

## **Obstruktív alvásfüggő légzészavarok hatása a kognitív és exekutív teljesítményre**

**Dr. habil Szakács Zoltán orvos ezredes, PhD**

*Kulcsszavak: alvásfüggő légzészavar, hipoxia, Wisconsin teszt, agyi áramlás vizsgálat, CPAP kezelés*

**Jelen munkánkban több évtized alvásdiagnosztikai, neuropszichológiai és funkcionális agyi áramlási vizsgálatok egybevetésével nyert tapasztalatait összegezzük.**

**Fontos eredmény, hogy az obstruktív légzészavarok korán, még normál oxigenizáció mellett is jelentős áramlási deficitet okoznak. Másrészt igazoltuk, hogy a funkcionális áramlási rezervkapacitás beszűküléséért, a hipoxia és nem az alvásfragmentáció, vagy a deszturáció a felelős. Szintén új eredmény a nappali mentális flexibilitás csökkenése és a rezervkapacitás beszűkülése közötti összefüggés igazolása. Hangsúlyozzuk, hogy a konkrét eredmények a megfelelő páciens szelekció, a rutin számára jól értelmezhető neuropszichológiai, és agyi áramlás vizsgálatok együttes alkalmazásának köszönhető.**

Az alvásfüggő légzészavarok jól diagnosztizálhatók, eredményesen kezelhetők. A kezeletlen esetek és a keringési vagy anyagcsere betegségek közötti egyértelmű összefüggések felismerése után, a nappali életminőség megőrzése is fontos kérdéssé vált.

A közelmúlt politikai eseményeit követően a katonai feladatok jellege megváltozott. A megelőzően egymás mellett működő alakulatok tevékenységét felváltotta a többnemzeti kötelékben, otthoni szövetséges bázisok nélkül végrehajtott információs, hálózatközpontú, hatáslapú, legtöbbször aszimmetrikus művele-

tek végrehajtása [1–2]. Ennek kapcsán a műveletben résztvevő katona nem csupán parancsot teljesít, hanem szükség esetén kezdeményező, folyamatosan értékeli helyzetét, döntéseket hoz és mint önálló egység, része az informatikai hálózatnak.

A fenti megváltozott típusú kihívások nem egyeztethetők össze az alvás-ébredlét zavarok okozta fokozott nappali álmoság tünet együttesével [3–4]. Azonban a keringési betegségekkel, bármennyire is evidens az összefüggés a jó minőségű alvás és a másnapi teljesítmény között, ebben a témakörben ok és okozati összefüggések helyett csak következtetésekről és korlá-

tozott értékű asszociációkról beszélhetünk. Ennek hátterében döntően három fő probléma, a poliszomnográfias eredmények nem egységes értelmezése, a nap-pali teljesítmény körüli definíciós bizonytalanságok és a vizsgált betegcsoportok inhomogenitása áll.

Jelen munkánk több évtized eredményeinek összegzésével próbál rávilágítani a tényre, hogy a fenti ellentmondások lehetőség szerinti kiküszöbölésével és a műszeres vizsgálatok harmonizálásával, megfelelő vizsgálati csoportok kialakításával, szakmailag iránymutató, egyértelmű eredmények nyerhetők.

### **Páciensek kiválasztása**

A nemzetközi gyakorlatban elsőként korrekt alcsoportokat képeztünk, szubjektív panaszok, kérdőívek mellett objektív poliszomnográfias eredményekre támaszkodva.

Elkülönítettük a súlyos hipoxiával járó intermittáló hipoxia reoxigenizáció (IHR) eseteket, a megtartott oxigenizációjú, de szintén súlyos OSAS esetektől (normoxémiás OSAS csoport). További alcsoportokat képezve külön vizsgáltuk a hagyományos és a nem konvencionális izolált alvászfragmentációval járó esetek (régébbi nomenklátúra szerint fokozott felsőlégúti ellenállás (UARS szindróma) eredményeit. Többszöri vizsgálati periódusokban összességében több mint 200 páciens került beválasztásra az egyes protokollokba [5–8].

### **Neuropszichológiai vizsgálatok**

Saját munkáink során, célzott egyszerűsítést követően, nem lebefunkciókat, hanem vigilitásra és fenntartott figyelemre épülő mentális flexibilitást vizsgáltunk.

Vigilitás és fenntartott figyelem vizsgálatát SART (sustained attention to response task) próbával végeztük [9]. A teszt lényege, hogy a számítógép képernyőjén 1–9 közötti számok jelennek meg, véletlenszerűen, eltérő méretben. A vizsgált személynek a szám megjelenésekor minél előbb, gombnyomással kell reagálnia, kivéve, ha a felbukkanó szám 3-as. Egymás után 225 alkalommal jelennek meg a számok, ezen belül a 3-as 25 esetben.

Az instruálás során egyaránt hangsúlyozzuk a minél rövidebb reaklási idő, illetve a megfelelő reakció fontosságát. Az eredményeket számszerűen értékeljük, ezen belül megkülönböztetünk úgynevezett „no-go hibát”, amikor a 3-as számra való tekintettel nem kellett volna megnyomni a gombot, valamint „go” hibát, amikor a gombnyomás elmaradt. A kettő összege adja a teljes hibaszámot. Az egyes vizsgálatok 4 percig tartanak. A kezdés előtt rövidített próbára is lehetőség nyílik.

Az ismert napszaki teljesítményingadozás miatt a próbát két időpontban, 8.00–9.00 óra, illetve 13–14 óra között is elvégeztük. Tekintettel a hibás válaszadás módosító, lassító hatására, a reakció időket nem, csak a hibás válaszok számát értékeltük. A vizsgálat alkalmazásával, az alvászbetegséghez társuló pszichomotoros tempó és vigilitás zavarmentális flexibilitást módosító hatását kívántuk feltérképezni.

A mentális flexibilitást, a nemzetközileg is standardizált, automatizált Wisconsin kártya szortírozó teszttel (Wisconsin Card Sorting Test Computer Research Edition WCST:CV4™) végeztük. Ez a 128 kártyából álló hagyományos vizsgálat számítógépes változata. Az eljárás során négy stimuluskártyát és (2×64) válaszkártyát alkalmaztunk. A stimuluskártyák mindegyike eltér egymástól színben, számban

és formában. A vizsgálati személyeknek a válaszkártyákat a stimuluskártyákhoz kell illeszteniük úgy, hogy a program a válaszadás után visszajelez arról, hogy a válasz jó volt-e vagy sem.

A vizsgálati személy nem tudja, hogy milyen osztályozási elvek alapján kell válaszolnia, és hogy ezek az elvek hogyan változnak. Az osztályozási elveket (szín, forma, szám, szín, forma, szám) akkor változtatja meg a program, ha a páciens 10 kártyát egymás után a megfelelő stimuluskártya alá helyezett el, vagyis megtanult egy kategóriát. A vizsgálat akkor fejeződik be, ha a vizsgálati személy mind a hat kategóriát megtanulta, illetve ha a 128 válaszkártya elfogy. Minden esetben életkorral korrigált  $t$  értékeket kaptunk, ahol a nagyobb szám jobb teljesítményt jelent. A normál átlag a 45–54 értéknek felel meg.

A teszt 16 mutatójából külön kiemeltük az alábbi kategóriákat: perszeveratív válaszok  $t$ -értéke, perszeveratív hibák  $t$ -értéke, nem perszeveratív hibák  $t$ -értéke, konceptuális válaszok  $t$ -értéke.

### Regionális agyi funkcionális vizsgálatok

Összességében az IHR-OSAS, normoxémiás OSAS és az izolált alvászfragmentációval járó esetek alkotta csoportok résztvevői kerültek a regionális agyi működés térképezésére szolgáló technetium 99m-al jelzett hexamethylpropylene amine-oxime (Tc99m-HMPAO rCBF) regionális „single photon emissziós computer tomográfias” (SPECT) áramlás vizsgálatra.

Egyúttal kiegészítő intravénás Acetazolamid terheléses rezervkapacitás mérés is készült.

A vizsgálatokra kétféles General Electric Infinia készülékkel, a standard

poliszomnográfias vizsgálat utáni reggelen került sor azonos időpontokban.

A hosszmetzeti követés során, 12 hónappal a megkezdett kezelést követően esedékes kontroll kapcsán a funkcionális vizsgálatokat megismételtük és az esetleges változások felmérésére a kezelés előtti és utáni eredményeket összehasonlítottuk. Áttekintve a nemzetközi szakirodalmat, munkánk ezen a ponton úttörő jellegű. Az alvásvizsgálatok során eddig nyert SPECT eredmények vagy epizodikus, önkontroll nélküli vizsgálatok, vagy a számos módszertani hiányosság (betegcsoportok kiválasztása, jelzőanyag minősége, vizuális értékelés hiánya) miatt értékelhetetlenek, illetve nem tartalmazznak egyidejű rezervkapacitás és neuropszichológiai kiegészítést [10–12].

### Eredmények

SART vizsgálat kapcsán az első vizsgálat minden alcsoportban kóros eredményt adott, mind a *go*, mind a *no-go* hibák tekintetében. Követéses kontroll kapcsán az esetek 95%-ban az értékek rendeződtek, sőt egyes esetekben a javulás kapcsán a korrelált normál kontrollnál is jobb eredményeket mutattak.

*Wisconsin*-kártya teszt eredményei kapcsán a normoxémiával járó esetekben a pozitivitás mértéke 5% alatt maradt, ezzel szemben az IHR-OSAS alcsoportban 50% feletti volt a pozitív esetek aránya. A kóros eseteket a perszeveratív hibák dominálták, a nem perszeveratív hibák  $t$ -értékének csökkenése nem érte el a szignifikáns szintet. Kontroll során javulás csak 30%-ban fordult elő, a többi esetben a kóros eredmények változatlanok maradtak.

SPECT vizsgálat az izolált alvászfragmentációval járó esetekben, vagy

az apnoe normoxémiás alcsoportjaiban azonos számban (90%-ban pozitív eredményekkel) és mértékben (egy, vagy több lebenyre kiterjedő hipofixációs minta) mutatott eltérést, mint a típusos IHR alcsoportban.

Különbség a lokalizációban volt. A hipoxémiával járó esetekben döntően a frontális lebeny és ezen belül is a szubdomináns oldal volt érintett. Ezzel szemben a normoxémiával járó eseteket temporo parietális érintettség jellemezte, az egyes oldalak azonos bevonásával.

Kontroll SPECT vizsgálat az IHR esetekben csak 40%-ban mutatott rendeződő állapotot. Ezzel szemben a normoxémiával járó különböző alcsoportokban ez az arány 80% feletti volt.

A funkcionális rezervkapacitás mérés során pozitivitás csak az IHR alcsoportban, egyidejű jelentős hipoxémia mellett jelentkezett.

Hosszmetszeti képből az eltérés perisztáló SPECT pozitivitás ellenére is rendeződhetett.

SPECT és neuropszichológiai eredmények egyidejű elemzésekor a vigilitást és pszichomotoros tempót jellemző, de egyúttal fenntartott figyelmet és válaszgátlást is igénylő SART átlagok minden alcsoportban, a SPECT eltérés lokalizációjától és a kísérő funkcionális rezervkapacitás értéktől függetlenül, kórosan magas értéket adtak, ezen belül a hipoxiás esetek délelőtti „go hiba” átlagértékei voltak a legmagasabbak, jellemzően frontális SPECT eltéréssel kísérve. Ugyanakkor a kontroll mérés kapcsán az eltérő súlyosságú esetek mindegyike szignifikánsan, „prompt” javultak.

Ezzel szemben a mentális flexibilitást vizsgáló Wisconsin próba pozitivitás kizárólag az egyidejűleg igazolt hipoxémia + beszűkült rezervkapacitással járó esetekben fordult elő. Kontroll kapcsán,

szemben a vigilitás azonnali javulásával, itt ez csak részlegesen és csak a rezervkapacitás egyidejű rendeződése esetén fordult elő.

## Összegzés

Vizsgálataink során munkacsoportunk elsőként igazolta, hogy a poliszomnográfias eredmények alapján még enyhének tartott normoxémiás esetek heterogén alcsoportjai, a súlyos, intermittáló hipoxia-reoxigenizáció mintával járó alvásfüggő légzésszavarokkal azonos gyakorisággal és kiterjedéssel okoznak regionális áramlás eltéréseket, amelyeken belül a normoxémiával járó esetekben a halántéklebeny, a hipoxiával kísért esetekben a homloklebeny eltérések domináltak. Elsőként igazoltuk, hogy a regionális rezervkapacitás beszűkülésének hátterében nem az alvásfragmentáció vagy a deszturáció, hanem döntően az intermittáló hipoxia áll. Rámutattunk a mentális flexibilitás teszt pozitivitás és a beszűkült rezervkapacitás kapcsolatára. A követéses kontroll eredmények alapján kimutattuk, hogy a vigilitás és figyelem az eredményes kezelés kapcsán javult, illetve rendeződött. Ezzel szemben az exekutív zavart okozó mentális flexibilitást érintő eltérések, a rendeződő áramlási viszonyok ellenére is perzisztálhatnak.

Követéses eredményeink alapján, a kontroll kapcsán észlelt irreverzibilis, magasabb szintű exekutív funkciózavarok aláhúzzák a korai felismerés és az ennek alapját képező szűrővizsgálatok fontosságát.

## Irodalom

- [1] Szternák Gy.: A NATO új stratégiája és a fegyveres erő feladatai, fejlesztése közötti kapcsolat. Sereg Szemle, 2011, 9 (1): 21-35.

- [2] Koós G., Szternák Gy.: A katonai műveletek megvívásának jellemzői napjainkban és a jövőben. *Sereg Szemle*, 2012, 10(4): 5-18.
- [3] Szakács Z., Köves P.: Screening for the obstructive sleep apnea syndrome among guards in alternating work shifts. *AARMS* 2005, 4 (1): 201-9.
- [4] Szakács Z., Köves P.: Alvás-ébredlét zavarok és sajátos vonatkozásai a katonai szolgálat körülményei között. *Honvédorvos*, 2005, 1 (2): 30-40.
- [5] Koves P., Szakacs Z., Bernath I., Molnar M.: Cognitive deficits in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2001, 24: A287-A287, 494 Suppl. S.
- [6] Köves P., Z. Szakács Z., Bernát I., Molnár M.: HMPAO SPECT and neuropsychological examinations in OSAS patients treated with CPAP. *J.S.R.*, 2002, 11S1: 127-128.
- [7] Köves P., Szakács Z., Bernát I.: Tc99mHMPAO rCBF SPECT findings in OSAS patients. *Sleep*, 2003, 26S: 232.
- [8] Bernát I., McNamara P., Szakács Z., et al.: Hyperviscosity as a possible cause of positive acoustic evoked potential findings in patients with sleep apnea: A dual electrophysiological and hemorheological study. *Sleep Medicine*, 2009, 10: 361-67, DOI: 10.1016/j.sleep.2008.03.012
- [9] Van, S.M.K., Thijs, R.D., Fronczek, R. et al.: Sustained attention to response task (SART) shows impaired vigilance in a spectrum of disorders of excessive daytime sleepiness. *Journal of Sleep Research*, 2012, 21 (4): 390-5, DOI: 10.1111/j.1365-2869.2011.00979.x.
- [10] Ficker, J.H., Feistel, H., Moller, C. et al.: Changes in regional CNS perfusion in obstructive sleep apnea syndrome: initial SPECT studies with injected nocturnal 99mTc-HMPAO. *Pneumologie*, 1997, 51(9): 926-930.
- [11] Eun Yeon Joo, Woo Suk Tae, Sun Jung Han, et al.: Reduced Cerebral Blood Flow During Wakefulness In Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Sleep*, 2007, 30(11):1515-1520, DOI: 10.1093/sleep/30.11.1515
- [12] Shiota S, Inoue Y, Takekawa H, et al.: Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2013, Sept. 13. [Epub ahead of print], DOI: 10.1007/311325-013-0887-S

**Col. Z. Szakács MDMC, PhD**

### **Neuropsychological consequences of different types of sleep related breathing disorders**

In the present work we give an overview of our cumulating results gained in our sleep laboratory while investigating the occurrence and the neuropsychological consequences of different types of SRBD with extended imaging of regional cerebral brain functioning, and also estimating cerebral functional reserve capacity by SPECT. To our knowledge, it was a crucial step to demonstrate that both normoxemic and hypoxic cases had the capacity to give rise to regional cerebral blood flow alterations by SPECT. Furthermore, by monitoring autoregulation capacity we have realised, that not fragmented sleep, but hypoxia is responsible for impaired cerebrovascular reserve capacity. Our results have also shed light on the relationship between failure on mental flexibility test and altered reserve capacity. Follow up results underlined that launching effective therapy was associated only in limited number of cases with improvement on mental flexibility test. The issue is of importance, because improving knowledge about the mechanism of regeneration could enhance our ability to rehabilitate military personnels having been previously trained at high-cost.

*Keywords: sleep related breathing disorders, hypoxia, Wisconsin test, regional cerebral blood flow investigation, CPAP therapy*

*Dr. Szakács Zoltán o. ezds.  
1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.*