které predisponují k faryngeální obstrukci, mohou být odhaleny cefalometrickým hodnocením. Cefalometrie hodnotí tvar a velikost orofaciálního skeletu, velikost uvuly a poměry v horních dýchacích cestách analýzou dálkových RTG snímků hlavy.

Cílem práce bylo porovnat kraniometrické nálezy pacientů se syndromem spánkové apnoe s nálezy u zdravé populace a určit anatomické abnormality, které se podílejí na vzniku onemocnění.

(272)

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Do studie byli zařazeni pacienti s prokázaným spánkovým apnoickým syndromem - 23 žen ve věku od 21 do 66 let, s věkovým průměrem 46,7 roků - a 96 mužů ve věku od 22 do 69 let, s věkovým průměrem 48,96 roků. Nikdo z pacientů nebyl léčen pro akromegalii, bronchiální obstrukci nebo neuromuskulární onemocnění. Kontrolní skupiny tvořilo 36 žen ve věku od 19 do 24 let, s věkovým průměrem 20,71 roků, a 50 mužů ve věku od 18 do 43 let, s věkovým průměrem 26,62 roků.

Cefalometrie

Pacienti s prokázaným spánkovým apnoickým syndromem podstoupili RTG cefalometrické vyšetření na neurologické klinice. Pro cefalometrické hodnocení kontrolní skupiny byly použity RTG snímky dobrovolníků - univerzitních studentů a pacientů hospitalizovaných v nemocnici Královské Vinohrady pro lehčí úrazy ruky. Tyto snímky byly zhotoveny ve FNKV. Výběr byl náhodný, vyřazeni byli pouze jedinci se zřetelnými dysgnaciami. RTG snímky byly zhotoveny metodou podle Riley et al. (12). Pacienti seděli v boční pozici přesně 90° k přístroji, očima se dívali přímo před sebe, měli centrální okluzi, jazyk volně položený na spodní úst a nepolykali. Při zhotovování snímků lbi u pacientů se spánkovým apnoickým syndromem byla udržována konstantní vzdálenost mezi ohniskem a mediální rovinou hlavy 2,2 m. Vzdálenost mediální roviny hlavy od filmu se pohybovala v rozmezí 0,24 až 0,36 m. Zvětšení tedy dosahovalo hodnot 11 až 16 %. Při vyšetřování kontrolních skupin byla vzdálenost filmu od ohniska rentgenky 3,7 m a střední roviny hlavy od filmu 0,3 m, což vede ke zvětšení o 8 %. Proto byla provedena korekce všech lineárních rozměrů v SAS pacientů i u kontrol.

Obrázek 1 ukazuje rentgenkefalometrické body a roviny určené na každém snímku. Při cefalometrické analýze byly měřeny úhly hodnotící kostěný skelet: úhel lebeční báze (N-S-BA); artikulární úhel (S-AR-GO); úhly vypovídající o možné retrognathii maxilly a mandibuly (SNA, SNB); úhel klasifikující sagitální mezičelistní vztahy (ANB); úhly charakterizující inklinaci maxilly, těla mandibuly a vertikální mezičelistní vztahy (NSL/NL, NSL/ML, ML/NL); úhel selly (N-S-AR); goniový úhel a dolní část goniového úhlu (AR-GO-ME, N-GO-ME). Dále byly hodnoceny rozměry na skeletu: délka přední části báze lebny (S-N); kostěný prostor pro farynx (BA-PNS); délka báze lebny (BA-N); hloubka maxilly (PNS-A); délka těla mandibuly (GO-GN, GO-ME); vzdálenost úhlu mandibuly od konce patra (GO-PNS); přední výška dolního obličej (ANS-ME); přední a zadní obličejová výška (N-GN, S-GO) a hloubka horního obličej (BA-A). Na měkkých tkáních byla zjišťována délka měkkého patra (PNS-UT), tloušťka zadní stěny faryngu v úrovni bazionu (BA-PHW), velikost zadního vzdušného prostoru (posterior airway space - PAS) v několika rovinách: nazální (PAS (NL)), mandibulární (PAS (ML)), v rovině vrcholu uvuly (PAS (UL)) a rovině BA-PNS (PAS-PHW) a velikost nejužšího místa faryngeálního vzdušného prostoru (MinPAS), dále pak velikost úhlu, který svírala uvula s rovinou patra (ANS-PNS-UT) (1, 5, 12, 15).

Vyšetření ventilace při spánku

K diagnostice SAS byly použity systémy k celonočnímu monitorování ventilačních a kardiovaskulárních parametrů - MESAM4 a POLYMESAM. MESAM4 registruje dýchací zvuky (chrápání), saturaci kyslíkem v periferní krvi, frekvenci srdeční a polohu nemocného. POLYMESAM navíc ještě zaznamenává proud dýchaného vzduchu, dýchací pohyby hrudníku a břicha a pohyby dolní končetiny (13). Záznam byl hodnocen vizuálně a pro statistické zpracování byly použity následující parametry:

1. Index kyslíkových desaturací (Oxygen Desaturation Index - ODI) - průměrný hodinový počet poklesů saturace krve kyslíkem větší než 3 %.
2. Bazální saturace krve (Basal Oxygen Saturation) %.
3. Průměr minimálních desaturací při apnoích (Average of Oxygen Saturation Decreases Minimas) %.
4. RDI (Respiratory Disorder Index) - průměrný hodinový počet apnoí a hypopnoí.

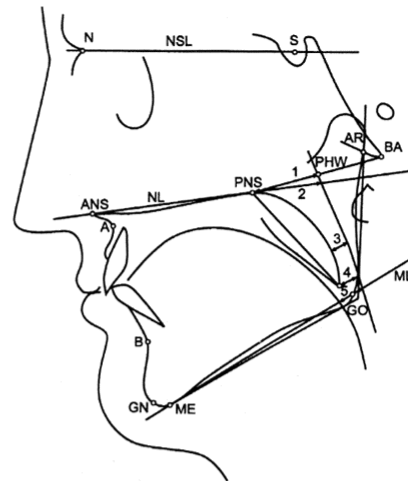
Kritériem pro stanovení diagnózy spánkového apnoického syndromu bylo ODI větší nebo rovno 5 nebo RDI větší než 10.

Somatometrické vyšetření

Tělesná hmotnost a výška byly měřeny u všech SAS pacientů. Ze zmíněných znaků byl vypočten body mass index (BMI=hmotnost (kg)/výška (m)²), který udává výškovýchou proporcionalitu u pacientů.

Statistické zpracování

Z naměřených hodnot byly vypočítány základní statistické charakteristiky. Diference mezi průměry u porovnávaných skupin byly testovány dvouvýběrovým T testem při oboustranné alternativě.



Obr. 1. Cefalometrické body a roviny - označení a definice: A-subspinale — nejhlubší bod subspinální konkavity; ANS-přední spina — nejřednější bod nazální spiny; AR-articulare—průsečík dolní kontury lebeční báze a zadní kontury ramus mandibulae; B-supramentale—nejhlubší bod supramentální konkavity; BA-basion—dolní bod clivu; GN-gnathion—přední dolní bod (vrchol) konvexity brady; GO-gonion—bod na ose úhlu mandibuly (úhel je určen tangencí ke corpus mandibulae, procházející ME a tangencí k ramus mandibulae, procházející AR); ME-menton—nejspodnější bod kontury brady; N-nasion—nejřednější bod frontonazální sutury; PHW—bod zadní stěny faryngu na spojnicí bodů BA-PNS; PNS—zadní spina; nejzadnější bod tvrdého patra; S-sella—centrum sella turcica; UT-uvula tip—vrchol uvuly; NSL—rovina proložená body N a S; NL—nazální rovina proložená ANS-PNS; ML—mandibulární rovina proložená ME-GO. PAS posterior airway space: 1. PNS-PHW, 2. PAS (NL), 3. Min PAS, 4. PAS (UL), 5. PAS (ML)

VÝSLEDKY

Tabulka 1 ukazuje pro jednotlivé cefalometrické parametry vypočítané průměry, standardní odchylky a hladiny významnosti rozdílů mezi kontrolní skupinou žen a skupinou pacientek se syndromem spánkové apnoe. Obrázek 2 schematicky znázorňuje morfologické odlišnosti orofaciálního skeletu a nazofaryngu našich pacientek od normy.

V tabulce 2 jsou znázorněny pro jednotlivé cefalometrické parametry vypočítané průměry, standardní odchylky a hladiny významnosti rozdílů mezi kontrolní skupinou mužů a skupinou pacientů s SAS. Na obrázku 3 jsou vidět odlišnosti orofaciálního skeletu a nasofaryngu číselně vyjádřené v tabulce 2.

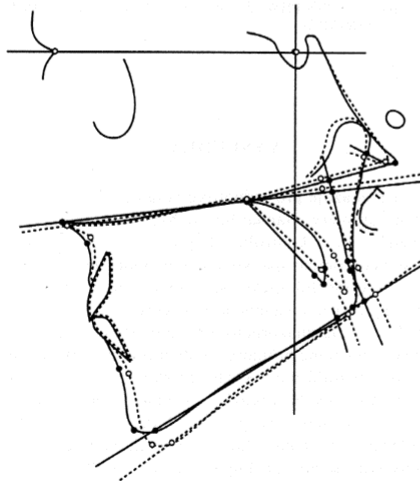
V tabulce 3 je srovnání cefalometrických parametrů kontrolní skupiny žen a kontrolní skupiny mužů. Tabulka 4 zachycuje rozdíl mezi ženami a muži s SAS. Obrázek 4 ukazuje cefalometrické odlišnosti žen od mužů.

V tabulce 5 jsou znázorněny parametry zjištěné při celonočním vyšetření, dále věk a BMI u skupin pacientů (žen a mužů) se spánkovým apnoickým syndromem a výsledky jejich srovnání.

Tab. 1. Cefalometrické parametry - průměry, standardní odchylky a hladiny významnosti rozdílů mezi skupinou žen s SAS a kontrolní skupinou

Ženy	norma N=36		SAS N=23		signifikance p
	průměr	SD	průměr	SD	
SNA	81,08	3,95	79,35	3,60	0,088
SNB	78,92	3,71	76,67	3,68	0,032*
ANB	2,06	2,16	3,10	2,64	0,135
NL/NSL	6,78	3,14	8,70	3,82	0,051
ML/NSL	31,11	6,82	36,37	5,75	0,004**
ML/NL	24,31	7,02	27,05	5,77	0,127
N-S-AR	123,47	5,62	123,00	5,33	0,757
S-AR-GO	141,97	5,60	144,26	8,30	0,290
AR-GO-ME	125,72	6,41	129,47	4,85	0,019
N-GO-ME	72,94	6,05	78,32	4,84	<0,001***
S-GO	74,67	5,86	74,67	3,83	0,996
N-GN	108,67	7,77	112,78	4,71	0,016*
PNS-A	45,22	2,39	44,22	3,39	0,225
GO-GN	70,27	3,55	66,61	4,39	0,003**
GO-ME	66,54	3,66	62,20	4,41	<0,001***
ANS-ME	62,29	6,34	65,87	4,75	0,019*
BA-PNS	43,11	3,01	39,90	3,08	<0,001***
GO-PNS	41,80	3,76	42,73	2,64	0,290
BA-A	88,09	4,10	83,93	5,03	0,002**
BA-B	94,83	4,25	91,05	5,27	0,010**
N-S-BA	130,72	5,58	129,32	5,01	0,326
S-N	66,77	3,18	65,70	2,55	0,161
BA-N	99,15	4,69	96,22	3,46	0,008**
ANS-PNS-UT	127,66	5,94	127,55	6,04	0,951
PAS (ML)	8,77	3,29	8,96	3,45	0,846
PAS (NL)	25,03	2,72	21,03	4,34	<0,001***
PAS (UL)	8,36	3,29	7,09	2,23	0,099
PNS-UT	32,49	3,44	38,13	4,20	<0,001***
BA-PHW	18,78	2,65	18,14	2,85	0,397
PNS-PHW	24,18	2,64	21,76	3,82	0,012*
Min PAS	7,26	2,78	4,54	1,93	<0,001***

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001



Obr. 2. Cefalogram pacientek s SAS (přerušovaná čára) a kontrolní skupiny žen

DISKUZE

V literatuře (1, 5, 12, 15) je popisováno srovnání cefalometrických nálezů apneiků s populací zdravých, nechrápajících

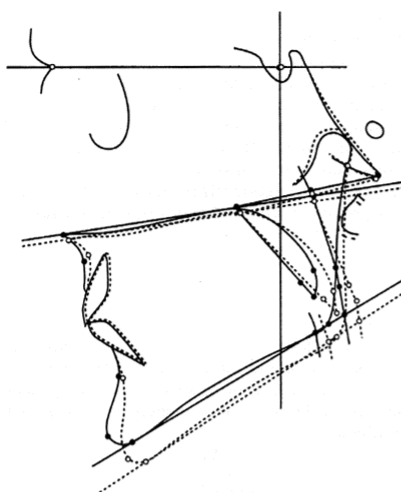
Tab. 2. Cefalometrické parametry - průměry, standardní odchylky a hladiny významnosti rozdílů mezi skupinou mužů s SAS a kontrolní skupinou

Muži	norma N=50		SAS N=96		signifikance p
	průměr	SD	průměr	SD	
SNA	80,82	4,11	79,73	4,08	0,133
SNB	78,46	3,95	78,10	4,04	0,613
ANB	2,40	2,20	1,59	3,11	0,081
NL/NSL	7,96	3,77	8,66	3,28	0,267
ML/NSL	31,84	6,22	34,12	6,55	0,058
ML/NL	24,02	6,26	25,43	6,22	0,229
N-S-AR	126,02	5,23	123,14	5,11	0,003**
S-AR-GO	138,82	5,50	143,69	6,50	<0,001***
AR-GO-ME	126,90	5,78	127,35	5,90	0,680
N-GO-ME	75,00	5,05	77,60	4,97	0,007**
S-GO	81,56	4,75	85,26	5,89	<0,001***
N-GN	117,91	6,18	123,44	7,84	<0,001***
PNS-A	48,67	2,71	46,64	6,15	0,007**
GO-GN	72,70	3,61	72,97	4,37	0,709
GO-ME	68,87	3,34	68,62	4,26	0,722
ANS-ME	68,04	5,61	71,64	6,63	0,001***
BA-PNS	43,96	3,09	43,06	3,40	0,109
GO-PNS	45,43	3,75	48,47	4,69	<0,001***
BA-A	92,54	4,62	90,14	5,50	0,007**
BA-B	100,04	4,95	98,41	12,27	0,288
N-S-BA	131,74	5,53	129,20	5,33	0,009**
S-N	69,09	3,04	69,52	3,41	0,446
BA-N	104,44	3,98	103,43	4,89	0,182
ANS-PNS-UT	122,18	6,09	123,87	7,26	0,145
PAS (ML)	10,39	3,28	10,84	3,87	0,495
PAS (NL)	23,74	3,18	22,71	6,34	0,194
PAS (UL)	9,05	2,56	8,46	3,11	0,223
PNS-UT	36,05	4,33	42,91	5,26	<0,001***
BA-PHW	20,91	3,18	20,03	3,32	0,122
PNS-PHW	23,07	3,20	23,01	3,50	0,916
Min PAS	7,26	2,55	5,36	2,91	<0,001***

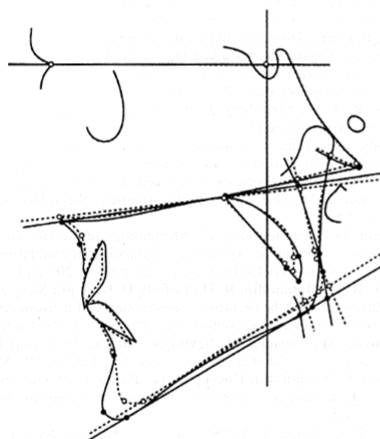
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

osob, či lidí, u nichž byl vyloučen obstrukční spánkový apnoický syndrom. Tyto práce přináší zjištění, že existují určité anatomické predispozice k onemocnění SAS. Jsou to retrognacie maxilly a mandibuly, dorzokaudální rotace mandibuly, zvětšení přední a zadní obličejové výšky, zvětšení zadní dolní obličejové výšky, zvětšení artikulačního úhlu a dolního goniového úhlu, zmenšení horní části obličeje, zkrácení délky přední báze lebni, zúžení kostěného a vzdušného faryngeálního prostoru a prodloužení měkkého patra. Riley et al. (12) a Zucconi et al. (15) neprokázali signifikantní odlišnost pacientů s SAS od normy v žádném z vyšetřovaných parametrů pravděpodobně pro malou kontrolní skupinu (10, resp. 5 zdravých mužů). Bacon et al. (1), Riley et al. (12) a Zucconi et al. (15) provedli srovnání cefalometrických nálezů pouze u mužů a Hochban (5) u skupiny mužů a žen dohromady bez odlišení pohlaví. Proto jsme se v naší práci pokusili prokázat existenci anatomických dispozičních faktorů pro vznik SAS při porovnávání skupin SAS pacientů s větším počtem kontrolních zdravých osob při rozlišení pohlaví.

U žen se syndromem spánkové apnoe při srovnání s kontrolní skupinou byly nalezeny signifikantní změny měkkých tkání: prodloužení měkkého patra (PNS-UT) a zúžení faryngeálního vzdušného prostoru (MinPAS, PAS (NL), PNS-PHW), dále pak skeletální změny: retrognacie (SNB), mikrognacie (GO-GN, GO-ME) a dorzokaudální rotace (zvětšení úhlu ML/NSL) mandibuly, zvětšení goniového (AR-GO-ME) a dolního goniového úhlu (N-GO-ME) a zvětšení předních obličejových výšek (N-GN, ANS-ME), zúžení kostěného faryngeálního prostoru (BA-PNS), zmenšení hloubky horního obličeje (BA-A) a zkrácení báze lebni (BA-N).



Obr. 3. Cephalogram pacientů s SAS (přerušovaná čára) a kontrolní skupiny mužů



Obr. 4. Cephalogram kontrolní skupiny žen (přerušovaná čára) a mužů

U mužů apneiků při srovnání s kontrolní skupinou byly nalezeny signifikantní změny měkkých tkání: prodloužení měkkého patra (PNS-UT) a zúžení faryngeálního vzdušného prostoru (MinPAS), dále pak skeletální změny: zkrácení hloubky maxilly (PNS-A), zmenšení úhlu báze (N-S-BA) a úhlu selly (N-S-AR), naopak zvětšení dolní části goniového úhlu (N-GO-ME), artikulárního úhlu (S-AR-GO), zvětšení obličejových výšek (N-GN, ANS-ME, S-GO, GO-PNS) a zmenšení hloubky horní části obličeje (BA-A). Nález zvětšení přední a zadní obličejové výšky, zvětšení zadní dolní obličejové výšky, zvětšení artikulárního úhlu a dolního goniového úhlu, zkrácení hloubky horní části obličeje, zúžení vzdušného faryngeálního prostoru a prodloužení měkkého patra je ve shodě s údaji v literatuře (1,5). Další změny u SAS pacientů, popisované v těchto studiích (1, 5) - retrognacie maxilly, dorzokaudální rotace mandibuly a zúžení kostěného faryngeálního prostoru, byly v naší práci pouze naznačeny. Zkrácení délky přední báze

lební a retrognacii mandibuly u pacientů s SAS popsané Baconem et al. (1) jsme nezaznamenali. Zmenšení úhlu báze a úhlu selly, zkrácení délky maxilly a zvětšení přední dolní obličejové výšky, které jsme zjistili u pacientů s SAS, nebyly ve studiích (1, 5, 12, 15) zjištěny nebo nebyly statisticky významné.

Tab. 3. Cefalometrické parametry - průměry, standardní odchylky a hladiny významnosti rozdílů mezi kontrolní skupinou žen a mužů

Norma	ženy n=36		muži N=50		signifikance p
	průměr	SD	průměr	SD	
SNA	81,08	3,95	80,82	4,11	0,765
SNB	78,92	3,71	78,46	3,95	0,585
ANB	2,06	2,16	2,40	2,20	0,472
NL/NSL	6,78	3,14	7,96	3,77	0,117
ML/NSL	31,11	6,82	31,84	6,22	0,614
ML/NL	24,31	7,02	24,02	6,26	0,846
N-S-AR	123,47	5,62	126,02	5,23	0,036*
S-AR-GO	141,97	5,60	138,82	5,50	0,011*
	125,72	6,41	126,90	5,78	0,384
AR-GO-ME	72,94	6,05	75,00	5,05	0,101
N-GO-ME	74,67	5,86	81,56	4,75	<0,001***
S-GO	108,67	7,77	117,91	6,18	<0,001***
N-GN	45,22	2,39	48,67	2,71	<0,001***
PNS-A	70,27	3,55	72,70	3,61	0,003**
GO-GN	66,54	3,66	68,87	3,34	0,004**
GO-ME	62,29	6,34	68,04	5,61	<0,001***
ANS-ME	43,11	3,01	43,96	3,09	0,203
BA-PNS	41,80	3,76	45,43	3,75	<0,001***
GO-PNS	88,09	4,10	92,54	4,62	<0,001***
BA-A	94,83	4,25	100,04	4,95	<0,001***
BA-B	130,72	5,58	131,74	5,53	0,405
N-S-BA	66,77	3,18	69,09	3,04	0,001***
S-N	99,15	4,69	104,44	3,98	<0,001***
BA-N	127,66	5,94	122,18	6,09	<0,001***
ANS-PNS-UT	8,77	3,29	10,39	3,28	0,027*
PAS (ML)	25,03	2,72	23,74	3,18	0,048*
PAS (NL)	8,36	3,29	9,05	2,56	0,320
PAS (UL)	32,49	3,44	36,95	4,33	<0,001***
PNS-UT	18,78	2,65	20,91	3,18	<0,001***
BA-PHW1	24,18	2,64	23,07	3,20	0,084
PNS-PHW1	7,26	2,78	7,26	2,55	0,992
Min PAS1					

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Při pohledu na výsledky, které ukazují skeletální změny a změny měkkých tkání u žen a mužů trpících SAS, zjistíme, že mnohé z nich jsou shodné u obou pohlaví - zvětšení dolního goniového úhlu, zvětšení předních obličejových výšek, zkrácení horní části obličeje, prodloužení vlna a zúžení vzdušného faryngeálního prostoru. Skeletální změny, jako jsou zmenšení úhlu báze a selly, zvětšení artikulárního úhlu, zkrácení hloubky maxilly a zvětšení zadní dolní obličejové výšky, které jsou u mužů statisticky významné, jsou u žen pouze naznačeny, což může být zapříčiněno menším souborem vyšetřovaných žen. Retrognacie a mikrognacie mandibuly, popisované naopak jako signifikantní u žen, jsme u mužů neprokázali. Domníváme se, že ve skupině mužů s SAS lze najít mnoho pacientů, kteří mají akromegaloidní rysy obličejového skeletu, mají tedy zvětšenou dolní čelist a sklon k prognacii. Opačný typ skeletálních změn, tedy retrognacii mandibuly, jsme pozorovali u menšího počtu pacientů. Protože jsme tyto dvě podskupiny pacientů nehodnotili zvlášť, nejsou tyto změny dobře patrné (průměrné hodnoty nevykazují ani výraznou retrognacii ani prognacii). Hochban ve své práci (5) vyčlenil skupinu pacientů s retrognacií mandibuly (SNB<77), u které prokázal dorzokaudální rotaci mandibuly, jež při hodnocení celé skupiny pacientů SAS nebyla zřejmá.

Tab. 4. Cefalometrické parametry - průměry, standardní odchylky a hladiny významnosti rozdílů mezi ženami a muži s SAS

SAS	ženy N=23		muži N=96		signifikance p
	průměr	SD	průměr	SD	
SNA	79,35	3,60	79,73	4,08	0,656
SNB	76,67	3,68	78,10	4,04	0,129
ANB	3,10	2,64	1,59	3,11	0,031*
NL/NSL	8,70	3,82	8,66	3,28	0,970
ML/NSL	36,37	5,75	34,12	6,55	0,154
ML/NL	27,05	5,77	25,43	6,22	0,297
N-S-AR	123,00	5,33	123,14	5,11	0,915
S-AR-GO	144,26	8,30	143,69	6,50	0,785
AR-GO-ME	129,47	4,85	127,35	5,90	0,120
N-GO-ME	78,32	4,84	77,60	4,97	0,574
S-GO	74,67	3,83	85,26	5,89	<0,001***
N-GN	112,78	4,71	123,44	7,84	<0,001***
PNS-A	44,22	3,39	46,64	6,15	0,013*
FO_GN	66,61	4,39	72,97	4,37	<0,001***
GO-ME	62,20	4,41	68,62	4,26	<0,001***
ANS-ME	65,87	4,75	71,64	6,63	<0,001***
BA-PNS	39,90	3,08	43,06	3,40	<0,001***
GO-PNS	42,73	2,64	48,47	4,69	<0,001***
BA-A	83,93	5,03	90,14	15,50	<0,001***
BA-B	91,05	5,27	98,41	12,27	<0,001***
N-S-BA	129,32	5,01	129,20	5,33	0,921
S-N	65,70	2,55	69,52	3,41	<0,001***
BA-N	96,22	3,46	103,43	4,89	<0,001***
ANS-PNS-UT	127,55	6,04	123,87	7,26	0,023*
PAS (ML)	8,96	3,45	10,84	3,87	0,044*
PAS (NL)	21,03	4,34	22,71	6,34	0,138
PAS (UL)	7,09	2,23	8,46	3,11	0,024*
PNS-UT	38,13	4,20	42,91	5,26	<0,001***
BA-PHW	18,14	2,85	20,03	3,32	0,009**
PNS-PHW	21,76	3,82	23,01	3,50	0,162
Min PAS	4,54	1,93	5,36	2,91	0,123

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tab. 5. Parametry zjištěné při celonočním vyšetření, dále věk a BMI u skupin pacientů (žen a mužů) se spánkovým apnoickým syndromem

SAS	ženy N=23		muži N=96		signifikance p
	průměr	SD	průměr	SD	
Věk	46,70	10,27	48,96	9,39	0,343
BMI	34,38	9,95	30,33	5,35	0,071
RDI	26,78	16,22	32,66	18,28	0,346
ODI	23,43	18,62	28,32	20,81	0,278
Průměr minim. saturací	89,39	2,89	88,27	4,74	0,153
Bazální saturace	95,26	2,56	94,81	2,10	0,439

Skupiny žen a mužů se výrazně liší v lineárních rozměrech (ženy mají lebku menší), ale není zde patrná odlišnost ve vzájemných vztazích jednotlivých částí lebky (v úhlech měřených mezi cefalometrickými body). Rozdíly ve velikosti lebky žen a mužů se dají vysledovat jak při porovnávání kontrolních skupin, tak při porovnávání skupin pacientů a pacientek s SAS. Z našich nálezů nevyplývá jednoznačná odlišnost ve velikosti faryngeálního vzdušného prostoru u žen a u mužů. Jasný rozdíl je ovšem v délce měkkého patra. Muži mají velum podstatně delší, což by se dalo považovat za další faktor, který přispívá k vyšší prevalenci SAS u mužů oproti ženám.

Získané výsledky podporují představu o významu anatomických změn pro přítomnost SAS a zároveň ukazují, že kraniometrie je důležitá metoda, která u jednotlivých pacientů s SAS zjišťuje eventuelní anatomickou abnormitu (dispozici k obstrukci) a je tedy důležitá pro rozvahu o optimální léčbě SAS. Teoreticky anatomické změny čelistí nelze zrušit operací na

měkkých tkáních (uvulopalatopharyngoplastikou - UPPP) a SAS při normálním postavení čelistí nelze léčit ortodontickou mandibulární progníí.

Při porovnávání věku, BMI a parametrů, zjištěných při celonočním monitorování, nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl mezi skupinou žen s SAS a skupinou mužů s SAS. Zjištěné výrazně vyšší hodnoty BMI (ženy 34,38, muži 30,33) u pacientů se syndromem spánkové apnoe oproti našim normám pro stejné věkové kategorie (BMI - ženy 22,72, muži 24,00) (2) potvrzují představu, že důležitým dispozičním faktorem pro SAS je obezita (6).

ZÁVĚR

Orofaciální skelet i měkké tkáně pacientů s SAS se liší od kontrolní skupiny (normy) u mužů i žen. Zjištěné změny skeletu u nemocných disponují ke zúžení horních dýchacích cest v úrovni hltanu. Delší velum u apneiků toto zúžení faryngu ještě prohlubuje.

LITERATURA

- Bacon, W. H., Turlot, J. C., Krieger, J., Stierle, J. L.: Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apnea syndrome. *Angle Orthodont.*, 60, 1989, s. 115-122.
- Bláha, P. et al.: Antropometrie Československé populace od 6 do 55 let (Československá spartakiáda 1985). Ústřední štáb čs. spartakiády 1985 ve spolupráci s vědeckometodickým oddělením ÚV ČSTV a ÚNZ pro vrcholový sport, Praha 1986.
- Davies, R. J. O., Stradling, J. R.: The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy and the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Respir. J.*, 3, 1990, s. 509-514.
- Diagnostic Classification Steering Committee Therapy. M. J. Chairman: International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1990.
- Hochban, W., Brandenburg, U.: Morphology of the viscerocranium in obstructive sleep apnea syndrome - cephalometric evaluation of 400 patients. *J. Cranio-Maxillo-Faci. Surg.*, 22, 1994, s. 205-213.
- Horner, R. L., Mohiaddin, R. H., Lowell, D. G. et al.: Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur. Respir. J.*, 2, 1989, s. 613-622.
- Koskenvuo, M., Partinen, M., Sarna, S. et al.: Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet*, 1, 1985, s. 893-895.
- Lugaresi, E., Cirignotta, Coccagna, G., Piana, C.: Some epidemiological data on snoring and cardiorespiratory disturbances. *Sleep*, 3, 1980, s. 221-224.
- Norton, P. G., Dunn, E. V.: Snoring as a risk factor for disease: An epidemiological survey. *Br. Med. J.*, 231, 1985, s. 630-632.
- Partinen, M., Tekekavi, T.: Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 15, 1992, s. 1-4.
- Remmers, J. E., DeGroot, W. J., Sauerland, E. K., Anch, A. M.: Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 44, 1978, s. 931-938.
- Riley, R., Guilleminault, C., Herran, J., Powell, N.: Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*, 6, 1983, s. 303-311.
- Stoohs, R., Guilleminault, C.: MESAM4: an ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Chest*, 101, 1992, s. 1221-1227.
- Stradling, J. R.: Handbook of sleep - related breathing disorders. Oxford University Press, Oxford 1995.
- Zucconi, M., Ferini-Strambí, L., Palazzi, S. et al.: Craniofacial cephalometric evaluation in habitual snorers with and without obstructive sleep apnea. *Otolaryngol. Head, Neck Surg.*, 109, 1993, s. 1007-1013.

Studie podpořena IGA MZ ČR 3574-3 a CEZ 313/98:111100001.

MUDr. Simona Dostálová
Neurologická klinika I. LF UK a VFN,
121 08 Praha 2, Kateřinská 30

CRANIOFACIAL ABNORMALITIES IN SLEEP APNOEA SYNDROME

S. Dostálová¹, Z. Šmahel², K. Šonka¹

¹Henner's Neurological Clinic, First Medical Faculty, Charles University, Prague

²Chair of Anthropology, Faculty of Natural Sciences, Charles University, Prague, Czech Republic

This study was supported by a grant from the Ministry of Health of the Czech Republic No 3574-3.

SUMMARY

One hundred and four men with the suspected diagnosis of sleep apnoea syndrome (SAS) not suffering from neuromuscular diseases or acromegaly were examined by X-ray cephalometry. Subjects suffering from bronchial obstruction, laryngeal carcinoma, suspected Treacher Collins syndrome as well as subjects in whom SAS was not verified were excluded. The remaining 81 men were divided into two groups depending upon disease severity as expressed by the mean index of oxygen desaturations per hour (less than 30 - group A; more than 30 - group B). In group B, the following parameters were significantly altered as compared with group A: dorsocaudal rotation of the mandible, elongation of the soft palate, and an increase of the saddle angle, increase of the angle of the cranial base, the lower gonion angle and the angle of the inclination of the mandible.

Differences in the size of the soft palate, the rotation of the mandible and the size of the lower gonion angle can be found not only between healthy and subjects with SAS but also between subjects with mild and severe apnoea.

ZUSAMMENFASSUNG

Kraniofaciale Abnormalität bei dem Schlafapnoesyndrom

S. Dostálová, Z. Šmahel, K. Šonka

104 Männer mit dem Verdacht an einem Schlafapnoesyndrom, ohne Behandlung wegen der Akromegalie, haben sich einer röntgenenzephalometrischen Untersuchung unterzogen. Nach der Ausschliessung der an bronchialer Obstruktion (chronische obstruktive Bronchitis) und an neuromuskulären Erkrankungen leidenden Kranken, und der Patienten ohne das nachgewiesene Schlafapnoesyndrom, wurden die restlichen 81 Männer in zwei Gruppen unterteilt, jenach der Schwere der Erkrankung gewertet anhand des durchschnittlichen halbstündigen Indexes der Sauerstoffdesaturation (Gruppe A - unter 30, Gruppe B - über 30). Gegenüber der Gruppe B waren in der Gruppe A die folgenden Parameter signifikant geändert; dorsokaudale Rotation der Mandibula, Verlängerung des weichen Gaumens, Vergrößerung des sellaren Winkels, des Winkels der cranialen Basis, des unteren Teiles des gonialen Winkels der Unterkieferneigung. Die Unterschiede in der Grösse des weichen Gaumens, in der Rotation der Mandibula und in der Grösse des weichen Gaumens, in der Rotation der mandibula und in der Grösse des unteren Teiles des gonialen Winkels darf daher nicht nur bei der gesunden Bevölkerung ermittelt werden, sondern auch bei den Patienten, die an das schwere und leichte Schlafapnoesyndrom leiden.

Key words: cephalometry, craniofacial abnormality, sleep apnoea syndrome

Sleep apnoea syndrome (SAS) is a set of symptoms caused by pathological respiration during sleep. Regular breathing is interrupted by pauses caused by repeated occlusion of the upper airways during sleep. Frequent respiratory arrests during sleep lead to sleep fragmentation, episodes of hypoxaemia and changes of intrathoracic pressure (3, 13).

The basic manifestation of SAS are apnoeas and hypopnoeas (10 seconds or longer). The criterion for establishing a diagnosis of SAS is five or more apnoeas or hypopnoeas per hour. Apnoeas may be peripheral (also called obstructive), central or mixed. During the substantially more frequent obstructive apnoeas, respiratory move-

ments persist. During central apnoeas respiratory efforts are absent. A brief awakening terminates apnoeas. Therefore the sleep of patients with SAS is fragmented, and thus the duration of delta (NREM 3 and 4 sleep) and paradoxical sleep (REM sleep) is usually reduced.

During the night the patient usually snores; the snoring has an intermittent character. In the morning the patients feel sleepy and tired; they suffer from headaches, and their oral mucosae are dry. During the day the patients are tired, suffer from an impaired concentration is reduced. The dominating daytime symptom is excessive sleepiness due to the poor quality of night sleep.

Complications of SAS are hypertension, cor pulmonale, systemic hypertension, ischaemic heart disease, impaired cardiac rhythm and myocardial infarction (6, 7, 8). SAS affects both the quality and the length of life (9).

Impaired patency of the upper airways during obstructive apnoea intervals develops as a result of soft tissue collapse in the pharynx. The collapse of the upper airways is exacerbated by anatomical narrowing (2), a reduced pharyngeal muscles tension and worsened synkinesis of the diaphragm and pharyngeal muscles during 1 and 2 NREM sleep. Complete obstruction develops when the forces leading to occlusion are stronger than those preventing it (10).

Craniofacial abnormalities which predispose to pharyngeal obstruction can be detected by cephalometry. Cephalometry assesses the shape and size of the orofacial skeleton, the size of the uvula and the shape of the upper airways by analysis of long-distance x-ray pictures of the head. The aim of the present work is to evaluate the usefulness of measuring different cephalometric parameters for the diagnosis and assessment of SAS severity in men.

METHOD

CEPHALOMETRY

During the procedure the cephalometric technique of Riley et al. (11) was used: the patients sat in a lateral position at an angle of exactly 90° to the apparatus; they looked straight ahead and had a centric occlusion. The patients were instructed to relax the tongue on the floor of the mouth and to avoid swallowing. A constant distance from X-ray source to the median plane of the head was 220 cm. The distance of the median plane of the head from the film, „X“, was between 24 and 36 cm. The magnification („M“) calculated by the formula ($M = 100X/220$) was 11 to 16%. Thus, for all practical purposes, correction for the enlargement of linear dimensions measured in pictures taken with the same apparatus is not needed (1, 14).

Figure 1 show thirteen x-ray cephalometric points indicated on each picture (1, 4, 11, 14, 15). Following angles evaluating the skeleton were measured: the angle of the cranial base (N-S-BA) (1); the angle of the inclination of the mandible (N-GO-GN); the articular angle (S-AR-GO) (15); the position of the upper and lower jaws (SNA, SNB); the angle classifying sagittal maxillo-mandibular relations (ANB) (1); angles characterising the inclination of the maxilla, the body of the mandible and vertical maxillo-mandibular relations (NSL/NL, NSL/ML, ML/NL) (1); the saddle angle (N-S-AR); the gonion angle and the lower gonion angle (AR-GO-ME, N-GO-ME) (4). Following skeletal dimensions were measured: the length of the anterior part of the cranial base (S-N); the depth of bony framework of the nasopharynx (BA-PNS) (1); the overall length of the

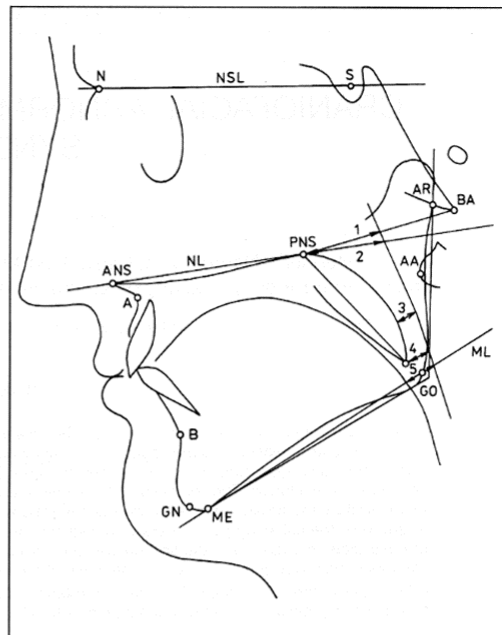


Fig. 1. Cephalometric landmarks and reference lines used for the assessment of lateral X-ray films: A-subspinale-deepest point of the subspinal concavity, AA-anterior atlas-most anterior point of atlas, ANS-anterior nasal spine, AR-articulare-intersection of inferior contour of the cranial base and posterior contour of the ramus mandible, B-supramentale-deepest point on the anterior contour of the mandibular symphysis, BA-basion-most posteroinferior point on the clivus, GN-gnathion-most anteroinferior point of the mandibular symphysis, GO-gonion-point at the gonial angle located on the axis of the angle formed by tangents to the body and ramus of the mandible, ME-menton-lowest point of the mandibular symphysis, N-nasion-most anterior point on the frontonasal suture, PNS-posterior nasal spine, S-sella-center of sella turcica, UT-uvula tip-tip of uvula, NSL-nasion sella line, line through N and S, NL-nasal line, line through ANS and PNS, ML-mandibular line, line through ME and GO, 1. PNS-PHW1, 2. PAS(NL), 3. MinPAS, 4. PAS(UL), 5. PAS(ML)

cranial base (BA-N); the depth of the maxilla (PNS-A, ANS-PNS); the length of the mandibular body (GO-GN, GO-ME); the posterior height of the lower face (GO-PNS) (15); the anterior height of the lower face (ANS-ME) (11); the anterior and posterior facial height (N-GN, S-GO); the depth of the upper face (BA-A); and the distance between the posterior spine and atlas (AA-PNS) (4). As the soft tissue parameters the angle between the uvula and plane of the palate (NL/PNS-UT) (4) and the length of the soft palate (PNS-UT) were measured (11). The size of the posterior airway space (PAS) was measured in several planes: nasal PAS (NL), mandibular PAS (ML), the plane at the tip of the uvula PAS (UL) and the BA-PNS plane (PNS-PHW1) (4). The narrowest spot of the pharyngeal airway space (MinPAS) and the thickness of the posterior pharyngeal wall at the level of the basion (BA-PHW1) were identified (4).

Table 1. Mean values of basic clinical characteristics in group A (mild SAS) and group B (severe SAS): parameters of MESAM 4 and POLYMESAM and patient's age, neck circumference and body mass index (BMI).

	Group A		Group B		Difference D	Significance P-value
	Mean	SE	Mean	SE		
ODI	15,00	1,06	49,90	3,42	34,90	0,0000
Basal oxygen saturation	95,50	0,19	94,24	0,51	1,26	0,025
Average of oxygen sat. decreases minimas	90,72	0,23	85,49	0,96	5,23	0,000004
Age	48,27	1,44	49,46	1,82	1,19	0,611
Neck circumference	42,28	0,36	44,20	0,71	1,92	0,020
BMI	29,08	0,56	33,04	1,14	3,96	0,003

EXAMINATION OF SLEEP

For the diagnosis of SAS, the all-night monitoring, MESAM4 and POLYMESAM were used. MESAM 4 is an off-line monitoring system registering respiratory sounds (snoring), oxygen saturation, heart rate and body position (12). By this method SAS was confirmed in 45 patients. POLYMESAM is the same method extended by the recording of airflow, respiratory movements of the chest and abdomen and movements of the lower extremity. By this method SAS was confirmed in 36 patients. The records were visually analysed.

For statistical processing the following parameters were used:

1. Oxygen desaturation index (ODI) - mean number of times per hour that oxygen saturation of the blood drops by more than 3%. ODI corresponds roughly to the apnoea index (mean number of apnoeas per hour).
2. Basal oxygen saturation (%).
3. Average of minimal saturation values.

SOMATOMETRIC EXAMINATION

Neck circumference, body weight and height were measured. From the latter two the body-mass index was calculated ($BMI = \text{weight (kg)}/\text{height (m)}^2$) which indicates the patient's height/weight ratio.

PATIENTS

Cephalometric analyses and all-night monitoring were performed in 104 patients with SAS who were not being treated for neuromuscular diseases or acromegaly. In total 23 subjects were excluded from the statistical analysis: in thirteen patients SAS was not confirmed; eight patients had bronchial obstruction, one patient suffered from laryngeal carcinoma and one patient with marked mandibular deficiency was suspect to have Treacher Collins syndrome. The study included 81 men with confirmed SAS, aged 24 to 70 years (mean age 48.87 years).

STATISTICAL ANALYSIS

The patients were divided into two groups: Group A - 44 men with mild SAS (ODI < 30) and

group B - 37 men with severe SAS (ODI > 30). From the measured values basic statistical characteristics were calculated, as well as differences between the mean values of the two groups, analysed by a paired t-test.

RESULTS

Table 1 shows the sleep ventilation parameters, age, neck circumference and BMI-body mass index in both groups and their comparison.

Table 2 presents calculated mean values, standard errors of the mean (SE), differences of mean values and the statistical significance of differences between compared groups.

Figure 2 shows in cephalograms the morphological differences of the orofacial skeleton and nasopharynx between the groups with mild and severe sleep apnoea.

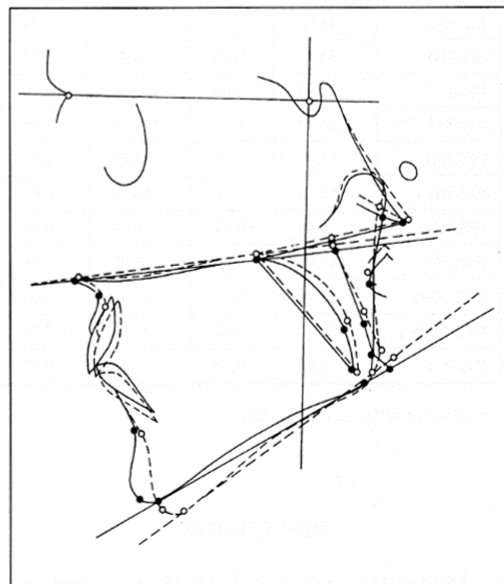


Fig. 2. Cephalograms of patients with mild SAS (solid line) and patients with severe SAS (dashed line).

Table 2. Mean values of measured X-ray cephalometric characteristics in patients with mild SAS (group A) and with severe SAS (group B).

	Group A		Group B		Difference D	Significance p-value
	Mean	SE	Mean	SE		
SNA	79,72	0,62	78,77	0,74	0,95	0,327
SNB	78,18	0,68	76,44	0,67	1,73	0,076
ANB	1,63	0,51	1,93	0,58	0,30	0,699
NL/NSL	8,53	0,63	8,89	0,50	0,35	0,660
ML/NSL	32,62	1,16	37,35	1,59	4,73	0,021*
ML/NL	24,18	0,94	28,20	1,69	4,02	0,046*
N-S-BA	128,36	0,87	131,03	0,83	2,66	0,030*
N-S-AR	122,78	0,91	126,04	0,99	3,26	0,018*
S-AR-GO	144,18	0,97	143,32	2,13	0,87	0,714
AR-GO-ME	125,97	0,94	128,21	1,29	2,24	0,169
N-GO-ME	76,06	0,88	78,80	1,01	2,74	0,047*
N-GO-GN	73,68	0,86	76,70	1,04	3,02	0,030*
S-GO	95,15	1,14	95,30	1,95	0,15	0,947
N-GN	137,07	1,39	141,00	1,77	3,93	0,087
S-N	78,52	0,57	77,92	0,58	0,61	0,457
BA-N	115,93	0,78	117,17	0,88	1,23	0,296
PNS-A	53,02	0,67	52,69	0,70	0,34	0,728
ANS-PNS	59,44	0,67	58,92	0,61	0,53	0,565
GO-GN	83,11	0,72	82,32	1,22	0,79	0,580
GO-ME	78,39	0,72	77,68	1,27	0,71	0,631
ANS-ME	79,28	1,12	81,85	1,58	2,57	0,192
AA-PNS	37,11	0,72	37,64	0,91	0,53	0,652
BA-PNS	48,00	0,52	49,14	0,74	1,14	0,214
GO-PNS	53,97	0,85	54,55	1,55	0,58	0,745
BA-A	100,74	0,90	102,00	1,17	1,26	0,399
NL/PNS-UT	124,43	1,14	124,72	1,28	0,01	0,996
PAS (ML)	11,91	0,78	10,62	1,22	1,29	0,378
PAS (NL)	25,93	1,50	23,78	0,90	1,45	0,409
PAS (UL)	8,56	0,47	10,00	0,66	1,44	0,080
PNS-UT	47,93	0,93	50,95	1,04	3,02	0,034*
BA-PHW1	22,70	0,51	23,89	0,66	1,18	0,159
PMS-PHW1	25,32	0,55	25,22	0,78	0,10	0,920
Min PAS	5,66	0,48	5,35	0,57	0,31	0,681

* significant difference ($p < 0.05$)

DISCUSSION

In the literature (1, 2, 4, 11, 15) cephalometric findings of SAS patients were compared with the normal healthy population. From the above work

it is apparent that there exist certain anatomical abnormalities which predispose to SAS. These include maxillary and mandibular retrognathisms, dorsocaudal rotation, enlargement of the anterior and posterior facial height, enlargement of the anterior and posterior height of the lower face, increase of the articular angle and lower gonion angle, diminution of the depth of the upper face, shortening of the length of the anterior cranial base, narrowing of the bony framework of the nasopharynx and airway space and elongation of the soft palate.

In attempt to assess whether these cephalometric differences can also be detected between groups of patients with differing disease severity and whether the severity of the disease depends on the degree of changes in the orofacial skeleton and adjacent soft tissues.

In the group of patients with severe SAS, as compared with those with mild SAS, the following differences were observed: elongation of the soft palate (PNS-UT), dorsocaudal rotation of the mandible (increased ML/NSL, ML/NL angle), increased saddle angle (N-S-AR), increased angle of the cranial base (N-S-BA), increased lower gonial angle (N-GO-ME), and increased angle of inclination of the mandible (N-GO-GN). Differences in the degree of hypertrophy of the soft palate (longer velum), dorsocaudal mandibular rotation (increased ML/NL, ML/NSL angle) and increased lower gonial angle (N-GO-ME) can thus be found not only between the healthy population and patients with apnoea (1, 4) but also between patients with mild and severe apnoea. Statistically important difference between SAS subjects and healthy people in SNA, SNB, ANS-ME, N-GN, PAS (ML, NL) found by Bacon et al. (1) and Hochbach et al. (4) was not found in this

study comparing two groups of SAS subjects. An increased saddle angle (N-S-AR), angle of the cranial base (N-S-BA) and angle of inclination of the mandible (N-GO-GN) in the group of patients with severe apnoea were found. The increase of these angles found in studies comparing healthy and SAS subjects (4, 15) was only slight.

In patients of this group, cephalometry contributed to the most accurate characterisation of the morphological abnormality and to the localisation of the site of possible obstruction. Thus it can help in deciding on the type of treatment. In patients where mandibular retrognathism has been proved, mandibular orthodontic protraction is suitable treatment. In patients with an enlarged uvula but an adequate pharyngeal air space, uvulopalatopharyngoplasty is possible treatment. The retrognathism or some other serious abnormality of the facial skeleton is a contraindication to uvulopalatopharyngoplasty. Conversely, orthodontic protraction is more useful in retrognathism without major elongation of the velum.

The results, which reveal a significant difference in BMI between groups A and B and a significant difference in the circumference of the neck between groups A and B, confirm the idea that the most important predisposing factor for SAS is obesity, in particular deposition of adipose tissue in the posteriolateral parapharyngeal space (5, 12).

REFERENCES

1. Bacon, W. H., Turlot, J. C., Krieger, J., Stierle, J. L.: Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apnea syndrome. *Angle Orthodont.*, 60: 115-122, 1989.
2. Davies, R. J. O., Stradling, J. R.: The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy and the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur. Respir. J.*, 3: 509-514, 1990.
3. Diagnostic Classification Steering Committee Therapy, M. J. Chairman: International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1990.
4. Hochbach, W., Brandenburg, U.: Morphology of the viscerocranium in obstructive sleep apnoea syndrome - cephalometric evaluation of 400 patients. *J. Cranio-Maxillo-Faci. Surg.*, 22: 205-213, 1994.
5. Horner, R. L., Mohiaddin, R. H., Lowell, D. G., Shea, S. A., Burman, E. D., Longmore, D. B., et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur. Respir. J.*, 2: 613-22, 1989.
6. Koskenvuo, M., Partinen, M., Sarna, S., Kaprio, J., Langinvainio, H., Heikkilä, K.: Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet*, 1: 893-895, 1985.
7. Lugaresi, E., Cirignotta, C., Coccagna, G., Piana, C.: Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep*, 3: 221-224, 1980.
8. Norton, P. G., Dunn, E. V.: Snoring as a risk factor for disease: An epidemiological survey. *Br. Med. J.*, 231: 630-632, 1985.
9. Partinen, M., Telekavi, T.: Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 15: 1-4, 1992.
10. Remmers, J. E., DeGroot, W. J., Sauerland, E. K., Anch, A. M.: Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 44: 931-938, 1978.
11. Riley, R., Guilleminault, C., Herran, J., Powell, N.: Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*, 6: 303-311, 1983.
12. Stoohs, R., Guilleminault, C.: MESAM4: an ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Chest*, 101: 1221-1227, 1992.
13. Stradling, J. R.: Handbook of sleep - related breathing disorders. Oxford University Press, Oxford, 1995.
14. Šmahel, Z., Tomanová, M., Müllerová, Z., Škařilová, B.: České normy pro Jarabakovu analýzu dálkových snímků hlavy. *Čes. Stomat.*, 3: 97-104, 1995.
15. Zucconi, M., Ferini-Strambi, L., Palazzi, S., Curci, C., Cucchi, E., Smirne, S.: Craniofacial cephalometric evaluation in habitual snorers with and without obstructive sleep apnea. *Otolaryngol. Head, Neck Surg.*, 109: 1007-1013, 1993.

Address for correspondence:

Simona Dostálová
Kateřinská 30
129 00 Prague 2
Czech Republic

Cephalometric assessment of cranial abnormalities in patients with acromegaly

Simona Dostálová¹, Karel Šonka¹, Zbyněk Šmahel², Vladimír Weiss³, Josef Marek³

¹Department of Neurology (Head: Prof. Dr. S. Nevšimalová), 1st Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic; ²Chair of Anthropology (Head: Doc. Dr. Z. Šmahel), Faculty of Sciences, Charles University, Prague, Czech Republic; ³3rd Department of Internal Medicine (Head: Prof. Dr. Š. Svačina), 1st Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

SUMMARY. Objective and patients: Patients with acromegaly (12 women, 26 men) and a control group (36 women, 50 men) were chosen for cephalometry to assess the size, shape and positional characteristics of the craniofacial bones and the upper airways. Results: When compared with the controls, patients of both sexes with acromegaly were found to have significant anomalies in the orofacial skeleton: increased facial height, elongated ascending ramus mandibulae and greater basion–supramentale distance, a negative difference between maxillary and mandibular protrusions, enlarged lower part of the gonion angle and of the angle of inclination of the maxilla, as well as alterations in the neurocranium: enlargement of sella turcica and of sinus frontalis and protrusion of the supraorbital ridges. As for the soft tissues, patients with acromegaly exhibited an elongated soft palate and a diminished angle between the uvular axis and the palatal plane. A comparison between the cephalometric parameters of patients with active acromegaly and those without active disease revealed no significant differences in either sex. Conclusion: Patients with acromegaly exhibited an enlargement of all parts of the neurocranium and orofacial bones except the maxilla. The greatest anomaly was seen in the mandible, with greater enlargement of the ascending ramus than of the body of the mandible. The shape of this bone was also altered. © 2003 European Association for Cranio-Maxillofacial Surgery.

INTRODUCTION

Growth hormone (GH) excess in adults results in acromegaly, an insidious, debilitating disease associated with bony and soft-tissue overgrowth (Biller and Daniels, 1998).

The characteristic signs and symptoms of acromegaly arise from the effects of human GH produced by a pituitary adenoma or from other concomitant endocrinological involvement. As the tumour expands, there are headaches, double vision, and visual field defects. Under the influence of the GH, the soft parts of the face and acral parts of the skeleton grow excessively, leading to bone enlargement compounded by simultaneous arthrosis, cranial enlargement with protrusion of the supraorbital ridges, protruding chin and deep bite, oversized hands and enlarged feet. Hirsutism, pigmentation, seborrhoea and excessive sweating indicate increased function of the adjuvant skin organs. The visceral organs also grow at an increased rate leading to visceromegaly, especially of heart, liver, spleen and kidney. Pharyngeal enlargement results in a gradual voice change. As the cartilage in the joints and intervertebral discs keeps growing, generalized arthrosis and kyphosis gradually develop. Increased GH production can cause insulin resistance, abnormal glucose tolerance or clinical diabetes mellitus. Disordered gonadotropin secretion or concomitant hyperprolactinaemia

cause amenorrhoea and flagging libido and potency. Increased secretion of prolactin may trigger galactorrhoea. Non-specific symptoms of acromegaly include loss of vitality, concentration and memory deficits (Ezzat et al., 1994; Thorner et al., 1998).

The purpose of the study was to assess the size, shape and positional characteristics of the craniofacial components, to evaluate the situation in the upper airways of patients with acromegaly, and to compare the findings with the normal values for the Czech population.

MATERIAL AND METHODS

A group of patients with acromegaly was compared with healthy controls, and cephalometric and endocrinological characteristics were collected.

Included in the study were 38 patients – 26 men (range 28–67 years, mean 51.3 years) and 12 women (range 45–65 years, mean 56.3 years). The diagnosis of acromegaly had been confirmed on the basis of long-term follow-up with typical clinical features as described above and endocrinological examinations (Biller and Daniels, 1998). The activity of acromegaly was determined from a single measurement of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and average GH obtained from three blood samples taken from each patient at 6, 7 and 8 a.m. and during the oral

glucose tolerance test (GH assay before ingestion of 75 g glucose and after 60 and 120 min). Increased hormonal activity of acromegaly was established from increased average GH levels higher than 2.5 µg/l and from the inability to suppress GH levels below 2 µg/l after ingestion of 75 g glucose, and from the presence of serum IGF-I levels above the normal sex- and age-matched levels as described in the literature (Thorner et al., 1998; Ranke et al., 2001; Strasburger et al., 2001).

Treatment for acromegaly was initiated in 34 patients before cephalometric examination. Thirty patients had neurosurgery performed. Nineteen subjects underwent further post-operative treatment either in the form of conventional external irradiation or by means of Leksell gamma knife irradiation (Freda and Wardlaw, 1998; Melmed et al., 1998). Four were treated with Leksell gamma knife alone. At the time of cephalometry, four patients with active acromegaly had not yet had any proper specific treatment for acromegaly. When the need arose, substitution therapy was started using hydrocortisone, levothyroxine, testosterone or oestrogens and progestagens, so that all patients had their hypopituitarism corrected with medication.

The control group comprised 186 healthy adults of both sexes, whose lateral skull radiographs had been collected previously for craniofacial development studies. These probands were volunteers from among university students and patients hospitalized for minor extremity injuries. While their intermaxillary relations were not under any close scrutiny, individuals with marked facial disharmony, skeletal jaw discrepancy or a history of major orthodontic treatment were not included in this control group. In this way, a total of 50 men (range 18–43 years, mean 26.6 years) and 36 women (range 19–24 years, mean 20.7 years) were examined.

CEPHALOMETRY

Lateral X-ray scans were made under standard conditions, in centric occlusion with control of head position. The patients had their radiographs taken at a constant distance of 2.2 m between the X-ray source and the median plane of the head, and in addition the distance between the median plane of the head and the film was between 0.22 and 0.34 m. The calculated magnification was between 10 and 15%. In the controls, the distance between film and source was 3.7 m, that between the median plane of the head and the film 0.3 m resulting in a magnification of 8.1%.

Fig. 1 depicts the cephalometric points and reference lines used for evaluation of the films. In double structures, the central point between the two sides was used. Digitization of the cephalometric points on a tablet was employed for the measurements. All linear dimensions were corrected for enlargement so that the results represent 'true' values. The angles

measured are given in triple abbreviations (e.g., articular angle – S-AR-GO) or as fractions of the reference lines subtending the particular angle (e.g., maxillary inclination angle – NSL/NL). The perpendicular distances between a point and the reference line, and interpoint distances, are given in two-element abbreviations (e.g., PNS-NSL for the distance between the posterior nasal spine and the nasion sella line, or S-GO for the posterior facial height).

The pharyngeal airway space (PAS) was measured at the following levels: nasal PAS (at NL), mandibular PAS (at ML), uvular vertex PAS (at UL), and at the BA-PNS level (at PNS-PHW). Also measured were: the narrowest point of the pharyngeal airway space (MinPAS) and the thickness of the posterior pharyngeal wall at basion level (BA-PHW) (Riley et al., 1983; Bacon et al., 1989; Zucconi et al., 1993; Hochban and Brandenburg, 1994). Some of the parameters measured solely for the purpose of constructing the resultant craniogram are not included in the tables.

ENDOCRINE MEASUREMENTS

GH and IGF-1 levels were estimated by means of radioimmunoassay using commercial kits (Immunotech, Marseille, France).

STATISTICAL ANALYSIS

The readings were used for calculation of the basic statistical characteristics. The differences between the mean values of the cephalometric parameters were analysed with Student's two-tailed *t*-test or with the Mann-Whitney test wherever appropriate (for the other than normally distributed variables).

RESULTS

Tables 1 and 2 list, for each cephalometric parameter, the mean values, standard deviation, and levels of significance of the differences between the two groups.

In comparison with the controls, the patients of both sexes were found to have the following orofacial dimensions enlarged: anterior and posterior facial heights (N-ME, S-GO), anterior and posterior lower face height (ANS-ME, GO-PNS), anterior upper face height (N-ANS), mandibular ramus length (CD-GO), and the basion-supramentale distance (BA-B). The angles characteristic of the patients' orofacial skeletal intra-relations exhibited (to a certain extent) an enlarged lower part of the gonion angle (N-GO-ME), an enlarged maxillary inclination angle (NL/NSL) and a negative difference between the maxillary and mandibular protrusions (ANB). Sella turcica was enlarged in the anteroposterior dimension (S1-S2), as was to frontal sinus to a lesser extent (F1-F2), and

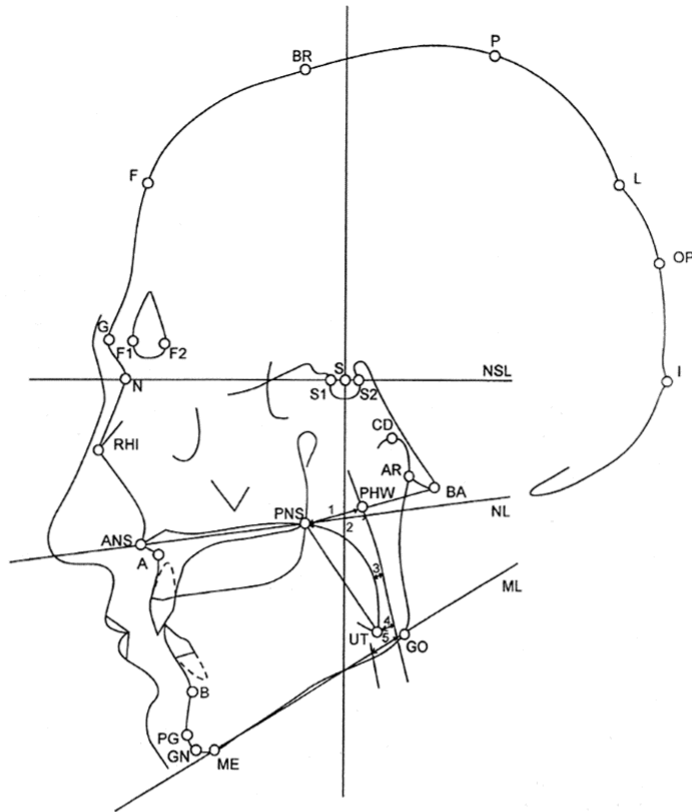


Fig. 1 – Cephalometric landmarks and reference lines used for the assessment of lateral X-ray films: *A*: subspinale – deepest point of the subspinale concavity; *ANS*: anterior nasal spine; *AR*: articulare – intersection of inferior contour of the cranial base and posterior contour of the mandibular ramus; *B*: supramentale – deepest point of the supramental concavity of the mandibular symphysis; *BA*: basion – most posteroinferior point on the clivus; *BR*: bregma – intersection of the coronal suture and lamina externa of the cranial vault; *CD*: condyion – most superior point on the condylar head; *G*: glabella – most prominent point of the supraorbital ridges; *GN*: gnathion – most anteroinferior point of the mandibular symphysis; *GO*: gonion – point at the gonial angle located on the axis of the angle formed by tangents to body and ramus of the mandible; *F*: frontale – intersection of the perpendicular to the dimension N-BR through its midpoint and lamina externa of the cranial vault; *FI*: point of intersection between anterior contour of frontal sinus and line connecting S and G; *F2*: point of intersection between posterior contour of sinus frontale and line connecting S and G; *I*: inion – top of the protuberantia occipitalis externa; *L*: lambda – intersection of the lambdoid suture and lamina externa of the vault; *ME*: menton – lowest point of the mandibular symphysis; *N*: nasion – most anterior point on the frontonasal suture; *OP*: opisthocranion – point on the surface of the cranial vault farthest from the nasion; *P*: parietale – intersection of the perpendicular to the dimension BR-L through its midpoint and lamina externa of the cranial vault; *PG*: pogonion – most anterior point on the bony chin; *PHW*: point of pharyngeal wall – intersection of posterior pharyngeal wall and BA-PNS; *PNS*: posterior nasal spine; *S*: sella – centre of sella turcica; *S1*: point of intersection between anterior margin of sella turcica and NSL; *S2*: point of intersection between posterior margin of sella turcica and NSL; *RHI*: rhinion – most inferior point on the nasal bone; *UT*: uvula tip – tip of uvula; *NSL*: nasion sella line – line through N and S; *NL*: nasal line – line through ANS and PNS; *ML*: mandibular line – line through ME and GO; *1*:PNS-PHW; *2*:PAS(NL); *3*:MinPAS; *4*:PAS(UL); *5*:PAS(ML).

marked supraorbital ridge protrusion (S-G) were the neurocranial changes found in both sexes. As for the soft tissues, the findings included soft-palate elongation (PNS-UT), and some narrowing of the angle subtended between the uvular axis and the palatal plane (ANS-PNS-UT).

When compared with the controls, men with acromegaly exhibited the following neurocranial anomalies: elongation of the neurocranial length (N-OP), and of the anterior cranial base (S-N) and

a decreased frontal bone slope (S-N-F). There was also some increase of cranial vault height (S-P) as well as increased neurocranial height (BA-L). The orofacial bones exhibited an increased posterior height of the upper face (PNS-NSL), mandibular body elongation (GO-GN, GO-ME) and some mandibular prognathism (S-N-PG). These differences were of no statistical significance in women with acromegaly, due presumably to the small number of female patients.

Table 1 – Cephalometric characteristics in acromegalic women (ACRO) and in controls (NORM)

Women	NORM (n = 36)		ACRO (n = 12)		Significance	
	Mean	SD	Mean	SD	p	
S-N-A	81.08	3.95	77.67	4.33	0.015*	t
S-N-B	78.92	3.71	78.25	4.56	0.662	t
A-N-B	2.06	2.16	-0.50	3.46	0.049*	MW
S-N-PG	80.53	3.92	79.75	4.13	0.617	t
NL/NSL	6.78	3.14	12.08	2.68	<0.001***	t
ML/NSL	31.11	6.82	35.50	6.26	0.102	t
ML/NL	24.31	7.02	22.75	5.34	0.560	t
N-S-AR	123.47	5.62	126.75	9.59	0.201	t
S-AR-GO	141.97	5.60	138.25	10.47	0.533	MW
AR-GO-ME	125.72	6.41	130.50	6.70	0.114	MW
N-GO-ME	72.94	6.05	79.75	4.53	0.005**	t
S-N-RHI	115.36	5.94	113.58	6.02	0.376	t
N-RHI	23.17	3.97	21.44	2.96	0.174	t
N-S-CD	128.44	6.71	128.40	13.28	0.511	MW
S-GO	74.67	5.86	83.80	6.91	<0.001***	t
N-ME	110.16	7.48	124.92	6.66	<0.001***	t
PNS-A	45.22	2.39	46.25	3.61	0.194	MW
GO-GN	70.27	3.55	72.07	3.89	0.207	t
GO-ME	66.54	3.66	67.72	3.05	0.404	t
ANS-ME	62.29	6.34	70.40	4.77	0.001***	t
BA-PNS	43.11	3.01	41.19	1.53	0.032*	MW
GO-PNS	41.80	3.76	47.37	4.45	<0.001***	t
BA-A	88.09	4.10	87.09	3.74	0.475	t
BA-B	94.83	4.25	102.68	3.67	<0.001***	t
N-ANS	49.36	3.29	54.07	4.22	<0.001***	t
PNS-NSL	43.24	2.97	42.90	3.19	0.742	t
CD-GO	55.58	4.79	63.14	2.67	<0.001***	t
ANS-PNS-UT	127.66	5.94	118.42	6.89	<0.001***	t
PAS (ML)	8.77	3.29	9.60	4.33	0.547	t
PAS (NL)	25.03	2.72	23.84	3.51	0.229	t
PAS (UL)	8.36	3.29	10.28	2.29	0.072	t
PNS-UT	32.49	3.44	40.45	6.92	<0.001***	MW
BA-PHW	18.78	2.65	18.19	2.84	0.753	MW
PNS-PHW	24.18	2.64	23.08	3.46	0.267	t
Min PAS	7.26	2.78	7.00	2.00	0.782	MW
N-S-BA	130.72	5.58	132.55	8.84	0.416	t
S-N-F	87.64	3.19	86.00	3.72	0.146	t
S-P	114.15	5.06	114.54	4.56	0.816	t
BA-BR	135.88	5.30	136.32	5.59	0.811	t
N-OP	171.78	8.42	175.77	7.62	0.153	t
N-I	167.10	7.32	171.89	7.09	0.054	t
BA-L	112.81	6.41	116.89	5.33	0.073	t
S-N	66.77	3.18	68.67	2.81	0.072	t
BA-N	99.15	4.69	100.17	3.07	0.359	MW
S-BA	41.82	2.63	40.22	3.44	0.107	t
F1-F2	8.02	2.76	10.74	3.96	0.011*	t
S1-S2	9.31	0.96	13.10	3.15	<0.001***	MW
S-G	72.61	3.30	75.22	2.36	0.015*	t

Significant difference * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ by *t*-test (*t*) or Mann-Whitney test (MW).

In comparison with the controls, women with acromegaly showed only two signs which were not discernible in men: a decreased maxillary protrusion angle (SNA) and a decreased depth of the bony pharyngeal space (BA-PNS).

Figs. 2 and 3 illustrate the morphological anomalies in the craniofacial bones and upper airways of patients when compared with the controls.

Three women and 14 men showed the increased hormonal activity of acromegaly. A comparison of the cephalometric parameters in patients with active acromegaly with those without active disease (Tables 3 and 4) revealed no great significant differences for either sex.

DISCUSSION

In the controls, the sagittal jaw relationships given by the ANB angle ranged between -3 and $+7^\circ$, i.e., well in keeping with the findings of other authors who only studied persons with ideal occlusions (Casko and Shepherd, 1984). Those authors point out that their study compared the same kind of brachycephalic, Slavonic population.

The acromegalic patients were substantially older than the controls, but it proved impossible to procure radiographs of healthy individuals matching our patient group in age. However, the anatomical abnormalities found in the acromegalic group cannot

Table 2 – Cephalometric characteristics in men with acromegalic (ACRO) and in controls (NORM)

Men	NORM (n=50)		ACRO (n=26)		Significance	
	Mean	SD	Mean	SD	p	
S-N-A	80.82	4.11	79.31	4.95	0.161	t
S-N-B	78.46	3.95	81.45	6.24	0.058	MW
A-N-B	2.40	2.20	-2.45	5.02	<0.001***	MW
S-N-PG	80.14	3.96	83.85	6.85	0.041*	MW
NL/NSL	7.96	3.77	10.00	4.35	0.037*	t
ML/NSL	31.84	6.22	31.64	8.89	0.925	t
ML/NL	24.02	6.26	21.43	7.71	0.198	t
N-S-AR	126.02	5.23	124.90	6.15	0.444	t
S-AR-GO	138.82	5.50	138.43	6.71	0.948	MW
AR-GO-ME	126.90	5.78	128.57	4.85	0.327	t
N-GO-ME	75.00	5.05	79.57	5.50	0.005**	t
S-N-RHI	116.20	7.00	115.48	9.23	0.708	t
N-RHI	23.15	3.52	23.46	3.35	0.717	t
N-S-CD	128.50	9.13	124.33	5.84	0.145	t
S-GO	81.56	4.75	94.42	7.72	<0.001***	MW
N-ME	119.19	6.03	135.96	11.44	<0.001***	MW
PNS-A	48.67	2.71	49.68	3.34	0.440	MW
GO-GN	72.70	3.61	77.13	5.88	<0.001***	t
GO-ME	68.87	3.34	72.30	5.32	0.014*	MW
ANS-ME	68.04	5.61	78.68	8.06	<0.001***	t
BA-PNS	43.96	3.09	44.47	3.39	0.532	t
GO-PNS	45.43	3.75	53.47	4.65	<0.001***	t
BA-A	92.54	4.62	93.74	4.24	0.294	t
BA-B	100.04	4.95	111.85	9.97	<0.001***	MW
N-ANS	52.56	3.47	57.80	5.65	<0.001***	MW
PNS-NSL	44.83	2.74	47.91	3.11	<0.001***	t
CD-GO	61.01	4.08	72.53	8.22	<0.001***	MW
ANS-PNS-UT	122.18	6.09	116.85	11.36	0.018*	MW
PAS (ML)	10.39	3.28	12.33	5.23	0.584	MW
PAS (NL)	23.74	3.18	24.99	3.42	0.118	t
PAS (UL)	9.05	2.56	12.06	5.66	0.053	MW
PNS-UT	36.05	4.33	45.35	6.78	<0.001***	MW
BA-PHW	20.91	3.18	20.24	3.45	0.421	t
PNS-PHW	23.07	3.20	24.30	2.98	0.124	t
Min PAS	7.26	2.55	8.23	5.09	0.802	MW
N-S-BA	131.74	5.53	129.35	7.19	0.124	t
S-N-F	85.14	3.68	81.77	4.20	<0.001***	t
S-P	115.09	4.38	117.79	3.65	0.010**	MW
BA-BR	140.11	4.82	142.10	8.19	0.557	MW
N-OP	176.32	4.96	187.49	7.68	<0.001***	t
N-I	173.89	5.49	184.65	7.79	<0.001***	t
BA-L	114.80	4.93	118.47	7.71	0.016*	t
S-N	69.09	3.04	72.90	3.93	<0.001***	t
BA-N	104.44	3.98	107.68	6.64	0.076	MW
S-BA	44.98	3.02	46.20	5.73	0.744	MW
F1-F2	12.94	3.85	17.20	4.52	<0.001***	t
S1-S2	9.54	1.27	12.34	3.74	<0.001***	MW
S-G	76.26	3.22	81.92	5.57	<0.001***	MW

Significant difference * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ by *t*-test (*t*) or Mann-Whitney test (MW).

have been due to their greater ages, since the rate of cranial growth is minimal in adulthood; indeed, there is a reverse tendency, i.e., reduction in size, starting at about the fourth decade (*Macho*, 1986; *Lewis* and *Roche*, 1988).

Kunzler and *Farmand* (1991) examined cephalometric parameters in 31 acromegalic patients of both sexes and in 21 healthy individuals. The former had increased mandibular protrusion, increased length of the mandible, altered sagittal jaw relations, and no differences in the position of the maxilla. A comparison between men with acromegaly and the controls produced the same results. Similar changes found in

female patients were of no statistical significance due to the small size of that group. Contrary to these findings, retroposition of the maxilla was observed in our own study.

Peltari et al. (1995) studied cephalometric parameters indicating the relative positions of mandible and maxilla and the size of the soft palate and PAS in a small group of patients (six women, five men) when compared with 27 healthy controls. They demonstrated mandibular prognathism, enlargement of the uvula, and non-significant changes in the position of the maxilla and in the size of the PAS at the mandibular level in acro-

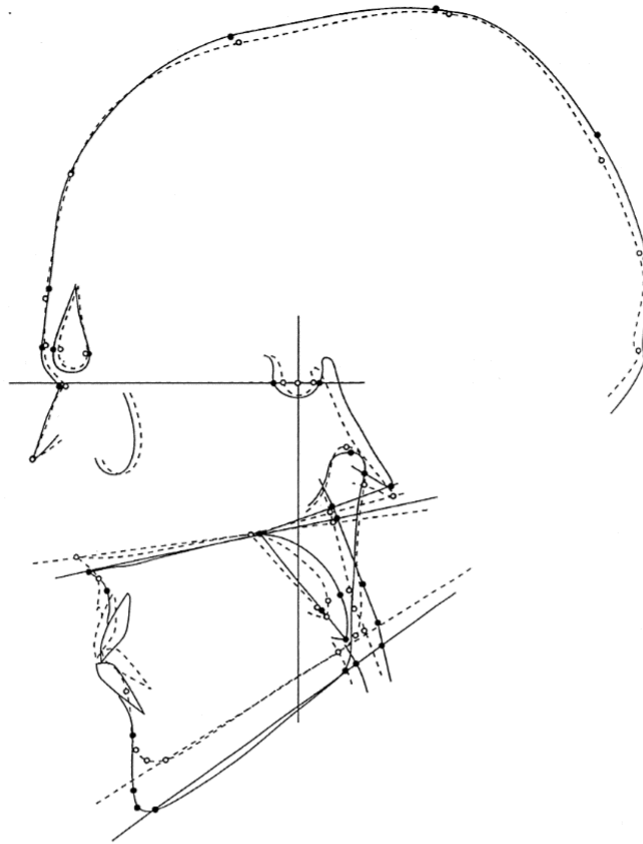


Fig. 2 – Average cephalogram of women with acromegaly (solid line) and women without acromegaly (dashed line).

megalic patients. These results agree with our findings in male patients.

Skeletal anomalies in acromegaly develop over a long period of time; many of them are conditional upon, e.g., the intensity of the overproduction and possibly also upon tissue sensitivity to GH. From this point of view, it is clear that the actual state of hormone production in such a heterogeneous group of patients is unrelated to the intensity of skeletal changes.

The results show that acromegalics are subject to numerous skeletal changes affecting not only the facial but also the neurocranial bones. There is, in fact, enlargement of all dimensions of the neurocranium as well as of the orofacial skeleton except the maxilla. The mandible is the most affected part of the viscerocranium. The body of the mandible and, in particular, the ascending ramus are prone to changes. The shape of the mandible is markedly altered such that gonion was impossible to determine (Figs. 2 and 3).

In patients with acromegaly, the uvula is situated more vertically, a fact relevant when measuring the PAS at the uvular level. This may be a sign of increased mass or flaccidity of this structure. Elongation of the soft palate may well suggest soft-tissue hypertrophy, which, however, contrasts with the fact that we found no increased thickness of the posterior pharyngeal wall.

CONCLUSION

Patients with acromegaly exhibit skeletal enlargement and soft-tissue hypertrophy. The skeletal changes are found in the neurocranium as well as the viscerocranium. The greatest anomaly is observed in the mandible, with greater enlargement of the ascending ramus than of the body of the mandible. The shape of this bone is altered as well. In contrast, the position and size of the maxilla remain unaltered. The

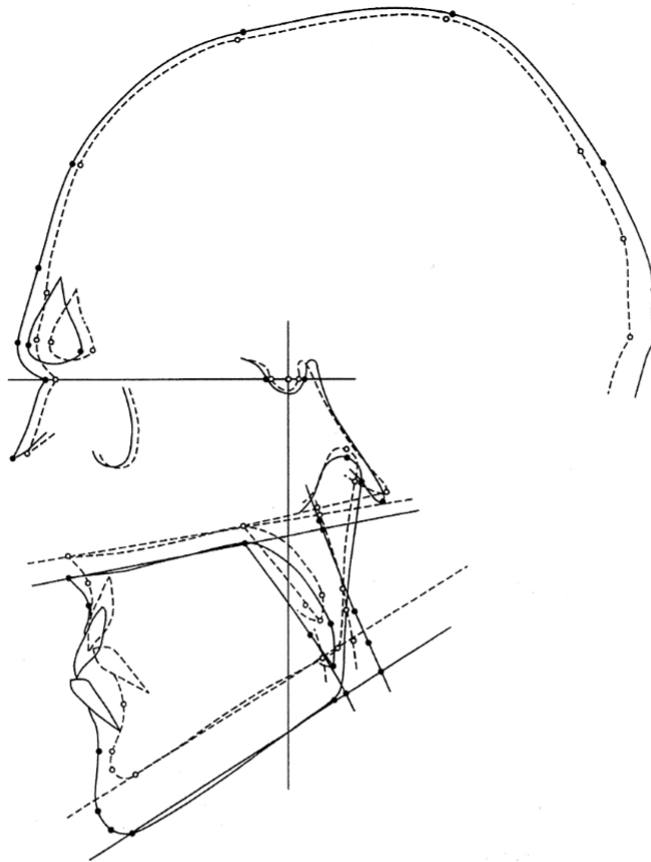


Fig. 3 – Average cephalogram of men with acromegaly (solid line) and men without acromegaly (dashed line).

Table 3 – Cephalometric characteristics in women with active and inactive acromegaly

Women	Active (n=3)		Inactive (n=9)		Significance
	Mean	SD	Mean	SD	p
PNS-A	50.45	1.48	44.85	2.93	0.011*
BA-A	91.05	0.65	85.61	3.27	0.022*

Significant difference * $p < 0.05$ by *t*-test.

The differences in the other parameters listed in Table 1 are non-significant.

Table 4 – Cephalometric characteristics in men with active and inactive acromegaly

Men	Active (n=14)		Inactive (n=12)		Significance
	Mean	SD	Mean	SD	p
ML/NL	26.00	4.86	16.86	7.52	0.019*
AR-GO-ME	131.04	4.53	126.00	3.87	0.041*
N-RHI	22.27	3.33	24.96	2.84	0.044*
S-GO	89.54	5.14	99.30	6.86	0.011*
CD-GO	66.18	1.98	76.75	8.11	0.036*
MinPAS	5.92	3.47	10.93	5.47	0.015*

Significant difference * $p < 0.05$ by *t*-test.

The differences in the other parameters listed in Table 2 are non-significant.

intensity of skeletal changes does not directly depend on the current hormonal levels.

Acknowledgements

This study was supported by the Internal Grant Agency Ministry of Health, Czech Republic 3575-3 and by the Ministry of Education, Czech Republic I11100001.

References

- Bacon WH, Turlot JC, Krieger J, Stierle JL: Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apnoea syndrome. *Angle Orthod* 60: 115–122, 1989
- Biller BM, Daniels GH: Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Fauci AS, Longo DL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th edition. 1972–2002, USA: The McGraw-Hill Companies, 1998
- Casko JS, Shepherd WB: Dental and skeletal variation within the range of normal. *Angle Orthod* 54: 5–17, 1984
- Ezzat S, Forsters MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG: Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 73: 233–240, 1994
- Freda PU, Wardlaw SL: Editorial: Primary medical therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3031–3033, 1998
- Hochban W, Brandenburg U: Morphology of the viscerocranium in obstructive sleep apnoea syndrome – cephalometric evaluation of 400 patients. *J CranioMaxillofac Surg* 22: 205–213, 1994
- Kunzler A, Farmand M: Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J CranioMaxillofac Surg* 19: 332–340, 1991
- Lewis AB, Roche AF: Late growth changes in the craniofacial skeleton. *Angle Orthod* 58: 127–135, 1988
- Macho GA: Cephalometric and craniometric age changes in adult humans. *Ann Hum Biol* 13: 49–61, 1986
- Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A: Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2646–2652, 1998
- Pelttari L, Polo O, Rauhala E, Vuoriluoto J, Aitasalo K, Hyyppa MT, Kronholm E, Irtjala K, Viikari J: Nocturnal breathing abnormalities in acromegaly after adenomectomy. *Clin Endocrinol* 43: 175–182, 1995
- Ranke MB, Feldt-Rasmussen U, Bang P, Baxter RC, Camacho-Hubner C, Clemmons DR, Juul A, Orskov H, Strasburger CJ: How should insulin-like growth factor I be measured? A consensus statement. *Horm Res* 55(Suppl): 106–109, 2001
- Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N: Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 6: 303–311, 1983
- Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Wu Z, Morrison KM: Normal values of insulin-like growth factor I and their clinical utility in adults. *Horm Res* 55(Suppl 2): 100–105, 2001
- Thorner MO, Vance ML, Laws Jr ER, Horvath E, Kovacs K: The anterior pituitary. In: Wilson JD (ed). *William's Textbook of Endocrinology*, 9th edition. 249–341, Philadelphia: Saunders, 1998
- Zucconi M, Ferini-Strambi L, Palazzi S, Curci C, Cucchi E, Smirne S: Craniofacial cephalometric evaluation in habitual snorers with and without obstructive sleep apnoea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 109: 1007–1013, 1993

Dr. S. Dostálová, MD
Department of Neurology,
Kateřinská 30, 121 08 Prague 2,
Czech Republic

Tel.: +420-2-24965550
Fax: +420-2-296470
E-mail: mak@dv.cz

Paper received 23 July 2001
Accepted 17 July 2002

CLINICAL STUDY

Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegalySimona Dostálová, Karel Šonka, Zbyněk Šmahel¹, Vladimír Weiss², Josef Marek² and Daniel Hořínek*Department of Neurology, 1st Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic, ¹Department of Anthropology, Faculty of Sciences, Charles University, Prague, Czech Republic and ²Third Department of Internal Medicine, 1st Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic**(Correspondence should be addressed to S Dostálová, Department of Neurology, Kateřinská 30, 120 00 Prague 2, Czech Republic; Email: mak@internet.cz)***Abstract**

Objective: To explain the effect of craniofacial relations on the development of the sleep apnoea syndrome (SAS) in acromegaly, and to elucidate how the activity of acromegaly affects the severity of SAS.

Design: Prospective observational study.

Methods: Cephalometry and sleep ventilation measurements were performed in 26 acromegalic men and in 96 men with SAS.

Results: SAS was found in 20 acromegalic men. Compared with non-acromegalic men with SAS, patients with acromegaly and SAS were found to have: enlargement of almost all linear dimensions; increased angle indicating mandibular protrusion; increased difference between maxillary and mandibular protrusion; articular angle decrease; soft palate lengthening; and pharyngeal airway space (PAS) enlargement in the palatal and uvular-tip planes. A comparison of acromegalic men with and without SAS revealed no significant difference in the craniofacial skeleton, although there was a narrowing of the minimal PAS (MinPAS) and of PAS in the uvular-tip plane in patients with SAS. SAS was more frequent in the patients with active acromegaly. MinPAS in the patients with active acromegaly was narrower than in those without disease activity.

Conclusion: Skeletal abnormalities in acromegalic men with SAS were different from those in SAS patients without acromegaly. Upper airway narrowing due to changes in pharyngeal soft tissues takes a more relevant share in the development of SAS in acromegalic men than skeletal anomalies.

European Journal of Endocrinology 144 491–497

Introduction

Sleep apnoea syndrome (SAS) is a set of symptoms caused by repeated apnoea during sleep. Snoring, particularly intermittent snoring, excessive daytime sleepiness, early morning headache and cognitive impairment are the most important symptoms of SAS. Hypertension, cor pulmonale, ischaemic heart disease, impaired cardiac rhythm and coronary thrombosis are frequent complications of SAS (1).

Two studies revealed an increased prevalence of SAS in patients suffering from acromegaly (ACRO) (2, 3). There are two theories to account for a higher prevalence of SAS: one suggests the influence of abnormal levels of pituitary hormones and impaired respiratory control (4), the other emphasises (as a cause of SAS) anatomical changes in the upper airways, as seen in ACRO patients (5, 6).

Two findings support the functional pathophysiology of SAS: sleep apnoea is reported to be more common in active than in inactive ACRO (3, 7, 8); and growth

hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in ACRO patients with predominantly central apnoea are higher than in those with obstructive apnoea (2). In the same study, Grunstein *et al.* (2) found no differences in the mean GH level or in GH pulsation between ACRO patients with and without sleep apnoea. These results detracted from the importance of GH for SAS development in ACRO.

Cephalometry, computed tomography, magnetic resonance and fluoroscopy are employed to help elucidate anatomical abnormalities of the upper airways in terms of their effect on the pathophysiology of SAS. Each of these methods is focused on different tissues. Cephalometry was chosen for this particular purpose as a way of measuring the shape and size of the orofacial skeleton, the size of the velum and the shape of the upper airways. The aim of the present study was to elucidate anatomical abnormalities in ACRO patients with confirmed SAS and to compare the results with those in non-ACRO patients with SAS.

Subjects and methods

Patients

Twenty-six men with ACRO, aged 51.3 ± 9.2 years (mean \pm s.d., range 28–67 years) were examined. The diagnosis of ACRO had been confirmed on the basis of typical clinical features. The activity of ACRO was determined from a single measurement of serum IGF-I and average GH obtained from three blood samples taken from each patient at 0600, 0700 and 0800 h and after ingestion of 75 g glucose. Increased hormonal activity of ACRO was established by increased average GH levels higher than $2.5 \mu\text{g/l}$, by the inability to suppress GH levels below $2 \mu\text{g/l}$ after the ingestion of 75 g glucose, and by the presence of serum IGF-I levels above the normal sex- and age-matched levels.

The duration of the disease activity was 16.7 ± 6.7 years (mean \pm s.d., range 6–30 years). The onset of the disease was estimated according to patients' subjective reports of the appearance of ACRO signs. The treatment of ACRO was initiated in 22 patients before sleep and cephalometric examination. Eighteen subjects had neurosurgery performed. Twelve patients underwent further post-operative treatment in either the form of conventional external irradiation or Leksell gamma knife application. Four were treated with irradiation alone. At the time of sleep examination, four active ACRO patients had not yet had any proper specific treatment for ACRO. Hormonal replacement therapy with hydrocortisone, levothyroxine and testosterone was used when needed. Three patients were successfully treated for bronchial obstruction.

The non-ACRO population consisted of 131 randomly selected males examined and diagnosed as having SAS. Patients suffering from bronchial obstruction, neuromuscular diseases, narcolepsy or endocrinological diseases were excluded. In the end, the non-ACRO SAS group comprised 96 men, aged 49.0 ± 9.4 years (mean \pm s.d., range 22–69 years) with confirmed SAS.

Cephalometric measurements

The films were obtained under standard conditions during centric occlusion with the head fixed. The constant distance from the X-ray source to the median plane of the head was 2.2 m. The distance between the median plane of the head and the film was 0.24–0.36 m. The calculated magnification was 11–16%. The linear dimensions were corrected with regard to enlargement.

Figure 1 shows X-ray cephalometric points indicated on each film. The following angles evaluating the skeleton were measured: the maxillary and mandibular protrusion angles (SNA, SNB); the angle of sagittal maxillo-mandibular relations (ANB); the angle characterising the vertical maxillo-mandibular relations

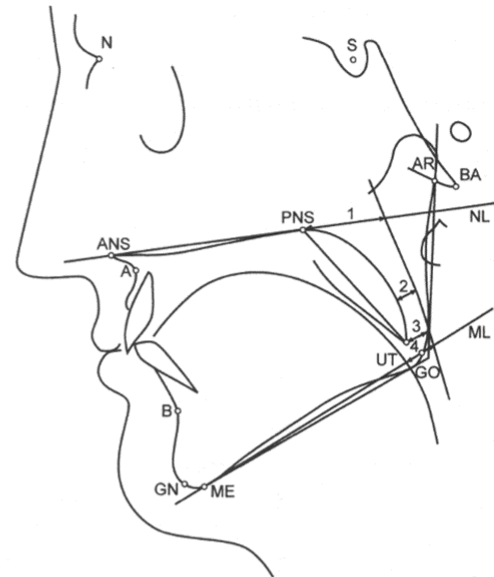


Figure 1 Cephalometric landmarks and reference lines used for the assessment of lateral X-ray films: A, subspinale, the deepest point of the subspinal concavity; ANS, anterior nasal spine; AR, articulare, the intersection of inferior contour of the cranial base and posterior contour of the ramus mandible; B, supramentale, the deepest point on the anterior contour of the mandibular symphysis; BA, basion, the most posteroinferior point on the clivus; GN, gnathion, most anteroinferior point of the mandibular symphysis; GO, gonion, the point at the gonial angle located on the axis of the angle formed by tangents to the body and ramus of the mandible; ME, menton, the lowest point of the mandibular symphysis; N, nasion, the most anterior point on the frontonasal suture; PNS, posterior nasal spine; S, sella, the centre of sella turcica; UT, uvula tip, the tip of the uvula; NL, nasal line, the line through ANS and PNS; ML, mandibular line, the line through ME and GO; 1, PAS (NL); 2, MinPAS; 3, PAS (UL); 4, PAS (ML).

(ML/NL); the articular angle (S-AR-GO); and the gonion angle (AR-GO-ME). The following skeletal dimensions were measured: anterior and posterior facial height (N-GN, S-GO); the depth of the maxilla (PNS-A); the length of the mandibular body (GO-GN); the anterior and posterior height of the lower face (ANS-ME, GO-PNS); the depth of the upper face (BA-A); the basion supramentale distance (BA-B); the length of the anterior part of the cranial base (S-N); and the overall length of the cranial base (BA-N). Also measured were the following soft tissue parameters: the angle between the uvular axis and the nasal plane (ANS-PNS-UT) and the length of the soft palate (PNS-UT). The size of the pharyngeal airway space (PAS) was measured in several planes: nasal PAS (NL), mandibular PAS (ML) and the plane at the tip of the uvula PAS (UL). The narrowest dimension of the PAS (MinPAS)

Table 1 Basic clinical characteristics of patients with ACRO and SAS and patients with SAS alone.

	ACRO with SAS (n = 20)		SAS (n = 96)		P value
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Age (years)	54.10	7.65	49.00	9.39	0.024*
BMI (kg/m ²)	29.50	4.54	30.33	5.35	0.544
Neck circumference (cm)	43.15	2.30	43.12	3.05	0.883
RDI	34.14	22.08	32.66	18.28	0.989
ODI	30.00	24.88	28.32	20.81	0.988
Average of lowest saturation	87.42	6.25	88.27	4.74	0.842
Basal saturation	93.58	2.91	94.81	2.10	0.039*

Average of lowest saturation – average of oxygen saturation decrease minima (%).

Basal saturation – basal oxygen saturation (%).

*P < 0.05 by Mann–Whitney test.

was identified (9–12). In the case of double contours, the midpoint between both sides was marked.

Sleep ventilation examination

All-night POLYMESAM monitoring records were used to confirm the diagnosis of SAS. POLYMESAM was an off-line monitoring system recording respiratory sounds, airflow, respiratory movements of the chest and the abdomen, oxygen saturation, heart rate and body position and lower extremity movements. The records were visually analysed. For statistical processing the following parameters were used: (i) Oxygen desaturation index (ODI) – mean number of oxygen saturation drops higher than 3% in any 1 h. (ii) Basal oxygen saturation (%). (iii) Average of lowest oxygen saturations. (iv) Respiratory disturbance index (RDI) – number of apnoeas and hypopnoeas per hour of sleep. SAS was diagnosed if an RDI of 10 or more was present.

Somatometric examination

Neck circumference, body weight and height were measured. From the last two the body mass index (BMI) (weight (kg)/height (m)²) was calculated.

Endocrine measurements

GH and IGF-I levels were determined by means of RIA using commercial kits (Immunotech, Marseille, France).

Statistics

The basic statistical characteristics were calculated from the measured values obtained. The differences between the mean values of the cephalometric parameters, sleep ventilation parameters, neck circumference and BMI were analysed by a two-tailed *t*-test or by the Mann–Whitney test wherever appropriate.

Results

Obstructive SAS was diagnosed in 20 ACRO patients (77%). The sleep ventilation parameters, neck circumference, BMI and age in the group of ACRO patients with confirmed SAS and in the SAS group are shown in Table 1. No differences were found between the group of ACRO patients with confirmed SAS and the group of patients with SAS without ACRO with respect to principal parameters indicating SAS intensity (ODI, RDI and the saturation decrease mean values).

The mean duration of active ACRO in the groups of ACRO patients with and without SAS was 16.9 ± 7.3

Table 2 Basic clinical characteristics of ACRO patients with and without SAS.

	ACRO with SAS (n = 20)		ACRO without SAS (n = 6)		P value
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Age (years)	54.10	7.65	41.83	7.68	0.002** (t)
BMI (kg/m ²)	29.50	4.54	31.36	3.63	0.369 (t)
Neck circumference (cm)	43.15	2.30	43.33	1.51	0.761 (M)
RDI	34.14	22.08	6.20	1.92	0.001** (M)
ODI	30.00	24.88	4.67	2.42	0.001** (M)
Average of lowest saturation	87.42	6.25	89.33	1.21	0.824 (M)
Basal saturation	93.58	2.91	93.50	1.64	0.373 (M)

Average of lowest saturation – average of oxygen saturation decrease minima (%).

Basal saturation – basal oxygen saturation (%).

**P < 0.01 by *t*-test (t) or Mann–Whitney test (M).

Table 3 Basic clinical characteristics of patients with active and inactive ACRO.

	Active (n = 14)		Inactive (n = 12)		P value	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.		
Age (years)	52.64	10.99	49.67	6.57	0.420	(f)
BMI (kg/m ²)	30.34	4.80	29.46	3.91	0.618	(f)
Neck circumference (cm)	43.79	2.42	42.50	1.51	0.165	(M)
RDI	42.13	21.56	15.83	16.17	0.003**	(M)
ODI	35.08	26.88	11.83	13.66	0.005**	(M)
Average of lowest saturation	86.15	7.16	89.75	1.66	0.479	(M)
Basal oxygen saturation	93.38	3.45	93.75	1.42	0.430	(M)

Average of lowest saturation – average of oxygen saturation decrease minima (%).

Basal saturation – basal oxygen saturation (%).

**P < 0.01 by t-test (f) or Mann–Whitney test (M).

and 16.4 ± 4.6 (means ± S.D.) years respectively. A comparison of these groups (Table 2) revealed the anticipated difference in the values which determine the presence and severity of SAS (RDI, ODI). There was no difference between the BMI and circumference of the neck.

Fourteen ACRO patients had increased hormonal activity of ACRO. SAS was confirmed in 13 of them. The differences between the groups of patients with and without active ACRO are included in Table 3. A significant inter-group difference was found in those parameters which indicate the presence and degree of SAS. The ODI and RDI values were higher in the patients with active ACRO.

Table 4 Cephalometric characteristics of patients with ACRO and SAS and patients with SAS alone.

	ACRO with SAS (n = 20)		SAS (n = 96)		P value	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.		
SNA	78.85	4.70	79.73	4.08	0.519	(M)
SNB	81.40	6.21	78.10	4.04	0.049*	(M)
ANB	-2.73	5.54	1.59	3.11	0.003**	(M)
ML/NL	21.58	8.37	25.43	6.22	0.284	(M)
S-AR-GO	138.92	5.60	143.69	6.50	0.020*	(f)
AR-GO-ME	128.83	5.06	127.35	5.90	0.418	(f)
S-GO	94.86	7.37	85.26	5.89	0.001**	(f)
N-GN	134.06	10.99	123.44	7.84	<0.001***	(f)
PNS-A	48.93	2.96	46.64	6.15	0.060	(M)
GO-GN	77.20	5.11	72.97	4.37	0.003**	(f)
ANS-ME	78.33	7.80	71.64	6.63	<0.001***	(f)
GO-PNS	53.58	4.97	48.47	4.69	<0.001***	(f)
BA-A	93.28	3.94	90.14	5.50	0.023*	(f)
BA-B	111.38	8.33	98.41	12.27	<0.001***	(M)
S-N	72.39	4.32	69.52	3.41	0.001**	(f)
BA-N	107.75	7.44	103.43	4.89	0.029*	(M)
ANS-PNS-UT	118.05	11.96	123.87	7.26	0.028*	(M)
PAS (ML)	11.95	4.58	10.84	3.87	0.508	(M)
PAS (NL)	24.93	3.30	22.71	6.34	0.004**	(M)
PAS (UL)	10.34	3.42	8.46	3.11	0.014*	(M)
PNS-UT	46.69	6.36	42.91	5.26	0.006**	(f)
MinPAS	6.51	3.33	5.36	2.91	0.117	(M)

*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 by t-test (f) or Mann–Whitney test (M).

www.eje.org

Table 4 represents the results of X-ray cephalometric measurements in ACRO patients with confirmed SAS and SAS subjects without ACRO. In comparison with non-ACRO patients with SAS and ACRO patients with SAS, the group of ACRO patients differs in the following ways: enlargement of practically all linear dimensions; increased angle indicating mandibular protrusion; increased difference between maxillary and mandibular protrusion; articular angle decrease; soft palate lengthening; and PAS enlargement in the palatal and uvular-tip planes.

No significant craniofacial skeletal differences were proved between ACRO patients with and without SAS (Table 5). Comparing ACRO patients with and without confirmed SAS, we discovered a statistically significant narrowing of MinPAS and PAS in the uvular-tip plane in patients with sleep apnoea.

Table 6 represents a comparison of the cephalometric parameters in patients with and without active ACRO. The groups of patients displayed no substantial differences in skeleton-rating cephalometric values. MinPAS in patients with hormonally active ACRO was narrower than in those with non-active involvement.

Discussion

Our study confirmed the frequent occurrence of SAS in our patients with ACRO. SAS was diagnosed in 77% of them, while the prevalence of SAS in the general population is between 1 and 10% (13).

No significant difference in BMI and circumference of the neck was found between patients with ACRO and SAS and patients with SAS alone. The difference of 5.1 years in the mean age of the patients of both groups does not detract at all from the relevance of the comparison. It should be pointed out that no differences were found in the principal parameters indicating SAS intensity (ODI, RDI, and the saturation decrease mean values). Whatever difference in the mean basal saturation that was found between men with ACRO and SAS and SAS patients without ACRO (93.58 and

Table 5 Cephalometric characteristics of ACRO patients with and without SAS.

	ACRO with SAS (n = 20)		ACRO without SAS (n = 6)		P value	
	Mean	s.d.	Mean	s.d.		
SNA	78.85	4.70	80.83	5.91	0.401	(t)
SNB	81.40	6.21	81.60	7.09	0.953	(t)
ANB	-2.73	5.54	-1.60	3.36	0.674	(t)
ML/NL	21.58	8.37	20.50	0.71	0.863	(t)
S-AR-GO	138.92	5.60	135.50	14.85	0.927	(M)
AR-GO-ME	128.83	5.06	127.00	4.24	0.640	(t)
S-GO	94.86	7.37	91.78	12.65	0.621	(t)
N-GN	134.06	10.99	134.34	11.74	0.962	(t)
PNS-A	48.93	2.96	52.20	3.54	0.032*	(t)
GO-GN	77.20	5.11	76.70	12.74	1.000	(M)
ANS-ME	78.33	7.80	79.73	9.67	0.747	(t)
GO-PNS	53.58	4.97	52.77	2.84	0.830	(t)
BA-A	93.28	3.94	95.38	5.36	0.339	(t)
BA-B	111.38	8.33	113.50	16.04	0.718	(t)
S-N	72.39	4.32	74.61	1.38	0.033*	(M)
BA-N	107.75	7.44	107.43	2.57	0.434	(M)
ANS-PNS-UT	118.05	11.96	112.83	8.75	0.334	(t)
PAS (ML)	11.95	4.58	14.61	10.58	0.527	(t)
PAS (NL)	24.93	3.30	25.20	4.12	0.868	(t)
PAS (UL)	10.34	3.42	17.81	8.02	0.003**	(t)
PNS-UT	46.69	6.36	40.87	6.68	0.063	(t)
MinPAS	6.51	3.33	13.99	5.97	<0.001***	(t)

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ by *t*-test (t) or Mann-Whitney test (M).

94.81%), we do not regard as important for determining SAS intensity.

There are three studies rating cephalometric findings in ACRO (14–16). Kunzler & Farmand (15) explored

Table 6 Cephalometric characteristics of patients with active and inactive ACRO.

	Active (n = 14)		Inactive (n = 12)		P value	
	Mean	s.d.	Mean	s.d.		
SNA	79.07	4.51	79.58	5.62	0.798	(t)
SNB	80.00	4.30	82.64	7.47	0.361	(t)
ANB	-1.11	4.48	-3.55	5.37	0.292	(t)
ML/NL	26.00	4.86	16.86	7.52	0.019*	(t)
S-AR-GO	139.57	4.61	137.29	8.56	0.545	(t)
AR-GO-ME	131.14	4.53	126.00	3.87	0.041*	(t)
S-GO	89.54	5.14	99.30	6.86	0.011*	(t)
N-GN	133.30	10.80	134.80	11.40	0.779	(t)
PNS-A	49.11	3.19	50.35	3.52	0.341	(M)
GO-GN	74.65	5.38	79.61	5.62	0.118	(t)
ANS-ME	79.72	7.44	77.83	8.79	0.614	(t)
GO-PNS	51.20	4.57	55.74	3.74	0.065	(t)
BA-A	93.90	3.45	93.52	5.30	0.836	(t)
BA-B	108.45	9.88	115.25	9.35	0.153	(t)
S-N	72.58	5.04	73.28	2.21	0.661	(t)
BA-N	108.66	8.16	106.41	3.96	0.877	(M)
ANS-PNS-UT	119.50	13.21	113.75	8.24	0.061	(M)
PAS (ML)	10.30	4.87	14.35	5.09	0.155	(t)
PAS (NL)	25.25	3.35	24.69	3.62	0.686	(t)
PAS (UL)	10.12	4.07	14.32	6.55	0.058	(t)
PNS (UT)	47.37	6.66	42.99	6.37	0.101	(t)
Min-PAS	5.92	3.47	10.93	5.47	0.015*	(M)

* $P < 0.05$ by *t*-test (t) or Mann-Whitney test.

cephalometric parameters in 25 ACRO patients unmatched for sex, and in 21 healthy men and women. In comparison with the control group, the group of patients was found to have a greater angle indicating mandibular protrusion, increased mandibular length, and a decreased angle of sagittal maxillo-mandibular relations. The groups under study exhibited no difference in the position of the maxilla. We were able to find a similar difference between a group of men with ACRO and demonstrable SAS and a group with SAS but without ACRO. Hence, changes like these are typical of ACRO as such, although they do not appear to influence the development of SAS so long as we expect a similar SAS pathophysiology in patients with and without ACRO.

Hochban *et al.* (14) studied skeletal and pharyngeal parameters in a group of three women and nine men with ACRO and SAS and in two women and five men suffering from ACRO without SAS. Their findings of narrowed PAS in the tip of the uvula plane, and no differences in the sagittal position of the maxilla and the mandible in ACRO patients with SAS compared with ACRO patients without SAS, tally with our own. Unlike that of Hochban and colleagues, our study found no evidence of a dolicho-facial appearance of ACRO patients with SAS or a narrowing of the PAS in the mandibular plane in this group of patients.

Cephalometric findings in SAS patients were compared with the healthy population (9–12). From those studies, there are anatomical skeletal abnormalities predisposing to SAS: maxillary and mandibular retrognathism and

dorsocaudal rotation of the mandible; enlargement of the anterior and posterior facial height, and lower facial height; increased articular angle and lower part of the gonion angle; diminution of the length of the anterior cranial base; and narrowing of the depth of the bony framework of the nasopharynx.

The skeletal changes found in the patients with ACRO and demonstrable SAS were different in character from those in SAS patients without ACRO. The mandible was enlarged with signs of prognathism, decreased articular angle, increased depth of the upper part of the face and greater length of the anterior part of the base. Both ACRO and SAS patients exhibited increased facial height, with the changes even more prominent in the former. This is due to the fact that ACRO patients are noted for an enlargement of practically all linear dimensions. Put in a simplified way, elongated facial heights and shortened facial depth are typical of the skeletal configuration in SAS patients; in contrast, facial depth is increased in patients with ACRO.

According to literature sources (9, 10), the uvula is larger and the PAS is narrower in SAS patients than in the healthy population. In our group of patients with ACRO and SAS, the uvula was even larger than in the SAS group without ACRO. Patients with ACRO and SAS have the uvula located more vertically, probably due to its increased weight or flaccidity. This accounts for increased PAS (UL) breadth. Unlike SAS patients without ACRO, patients with ACRO and properly diagnosed SAS had the airway space wider not only in the uvular-tip plane but also in the nasal plane.

The groups of ACRO patients with and without SAS showed no difference in BMI or circumference of the neck, thus suggesting that the BMI (a tentative index of obesity) and circumference of the neck (a tentative index of neck configuration and fat deposition in the area), have no effect on the development of the SAS in ACRO patients as distinct from the non-ACRO population. A difference was found in the mean age value. As follows from Stradling & Crosby's study (17), the growth of SAS intensity is very slow in those age categories, and the authors certainly do not regard age as the reason why patients with ACRO and SAS should have contracted the disease.

No significant craniofacial skeletal differences have been proved between ACRO patients with and without SAS, implying that the abnormal craniofacial relations should not be a major predisposition to SAS in the patients with ACRO. Some of the skeletal changes in patients with ACRO and SAS demonstrated by Hochban & Brandenburg (10) (e.g. dorsocaudal rotation of the mandible) were never found in our own, larger group made up solely of men with ACRO. The presence of a narrowed PAS and an enlarged uvula in ACRO patients with SAS as distinct from those without SAS shows that upper airway narrowing caused by changes in

pharyngeal soft tissues has a role to play in the development of SAS in ACRO patients.

SAS was more frequent in the patients with hormonally active ACRO. The values of parameters which indicate the presence and degree of SAS (ODI and RDI) were significantly higher in the patients with active ACRO compared with those without active ACRO. These results seem to warrant the conclusion that hormonal activity of ACRO does have an effect on the development of SAS in ACRO patients.

The findings of PAS narrowing and an enlarged uvula in patients with the active form of ACRO compared with patients without such activity show the influence which the active adenoma exerts over the induction of changes in the upper respiratory tract soft tissues; that is, changes which constrict the lumen directly may subsequently predispose patients to the suction narrowing of the pharynx (18).

We conclude that the increased SAS frequency in ACRO is not due to bone changes, soft-tissue changes may contribute to SAS development, and adenoma activity is a major SAS aetiology factor in ACRO.

Acknowledgements

Supported by Internal Grant Agency of the Ministry of Health (Czech Republic) 3575-3 and Ministry of Education (Czech Republic) 313/98:111100001.

References

- 1 Lugaresi E, Cirignotta Coccagna G & Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980 **3** 221–224.
- 2 Grunstein RR, Ho KY & Sullivan CE. Sleep apnoea in acromegaly. *Annals of Internal Medicine* 1991 **115** 527–562.
- 3 Rosenow F, Reuter S, Szelies B, Deuss U, Winkelmann W & Heiss WD. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clinical Endocrinology* 1996 **45** 563–569.
- 4 Rosenow F, McCarthy V & Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. *Journal of Sleep Research* 1998 **7** 3–11.
- 5 Cadieux RJ, Kales A, Santen RJ, Bixler EO & Gordon R. Endoscopic findings in sleep apnoea associated with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1982 **55** 18–22.
- 6 Mezon BJ, West P, MacLean JP & Kryger MH. Sleep apnoea in acromegaly. *American Journal of Medicine* 1980 **69** 615–618.
- 7 Hart TB, Radow SK, Blackard WG, Tucker HSG & Cooper KR. Sleep apnoea in active acromegaly. *Archives of Internal Medicine* 1985 **145** 865–866.
- 8 Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, Bradbury S, Allen A, Baldock N *et al.* Sleep apnoea in acromegaly. *British Medical Journal* 1980 **280** 894–897.
- 9 Bacon WH, Turlot JC, Krieger J & Stierle JL. Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apnea syndrome. *Angle Orthodontist* 1989 **60** 115–122.
- 10 Hochban W & Brandenburg U. Morphology of the viscerocranium in obstructive sleep apnoea syndrome – cephalometric evaluation of 400 patients. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 1994 **22** 205–213.
- 11 Riley R, Guilleminault C, Herran J & Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnoea patients. *Sleep* 1983 **6** 303–311.

- 12 Zucconi M, Ferini-Strambi L, Palazzi S, Curci C, Cucchi E & Smirne S. Craniofacial cephalometric evaluation in habitual snorers with and without obstructive sleep apnea. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 1993 **109** 1007–1013.
- 13 Partinen M & Telekavi T. Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome. *Sleep* 1992 **15** 1–4.
- 14 Hochban W, Ehlenz K, Conradt R & Brandenburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *European Respiratory Journal* 1999 **14** 196–202.
- 15 Kunzler A & Farmand M. Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 1991 **19** 332–340.
- 16 Peltari L, Polo O, Rauhala E, Vuoriluoto J, Aitasaloss K, Hyypä MT *et al.* Nocturnal breathing abnormalities in acromegaly after adenomectomy. *Clinical Endocrinology* 1995 **43** 175–182.
- 17 Stradling JR & Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991 **46** 807–810.
- 18 Remmers JE, de Groot WJ, Sauerland EK & Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *Journal of Applied Physiology* 1978 **44** 931–938.

Received 10 July 2000

Accepted 22 January 2001