

Alvásfüggő légzészavarok hatása a kognitív exekutív funkciókra

Dr. Bernát István

HONVÉDKÓRHÁZ--SOMNOCENTER

WAT 2019



**Kezelés
előtt**

**Kezelés
után**

Probléma felvetése

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 korlátozott értékű asszociációkról beszélhetünk.

Ennek háttérében döntően négy ok, a **poliszomnográfias eredmények nem egységes értelmezése, a nappali teljesítmény körüli definíciós bizonytalanságok, a vizsgált betegcsoportok inhomogenitása és a modern funkcionális vizsgálómódszerek abuzusa 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.

In October 2012 the AASM published the AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications Version 2.0. All AASM accredited sleep centers will be required to follow the new manual by October 1, 2013.

New Hypopnea Scoring Rules: One of the significant changes in Version 2.0 of the AASM Scoring Manual is the change to how hypopneas are scored. Per the manual, you are instructed to "score a respiratory event as a hypopnea if ALL of the following criteria are met:

- a) The peak signal excursions drop by more than or equal to 30 percent of pre-event baseline using nasal pressure (diagnostic study), PAP device flow (titration study) or an alternative hypopnea sensor (diagnostic study).
- b) The duration of the more than or equal to 30 percent drop in signal excursion is more than or equal to 10 seconds.
- c) There is a more than or equal to 3 percent oxygen desaturation from pre-event baseline or the event is associated with an arousal."

Impact on Payment and Patient care: If faced with an audit, sleep centers and DME suppliers must be able to document compliance with payer requirements. Payers can deny payment and even deny patients their equipment if documentation doesn't comply.

Although the AASM requires a more than or equal to 3 percent desaturation when scoring hypopneas, a number of payers, including Medicare, still require a more than or equal to 4 percent desaturation for reimbursement. In such cases, Version 2.0 of the AASM Scoring Manual recommends reporting of hypopneas according to both definitions in order to comply with both accreditation and payer requirements. Complying with payer requirements is critical for initial coverage of diagnostic testing and continued coverage of PAP therapy and supplies.

Az új hypopnoe definíció sajnálatosan az eddigi RERA eseteket, tévesen hypopnoe kategóriába sorolhatja, tovább növelve az UARS körüli ellentmondásokat.

AHI és AROUSAL probléma

A= apnoe index/h megbízható, egyértelmű

A+H= AHI index/h hypopnoe miatt jelentős eltérések lehetségesek

A+H+AROUSAL (RERA)= RDI

RERA: respiratory effort related arousal

RDI: respiratory disturbance index

Hypopnoe= 1. H (flow+desat)/h index, vagy 2. H+RERA (flow+arousal)/h index

AH index esetén az utóbbi esetben az AHI = RDI-vel

PROBLÉMA

1, Szakmai (egyes laborok eredményei a közölt AHI értékek alapján a gyakorlatban és tudományos munkában egymással nem vethetők össze, csak az egyes esetek pontos metodológiai ismerete esetén). **Arousal definíciója sem egyértelmű!**

2, Anyagi (TB támogatás jelenleg csak az AHI-t érinti, az alvásfragmentációt nem tartja kezelendő állapotnak, viszont a 2. AHI alkalmazásával az RDI becsempészhető, ha a RERA rovására a H értéket növelem).

3, Jogi (pl. baleset kapcsán igazságügyi szakértés során a vélemény rugalmasan változtatható).

4, Technikai (csak PSG-vel lehet AHI-t szűrni, megszűnik az ambuláns - RERA értéket nem vizsgáló - módszerek alkalmazása az elővizsgálatok során).

AROUZAL problematika

Jelenleg mesterséges definíciókat alkalmazunk és küzdünk a klinikai megfeleltetéssel.

Megfelelő stratégia a jelenlegi fordítottja lenne.

Vegyük számba az eseményeket lezáró EEG jelenségeket és ebből alkossunk arousal definíciót

Egyszerű klinikai klasszifikáció lehetősége

Nincs arouzal: EEG, vagy vegetatív jelenség nélküli

Szubkortikális arouzal: nincs EEG jel, de megfelelő vegetatív jelenségek megjelennek

Kortikális arouzal A: K+K-komplex és delta EEG

Kortikális arouzal B :ICSD-ASDA-AASM arouzal



Nappali teljesítmény meghatározói

VIGILITÁS

KOGNITÍV FUNKCIÓK

EXEKUTÍV FUNKCIÓK

Hogyan definiáljuk az egyes szinteket

Milyen tesztekkel vizsgáljuk

Hogyan hozhatók összefüggésbe a poliszomnográfiai indexekkel

(AHI, DI, HIPOXIA FORMÁI, AROUZAL)



DEFINICIÓK

A legújabb alvásbetegségek nemzetközi klasszifikációja (ICSD-3/2014) alapján az EDS vezető tünete a nappali alvászélesztés olyan erős formája, ahol az érintett egyén a számára társadalmilag aktív időszakban, akaratlan alvásepizódok miatt, nem képes ébren maradni. A tünet krónikus, legalább három hónapos fennállás után születik meg a diagnózis.

Következő fokozat a figyelem, memória, koncentráció csökkenése megszokott, rutintevékenységek során. Saját definíciónk szerint ezt az állapotot nevezzük kognitív zavarnak.

További fokozat, ha az egyén új feladatokhoz és helyzetekhez szükséges alkalmazkodási képessége sérül, csökken a rugalmas gondolkodása. Ezt exekutív zavarként definiáljuk.



Nemzetközi definíciós parádé

A vonatkozó és szinte áttekinthetetlen mennyiségű szakmai irodalomban az EDS szerteágazó és összetett fogalom.

Nyelvtanilag az ellentéte, a tiszta tudat. A leginkább elterjedt angol szakirodalomban „vigilance”, „alertenss” és sustained attention” névvel jelölik.

Ez az angol terminológia a magyar nyelvben az éberség fogalommal egyenértékű. A fogalom a tiszta tudat mindkét feltételét, úgymint a tudatosságot (fenntartott figyelem) és az ébreszthetőséget (reakcióképes, vagy serkentett állapot) magába foglalja.

Az angol terminológia szubjektív jelenségeket (drowsiness, langour, inertness, fatigue, sluggishness) is gyakran használ az EDS- el egyenértékű módon, tovább fokozva az egyes cikkek okozta nevezéktani káoszt.

A vigilitás definíciója az egyes szakterületektől függően más és más.

Pszichológiai értelemben figyelem fenntartásának képessége, hosszabb feladat során, csökkenése a tartós figyelmet igénylő feladatmegoldás képességének hanyatlásával jár.

Pszichiátriai értelmezés hasonló, de itt hangsúlyos a figyelem fenntartása veszélyhelyzetek elkerülésére. Hipervigilitás lesz például a jelenleg széles körben diagnosztizált poszttraumás stressz alapja.

Az általunk használt neurofiziológiai értelmezés az arousal szint változására korlátozódik a poliszomnográfival vizsgálható alvás-ébrenléti spektrumon belül.

Az előbbieken említett és a vigilitással szinonimaként használt angol terminológia alertness fogalma már a vigilitásnál sokkal összetettebb fogalom: átfedés az arousal felé, de annál specifikusabb, magába foglalja az információ feldolgozás képességét.

Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a cikkekben és tanulmányokban az alertness további altípusai is megjelennek. Fázisos „alertness”, orientációs válasz, tónusos „alertness”, vigilitás, vagy a fenntartott figyelem szinonimája.

DEFINÍCIÓK

Tudat szerkezeti alapjai:

- *ébreszthetőség (arouzal):* agytörzsi FR + thalamo-corticalis rendszer + basalis neurotranszmitter rendszer
- *tudatosság:* éber állapotban külső és belső ingerek feldolgozása + gondolkodás, memóriatartalmak használata, élmények felidézése. Limbicus rendszer, NBM kapcsolatai motivációs és emocionális hatásokat közvetít a kognitív rendszerekbe + neocortex gyors emocionális aktiválása. Fenntartása az asszociációs kéreg + thalamus + hippocampus (explicit memória).
- *figyelem:* -- ingerek felfogása (arouzal rendszer)--, -- orientáció, forrás azonosítás, koncentráció, objektumok közötti váltás képessége, prefrontális kéreg + paralimbicus cingularis kéreg + parieto occipitalis kéreg

Exekutív funkciók: célravezető magatartást biztosító neuropszichológiai képességek

- kezdeményezés, döntés, tervekészítés, memóriatartalmak használata, jelenségek fontosságának felismerése
- komplex feladatok megoldása, következmények felismerése

Vizsgálható részműködések: fókuszált figyelem, figyelem gátlás és irányváltás, részfeladatok sorrendje, komplex feladat tervezés, munkamemória tartalom értelmezése, következő lépés (monitoring), idő és térbeli hatások elképzelése (coding). Gondolkodás összteljesítményét határozza meg.

Munkamemória: információ másodperces tárolása, szelektív figyelem + feladatkezelés (task management), késleltetés a feladatmegoldás során (delay neuronok). Problémamegoldás alapfeltétele.

Executive Dysfunction in OSA Before and After Treatment: A Meta-Analysis

Michelle Olaithe, BA (Hons); Romola S. Bucks, PhD

School of Psychology, University of Western Australia, Perth, Australia

Study Objectives: Obstructive sleep apnea (OSA) is a frequent and often underdiagnosed condition that is associated with upper airway collapse, oxygen desaturation, and sleep fragmentation leading to cognitive dysfunction. There is meta-analytic evidence that sub-domains of attention and memory are affected by OSA. However, a thorough investigation of the impact of OSA on different sub-domains of executive function is yet to be conducted. This report investigates the impact of OSA and its treatment, in adult patients, on 5 theorized sub-domains of executive function.

Design: An extensive literature search was conducted of published and unpublished materials, returning 35 studies that matched selection criteria. Meta-analysis was used to synthesize the results from studies examining the impact of OSA on executive functioning compared to controls (21 studies), and before and after treatment (19 studies); 5 studies met inclusion in both categories.

Measurements: Research papers were selected which assessed 5 sub-domains of executive function: Shifting, Updating, Inhibition, Generativity, and Fluid Reasoning.

Results: All 5 domains of executive function demonstrated medium to very large impairments in OSA independent of age and disease severity. Furthermore, all sub-domains of executive function demonstrated small to medium improvements with CPAP treatment.

Discussion: Executive function is impaired across all five domains in OSA; these difficulties improved with CPAP treatment. Age and disease severity did not moderate the effects found; however, further studies are needed to explore the extent of primary and secondary effects, and the impact of age and premorbid intellectual ability (cognitive reserve).

Keywords: Obstructive sleep apnea, executive function, cognition, neuropsychology, review

Citation: Olaithe M; Bucks RS. Executive dysfunction in OSA before and after treatment: a meta-analysis. *SLEEP* 2013;36(9):1297-1305.

Category	Description	Tests that tap this cognitive skill
Shifting	Shifting back and forth between multiple tasks, operations or mental sets. Requires the disengagement of an <u>irrelevant task set</u> and subsequent engagement of a <u>relevant task set</u> when a new operation must be performed on a set of stimuli, necessary to <u>overcome proactive interference</u> or negative priming due to having recently performed a different operation.	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Wisconsin Card Sorting Test*</u> (18) • <u>Trails B</u> (3) • <u>Switching task</u> (26)
Updating	Updating and monitoring of <u>working memory representations</u> . Requires the <u>monitoring and coding</u> of incoming information for relevance to the task, and then appropriately revising items held in working memory by replacing old, no longer relevant information with new more relevant information. Dynamically manipulate the contents of working memory.	<ul style="list-style-type: none"> • N-back tasks (24) • Digit span backwards* (9) • WAIS-R Arithmetic (13) • ANAM Mathematical processing (14) • ANAM running memory (17)
Inhibition	<u>Inhibition</u> of prepotent, dominant, or automatic responses when necessary. An internally generated act of control.	<ul style="list-style-type: none"> • Towers* (19) • <u>Stroop task</u> (6) • Go No-go task (4)
Generativity	Speed and efficiency of <u>access to long-term memory</u> . An independent ability to create, generate or produce content without any input from what or whom?	<ul style="list-style-type: none"> • Verbal fluency tasks* (2)
Fluid reasoning	Concept formation/abstraction & problem solving tasks. An intentional cognitive process that does not occur automatically, but rather involves the use of <u>deliberate and controlled mental actions to solve novel problems</u> .	<ul style="list-style-type: none"> • Mazes[†] (12) • Ravens progressive matrices[†] (1) • Picture completion[†] (22) • WAIS-R Picture arrangement[†] (11) • WAIS-R Block design (8) • Stockings of Cambridge (23) • WAIS-R Similarities[†] (7) • Object assembly (10) • Clocks (20) • Twenty questions[†] (21) • Category tests[†] (5) • ANAM Matching to sample (15) • ANAM logical relations (16) • Five point design task (25)

Összegezve az EDS részeinek nemzetközi definícióját

Fentiek alapján, a nappali teljesítmény definíciója a mai napig konfúz és az azt befolyásoló arouzal definíciója is folyamatosan további módosítást igényel. Nem csoda, hogy a poliszomnográfias indexek és a nappali teljesítmény közötti összefüggések mai napig tisztázatlanok. Eddigi tanulmányok eredményei szerint a kognitív, exekutív zavarok hátterében kizárólag a figyelem, mások szerint figyelem és memória zavar áll, ismét más vizsgálatok szerint a vigilitás zavara a magyarázat. Az alvásbetegség részéről a patomechanizmust illetően szintén csak feltételezésekről beszélhetünk, melyek szerint az alvásfragmentáció a figyelmet, a hipoxia a frontális exekutív funkciókat, az apnoe index a memória teljesítményt befolyásolná.

Ezen a ponton válnak fontossá az eddigi vonatkozó vizsgálataink eredményei|

KLASSZIFIKÁCIÓ

- I. Apnoe obstrukcióval –obstruktív alvási apnoe OSAS csoport**
- II. Apnoe obstrukció nélkül –centrális apnoe CAS csoport**
- III. Obstrukció apnoe nélkül normoxémiával**
- IV. Obstrukció apnoe nélkül tartós hypoxiával**
- V. A fenti csoportok kombinációja-egyidejű előfordulása-overlap szindrómák**

Az I. csoport a további alcsoportokra osztható

1. OSAS deszaturáció nélkül, normoxémiával. Az egyes apnoékat kísérő deszaturációk nem érik el a 4%-ot és a szaturációs érték folyamatosan 90% feletti.
2. OSAS deszaturációval normoxémiával. A kísérő deszaturáció mértéke meghaladja a 4%-ot, de a szaturációs érték folyamatosan 90% feletti.
3. OSAS intermittáló hypoxia-reoxigenizációval. A deszaturáció mértéke 4% feletti, az oxigén szint apnoe során 90% alá csökken, az interpena során viszont rendeződik.
4. OSAS tartós hipoxiával. A deszaturációs események 4% feletti, de az oxigén szint interpena során sem rendeződik, tartósan 90% alatt marad.
5. Fázisos OSAS pozíciófüggéssel. Az események csak adott testhelyzetben, leggyakrabban háton fekvő pozícióban jelentkeznek.
6. Fázisos OSAS stádiumfüggéssel. Az események csak adott alvásstádiumban, leggyakrabban átmeneti (S2), vagy alvás + álom (REM) fázishoz kötődve jelentkeznek.
7. előző kettő kombinációja
8. alvás kezdeti, ill. stádiumváltáshoz társuló légzési diszritmia során jelentkező obstruktív események.

A III. csoport alcsoportjai a következők

1.Horkolás fokozódó nappali alvásnyomással, vagy nélküle

2.Alvásfragmentáció deszaturáció nélkül, legtöbbször vegetatív labilitással és lábmozgással kísérvé. A légzési erőfeszítésekhez társuló ébredési reakció (RERA tevékenység) a meghatározó, 30/h feletti arouzal index esetén fokozott felső légúti szindrómáról (UARS) beszélünk.

3.A jelenlegi nemzetközi klasszifikáció értelmében arouzalnak nem nevezhető lassú tranziens elemek (delta burst, K hullámot követő kevert hullámformák) által ritmusosan fragmentált alvás, úgynevezett ciklikus alternáló minta (CAP), emelkedett 60% feletti CAP rátával.

4.Izolált K és/vagy K+K-komplex által fragmentált alvás. A jelenség a CAP definícióval már nem jellemezhető.



Why is Clinical fMRI in a Resting State?

 Erin E. O'Connor* and  Thomas A. Zeffiro*

Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, University of Maryland Medical Center, Baltimore, MD, United States

Barrier 1: Precision Medicine Agenda

Functional MRI used in research settings typically averages participant data in order to detect differences in regional task effects between clinical and healthy groups. In clinical medicine, however, diagnostic inferences and treatment recommendations are made for single cases.

Barrier 2: Diversity of Measures

Numerous methods can characterize regional intrinsic connectivity, including ROI->ROI correlations, ROI->voxel correlations, independent component analysis (ICA) of canonical networks, dynamic functional connectivity analysis, and graph theory analysis [see (3, 23) for recent reviews]. These different connectivity modeling techniques may measure fundamentally different aspects of inter-regional coupling.

Barrier 3: Reliability and Reproducibility

Recently, there has been growing concern about the reliability and reproducibility of biomedical research (26). Our survey demonstrates that the neuroradiology community shares this concern with respect to rs-fMRI.

Barrier 4: rs-fMRI Analysis Issues

While a majority of survey respondents indicated that rs-fMRI data are relatively easy to collect, the majority also believed that rs-fMRI data are relatively difficult to process.

Barrier 5: User Training

Traditionally, diagnostic radiology has been primarily an anatomical medical specialty. Functional MRI acquisition and interpretation is more physiological and statistical in nature and may therefore require somewhat different training.

Barrier 6: Standardization, Regulatory, and Financial Issues

The lack of standardization of rs-fMRI acquisition and analysis methods may reflect a lack of consensus regarding the best approach to maximize inter-individual signal variability while concomitantly minimizing intra-subject measure variability (46). As task-fMRI analysis methods are relatively mature compared to their rs-fMRI counterparts, more vigorous engagement of professional societies with the rs-fMRI research community will promote achieving agreement concerning rs-fMRI analysis standards.

Saját munkánk során ellentmondások kiküszöbölésére törekedtünk.

1. Homogén betegcsoportokat vizsgálatunk
2. Nemzetközileg standardizált, számítógépes neuropszichológiai tesztek végeztünk minimális vizsgálati terhelésre törekedve
3. A funkcionális vizsgálat során a vizuálisan, számítógépes manipuláció nélkül, szintén standardizált agy SPECT értékeket elemeztünk, nyugalmi állapotban és kiegészítő funkcionális rezervkapacitás méréssel.

Három betegcsoportot különítettünk el: klasszikus IHR-OSAS, klasszikus OSAS-normoxémiával, UARS csoport- izolált alvásfragmentációval

Vigilitás—kognitív funkciók mérése SART teszttel //reakció idő és fenntartott figyelem//
Mentális flexibilitás Wisconsin kártya teszt automatizált formájával

Tc99mHMPAO rCBF SPECT és Acetazolamid terhelés utáni vaszkuláris rezervkapacitás meghatározás

Eredményeink

A SPECT vizsgálatok mindhárom csoportban pozitív eredményt adtak.

A normoxémiás és izolált alvásfragmentáció esetei a három lebeny vidék régióban,

Az IHR esetek frontális dominanciával mutattak regionális hipofixációt.

A funkcionális rezervkapacitás beszűkülése csak az IHR csoportban fordult elő.

A SART tesztek mindhárom csoportban szignifikáns pozitív eltérést mutattak (go és no-go hibák egyaránt).

A Wisconsin próba csak az IHR csoport funkcionális rezervkapacitás csökkenéssel járó eseteiben adott pozitív eredményt (perseveratív hibák és válaszok t-értékeiben).

Következtetések

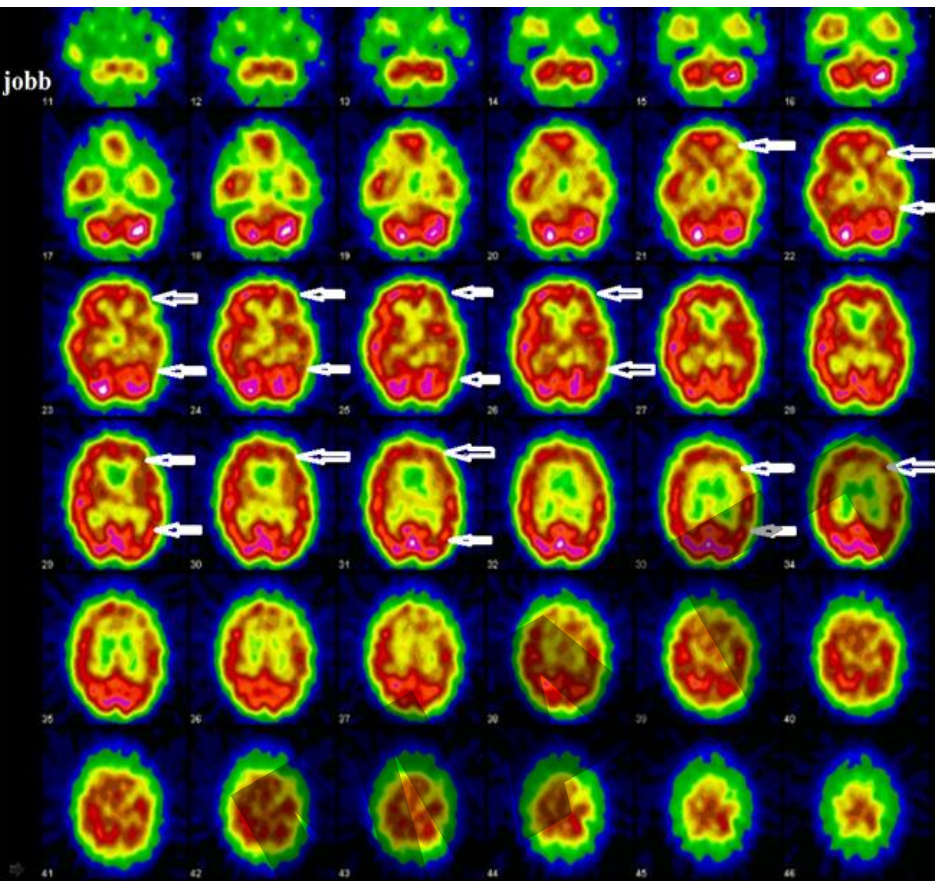
Az alvásfüggő légzészavarokhoz társuló alvásfragmentáció hipoxia, vagy apnoe nélküli esetekben is kiterjedt funkcionális eltéréseket okoz.

A regionális funkciózavarok lokalizációja ezzel szemben függ a hipoxia jelenlététől, vagy hiányától.

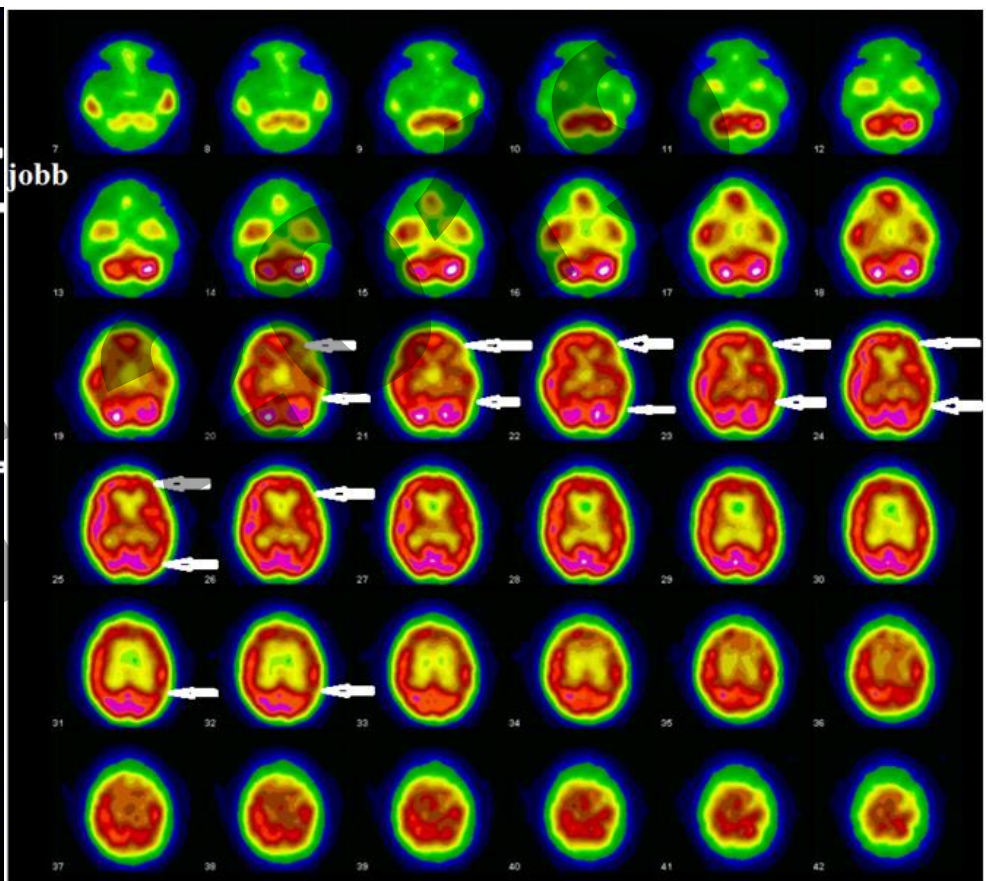
Nemzetközileg is elsőként igazolhattuk, hogy az alvásfragmentáció, vagy a deszaturáció hipoxia hiányában nem okoz rezervkapacitás beszűkülést.

Szintén elsőként igazoltuk a mentális flexibilitás érintettségének és a funkcionális rezervkapacitás beszűkülésének kapcsolatát.

Tc99m HMPAO-SPECT

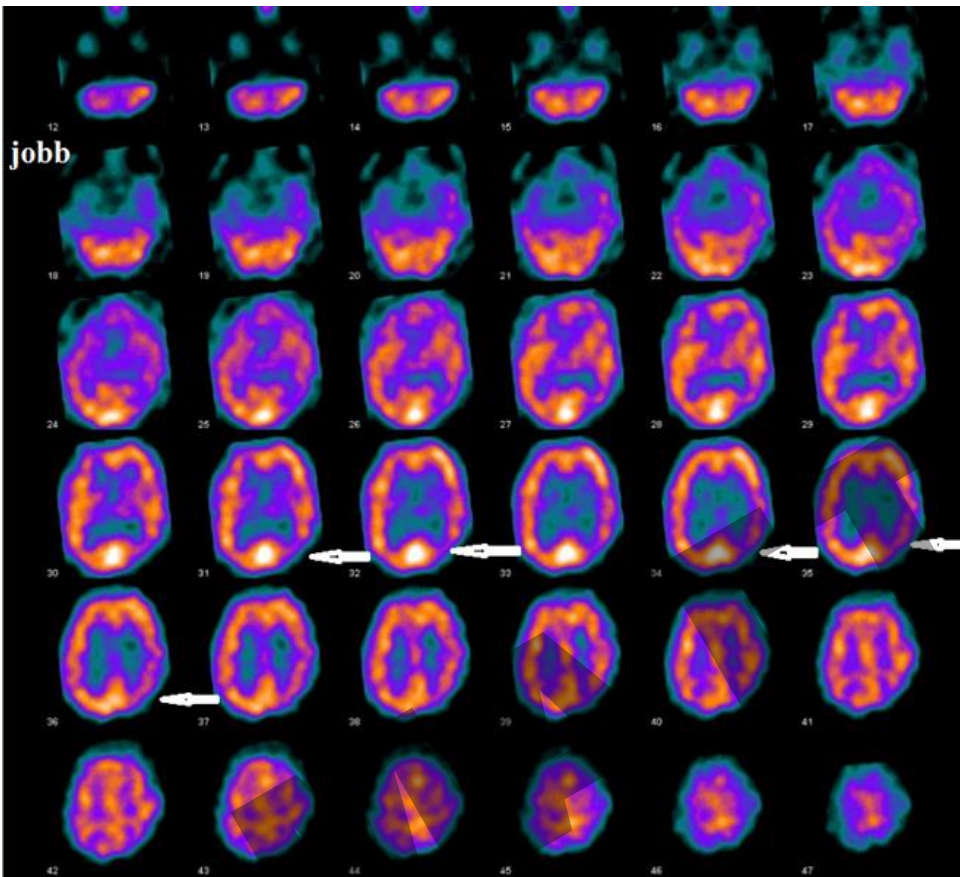


Kiterjedt bi-i fronto-temporo-parietalis hipofixáció (nyilak). Tc99m HMPAO-SPECT

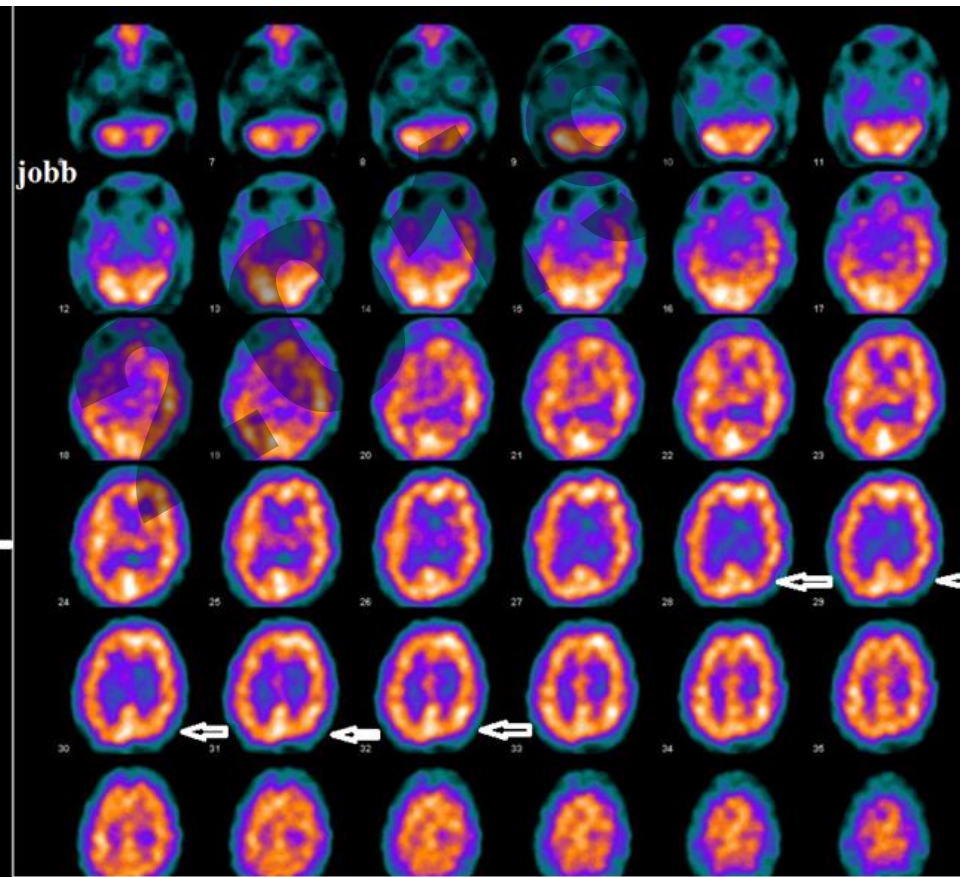


Csökkent vaszkuláris rezervkapacitás az előző ábrán jelzett területekben (nyilak). Acetazolamide + Tc99m HMPAO-SPECT

Tc99m HMPAO-SPECT

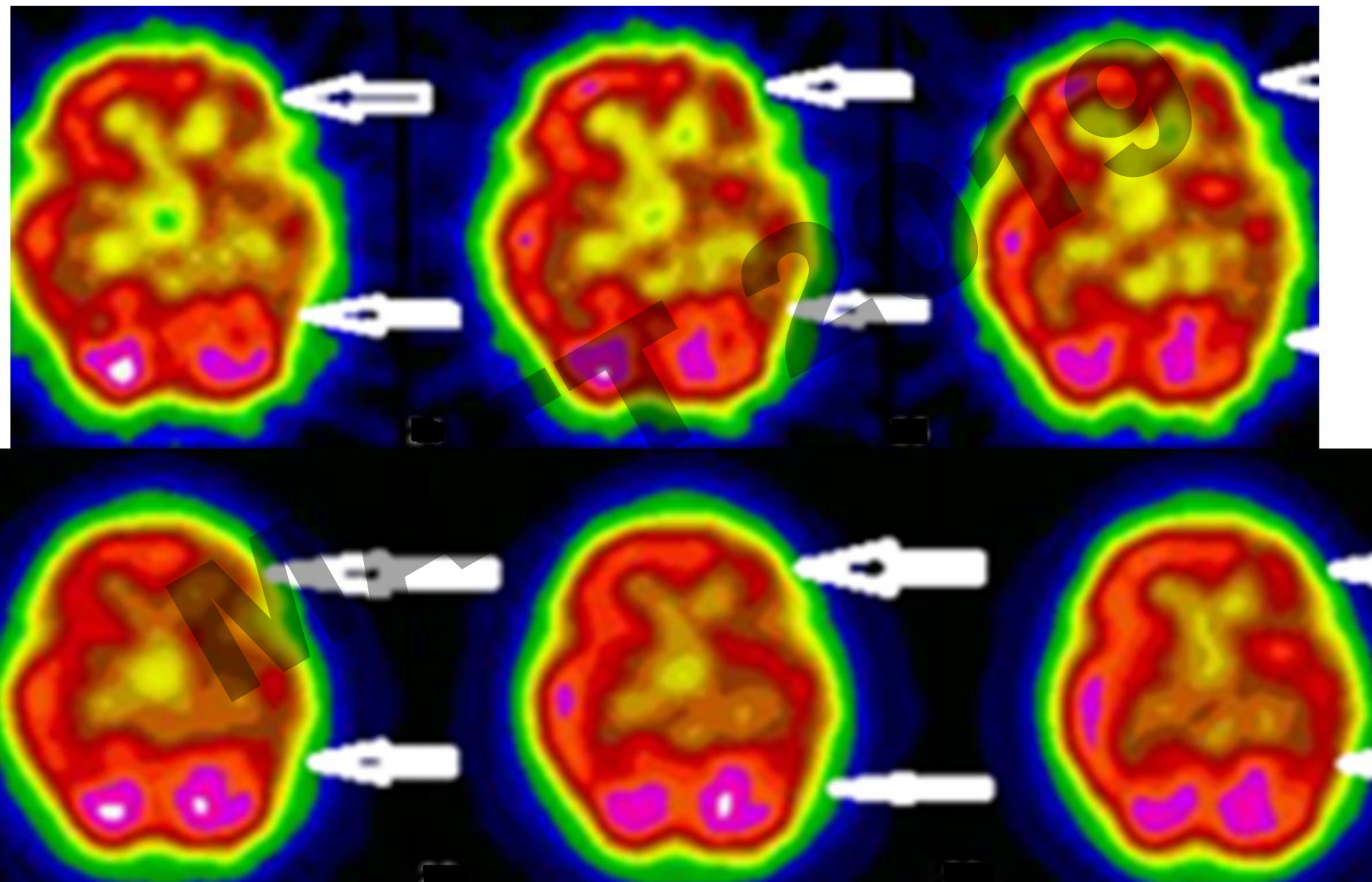


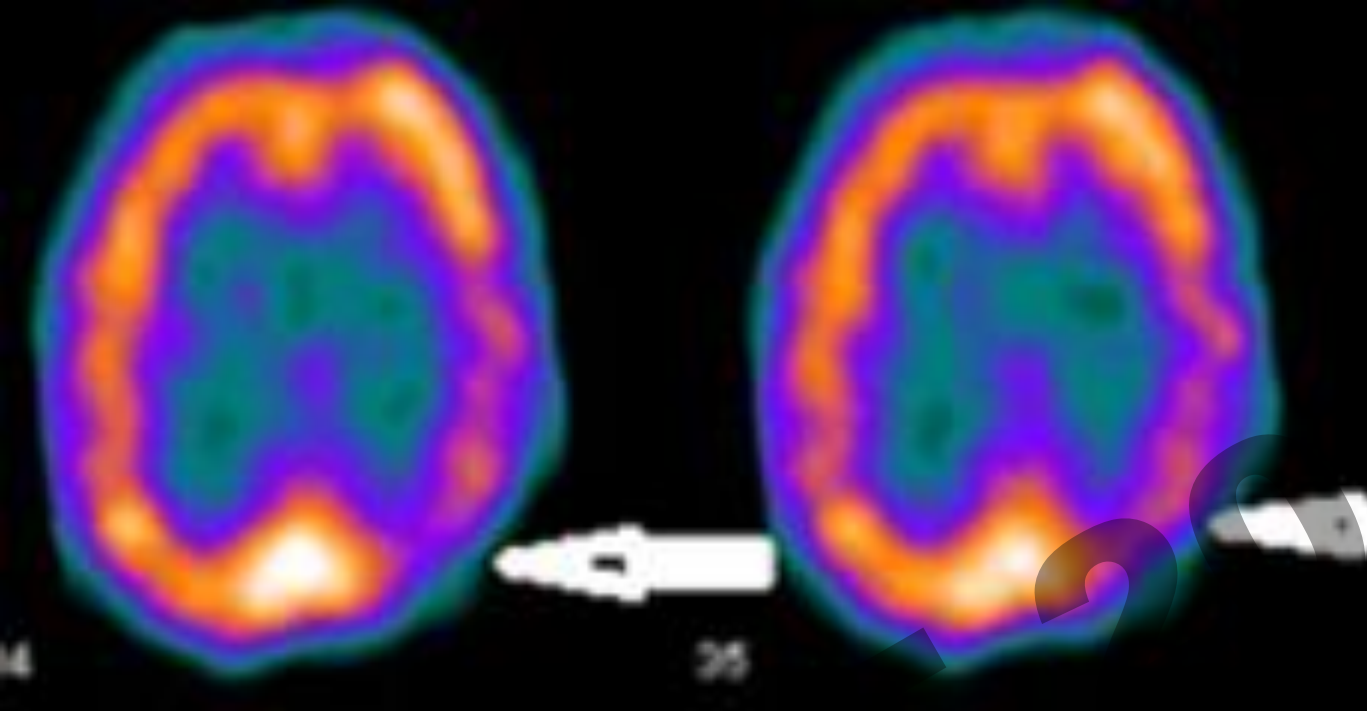
**Bo-i parieto-temporalis hipofixáció (nyilak).
Tc99m HMPAO-SPECT**



**Megtartott acetazolamide reaktivitás az érintett régióban. Normál rezervkapacitás.
Acetazolamide + Tc99m HMPAO-SPECT**

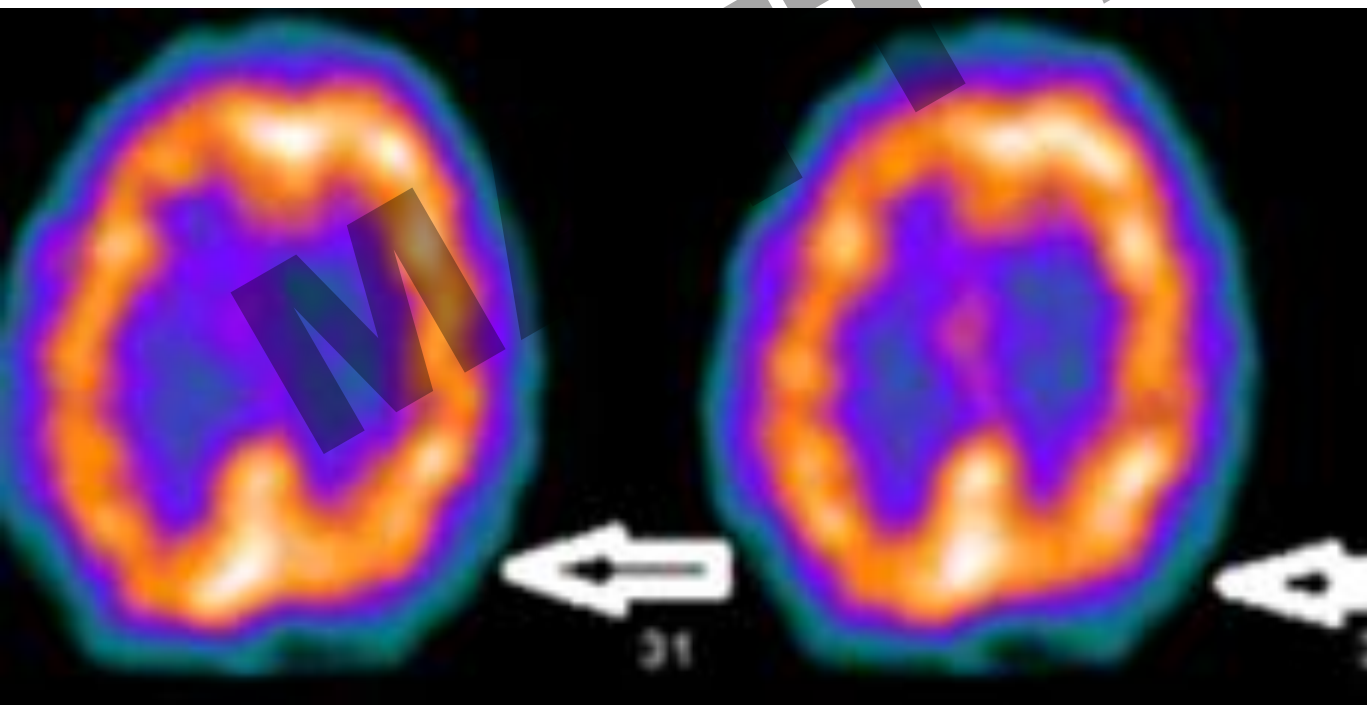
Extensive left fronto-temporal HMPAO hypofixation (upper row, white arrows) and impaired vascular reserve capacity (lower row, white arrows).





Large area of left frontoparietal HMPAO hypofixation at baseline (white arrows).

Example from the subgroup without intermittent hypoxia.



The same case after Acetazolamide challenge demonstrating intact vascular reserve capacity (white arrows).

KÖSZÖNÖM A MEGTISZTELŐ FIGYELMET



MATYI 2019