

Dizertační práce byla vypracována v rámci postgraduálního doktorského studia biomedicíny, oborová rada neurověd, předseda prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Autor: MUDr. Simona Dostálová

Pracoviště: Neurologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
Kateřinská 30, 121 08 Praha 2

Telefon: 224965550

Fax: 2296470

Email: dostalova@mak.cz

Školitel: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne:

S prací je možné se blíže seznámit na studijním oddělení děkanátu 1. LF UK Praha,
Kateřinská 32, 121 08 Praha 2

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	5
1.1	Spánkový apnoický syndrom (SAS)	5
1.2	Akromegalie	6
1.3	Cefalometrie	6
2	Cíle práce	7
3	Metodika	7
4	Cefalometrické studie	12
4.1	Srovnání cefalometrických parametrů viscerokrania a měkkých tkání u nemocných s SAS s normou	12
4.2	Cefalometrické nálezy u nemocných s rozdílnou tíží SAS	20
4.3	Cefalometrické nálezy u nemocných s akromegalií a u zdravých kontrol	21
4.4	Kraniofaciální abnormality a jejich význam pro vznik SAS u pacientů s akromegalií	27
5	Závěr	33
6	Summary	35
7	Literatura	36
8	Publikace autorky	40

1 Úvod

1.1 Spánkový apnoický syndrom (SAS)

Spánkový apnoický syndrom (SAS) je soubor příznaků vyvolaných poruchou dýchání během spánku. Pravidelné dýchání je přerušováno apnoickými nebo hypopnoickými pauzami. SAS se rozděluje na obstrukční spánkový apnoický syndrom (OSAS) a centrální spánkový apnoický syndrom (CSAS) podle typu přítomných apnoí.

Prevalence SAS je v mužské populaci mezi 17-26 % (Young et al., 1993, Bixler et al., 1998, Duran et al., 2001). U žen je prevalence SAS nižší než u mužů a k jejímu nárůstu dochází po menopauze. Údaje o prevalenci SAS se v různých studiích liší, protože je jasná geotnická variabilita prevalence. Ta je podmíněna jednak různým výskytem obezity mezi národy (Villaneuva et al., 2005) a také existencí etnických rozdílů v anatomických dispozicích k OSAS (Lee et al., 1997, Liu et al., 2000).

Základním nočním projevem SAS jsou apnoe a hypopnoe, které jsou většinou provázeny probouzecí reakcí nebo probuzením. Tím dochází k rozbití struktury nočního spánku, k redukci delta a REM spánku. Velmi častým projevem SAS je intermitentní ronchopatie. Dalšími symptomy jsou např. neklidný spánek a pocení, noční polyurie, probuzení s pocitem dušení či dyspnoe (Maislin et al., 1995), ezofageální reflux, který může vést občas až k laryngospasmu (Guilleminault and Miles, 1980). Ráno se nemocní s SAS cítí nevyspalí, neosvěžení nočním spánkem, někteří mají cefaleu a pocit sucha v ústech (Kales et al., 1985). Nadměrná denní spavost je nejvýraznější denní příznak SAS (Maislin et al., 1995). Nemocní s těžkým SAS 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). Dalším neuropsychiatrickým příznakem je kognitivní deficit. Postižení vigilance, exekutivních funkcí a motorické koordinace je popisované u nemocných s OSAS (přehled Beebe et al., 2003).

SAS má závažné kardiovaskulární a metabolické komplikace, je spojen se zvýšeným rizikem srdečního selhání (Shahar et al., 2001), častějším výskytem cévních mozkových příhod (přehled Salvat a Šonka, 2005, Bassetti et al., 2006) a 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). SAS se podílí také na rozvoji poruch srdečního rytmu (přehled Aries and Sanchez, 2007), systémové arteriální hypertenze (Peppard et al., 2000) i plicní hypertenze (Aries et al., 2006). Současný pohled řadí OSAS mezi vyvolávající faktory metabolických onemocnění, především přispívá k rozvoji inzulínové rezistence a diabetu mellitu II. typu (Basta and Vgontzas, 2007).

Omezení průchodnosti horních dýchacích cest (HDC) při obstrukčních apnoických pauzách, kterých je naprostá většina, vzniká kolapsem měkkých tkání v hltanu. Vzniku kolapsu HDC napomáhají anatomické abnormality - změny viscerokrania a/nebo změny měkkých tkání (Schwab et al., 2003, Schwab, 2003, Johal et al., 2007) a funkční změny - snížení síly a efektivity svalů dilatujících hltan, pokles tonu faryngeálního svalstva a zhoršení synkinesy bránice a svalstva faryngu během povrchných spánkových stadií.

1.2 Akromegalie

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).

1.3 Cefalometrie

Cefalometrie je diagnostická metoda, která hodnotí tvar a velikost skeletu hlavy a obličeje a poměry v horních dýchacích cestách analýzou dálkových rentgenových snímků hlavy. 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 cefalometrie s CT vyšetřením (Riley et al., 1986) je cefalometrické vyšetření považováno za spolehlivou metodu i k hodnocení abnormalit HDC.

Jako první cefalometrickou analýzu u nemocných s SAS provedl Riley et al. v roce 1983. 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. Cefalometrie umožňuje určit u pacientů s OSAS místo případné obstrukce a tedy oblast, kam má být směřován terapeutický zásah (Bacon et al., 1990).

2 Cíle práce:

1. porovnání cefalometrických nálezů u pacientů se syndromem spánkové apnoe s nálezy u zdravé české populace a určení kraniofaciálních abnormalit, 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 abnormalit 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

3 Metodika

Cefalometrie

Dálkové RTG snímky hlavy pacientů s SAS nebo s akromegalií byly zhotoveny na rtg oddělení neurologické kliniky 1.LF UK. Při snímkování bylo užito cefalometrické techniky podle Rileye et al., 1983: nemocní seděli s fixovanou hlavou 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.

Pro cefalometrické hodnocení kontrolní skupiny byly použity RTG snímky dobrovolníků - universitních studentů a pacientů hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici na Vinohradech pro lehčí úrazy ruky. 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.

Při zhotovování snímků lebky u pacientů 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 0,22 až 0,36 m. Po odvození vzorce ($z=100b/a$) bylo vypočítáno zvětšení (z), které dosahovalo hodnot 10 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%.

V případě, kdy jsme porovnávali cefalometrické parametry měřené na snímcích, které byly zhotoveny na různých přístrojích (při srovnání pacientů s SAS a nemocných s akromegalií s kontrolními skupinami), byla provedena korekce všech lineárních rozměrů. Výsledky jsou tedy srovnatelné a odpovídají skutečným rozměrům na lebce. Korekce na zvětšení lineárních rozměrů nebyla prováděna v případě, že byly porovnávány snímky zhotovené na téměř přístroji (při srovnání pacientů s lehkým a těžkým SAS).

Při cefalometrické analýze byly určované body, jejichž označení a definice jsou uvedeny na obrázku 1. Body byly pomocí grafického digitálního tabletu načteny do počítače. Program 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 lební (S-N); velikost kostěného prostoru pro farynx (BA-PNS); délka baze lební (BA-N); hloubka maxilly (PNS-A); 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).

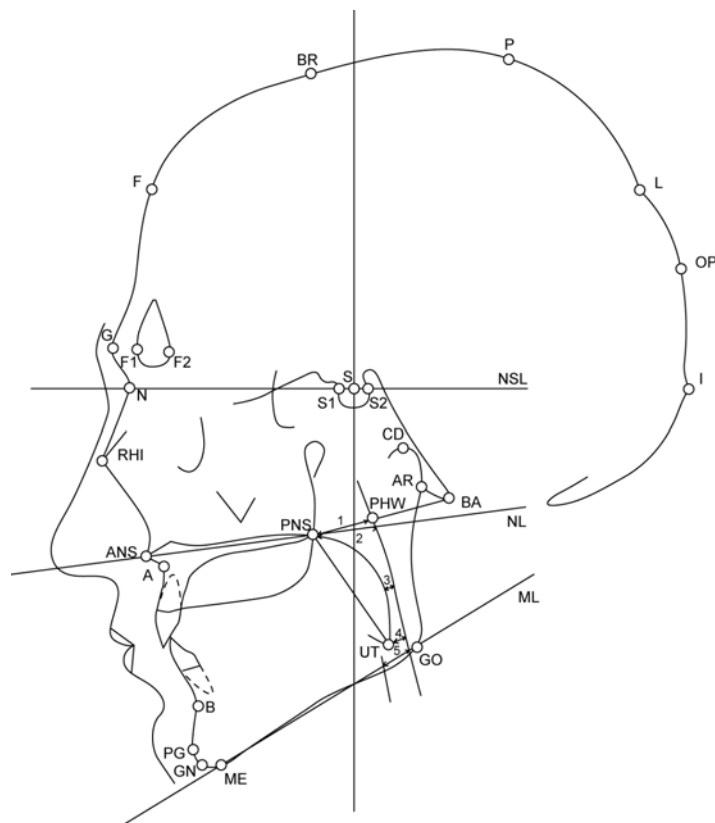
Při cefalometrické analýze zaměřené také na vyšetření neurokrania byly navíc měřeny tyto úhly hodnotící kostěný skelet: úhel hodnotící prognacii mandibuly (S-N-PG); úhel hodnotící inklinaci nazálních kostí (S-N-RHI); úhel hodnotící pozici mandibulárního kloubu (N-S-CD); úhel hodnotící strmost frontální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

Konstrukce kraniogramu

Z vypočtených průměrů jednotlivých cefalometrických parametrů 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.

U nemocných s akromegalií je tvar mandibuly výrazně změněn, proto jsme při konstrukci kraniogramu k získání obrysu mandibuly použili pomocné body, které ležely na průsečících okraje mandibuly a přímkou procházejících bodem PNS svírajících s rovinou patra úhel 20, 40, 60, 80, 100 a 120 stupňů.



Obr. 1. 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-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 oblouků, GN-gnathion-přední dolní bod 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), 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).

Vyšetření ventilace během spánku

K diagnostice SAS byla použita polygrafie k monitorování kardiopulsačních parametrů ve spánku - systém POLYMESAM (validační studie vzhledem k PSG 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 apnoi a hypopnoi. Registrace pohybů hrudníku a břicha se provádí roztažitelnými pásy se senzorem. 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. 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 mikrofonu 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.

Polymesam přináší následující parametry:

AI - apnoe index - počet apnoí za hodinu spánku; HI - hypopnoe index - počet hypopnoí za hodinu spánku; AHI - apnoe/hypopnoe index - počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku; RDI - index respiračních událostí - počet apnoí, hypopnoí a desaturací a epizod zvýšeného odporu v horních cestách dýchacích za hodinu spánku; počet desaturací - počet poklesů saturace hemoglobinu kyslíkem vyšší než 3%; ODI - index poklesů saturace - počet desaturací za hodinu spánku; průměr minim saturací - průměr minimálních hodnot saturace hemoglobinu kyslíkem; 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.

Endokrinologické vyšetření

Nemocní s akromegalií podstoupili endokrinologické vyšetření na III. interní klinice 1. LF UK. Hladiny GH a IGF-1 byly stanovovány radioimmunoesejí při užití komerčních kitů. 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).

Somatometrické vyšetření

U pacientů byly měřeny obvod krku, tělesná hmotnost a výška. Z posledně zmíněných znaků byl vypočten body mass index BMI (kg/m^2).

Statistická analýza

Z naměřených dat byly vypočteny základní statistické charakteristiky (průměry, směrodatné odchylky atd.) pro jednotlivé vyšetřované soubory. Diference mezi průměry cefalometrických parametrů, ventilačních parametrů ve spánku, obvodů krku, BMI a věku u porovnávaných skupin byly podle potřeby analyzovány t-testem při oboustranné alternativě nebo Mann-Whitneyovým testem.

4 Cefalometrické studie

4.1 Srovnání cefalometrických parametrů viscerokrania a měkkých tkání u nemocných s SAS s normou

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 OSAS (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.

Soubor

Do studie byli zařazeni pacienti s prokázaným SAS - 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) a kontrolní skupinou 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). 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.

Výsledky

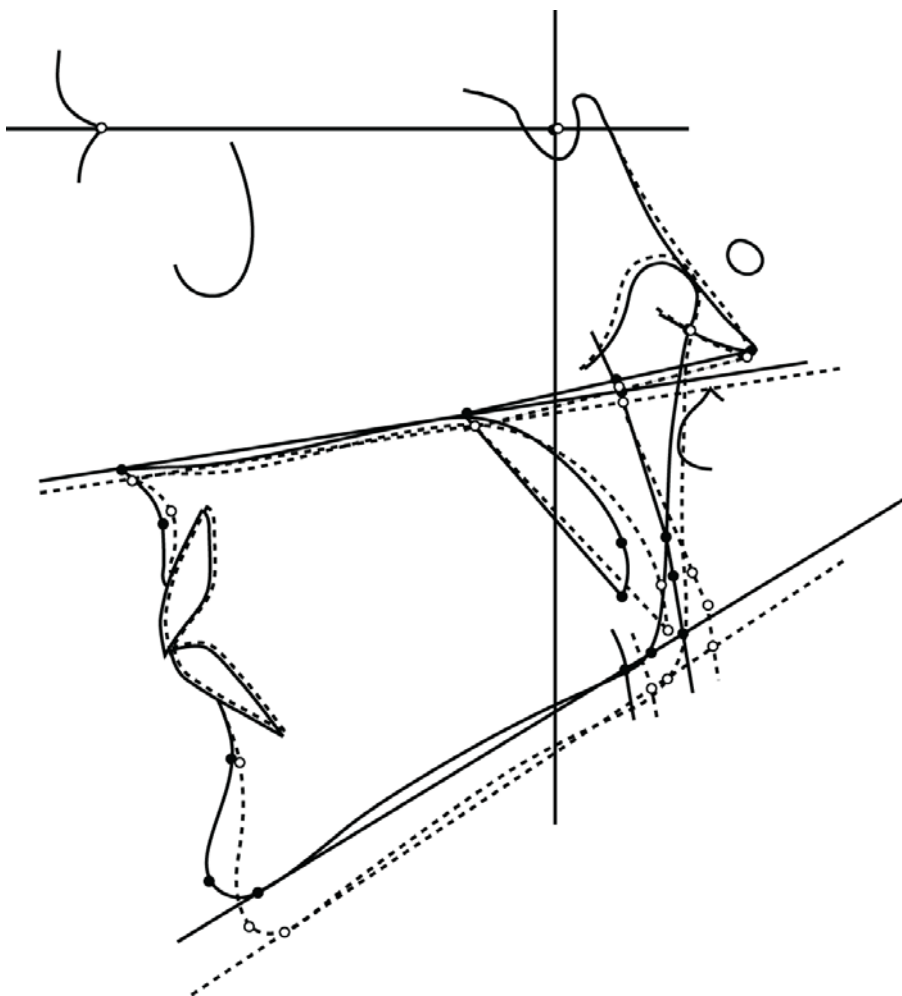
Tabulka 1 ukazuje pro jednotlivé cefalometrické parametry vypočítané průměry, standardní odchylky a hladiny významnosti rozdílů mezi kontrolní skupinou žen a skupinou pacientek s SAS. U žen se syndromem spánkové apnoe při srovnání s kontrolní skupinou byly nalezeny signifikantní změny měkkých tkání: 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 obličeje (BA-A) a zkrácení base lební (BA-N).

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

Na obrázku 2 a v tabulce 2 jsou znázorněny rozdíly v cefalometrických parametrech mezi kontrolní skupinou mužů a skupinou pacientů s SAS. 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), artikulárního úhlu (S-AR-GO), zvětšení obličejových výšek (N-GN, ANS-ME, S-GO, GO-PNS) a zmenšení hloubky horní části obličeje (BA-A).



Obr.2. Cefalogram pacientů s SAS (přerušovaná čára) a kontrolní skupiny mužů (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 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 ***

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

Srovnání cefalometrických parametrů kontrolní skupiny žen a kontrolní skupiny mužů a také skupiny žen a mužů s SAS ukazuje odlišnost prakticky ve všech cefalometrických lineárních skeletálních rozměrech. U mužů je zvětšena: délka přední části baze lební (S-N); délka baze lební (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). Faryngeální vzdušný prostor je u žen menší než u mužů a muži mají delší uvulu.

V tabulce 3 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.3. 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/m^2), RDI respiratory disturbances index, ODI oxygen desaturation index

Diskuse

Nález zvětšení přední a zadní obličejové výšky, zvětšení zadní dolní obličejové výšky, zvětšení artikulárního úhlu a dolního goniového úhlu, zkrácení hloubky horní části obličejce, 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, Zucconi et al., 1993, Hochban and Brandenburg, 1994) 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 vela a zúžení vzdušného faryngeálního prostoru. Skeletální změny jako jsou zmenšení úhlu base a selly, zvětšení artikulačního 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 retrognacii 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 retrognací 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. 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 (uvulopalatopharyngoplastikou) 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 abnormity, 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.

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).

4.2 Cefalometrické nálezy u nemocných s rozdílnou tíží spánkového apnoického syndromu

Úvod do problematiky a cíl práce

V této studii jsme se pokusili zjistit, zda se cefalometrické odlišnosti dají vysledovat i mezi skupinami pacientů s různou tíží onemocnění, zda tedy závisí tíže onemocnění na stupni změn orofaciálního skeletu a přilehlých měkkých tkání.

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.

Soubor

Do studie bylo zařazeno 81 mužů s prokázaným SAS ve věku od 24 do 70 let (průměr 48,9). Pacienti byli na základě výsledků vyšetření ventilace ve spánku 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).

Výsledky

Porovnávané skupiny se nelišily ve věku. U skupiny s těžkým SAS byl oproti skupině s lehkým SAS zjištěn statisticky významně vyšší BMI (33,0 vs. 29,0) a obvod krku (44,2 vs. 42,2 cm) a samozřejmě parametr hodnotící tíži SAS - ODI (49,9 vs. 15,0).

Skupina těžkých apneiků vykazuje proti skupině lehkých apneiků tyto cefalometrické rozdíly: prodloužení uvuly (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).

Diskuse

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 (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. 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).

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 a úhly charakterizující inklinaci maxilly, těla mandibuly a vertikální mezičelistní vztahy.

Vliv velikosti uvuly na tíži OSAS, který jsme prokázali v naší práci, byl potvrzen dalšími studiemi (Yucel et al., 2005, Hou et al., 2006, Chang and Shiao, 2007).

4.3 Cefalometrické nálezy u nemocných s akromegalií a u zdravých kontrol

Úvod do problematiky a cíl práce

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.

Soubor

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). 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.

Výsledky

Tabulka 4 a 5 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.

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

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

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

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

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).

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

Diskuse

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).

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 určení 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.

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

Úvod do problematiky a cíl práce

U pacientů s akromegalií dochází k poruchám dýchání ve spánku. 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). 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). Je popisováno, že úspěšná léčba akromegalie se snižováním hladin GH a IGF-I vede ke zmírnění nebo až vymizení apnoí (Veasey et al., 2006). 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). Jiní autoři předpokládají, že na vznik SAS u nemocných s akromegalií mají vliv abnormální hladiny hormonů a porucha řízení respirace (Grunstein et al., 1991, Rosenow et al., 1998).

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.

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) a endokrinologického vyšetření. Trvání aktivity onemocnění bylo od 6 do 30 let (průměr 16,7). Skupina neakromegalických pacientů zahrnovala 96 mužů s prokázaným SAS, ve věku od 22 do 69 let (průměr 49,0 let).

Výsledky

SAS byl diagnostikován u dvaceti pacientů s akromegalií, tedy u 77% nemocných. 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. Porovnávané skupiny se nelišily ani v BMI a

obvodu krku. Pacienti s akromegalií a prokázaným SAS byli statisticky významně starší (průměr 54,1 roků) oproti pacientům s SAS bez akromegalie (průměr 49 let).

Průměrná doba trvání aktivity akromegalie u skupiny akromegalických pacientů s SAS a bez SAS byla 16.9 , respektive 16.4 roku. Srovnání těchto skupin ukazuje předpokládaný rozdíl v parametrech hodnotících přítomnost a tíži SAS (RDI, ODI). Nebyly zjištěny rozdíly v BMI a obvodu krku. Skupiny se lišily věkem. Věkový průměr u nemocných s akromegalií a SAS a bez SAS byl 54,1 vs. 41,8 roku.

U čtrnácti pacientů s akromegalií byla zvýšena hormonální aktivita adenomu. SAS byl prokázán u třinácti z nich. Signifikantní rozdíly mezi skupinou pacientů s aktivní akromegalií a bez aktivní akromegalie byly nalezeny u parametrů hodnotících přítomnost a stupeň SAS. Indexy ODI a RDI byly vyšší u pacientů s aktivní akromegalií: ODI 35,0 vs. 11,8, RDI 42,1 vs. 15,8. Skupiny se nelišily věkem, velikostí obvodu krku a BMI.

Tabulka 6 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 obrázku 3.

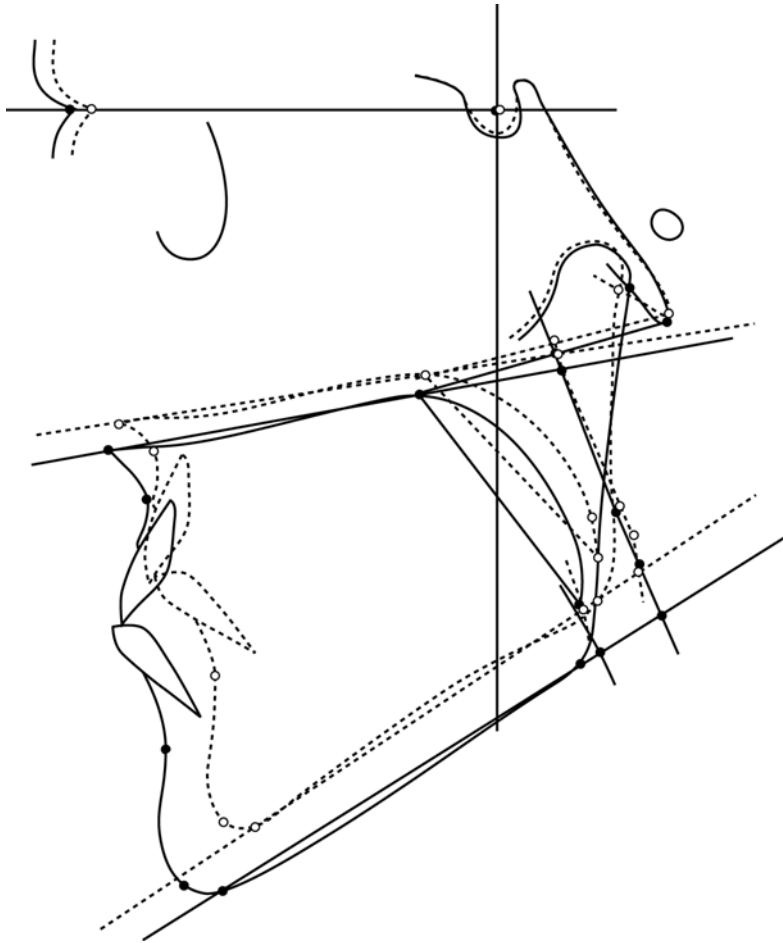
Neukázaly se signifikantní kraniofaciální skeletální rozdíly mezi skupinou pacientů s akromegalií a SAS a bez SAS. Při srovnání pacientů s akromegalií a s bez prokázaného SAS jsme objevili statisticky signifikantní zúžení minimálního faryngeálního vzdušného prostoru: 6,51 vs. 13,99 a faryngeálního prostoru v rovině vrcholu uvuly: 10,34 vs. 17,81 u pacientů s SAS.

Srovnání cefalometrických parameterů u pacientů s hormonálně aktivní akromegalií a pacientů bez aktivní akromegalie ukazuje, že se skupiny pacientů prakticky nelišily v cefalometrických parametrech hodnotících skelet. Minimální faryngeální prostor byl u pacientů s hormonálně aktivní akromegalií užší než u pacientů bez aktivity onemocnění: 5,92 vs. 10,93.

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

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



Obr.3. Cefalogram pacientů s akromegalií (plná čára) a nemocných s SAS bez akromegalie (přerušovaná čára).

Diskuse

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).

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 dolichofacialní 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 (Riley et al., 1983; Bacon et al., 1990; Zucconi et al., 1993; Hochban a Brandenburg, 1994) a také v naší práci popsané na začátku tohoto autoreferátu (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 užita 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 intenzity 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 nálezy 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 redukci 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.

5 Závěr

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 se 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 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 HDC. Naopak aktuální aktivita adenomu se neukazuje být důležitá pro skeletální změny.

6 Summary

The thesis is based on a series of cephalometric studies of patients with SAS, acromegalic patients with or without SAS as well as control groups. The studies presented in this thesis produce following results:

There are important differences in orofacial skeleton and soft tissue of nasopharynx measured by cephalometry in the patients with sleep apnoea compared to the control group of women and men. Proved skeleton changes (increased lower gonion angle, increased anterior facial heights, decreased depth of the upper face) and elongated soft palate predisposes patients to narrowing of upper airways in oropharynx, which significantly contributes to development of SAS.

Cephalometric differences in the size of the soft palate, the rotation of the mandible and the size of lower gonion angle can be found in men with mild and severe sleep apnoea. We conclude that the severity of the SAS depends on the degree of changes in the orofacial skeleton and adjacent soft tissues. The results, which reveal a significant differences in BMI and in the circumference of the neck between groups with mild and severe SAS, confirm the idea that the most important predisposing factor for SAS is obesity, in particular deposition of adipose tissue in the posteriolateral parapharyngeal space.

Patients with acromegaly (of both sexes) exhibit skeletal enlargement and soft-tissue hypertrophy in comparison with healthy control groups. The skeletal changes are found in the neurocranium as well as the viscerocranium. The most severe 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 intensity of skeletal changes does not directly depend on the current hormonal levels.

Our study confirmed the frequent occurrence of SAS in the patients with acromegaly. SAS was diagnosed in 77% of such patients. The skeletal craniofacial abnormalities in patients do not result in an increased frequency of occurrence of SAS in those patients. The presence of a narrowed pharyngeal airway space and an enlarged uvula in acromegalic patients with SAS compared to acromegalic patients without SAS shows that upper

airway narrowing caused by changes in pharyngeal soft tissues contributes to the development of SAS in patients with acromegaly. The obesity and fat deposition in the neck area have no effect on the development of the SAS in acromegalic patients as no difference in BMI and circumference of the neck was found between patients with acromegaly and SAS and patients with SAS alone. Based on the significantly higher values of parameters indicating the presence and degree of SAS observed in the patients with active acromegaly compared with those without active acromegaly, we conclude that hormonal activity appears to be a major SAS aetiology factor in acromegaly.

The existence of pharyngeal airway space narrowing and an enlarged uvula in patients with the active form of acromegaly compared to patients without the active form of acromegaly demonstrates the influence which the active adenoma exerts over the induction of changes in the upper respiratory tract soft tissues. In contrast, the prevailing hormonal levels do not appear to be a major predisposition to skeletal changes.

7 Literatura

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.

Aries 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.

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.

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.

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.
- 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.
- 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.
- Blanco Perez JJ, Blanco-Ramos MA, Zamarron SC, Souto FA, Mato MA, Lamela LJ. Acromegaly and sleep apnea, *Arch Bronconeumol* 2004;40:355-359.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- George CF, Smiley A. Sleep apnea & automobile crashes. *Sleep* 1999;22:790-795.
- Grunstein RR, Ho KY and Sullivan CE. Sleep apnoea in acromegaly. *Ann Int Med* 1991;115:527-562.
- Guilleminault C, Miles L. Differential diagnosis of obstructive apnea syndrome: The abnormal esophageal reflux and laryngospasm during sleep. *Sleep Res* 1980;16:410.
- Hart TB, Radow SK, Blackard WG, Tucker HSG and Cooper KR. Sleep apnoea in active acromegaly. *Arch Intern Med* 1985;145:865-866.

- 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.
- 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.
- 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.
- Javaheri S. Heart failure and sleep apnea: Emphasis on practical therapeutic options. *Clin Chest Med* 2003;24:207-222.
- 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.
- 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.
- Kunzler A, Farmand M: Typical changes in the viscerocranium in acromegaly. *J CranioMaxillofac Surg* 1991;19:332-340.
- Lee JJ, Ramirez SG, Will MJ. Gender and racial variations in cephalometric analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:326-329.
- Lewis AB, Roche AF: Late growth changes in the craniofacial skeleton. *Angle Orthod* 1988;58:127-135.
- Lisniewska-Machorowska B, Dzwirska-Korczala 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.
- 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.
- Marie P. Sur deux cas d'acromegalie: hypertrophie singuliere, non congenitale, des extremités superieures, inferieures et céphalique. *Rev Med* 1886;6:297-333.
- 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.
- Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-977.
- Mezon BJ, West P, MacLean JP, Kryger MH. Sleep apnoea in acromegaly. *Am J Med* 1980;69:615-618.
- 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.
- Pelttari L, Polo O, Rauhala E, Vuoriluoto J, Aitasalo K, Hyyppa MT, Kronholm E, Irjala K, Viikari J. Nocturnal breathing abnormalities in acromegaly after adenectomy. *Clin Endocrinol* 1995;43:175-182.
- 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.
- 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, Powell N, Guilleminault C. Cephalometric roentgenograms and computerized tomographic scans in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1986;9:514-515.
- 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.
- Salvet A, Šonka K. Obstrukční spánková apnoe a riziko cévních onemocnění mozku. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2005;68:294-296.
- 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.

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.

Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991;46:807-810.

Šmahel Z, Šabík D, Tomanová M, Mullerová Ž. Basic characteristics of the postnatal development of the human cranium. *Anthropologie* 1998;36:235-249.

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.

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.

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

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.

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.

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.

8 Publikace 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.

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.

Abstrakta

Seznam abstrakt je uveden v disetační práci.