

KÉT HÓNAPOS LÉGSÍNTERÁPIA HATÁSA AZ ALVÁS STRUKTÚRÁJÁRA, A KOGNITÍV FUNKCIÓKRA ÉS A SZORONGÁSRA

CSÁBI Eszter^{1, 2}, VÁRSZEGI Mária³, SEFCSIK Tamás¹, NÉMETH Dezső¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, BTK, Neveléstudományi Doktori Iskola, Szeged

³Somnocenter, Szeged

EFFECT OF TWO MONTH POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY ON THE STRUCTURE OF SLEEP, COGNITIVE FUNCTION AND ANXIETY

Csábi E, MD; Várszegi M, MD; Sefcsik T, MD; Németh D, MD, PhD

Ideggyogy Sz 2012;65(5-6):181-194.



Az alvási apnoe szindróma során az ismételt hypoxiás epizódok és ennek következtében kialakuló alvászavarok kognitív teljesítményromláshoz vezet. Azt vizsgáltuk, hogy a kezelésére alkalmazott pozitív felső légúti nyomásterápia rövid távon milyen hatással van az alvás struktúrájára, a neuropszichológiai funkciókra és a szorongásra. Ehhez 24 fő (23 férfi, egy nő; átlagéletkor: 53,21 év) obstruktív alvási apnoe szindrómás beteggel vettünk fel emlékezeti teszteket a kezelés megkezdése előtt és két és fél hónapos kezelést követően. Az eredmények alapján javulás jelent meg az alvás alatti légzésben, az alvás struktúrájában és a szubjektív aluszékonyságban. A kognitív funkciók tekintetében a kezelés pozitív hatással volt a szorongás szintjére, a komplex munkamemória és a rövid, valamint hosszú távú verbális emlékezeti teljesítményre, tehát elsősorban azokban a feladatokban jelent meg javulás, amelyek több agyterület összehangolt működését igénylik. Ennek alapján feltételezhető, hogy a légsíntherápiás kezelés már rövid távon javulást eredményez az alvás architektúrájában, illetve, hogy az alvási apnoe következtében kialakuló demencia bizonyos funkciókat tekintve reverzibilis.

Obstructive sleep apnea is a common disorder, characterized by repeated episodes of upper airway obstruction during sleep, resulting in intermittent hypoxia and disruption of the normal sleep pattern, which caused cognitive dysfunction in these patients. Nasal continuous positive airway pressure is the treatment of choice for this disorder. The aim of the study is to evaluate the effect of short-term positive airway pressure on sleep pattern (polysomnographic measures), cognitive function and anxiety. Twenty four newly diagnosed and previously untreated patients with obstructive sleep apnea were evaluated a battery of neuropsychological tests before and after 2 and a half months of the treatment. We focused on working memory, short and long-term episodic memory, executive functions, anxiety and subjective sleepiness. Our results showed that the two and half month of treatment improved the respiration during sleep, sleep pattern and the subjective sleepiness. We found improvement in short- and long-term verbal memory, and complex working memory. Despite of treatment we did not find improvement in visuospatial learning. These results reveal that 2 and a half months of positive airway pressure treatment restored not only the normal respiration during sleep and normal sleep pattern, but also the cognitive functions. Our study suggests that cognitive dysfunction is at least partially reversible in obstructive sleep apnea patients after positive airway pressure treatment.

Kulcsszavak: hypoxia, alvászavar, obstruktív alvási apnoe szindróma, pozitív felső légúti nyomás, munkamemória, végrehajtó funkciók, szorongás, kognitív funkciók

Keywords: hypoxia, sleep disruption, obstructive sleep apnea syndrome, positive airway pressure, working memory, executive function, anxiety, cognitive functions

Levelező szerző (correspondent): Dr. NÉMETH Dezső, MD, PhD, Szegedi Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet; 6722 Szeged, Egyetem u. 2. Telefon: (06-62) 544-692, fax: 62-544509.

Érkezett: 2010. november 2. Elfogadva: 2011. január 11.

www.elitmed.hu

Az obstruktív alvási apnoe szindróma az Alvászavarok Nemzetközi Osztályozása alapján az alvászűgő légzészavarok csoportjába tartozik¹. Előfordulási gyakorisága a nyugati társadalmakban megközelítőleg 5%, nagyobb arányban jelenik meg az afroamerikai és az ázsiai populációban, illetve a férfiak és az idősebb korosztály körében^{2, 3}. Az éjszakai alvás során ismétlődően fellépő hypoxiás epizódokat a felső légút elzáródása okozza, melynek legfontosabb kockázati tényezői az obesitas, illetve bármilyen anatómiai elváltozás, ami növeli a felső légutak összeomlásának veszélyét (például tonsillahypertrophia, macroglossia, retrognathia, a garat lágy részeinek hyperplasiája, mandibularis maxillaris hypoplasia vagy valamilyen nasalis obstrukció). A dohányzás, az alkoholfogyasztás, a szedatívumok és hipnotikumok szedése tovább növelheti kialakulásának esélyét^{2, 4, 5}.

Az abnormális légzés meghatározásának legfontosabb paraméterei az apnoe-hypopnoe index (AHI), az ébredést kiváltó légzési erő (RERA-Respiratory Effort-Related Arousal) és a légzészavarindex (RDI-Respiratory Disturbance Index), melyek kritériumait az **1. táblázatban** foglaltuk össze^{2, 6, 7}.

Az American Academy of Sleep Medicine az obstruktív alvási apnoe súlyosságát az apnoe-hypopnoe index és az aluszékonyág alapján határozza meg. Ez a két diagnosztikai faktor nem feltétlenül jár együtt. Ennek értelmében megkülönböztetünk enyhe, mérsékelt és súlyos alkategóriákat. Enyhe esetben nappal akaratlan álmoság és önkéntelen alvási epizódok jelennek meg, olyan kis figyelmet igénylő feladatokban, mint a tévénézés vagy olvasás, az AHI 5–15/óra. Mérsékelt esetben már nagyobb figyelmet igénylő feladatokban is bekövetkezik önkéntelen elalvás, például koncertek, találkozók alatt, az AHI 15–30/óra. Súlyos esetben pedig már vezetés, étkezés vagy beszélgetés közben is felléphetnek alvási epizódok, az AHI meghaladja

a 30/órát^{1, 2}. Az éjszakai apnoés események következtében kialakuló tüneteket fel lehet osztani nappal és éjszaka megjelenő szimptomákra, melyeket a **2. táblázatban** foglaltunk össze. Nemenként eltérnek a tünetek, férfiakra inkább az észlelhető apnoe, a fuldoklás, zihálás és a horkolás jellemző, a nőkre pedig a depresszió és a reggeli fejfájás^{2, 3, 6}.

Patomechanizmusát tekintve a felső légút elzáródása hypoxiás állapotot vált ki, melyet az agytörzsi kemoreceptorok érzékelnek és ébredési folyamatot indítanak el. A szimpatikus aktivitás növekedése és az erőltetett légzés végül az esetek többségében nem tudatosuló ébredéshez vezet, akár több százszor is az éjszaka folyamán. Ez az ébredés a szervezet védekező mechanizmusa, védi az agyi struktúrákat a hypoxia által okozott károsodásoktól, akár más szervrendszerek megterhelésével is, olyan következményeket idézve ezzel elő, mint a hipertenzió, az arrhythmia, a szívinfarktus vagy a stroke^{8, 9}.

A krónikus betegségek kialakulása mellett a betegek 75%-ában mutattak ki kognitív teljesítménycsökkenést², ami elsősorban olyan funkciókat érint, mint a figyelem^{10–14}, a végrehajtó funkciók^{10, 15, 16}, a motoros kivitelezés^{17, 18}, valamint a rövid és hosszú távú verbális és vizuális emlékezeti teljesítmény^{16, 19, 20}. Ezeknek a területeknek a károsodása egyes eredmények szerint összefüggést mutat az alvási apnoe súlyosságával^{10, 21}. Vitatott kérdés, hogy a hypoxia vagy az alvásidepriváció áll a tünetek hátterében. Egyes szerzők a hypoxiának tulajdonítják a károsodást, ami elsősorban a frontális és temporális területekre hat, felborítja a központi idegrendszer hemodinamikai státusát és megakadályozza a neurotranszmitter-szintézist^{18, 22–24}. Mások a fragmentált alvást hangsúlyozzák, melynek során elsősorban a NREM 3. és NREM 4. stádiumok, tehát a mélyalvás, illetve a REM-alvásfázis csökken és megnő a felületes NREM 1. és NREM 2. stádiumokban eltöltött idő. Ebből adódóan a betegek csak szenderegnek, nem jutnak el a mély alvásstádiumokhoz.

1. táblázat. Az abnormális légzés meghatározásának legfontosabb paraméterei^{2, 6, 7}

Apnoe (AI)	A légzés teljes megszűnése vagy legalább 90%-os csökkenése, amely megnövekedett légzési erővel és 2–4%-os oxigénszaturáció-csökkenéssel jár, és legalább 10 másodpercig fennáll.
Hypopnoe (HY)	A légzés legalább 50%-os csökkenése, amely 4%-os oxigénszaturáció-csökkenéssel és megnövekedett légzési erővel jár, és legalább 10 másodpercig fennáll.
Apnoe-hypopnoe index (AHI)	Apnoe- és hypopnoe-események előfordulása alvászóránként.
Ébredést kiváltó légzési erő (RERA)	Megnövekedett légzési erő, ami ébredést eredményez, de még nem felel meg az apnoe és a hypopnoe kritériumának.
Légzészavarindex (RDI)	Apnoék, hypopnoék és az ébredést kiváltó légzési erő együttes száma alvászóránként.

mokba, ami elsősorban a frontális területek pihenését szolgálja. Ennek hiányát a napközben megnyilvánuló aluszékonyság jelzi, ami önmagában is ronthatja a teljesítményt²⁵⁻²⁸. Emellett alvás alatt is történik emlékezeti megszilárdulás, melynek során a nappal szerzett információk frissítése és feldolgozása történik a hippocampus és a kéreg közötti információáramlás révén. Ehhez a NREM és a REM alvásfázisokra egyaránt szükség van, viszont a nem megfelelő alvási architektúra megakadályozhatja ezt a konszolidációs folyamatot²⁹⁻³³. PET-vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az alvásdepriváció hatására elsősorban a thalamus, a prefrontális és a posterior parietális területeken csökken az aktivitás²⁷. Illetve vannak kutatási eredmények, melyek szerint a hypoxia és az alvásdepriváció egyaránt szerepet játszik a diszfunkció kialakulásában, a hypoxia elsősorban a végrehajtó funkciókra és a motoros kivitelezésre hat, a normális alvásstruktúra felborulása pedig a figyelmi és emlékezeti funkciókban okoz deficitet^{7, 18, 34-36}.

Az obstruktív alvási apnoe szindróma kezelésére többféle módszer létezik, ezek közül az egyik leghatékonyabb a pozitív felső légúti nyomásterápia, ami a be- és kilégzés alatt folyamatos pozitív nyomás biztosításával csökkenti a légzési munkát és megakadályozza a felső légutak összeomlását³⁷. Az alvásmintázatra és az alvás alatti légzésre gyakorolt hatásával kapcsolatban a kutatások többsége már egy éjszakás használatot követően jelentős javulást talált az alvás hatékonyságában. Csökken a felületes alvásstádiumokban eltöltött idő, az alvás alatti ébredések száma és az apnoés események előfordulása, ezzel szemben pedig nő az oxigénszaturáció, a mélyalvás és a REM aránya, valamint a teljes alvásidő^{25, 26, 28, 36, 38-40}. A neuropszichológiai funkciókra és a pszichés státusra gyakorolt hatásával kapcsolatban ellentmondásosak a kutatási eredmények. Egyes szerzők a kezelés ellenére nem találtak javulást a kognitív funkciókban vagy az érzelmi státusban⁴¹⁻⁴⁵. Ezzel szemben mások szerint a fragmentált alvás által okozott tünetek visszafordíthatóak, javulást találtak a verbális és téri-vizuális emlékezeti teljesítményben⁴⁶, illetve a figyelmi folyamatokat mérő teszteken és az éberségben, csökkent a tévesztések és a lapsusok száma, valamint a reakcióidő^{7, 47, 48, 49}. A készülék használati idejével kapcsolatban Zimmermann és munkatársai⁵⁰ három hónapot követően nagyobb mértékű javulást találtak a verbális emlékezetben azok esetében, akik négy óránál többet használták a készüléket éjszakánként,

2. táblázat. Az obstruktív alvási apnoe szindrómához társuló tünetek^{2, 4, 5}

Éjszakai tünetek	Nappali tünetek
Hálótárs által észlelt apnoe (>5 db/óra)	Napközbeni aluszékonyság
Nem pihentető alvás	Koncentrációzavar
Gyakori ébredés zihálás, fuldoklás kíséretében	Kognitív deficit
Fenyegető, nyugtalanító álmok	Reggeli fejfájás
Horkolás	Szájszárazság
Verejtékezés, nyáladzás	Hangulatváltozás
Nocturia	Csökkent libido, impotencia

azokhoz képest, akik ennél kevesebbet használták, akárcsak *Felver-Grant* és munkatársai⁵¹, akik ugyanennyi idejű kezelést követően a munkamemóriában mutattak ki jobb teljesítményt, habár a motoros kivitelezést és a végrehajtó funkciókat mérő teszteken az optimális készülékhasználat ellenére is a károsodott tartományban maradtak az eredmények. Szerintük a hypoxia olyan mértékű strukturális károsodást okoz, elsősorban a frontális területekhez kapcsolódó magasabb szintű végrehajtó funkciókban, ami már nem reverzibilis^{7, 18, 27, 34, 47-49}. Ezért kutatásunk célja annak megállapítása, hogy rövid távú (két és fél hónapos) pozitív felső légúti nyomásterápia milyen hatással van az alvás minőségére, a kognitív funkciókra és a szorongás mértékére.

Módszer

RÉSZTVEVŐK

A vizsgálatban összesen 24 fő (23 férfi, egy balkezes/23 jobbkezes) vett részt, átlagéletkoruk 53,21 év (szórás: 12,11), az iskolában töltött évek átlaga 12,17 (szórás: 2,20). Az apnoe hypopnoe index (AHI-index) alapján három fő enyhe, öt fő közepesen súlyos és 16 fő súlyos apnoés beteg alkotta a mintát, az AHI-index átlagértéke az összes vizsgálati személy esetében a kezelés előtt: 54,078/óra (szórás: 31,72). Kizárólag azokat választottuk ki, akik esetében az első diagnosztikára szolgáló éjszaka alatt, a polyszomnográfiai mérés alapján alvási apnoe szindrómát diagnosztizáltunk. Közülük 16-an CPAP-, nyolcan BIPAP-készüléket kaptak. A két tesztfelvétel között eltelt idő alatt, ami átlagosan két és fél hónap volt, a vizsgált személyek átlagosan 370 órát használták a készüléket. A légszinterápia megkezdése előtt és a két hónapos kontrollvizsgálaton is felmértük a szubjektív aluszékonyságot az Epworth Aluszékonysági Skálával. Két hónapos készülékhasználatot követően szignifikáns javulást találtunk a szubjektív aluszékonyság mértékében [$t(19)=4,250$, $p<0,001$]. A vizsgált személyek vala-

mennyien az SZTE, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Somnocenter, Dél-alföldi Regionális Alvásdiagnosztikai Terápiás Centrum, Szeged beteganyagából kerültek ki. A tesztfelvétel előtt minden résztvevőt részletesen informáltunk a kutatás céljáról és menetéről, valamint írásbeli beleegyezést is kértünk. A vizsgálat során betartottuk a Magyar Pszichológiai Társaság által előírt etikai szabályokat.

VIZSGÁLATI ESZKÖZÖK

Poliszomnográfia

Az éjszakai alvászvizsgálathoz standard poliszomnografiát alkalmaztunk, melynek során rögzítettük az agyi elektromos tevékenységet (EEG), a szívműködést (EKG), a szemmozgásokat (EOG), és az izomaktivitást (EMG). A poliszomnográfia mellett az alvás alatti mozgások detektálására aktigráfias vizsgálat is történt. Emellett megfigyeltük a légzésdinamikát (orr- és szájlégzés, hasi és mellkasi légzés) és a vér oxigénszaturációját (Profox). Infrakamerával videofelvétel készült az alvás alatti pozícióváltásokról, mikrofonnal hangfelvétel az alvás alatti hangjelenségekről. Az alvástádiumok meghatározására, valamint a fiziológiai változások követésére a *Rechtschaffen* és *Kales*⁵² által meghatározott kategóriákat vettük figyelembe. Az alváskutatás és az alvás- és emlékezeti konszolidációra vonatkozó szakirodalom alapján a legfontosabb változókat, amiket mi is kiemelten kezeltünk a vizsgálat során, a **3. táblázatban** foglaltuk össze^{7, 47, 48, 53–56}.

A kognitív funkciók mérőeljárásai

A verbális rövid távú emlékezet mérőeljárásai

Számterjedelemteszt – a vizsgálati személynek mindig egy elemmel bővülő számsorozatot kell visszamondania azonos sorrendben. Minden terjedelemhez négy sorozat tartozik, amit a vizsgálat vezetőjének egyenként kell felolvasnia egy másodperces szünetet hagyva közöttük. A legkevesebb sorozat három, a legtöbb kilenc számot tartalmaz. Csak az a számsorozat fogadható el, amit a vizsgált személy pontosan megismétel, a felcserélés vagy kihagyás hibának számít. Ha legalább két sorozatot megismétel, akkor lehet továbblépni a következő, eggyel nagyobb terjedelemre. A vizsgált személy rövid távú emlékezeti terjedelmét az a sorozathosszúság jelöli, amiből legalább kettőt helyesen viszsza tud mondani^{57–59}.

Álszóismétlési teszt – a vizsgálati személynek egyre hosszabb értelmetlen szavakat kell megismételnie. A feladat összesen harminchat szóból áll, a

legrövidebb egy, a leghosszabb kilenc szótagú. Mindegyik szóhosszúsághoz négy álszó tartozik, melyből legalább kettőt kell megismételni, hogy továbblépjen a következő sorozatra. A vizsgált személy álszóterjedelmét az a szótaghosszúság fogja jelölni, amiből legalább kettőt helyesen meg tud ismételni^{57–60}.

A komplex munkamemória mérőeljárásai

Hallási mondatterjedelem teszt – a vizsgált személynek el kell döntenie a hallott mondatokról, hogy igaz vagy hamis állítások, és meg kell jegyeznie minden mondat utolsó szavát. Egy blokkon belül a mondatok száma kettőtől nyolcig terjed. Az adott blokk mondatainak elhangzása után vissza kell mondani a megjegyzett szavakat helyes sorrendben, csak ezután lehet áttérni a következő blokkra. A teszt végső eredményét a három blokk átlaga adja^{61, 62}.

Fordított számterjedelem teszt – akárcsak a számterjedelem teszténél, az egyes terjedelmekhez négy számsorozat tartozik, melyeket a vizsgálat vezetőjének egyenként, egy másodperces szünetet hagyva kell felolvasnia, a vizsgált személynek viszont fordított sorrendben kell megismételnie. A következő sorozat megkezdésének feltétele az előző sorozatból legalább két számsorozat hibátlan visszamondása. A személy komplex munkamemória-terjedelmét az a sorozathosszúság adja, amiből legalább kettőt helyesen meg tud ismételni^{59, 63}.

A téri-vizuális rövid távú emlékezet mérőeljárásai

Corsi-kockák teszt – a vizsgált személynek egy fekete táblán, kilenc darab szabálytalanul rögzített, körülbelül 2 cm átmérőjű, szintén fekete kockát kell ugyanabban a sorrendben visszamutatnia, mint ahogy a vizsgálat vezetője mutatta korábban. A legelső sorozat kettő, a legutolsó kilenc kocka megismétléséből áll. Legalább két sorozatot kell helyesen visszamutatni, hogy a következő, eggyel magasabb blokkba léphessen. A téri-vizuális rövid távú emlékezet terjedelmét az a sorozathosszúság fogja jelölni, amit a vizsgált személy helyesen viszsza tud mutatni^{59, 63}.

A végrehajtó funkciók mérőeljárásai

Betűfluencia – a vizsgált személynek egy percig kell bizonyos hanggal kezdődő szavakat felsorolni úgy, hogy ne legyen közöttük személyes névmás, szám vagy ugyanannak a szónak ragozott és képzett alakja^{59, 64}. Vizsgálatunkban az első alkalommal „k” és „t”, a második alkalommal „m” és „s” hanggal kellett szavakat felsorolni.

Szemantikus fluencia – ugyancsak egy perc alatt bizonyos kategóriákba tartozó szavakat kell felsorolni.

3. táblázat. A vizsgálatban használt legfontosabb alvászváltozók^{7, 47, 48, 53–56}

Alvászváltozók	Rövidítések	Jelmagyarázat
Ágyban töltött idő (Time In bed)	TIB	A villanyoltástól a reggeli felkelésig eltelt idő (percekben)
Teljes alvásidő (Total Sleep Time)	TST	Az alvásstádiumok összideje, kivéve az ébredéseket/tényleges alvásidő (percekben)
Alvásperiódus-idő (Sleep Period Time)	SPT	Alvásidő az elalvástól az utolsó ébredésig (percekben)
Alváskezdet-latencia (Simple Sleep Onset Latency)	SSL	Elalváshoz szükséges idő (percekben)
Ébrenlét alvás alatt	WK	Alvásidő – tényleges alvásidő (percekben)
Összes ébrenlét (Time in Wake)	TWK	Ébrenlétek összessége (percekben)
Alváshatékonysági index (Sleep Efficiency) Időtartam	SE	Teljes alvásidő × 100 / ágyban töltött idő Az egyes alvásfázisok és stádiumok hossza (percekben)
Horkolás		Az egyes alvásfázisokban és stádiumokban megjelenő horkolások száma (darab/óra)
Lassú hullámú alvásfázis (Non-Rapid Eye Movement)	NREM	Lassú hullámú, gyors szemmozgás nélküli, az éjszaka első felében domináló alvásfázis
NREM 1. stádium	S1	Szendergés, lassú hullámú szemmozgás, magas frekvenciájú, alacsony amplitúdójú hullámok túlsúlya (β- és θ-hullámok)
NREM 2. stádium	S2	Felületes alvás, alacsony feszültségű θ-hullámok, K-komplexusok és alvási orsók megjelenési helye
NREM 3. stádium	S3	Középmély alvás, lassú δ-hullámok, szemmozgás teljes hiánya
NREM 4. stádium	S4	Mélyalvás, δ-hullámok 50%-os túlsúlya
Mélyalvás	SWS	NREM 3. és NREM 4. stádium
Gyors szemmozgásos alvásfázis (Rapid Eye Movement)	REM	Gyors szemmozgásos, deszinkronizált EEG-vel jellemzett alvásfázis, mely az éjszaka második felében dominál (α-, β-, θ-hullámok)
Gyors szemmozgás (Rapid Eye Movement)	REM	Gyors szemmozgás, mely elsősorban a REM-alvásfázisban dominál
Lassú szemmozgás (Slow Eye Movement)	SEM	Lassú szemmozgás, mely elsősorban a NREM 1. stádiumban dominál
α-hullám (α Waves)		Éber, nyugalmi állapotot jelző 8–12 Hz-es hullám
Δ-hullám (Δ Waves)		0,5–4 Hz közötti lassú hullám, mely a mély alvás jele, legkifejezettebben a frontális régióban jelenik meg
Alvási orsók (Sleep Spindles)		12–16 Hz-es növekvő, majd csökkenő amplitúdójú (bifázisos) hullámok, melyek a thalamusban képződnek, a thalamus és a kéreg közti információáramlást jelzik
Apnoe-hypopnoe index (Apnea-hypopnea Index)	AHI-index	Apnoék és hypopnoék előfordulása alvásóránként, (százalékban)
Apnoe-hypopnoe esemény	AHI-esemény	Apnoék és hypopnoék előfordulása alvásóránként (darabszámban)
Apnoe-hypopnoe átlagidő	AHI-átlagidő	Apnoék és hypopnoék együttes átlagideje, (másodpercben)
Légzészavarindex (Respiratory Disturbance Index)	RDI TST	Apnoék, hypopnoék és az ébredést kiváltó légzési erő (RERA) alvásóránként a teljes alvásidő alatt
Légzészavarindex NREM-ben	RDI NREM	Apnoék, hypopnoék és az ébredést kiváltó légzési erő (RERA) alvásóránként NREM-ben
Légzészavarindex REM-ben	RDI REM	Apnoék, hypopnoék és az ébredést kiváltó légzési erő (RERA) alvásóránként REM-ben

3. táblázat. Folytatás

Alvászváltozók	Rövidítések	Jelmagyarázat
Legkisebb szaturáció (Minimum Oxygen Saturation)	min SaO ₂	Az artériás vér oxigéntelítettségének legalacsonyabb értéke (százalékban)
Átlagszaturáció (Mean Oxygen Saturation)	mean SaO ₂	Az artériás vér oxigéntelítettségének átlagértéke (százalékban)
Oxigéndeszaturációs index (Oxygen Desaturation Index)	ODI	Az oxigénszaturáció normálszintjétől (90-95%) való legalább 4%-os csökkenés alvásóránként (százalékban)

rolniuk a vizsgálati személyeknek. Az eredményt mindkét fluenciafeladat esetében a helyesen felsorolt szavak száma adja, a helytelen szavak vagy az ismétlés hibának számít^{59, 64}. Az adatfelvétel során első alkalommal „állat”, másodsorra „lelismiszerboltban kapható termékek” felsorolását kértük.

A hosszú távú verbális, vizuális és epizodikus emlékezet mérőeljárása

Rivermead Viselkedéses Emlékezeti Teszt – eredetileg 11 feladattól áll, melyből négy részfeladatot használtunk fel, a kereszt- és vezetéknev, a tárgyképek és a történetek azonnali és késleltetett felidézését. A kereszt- és vezetéknevre emlékezés során egy portrén lévő személy teljes nevét kell megismételnie a vizsgált személynek azonnal és rövid késleltetést követően. Mindkét esetben a helyes válasz 2 pontot ér, ha csak a vezeték- vagy a keresztnév helyes, akkor 1 pont jár, ha nem emlékszik a névre vagy helytelen nevet mond, akkor 0 pont. A tárgyképekre emlékezésnél 10 darab, tárgyat ábrázoló képet mutat a vizsgálat vezetője, amit a vizsgált személynek meg kell neveznie. Ezt követően azonnal, majd feladattal kitöltött késleltetést követően 20 darab kép közül kell kiválasztania, hogy melyik 10-et látta korábban. Összesen 10 pontot lehet elérni, minden helyes megoldás 1 pontot ér. A történetre emlékezésnél a vizsgálat vezetője által felolvasott történetből kell minél több részletet visszaidézni közvetlenül a felolvasás után, majd késleltetve. A történet 21 elemre tagolódik, ennek megfelelően 21 pontot lehet elérni, minden helyesen megismételt elem 1 pontot ér, ha csak részben jó a megoldás, akkor fél pont jár^{65, 66}.

A szorongás mérésére alkalmazott mérőeljárás

Spielberger-féle Állapot-Vonás Szorongás Kérdőív – a vizsgálati személynek negyven állításról kell eldöntenie, hogy milyen mértékű szorongás jellemzi az adott pillanatban (állapotszorongás), illetve általában (vonásszorongás). Az állításokat egytől né-

gyig terjedő skálán lehet pontozni. Az értékelésnél összegződnek az adott pontok, egyes tételeknél fordított pontszámokkal kell számolni. A végeredményt az összes mondatra adott pontok és fordított pontok számának összege adja. Mindkét részteszten minimum 20, maximum 80 pontot lehet elérni. Az első húsz állítás az állapotsszorongás értékét mutatja. Nemenként eltérnek az átlagok, a férfiak esetében 38,40 (szórás: 10,66), a nők esetében 42,64 (szórás: 10,79). Huszonegytől 40-ig az állítások a vonásszorongást mérik, ahol a férfiak átlaga 40,96 (szórás: 7,78), a nőké 45,37 (szórás: 7,97)^{67, 68}.

Egyéb alkalmazott mérőeljárások

Epworth Aluszékonysági Skála – a vizsgálati személynek nyolc jellemző élethelyzetben kell értékelni az elalvási hajlamot. Összesen 24 pontot lehet elérni, 10-től tekinthető kórosnak az aluszékonyság⁶⁹.

ELJÁRÁS

A vizsgálatot az SZTE, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Somnocenter, Szeged, Dél-alföldi Regionális Alvásdiagnosztikai és Terápiás Centrumban végeztük. A résztvevők kizárólag olyan személyek voltak, akik esetében alvási apnoe szindrómát diagnosztizáltak és kezelésükre légszínterápiát írtak elő. A neuropszichológiai tesztek felvételére két alkalommal került sor, először a titrálást megelőzően, majd két és fél hónapos készülékhasználatot követően, amikor kontrollvizsgálatra jöttek vissza. Titrálás során először a legalacsonyabb nyomáson (2–5 vízcm) kell aludni a vizsgált személynek, hogy megjelenjenek a rá jellemző tünetek, majd lassan emelik a nyomást, amíg az apnoék, végül a horkolás is eltűnik, rendeződik a légzés, a szívfrekvencia és az oxigénszaturáció. Az optimális nyomásérték az a minimumnyomás, ami eltünteti az apnoékat és a hypopnoékat⁴. Mindkét tesztfelvétel alkalmával a vizsgálati személyek este 19.00 órára értek be az alváslaborba, a tesztfelvétel körülbelül 19.00 és 20.00

óra között zajlott, a villanyoltásra 22.00 órakor került sor. Ahol lehetett, a két hónapos kontrollvizsgálatkor más példákat alkalmaztunk a teszteknél az ismétlési hatás elkerülésére. A tesztek felvétele véletlenszerűen történt a fáradási hatás kiküszöbölésére, illetve amennyiben igényelték a vizsgált személyek, szünetet tartottunk a tesztek felvétele között.

STATISZTIKAI ANALÍZIS

A felvett adatok elemzéséhez az SPSS 15.0 statisztikai programcsomagot használtuk, a kezelés előtti és utáni kognitív funkciók, szorongásszint, valamint az alvási paraméterek összevetése párosított t-próbával történt, az egyes összefüggések vizsgálatára pedig korrelációs számításokat (Pearson) végeztünk.

Eredmények

A POLISZOMNOGRÁFIÁVAL MÉRT ALVÁSMUTATÓK VÁLTOZÁSA

Diagnosztikai fázis alatti adatfelvétel (1. alkalom) és a titrálás alatti adatfelvétel (2. alkalom) összehasonlítása

Alvásstruktúra

Az első mérésen, a diagnosztikai éjszakai és a második mérésen, a titráláson, ahol már készülékekkel aludtak a vizsgált személyek, az alvásváltozók eredményei közül szignifikánsan csökkent az alvás alatti ébrenlét (WK) [t(14)=-3,192, p=0,007] és az ébrenlétek összességükben (TWK) [t(14)=3,640, p=0,003]. Ennek hatására, szignifikánsan növekedett a teljes alvásidő (TST) [t(14)=-3,192, p=0,007], a mélyalvás mennyisége (SWS) [t(14)=-5,660, p<0,001] és a REM-fázis [t(14)=-3,165, p=0,007], illetve javult az alváshatékonyági index [t(14)=-3,478, p=0,004]. Az NREM 1. stádium (S1 TST) mennyisége a teljes alvásidőhöz képest szignifikánsan csökkent [t(14)=3,659, p=0,003]. Csökkent az itt megjelenő α -hullámok mennyisége (S1- α) [t(14)=2,329, p=0,035] és tendenciaszerűen csökkent a δ -hullámok megjelenése (S1 δ) [t(14)=1,822, p=0,90] is. Szignifikáns csökkenés jelent meg a második alvástárium ágyban töltött idejében (S2 TIB) [t(14)=2,544, p=0,023], az itt megjelenő δ -hullámok mennyiségében (S2 δ) [t(14)=2,290, p=0,038] és a horkolásban (S2 horkolás) [t(14)=2,928, p=0,011]. Tendenciózus csökkenést regisztráltunk a NREM 2. stádium alvásperiódus idejében (S2 SPT) [t(14)=3,268, p=0,006] és a lassú szemmozgásban (S2 SEM) [t(14)=1,776, p=0,097]. A NREM 3. stádiumban folytatódott a csökkenő tendencia, szigni-

fikáns csökkenést mutatott az itt megjelenő gyors szemmozgás (S3 REM) [t(14)=-2,204, p=0,045] és a horkolás (S3 horkolás) [t(14)=2,455, p=0,028]. A korábbi alvástáriumok csökkenésével ellentétben, szignifikánsan növekedett a NREM 4. stádium időtartama (S4 időtartam) [t(14)=-3,617, p=0,003], az alvásperiódus ideje (S4 SPT) [t(14)=-4,715, p<0,001] és az ágyban töltött idő (S4 TIB) [t(14)=-4,647, p<0,001]. A teljes alvásidőhöz képest tendenciaszinten nőtt a NREM 4. stádiumban eltöltött idő is a teljes alvásidőhöz képest (S4 TST) [t(14)=-3,281, p=0,005]. Jelentősen nőtt az itt megjelenő δ -hullámok (S4 δ) [t(14)=-2,394, p=0,031], lassú (S4 SEM) [t(14)=-2,177, p=0,047] és gyors szemmozgások (S4 REM) [t(14)=-2,224, p=0,043] aránya.

Alvás alatti légzési események

Titrálás során a CPAP/BIPAP készülékek használata szignifikánsan javította a légzészavarindexet a teljes alvásidő alatt (RDI TST) [t(15)=7,220, p<0,001], illetve a NREM (RDI NREM) [t(14)=6,798, p<0,001] és a REM (RDI REM) szakaszokban regisztrált légzészavarindexet [t(14)=8,341, p<0,001]. Jelentősen csökkent az apnoe-hypopnoe óránkénti előfordulási aránya (AHI-index) [t(22)=6,687, p<0,001], így a darabszáma is (AHI-esemény) [t(22)=7,961, p<0,001], illetve az apnoe-hypopnoe átlagideje (AHI-átlagidő) [t(22)=5,720, p<0,001]. Az alvás alatti légzésparaméterek közül szignifikánsan javult a legkisebb szaturáció (minimum-SaO₂) [t(22)=-7,911, p<0,001] és az átlagszaturáció (mean SaO₂) [t(22)=-2,353, p=0,028], valamint a deszaturációs index (ODI) [t(22)=15,311, p<0,001].

Diagnosztikus fázis alatti adatfelvétel (1. alkalom) és a két hónapos kontrollvizsgálat alatti adatfelvétel (3. alkalom) összehasonlítása

Alvásstruktúra

A harmadik mérésen, a két hónapos kontrollvizsgálaton poligráfias mérés történt, így csak az alvás alatti légzési eseményeket regisztráltuk.

Alvás alatti légzési események

A két hónapos légszinterápia szignifikáns javulást eredményezett az apnoe-hypopnoe indexben (AHI-index) [t(22)=5,172, p<0,001] és az apnoe-hypopnoe események darabszámában (AHI-esemény) [t(22)=3,853, p=0,001]. További szignifikáns javulást mutatott a legkisebb szaturáció (minimum-SaO₂) [t(22)=-6,698, p<0,001], az átlagszaturáció (mean SaO₂) [t(22)=-3,869, p<0,001] és a deszaturációs index (ODI) [t(22)=10,173, p<0,001].

Titralás alatti adatfelvétel (2. alkalom) és a két hónapos kontrollvizsgálat alatti adatfelvétel összehasonlítása (3. alkalom)

Alvásstruktúra

A poligráfias mérés következtében csak az alvás alatti légzési eseményeket rögzítettük.

Alvás alatti légzési események

Második alkalommal a titraláson és a harmadik alkalommal, a két hónapos kontrollvizsgálat alatt mért légzési változók közül az apnoe-hypopnoe események száma (AHI-esemény) [t(23)=-1,777, p=0,089] és az átlagidejük (AHI-átlagidő) [t(23)=-1,864, p=0,075] tendenciaszerűen romlottak, de az apnoe-hypopnoe index (AHI-index) értéke nem [t(23)=-1,655, p=0,112]. A legkisebb szaturáció (minimum-SaO₂) [t(23)=0,757, p=0,457], az átlagszaturáció (mean SaO₂) [t(23)=-1,124, p=0,273] és a deszaturációs index (ODI) [t(23)=0,702, p=0,490] értékei nem mutattak szignifikáns változást.

A KOGNITÍV FUNKCIÓK ÉS A SZORONGÁS KAPCSOLATA AZ ALVÁSMUTATÓKKAL ÉS AZ ALUSZÉKONYSÁGGAL

A diagnosztikai fázis (1. alkalom) és az első tesztfelvétel (titralás) közötti kapcsolatok

Kezelés előtti alvásstruktúra és a kezelés előtti kognitív funkciók kapcsolata

A betűfluencia-teszten a felsorolt szavak száma közepesen erős pozitív korrelációt mutatott a NREM 3. stádiumban megjelenő alvási orsók számával (S3 orsó) [r(13)=0,551, p=0,033]. Szintén mérsékelten erős pozitív korreláció jelent meg a mélyalvással (SWS) [r(13)=0,535, p=0,040] és erős pozitív korrelációban állt a NREM 4. stádium időtartamával (S4 időtartam) [r(13)=0,672, p=0,006]. Emellett a NREM 4. stádium időtartamával a teljes alvásidőhöz képest (S4 TST) [r(13)=0,749, p=0,001], illetve a NREM 4. stádiumban megjelenő δ -hullámok mennyiségével (S4 δ) [r(13)=0,7, p=0,004]. Tehát minél jobban nőtt a NREM 4. stádium időtartama és az itt megjelenő δ -hullámok mennyisége, annál jobban emelkedett a felsorolt szavak száma a betűfluencia-teszten. A szemantikus fluencia feladat erős pozitív korrelációt mutatott a NREM 3. stádiumban megjelenő alvási orsózással (S3 orsó) [r(13)=0,723, p=0,001] és a NREM 4. stádiumban megjelenő alvási orsók számával (S4 orsó) [r(13)=0,674, p=0,006], valamint közepesen erősen pozitívan korrelált a NREM 4. stádium időtartamával a teljes alvásidőhöz képest (S4 TST) [r(13)=0,525, p=0,045]. Az álszóteszt erős negatív

korrelációt mutatott a NREM 2. stádium idejével a teljes alvásidőhöz képest (S2 TST) [r(21)=-0,899, p<0,001], a NREM 2. stádium latenciájával (S2 lat) [r(13)=-0,836, p<0,001], a NREM 2. stádium alvásperiódus idejével (S2 SPT) [r(13)=-0,620, p=0,014] és a NREM 2. stádiumban megjelenő alvási orsók számával (S2 orsó) [r(21)=-0,755, p=0,001]. A NREM 2. stádiumban megjelenő gyors szemmozgás (S2 REM) közepesen erős negatív korrelációt mutatott a fordított számterjedelem teszttel [r(13)=-0,538, p=0,039] és a Corsi-teszttel [r(13)=-0,581, p=0,023] is. Nem szignifikáns, de közepesen erős negatív korreláció jelent meg a betűfluencia-feladaton az összesen visszamondott szavak száma, a NREM 2. stádium latenciája (S2 lat) [r(13)=-0,456, p=0,087], valamint a NREM 2. stádium alvásperiódus-ideje (S2 SPT) [r(13)=-0,463, p=0,082] között. A Rivermead-teszten a történet azonnali felidézése a NREM 2. stádium alvásperiódus idejével (S2 SPT) [r(13)=-0,418, p=0,121], a fordított számterjedelem teszt a NREM 2. stádium latenciájával (S2 lat) [r(13)=-0,413, p=0,126], a szemantikus fluencia feladaton az összesen visszamondott szavak száma pedig a NREM 2. stádiumban megjelenő gyors szemmozgással (S2 REM) mutatott nem szignifikáns, de közepesen erős negatív korrelációt [r(13)=-0,442, p=0,099]. A számterjedelemteszt közepesen erős pozitív korrelációban állt a NREM 3. stádium alatt megjelenő alvási orsók számával (S3 orsó) [r(13)=0,535, p=0,040] és a NREM 4. stádium alvási orsóinak a számával (S4 orsó) [r(13)=0,587, p=0,022]. A fordított számterjedelem teszt már erős pozitív korrelációban állt a NREM 3. stádium alvási orsóival (S3 orsó) [r(13)=0,605, p=0,017] és a NREM 4. stádium alvási orsózással (S4 orsó) [r(13)=0,629, p=0,012]. Akárcsak a hallási mondatterjedelem teszt, mely szintén erős pozitív korrelációt mutatott a NREM 3. stádiumban megjelenő alvási orsókkal (S3 orsó) [r(13)=0,703, p=0,003] és a NREM 4. stádiumban megjelenő alvásiorsó-aktivitással (S4 orsó) [r(13)=0,746, p=0,001]. Ennek alapján az egyre komplexebb feladatok egyre szorosabb összefüggést mutattak a NREM 3. és 4. stádiumokban megjelenő alvási orsókkal.

A kezelés előtti alvásstruktúra és a kezelés előtti szorongási mutatók kapcsolata

A Spielberger-féle Állapot-Vonás Szorongás teszten az állapotszorongás közepesen erős negatív korrelációt mutatott a NREM 4. stádium latenciájával (S4 lat) [r(13)=-0,653, p=0,008]. Nem szignifikáns, de közepesen erős negatív korrelációban állt a NREM 3. stádiumban megjelenő alvási orsókkal (S3 orsó) [r(13)=-0,408, p=0,131], akár-

csak a NREM 4. stádiumban megjelenő alvási orsózással [$r(13)=-0,456$, $p=0,087$] és a REM-fázis latenciájával [$r(13)=-0,500$, $p=0,057$]. A vonásszorongás a NREM 1. stádium lassú szemmozgásával (S1 SEM) [$r(13)=-0,680$, $p=0,005$] állt közepesen erős negatív, a REM-fázisban a lassú szemmozgással (REM SEM) [$r(13)=-0,560$, $p=0,030$] pedig közepesen erős pozitív korrelációban. Emellett nem szignifikáns, de közepesen erős pozitív korrelációban állt a REM-fázis alváspériódus idejével (REM SPT) [$r(13)=0,414$, $p=0,125$] és közepesen erős negatív korrelációban az alvás alatti ébrenlétek mennyiségével (TWK) [$r(13)=-0,470$, $p=0,077$] és az ébredési indexszel [$r(13)=-0,416$, $p=0,123$].

Diagnosztikus fázis (1. alkalom) és az első tesztfelvétel (titrálás) közötti kapcsolatok

A kezelés előtti légzési események és a kezelés előtti kognitív funkciók kapcsolata

A betűfluencia-feladaton a felsorolt szavak száma erős negatív korrelációt mutatott a teljes alvásidőre vonatkozó légzészavarindexszel (RDI TST) [$r(12)=-0,694$, $p=0,004$] és a NREM-fázis légzészavarindexével (RDI NREM) [$r(13)=-0,678$, $p=0,005$], valamint gyenge negatív korrelációban állt az apnoe-hypopnoe darabszámával (AHI-esemény) [$r(21)=-0,494$, $p=0,017$]. Azaz minél jobban csökkentek a légzési események értékei, annál több szót tudtak felsorolni a betűfluencia-feladaton. A szemantikus fluenciánál az összesen felsorolt szavak száma erős negatív korrelációban állt a teljes alvásidő (RDI TST) [$r(13)=-0,723$, $p=0,002$], a NREM (RDI NREM) [$r(13)=-0,702$, $p=0,004$] és a REM (RDI REM) [$r(13)=-0,643$, $p=0,010$] alvásfázisok légzészavarindexével, illetve gyenge negatív korrelációt mutatott az apnoe-hypopnoe darabszámával (AHI-esemény) [$r(21)=-0,453$, $p=0,030$]. A Rivermead Viselkedéses Emlékezeti teszten a történet azonnali felidézése közepesen erős negatív korrelációban állt a NREM alatti (RDI NREM) [$r(13)=-0,575$, $p=0,025$] és a teljes alvásidő alatti légzészavarindexszel (RDI TST) [$r(13)=-0,556$, $p=0,031$]. A történet késleltetett felidézése szintén közepesen erős negatív korrelációt mutatott a NREM (RDI NREM) [$r(13)=-0,585$, $p=0,022$] és a teljes alvásidő alatti légzészavarindexszel (RDI TST) [$r(13)=-0,595$, $p=0,019$].

A kezelés előtti alvás alatti légzési események és a szorongás kapcsolata

A kezelés előtti légzési események és a szorongás mértéke között nem találtunk közepesen erős vagy erős korrelációt.

A kognitív funkciók és az aluszékonyság kapcsolata
Két hónap alatt csökkent az Epworth Aluszékonysági Skála által mért szubjektív aluszékonyság [$t(19)=4,250$, $p<0,001$], ami a rövid távú verbális epizodikus emlékezeti teljesítménnyel [$r(18)=-0,540$, $p=0,0014$], illetve a végrehajtó funkciókat mérő feladatok változásával korrelált [$r(18)=-0,465$, $p=0,039$].

A kognitív funkciók változása két hónap alatt

Két hónapos légszinterápiát követően szignifikáns javulás jelent meg a Rivermead Viselkedéses Emlékezeti teszten a történet azonnali [$t(23)=-4,309$, $p<0,001$] és késleltetett felidézésén [$t(23)=3,715$, $p=0,001$], valamint a fordított számterjedelem teszten [$t(23)=-3,158$, $p=0,004$] és hallási mondatterjedelem teszten [$t(23)=-2,068$, $p=0,050$]. Tendenciaszintű javulás mutatkozott a Rivermead-teszten a tárgyak azonnali felidézésén [$t(23)=-1,813$, $p=0,083$]. Ezzel ellentétben szignifikáns romlást találtunk a Rivermead-teszten a portré késleltetett felidézésén [$t(23)=3,715$, $p=0,003$], illetve tendenciaszintű romlás jelent meg a végrehajtó funkciókat mérő szemantikus fluenciateszten a perszeverációk számában [$t(23)=-1,813$, $p=0,083$]. A Spielberger-féle Állapot-Vonás Szorongás Teszten szignifikáns javulás jelent meg az állapotsszorongás szintjében [$t(21)=2,044$, $p=0,054$] és tendenciaszintű javulás mutatkozott a vonásszorongásban is [$t(21)=1,897$, $p=0,072$]. Az első alkalommal, a diagnosztikai fázis és a két hónapos kontrollvizsgálat összehasonlításában, az állapotsszorongás változása mérsékelt erős negatív korrelációt mutatott az apnoe-hypopnoe események átlagidejével [$r(19)=-0,573$, $p=0,007$], illetve a vonásszorongás változása is közepesen erős negatív korrelációban állt az apnoe-hypopnoe események átlagidejével [$r(19)=-0,527$, $p=0,014$]. Ez az összefüggés a második alkalommal, a titrálás és a két hónapos kontrollvizsgálat összehasonlításában is megjelent, az állapotsszorongás közepesen erős negatív korrelációt mutatott az apnoe-hypopnoe események átlagidejével [$r(20)=-0,576$, $p=0,005$] és a vonásszorongás is közepesen erős negatív korrelációban állt az apnoe-hypopnoe események átlagidejével [$r(20)=-0,467$, $p=0,029$].

NREM 2.-anomáliák

Mivel a kezelés előtt számos negatív korrelációt kaptunk a diagnosztikai fázis alatt regisztrált NREM 2. stádium alvászváltozó és az első alkalommal, a titrálás alkalmával felvett neuropszichológiai teszteredmények között, ezért összehasonlítottuk az eredményeket a második alkalommal, a titrálás alkalmával mért alvászváltozókkal, amikor már készültek aludtak a vizsgálati személyek. A korábbi ne-

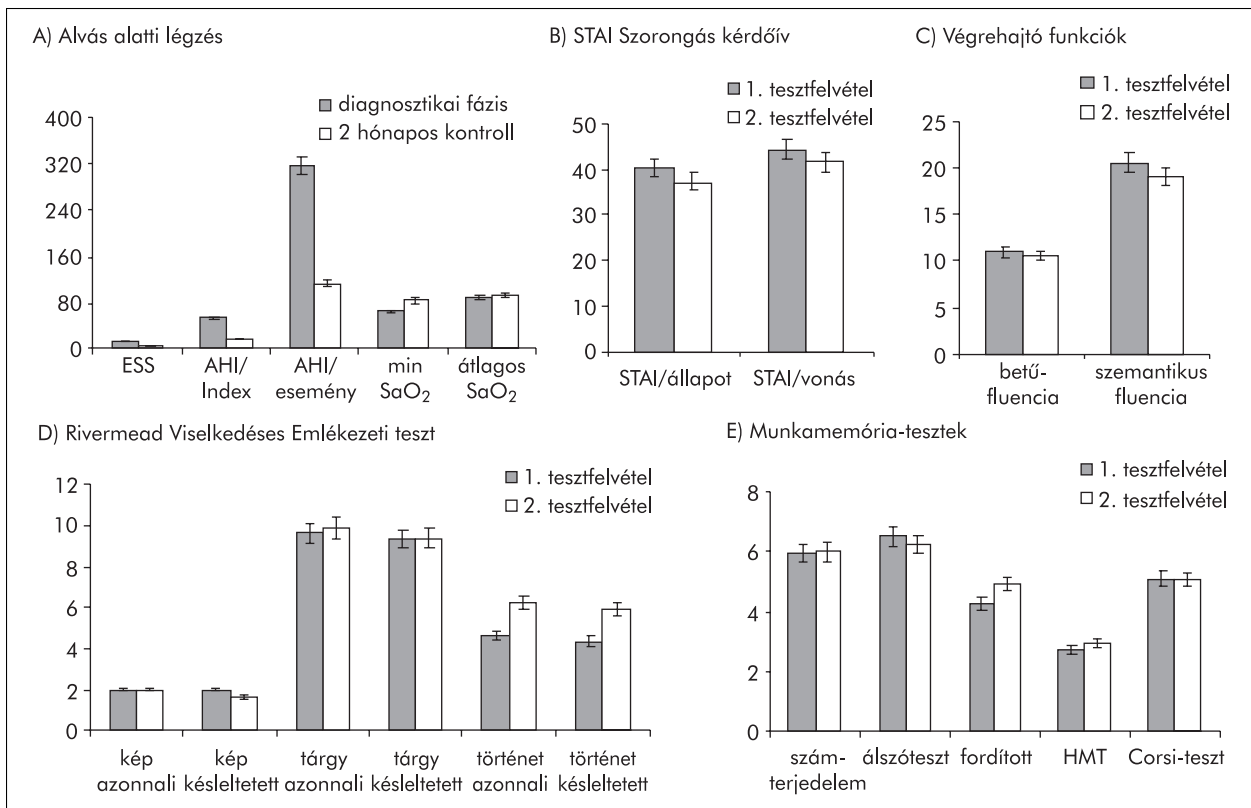
gativ korrelációkkal ellentétben közepesen erős pozitív korrelációt kaptunk a NREM 2. stádiumban megjelenő alvási orsók (S2 orsó) és a fordított számterjedelem között [r(22)=0,412, p=0,045]. A Rivermead-teszten a történet azonnali felidézése a NREM 2. stádiumban megjelenő δ -hullámokkal (S2 δ) [r(22)=0,504, p=0,012], a késleltetett felidézés pedig a NREM 2. alvásperiódus idejével (S2 SPT) [r(22)=0,507, p=0,012] és a teljes alvásidőhöz képest számított alvásidejével (S2 TST) [r(22)=0,486, p=0,016] állt közepesen erős pozitív korrelációban. Nem szignifikánsan, de közepesen erősen pozitívan korrelált a történet késleltetett felidézése a NREM 2. stádium ágyban töltött idejével (S2 TIB) [r(22)=0,0467, p=0,021] és az itt megjelenő α -hullámokkal (S2 α) [r(22)=0,502, p=0,056]. A szemantikus fluenciafeladat a NREM 2. stádium alvásidejével a teljes alvásidő alatt (S2 TST) [r(22)=0,501, p=0,013] és az itt megjelenő alvási orsók számával mutatott közepesen erős negatív korrelációt [r(22)=0,509, p=0,011]. Az itt lévő orsóaktivitással (S2 orsó) a betűfluencia-feladat is közepesen erős pozitív korrelációban állt [r(22)=0,413, p=0,045]. Közepesen erős pozitív korreláció jelent meg a hallási mondatterjedelem teszt és a NREM 2. stádium alvásperiódus-ideje (S2 SPT) [r(22)=0,487, p=0,016], az alvásideje a teljes alvásidő alatt (S2 TST) [r(22)=0,449, p=0,028], az ágyban töltött ideje (S2 TIB) [r(22)=0,474, p=0,019] és az itt megjelenő orsók száma (S2 orsó) [r(22)=0,644, p=0,001] között. Emellett az itt előforduló δ -hullámok (S2) [r(22)=0,403, p=0,051] és a lassú szemmozgás (S SEM) [r(22)=0,436, p=0,033] között. Nem szignifikáns, de közepesen erős korreláció mutatkozott a NREM 2. stádium időtartama (S2 időtartam) és a hallási mondatterjedelem között [r(22)=0,402, p=0,052], mely a NREM 2. stádium idejével a teljes alvásidőhöz képest (S2 TST) is közepesen erős pozitív korrelációban állt [r(22)=0,401, p=0,052].

Megbeszélés

Kutatásunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk az alvási apnoe szindróma kezelésére alkalmazott pozitív felső légúti nyomás terápia rövid távú hatását az alvás minőségére, a kognitív funkciókra és a szorongásra. Eredményeink alapján már egy éjszaka után javult az alvás architektúrája. A kezelés előtti állapothoz képest csökkent a felületesebb alvásstádiumokban, elsősorban a NREM 1. stádiumban eltöltött idő, ezzel ellentétben megnőtt a REM-alvás és a mélyalvás, azaz a NREM 3. és NREM 4. stádiumok aránya, a teljes NREM-alvás viszont nem változott jelentősen. Csökkent az alvás alatti hypoxiás

epizódok száma, ami javította az alvás alatti légzés és csökkent az ébredések előfordulása, így megnőtt a teljes alvásidő és hatékonyabbá vált az alvás. Két hónapos terápiát követően a kezelés előtti állapothoz képest az alvás alatti légzési eseményekben történő javulás továbbra is fennmaradt, kevesebb hypoxiás epizód jelent meg és nőtt az oxigén-szaturáció, bár a titrálás és a két hónapos kontrollvizsgálat összehasonlításában az apnoe-hypopnoe események átlagideje nem csökkent. Két hónap alatt csökkent az Epworth Aluszékonysági Skála által mért szubjektív aluszékonyság, ami összefüggést mutatott a rövid távú verbális epizodikus emlékezeti teljesítménnyel, illetve a végrehajtó funkciókat mérő feladatok változásával. A kezelést követően javult az állapotszorongás szintje, ami a hypoxiás epizódok csökkenésével függött össze. A kognitív funkcióknál a kezelés előtti és utáni eredményeket összehasonlítva javulást találtunk a komplex munkamemória, valamint a rövid és hosszú távú verbális epizodikus emlékezet működésében, azonban a hosszú távú vizuális emlékezeti teljesítmény a kezelés ellenére romlott. A terápia hatékonyságának vizsgálata mellett külön megnéztük, hogy kezelés előtt az egyes kognitív funkciók és a szorongás milyen kapcsolatban áll az alvási és légzési paraméterekkel. Az eredmények alapján a végrehajtó funkciókat mérő betű- és szemantikus fluenciafeladatok a mélyalvással mutattak szorosabb kapcsolatot, vagyis minél jobban nőtt a mélyalvásban eltöltött idő és az itt megjelenő alacsony frekvenciájú δ -hullámok száma, annál jobban javult a teljesítmény a teszteken. Emellett, az egyre komplexebb, több agyterület együttes működését igénylő feladatok egyre szorosabb összefüggést mutattak a mélyalvásstádiumokban megjelenő orsóaktivitással. A légzési eseményeknél, a hypoxia a végrehajtó funkciókra, illetve a rövid és hosszú távú verbális epizodikus emlékezetre volt leginkább hatással, minél jobban csökkent a hypoxiás epizódok száma, annál jobban javultak az eredmények a teszteken. Érdekes anomália, hogy a NREM 2. stádium a kezelés megkezdése előtt negatív összefüggést mutatott a verbális és vizuális rövid távú emlékezettel, a komplex munkamemóriával, a végrehajtó funkciókkal, illetve a rövid és hosszú távú verbális epizodikus emlékezettel. Két hónapos kezelést követően a végrehajtó funkciók, a komplex munkamemória, valamint a rövid és hosszú távú verbális emlékezeti teljesítmény a NREM 2. alvásstádiummal már pozitív összefüggésben állt. Ennek lehetséges magyarázata, hogy a kezelés hatására a NREM 2. stádium aránya a normál alvás mintázat irányába változott.

Az alvás architektúrája és az alvás alatti légzési események javulása eredményeinkben megegyeznek a *Verma* és munkatársai²⁸, illetve *Morisson* és



1. ábra. A. Szubjektív aluszékonyság és az alvás alatti légzési események: ESS: Epworth Aluszékonysági Skála; AHI-index: apnoék és hypopnoék százalékos előfordulása; AHI/esemény: apnoék és hypopnoék darabszáma; min SaO₂: legkisebb oxigénszaturáció; átlagos SaO₂: átlagszaturáció. B. Spielberger-féle Állapot-Vonás Szorongás Kérdőív: STAI/állapot: állapot szorongás; STAI/vonás: vonásszorongás. C. Végrehajtó funkciók: Betűfluencia; Szemantikus fluencia. D. Rivermead Viselkedéses Emlékezeti Teszt: kép azonnali: kép azonnali felidézése; kép késleltetett: kép késleltetett felidézése; tárgy azonnali: tárgyképek azonnali felidézése; tárgy késleltetett: tárgyképek késleltetett felidézése; történet azonnali: történet azonnali felidézése; történet késleltetett: történet késleltetett felidézése. E. Munkamemória tesztek: számterjedelemteszt; álszóteszt: álszóisméltési teszt; fordított: fordított számterjedelemteszt; HMT: hallási mondatterjedelem teszt; Corsi-teszt: Corsi-kockák teszt. A szóródási mutató az átlagos standard hiba (SEM)

munkatársai³⁶ által kapott eredményekkel, akik szintén csökkenést találtak a légszinterápia hatására a felületes alvástádiumokban, a légzésszavarindexben, valamint növekedést a mélyalvásban és a REM-fázisban. Heinzer és munkatársai²⁵ az alvás alatti légzés javulása mellett a lassú hullámú aktivitás nagyarányú növekedését regisztrálták egynapos és kilenc hónapos kezelést követően. Eredményeinkkel ellentétben McArdle és Douglas⁷⁰ bár javulást találtak az alvás minőségében egy éjszaka után, csökkent a felületes alvás és az ébredések száma, illetve nőtt a mélyalvás, azonban nem találtak javulást a REM-alvásban, aminek oka lehet, hogy mérsékelten súlyos apnoés betegeket néztek, és az ő esetükben több a REM-fázis aránya. Parrino és munkatársai²⁶ annak ellenére, hogy csökkenést találtak a NREM 1. stádiumban, az ébredések megjelenésében és a légzésszavarindexben, valamint növekedést a mélyalvás és a REM arányában, nem mutattak ki növekedést a teljes alvásidőben. Vizsgálatunktól eltérően ők egy hónapos kezelési intervallu-

mot néztek, ami lehet, hogy még nem elég az alvás-mintázat rendeződéséhez, illetve egy meghatározott alvásórát mértek, ami után felébresztették a vizsgálati személyeket. Loredó és munkatársai⁴⁰ egyhetes CPAP-kezelés ellenére sem a teljes alvásidőben, sem az alvás struktúrájában nem találtak javulást placebo-CPAP-csoporttal összehasonlítva, ami magyarázható a kezelési idő rövidegével vagy a nem megfelelő CPAP-nyomással.

Eredményeink alapján a két hónapos légszinterápia hatására javulás jelent meg nemcsak a szubjektív aluszékonyságban, hanem a szorongásban, a kognitív funkciók közül pedig a komplex munkamemória és a rövid, valamint hosszú távú verbális epizodikus emlékezet működésében. A kezelés ellenére azonban a téri-vizuális emlékezeti teljesítmény romlást mutatott. A munkamemória javulásával kapcsolatban megegyező eredményeket kaptunk, mint Felper-Grant és munkatársai⁵¹, akik három hónapos kezelést követően mutatták ki ugyanezt, bár eredményeinkkel ellentétben náluk nem jelent meg javulás az epizodi-

kus emlékezeti működésben, ami jelezheti, hogy a munkamemória a legérzékenyebb a légszínterápiás kezelés hatásaira. *Bedard* és munkatársai¹⁸ eredményeinkkel megegyezően hat és 10 hónapos kezelés után mind az azonnali, mind a késleltetett visszahívási kondícióban javulást regisztráltak a verbális emlékezeti feladatokban, illetve a végrehajtó funkciókon kívül minden figyelemre érzékeny teszten, ami a figyelmi funkciók jelentőségét mutatja, javulása teljesítménynövekedést okozhat a többi teszten is. *Borak* és munkatársai⁴⁶ szintén javulást kaptak a verbális emlékezeti működésben, azonban eredményeinkkel ellentétben nem mutattak ki romlást a téri-vizuális emlékezet működésében, éppen ellenkezőleg, javulást találtak, amit okozhatott, hogy vizsgálati személyeket három hónapos kezelés után tesztelték újra. A téri-vizuális memóriában megjelenő romlást eredményeinkkel összhangban *Ferini-Strambi* és munkatársai⁷ is kimutatták 15 napos és négy hónapos CPAP-kezelést követően, ami vizsgálatukban a hypoxiás események előfordulásával függött össze, alátámasztva azt a feltételezést, hogy az oxigénhiányos állapot okozhat olyan strukturális változást a központi idegrendszerben, ami nem vagy csak hosszabb távú kezeléssel fordítható vissza. Az általunk kapott eredményekkel ellentétben *Thomas* és munkatársai²⁷ két hónapos CPAP-kezelés ellenére nem találtak javulást a munkamemóriában, nem állt helyre az aktivitás a dorsolaterális prefrontális területeken a hypoxiás epizódok csökkenésétől függetlenül, ami alapján feltételezhető, hogy a megfelelő alvásmintázat is szerepet játszhat az intakt működésben. *Barnes* és munkatársai⁴² pedig szintén nyolchetes kezelést követően csak a végrehajtó funkciókban és a figyelemben találtak javulást, amit magyarázhat, hogy enyhe apnoés betegeket vizsgáltak vagy nem volt megfelelő a CPAP-nyomás, akárcsak *Engelman* és munkatársai⁷¹ vizsgálatában, akik szintén csak a végrehajtó funkciókban mutattak ki javulást egy hónapos kezelést követően, a figyelemben, az emlékezeti működésben és a vizuomotoros képességet mérő teszteken nem. Lehetséges, hogy ezeknek a funkcióknak a javulásához hosszabb kezelési idő kell vagy befolyásolta az eredményeket, hogy enyhe apnoés betegeket vizsgáltak. *Monasterio* és munkatársai⁴⁴ sem kaptak pozitív irányú javulást három és hat hónapos kezelést követően a verbális memória, a figyelmi és a végrehajtó funkciókban, bár ezeken a teszteken a kezelés megkezdése előtt is normáltartományba esett a vizsgált személyek teljesítménye.

Két hónapos légszínterápia hatására javulást találtunk a szorongás szintjében, ami a hypoxiás események csökkenésével állt kapcsolatban. Ez megegyezik *Jokic* és munkatársai²¹ eredményeivel, akik egy hónapot, illetve *Engelman* és munkatársai⁴³, akik három hónapot követően találtak javulást az érzelmi

státusban, ami szintén a hypoxiával és a NREM 2. stádium csökkenésével állt összefüggésben. Eredményeinkkel ellentétben *Borak* és munkatársai⁴⁶ valamint *Munoz* és munkatársai⁴⁵ sem három, sem 12 hónapos kezelés után nem találtak javulást a depresszió és a szorongás szintjében, amit magyarázhat, hogy súlyos apnoés betegeket néztek vagy nem használtak elég érzékeny teszteket, amelyek a finomabb változásokat is kimutatják. Illetve vizsgálatunk során a szorongás szintjének javulása a hypoxiás epizódok csökkenésével állt kapcsolatban, *Borak* és munkatársai⁴⁶ viszont a fragmentált alvással találtak összefüggést.

Nem tisztázott kérdés, hogy az alvási apnoe szindrómában megjelenő kognitív károsodás a fragmentált alváshoz vagy a hypoxiás epizódokhoz kapcsolódik. Eredményeink alapján mindkettőhöz, a kezelést megelőzően a végrehajtó funkciókra a mély alvás növekedése és a hypoxiás epizódok csökkenése volt hatással, illetve a hypoxia csökkenése összefüggésben állt a rövid távú emlékezeti teljesítmény növekedésével is. Két hónapos kezelést követően a szubjektív aluszékonyságban megjelenő javulás a rövid távú verbális emlékezeti működéssel és a végrehajtó funkciókban történő változással mutatott kapcsolatot. Eredményeink megegyeznek a *Ferini-Strambi* és munkatársai⁷ által kimutatottakkal, akik szintén a végrehajtó funkciók és a hypoxia között találtak összefüggést, habár az ő esetükben a hypoxia a téri-vizuális képességekre is hatással volt, illetve *Bedard* és munkatársai¹⁸ eredményeivel, akik a végrehajtó funkciókban történő romlást szintén a hypoxiás eseményekkel hozták összefüggésbe. *Engelman* és munkatársai⁷¹ a fragmentált alvással mutattak ki kapcsolatot a végrehajtó funkciók működését igénylő teszteken, *Findley* és munkatársai²³ pedig eredményeinkkel összhangban a végrehajtó funkciók mellett a rövid távú verbális és vizuális emlékezeti teljesítmény és a hypoxia között találtak kapcsolatot, akárcsak *Adams* és munkatársai²², akik a verbális emlékezettel mutattak ki összefüggést.

Összefoglalva, eredményeink alapján a légszínterápiás kezelés már rövid távon javulást eredményez az alvás alatti légzésben és az alvásstruktúrában, helyreállítva ezzel restoratív jellegét, ami csökkenti a napközben megjelenő aluszékonyságot. Pozitív változást okoz a pszichés státusban, valamint a kognitív neuropszichológiai funkciókban. Következésképpen az obstruktív alvási apnoe szindróma következtében kialakuló dementia bizonyos – elsősorban frontális területekhez is köthető – funkciókat tekintve reverzibilis.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatást az OTKA K 82068 pályázata támogatta.

IRODALOM

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of sleep disorders, 2nd edition: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
2. Banno K, Kryger HM. Sleep apnea: Clinical investigations in humans. *Sleep Medicine* 2007;8:400-26.
3. Olsen S, Smith S, Oei TPS. Adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnoea sufferers: A theoretical approach to treatment adherence and intervention. *Clinical Psychology Review* 2008;28:1355-71.
4. Malhotra A, White DP. Obstructive Sleep Apnoea. *Lancet* 2002;360:237-45.
5. Pataka A, Riha RL. The obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome – An overview. *Respiratory Medicine CME* 2009;2:111-7.
6. Ye L, Pien GW, Weaver TE. Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* 2009;10:1075-84.
7. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, et al. Cognitive dysfunction in patient with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Research Bulletin* 2003;61:87-92.
8. Bardley TD, Floras DJ. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82-93.
9. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurology* 2004;3:333-42.
10. Engelman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 2000;23:102-8.
11. Gosselin N, Mathieu A, Mazza S, Petit D, Malo J, Montplaisir J. Attentional deficit in patient obstructive sleep apnea syndrome: An event-related study. *Clinical Neurophysiology* 2006;117:2228-35.
12. Gosselin N, Mathieu A, Mazza S, Décary A, Malo J, Montplaisir J. Deficit in voluntary attention switching in obstructive sleep apnea syndrome. *Neuroscience Letters* 2006;408:73-8.
13. Hoekema A, Stregenga B, Bakker M, Brouwer WH. Simulated driving in obstructive sleep apnoea-hypopnoea; effect of oral appliance and continuous airway pressure. *Sleep Breath* 2007;11:129-38.
14. Orth M, Duchna W, Leidag M, Widdig W, Rasche K, Bauer TT, et al. Driving simulator and neuropsychological testing in OSAS before and under CPAP therapy. *European Respiratory Journal* 2005;26:898-903.
15. Bedard MA, Montplaisir J, Malo J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis and neuropsychological deficits. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology* 1991;13:950-64.
16. Neagale B, Thouvard V, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Perret JE, et al. Deficit of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995;18:43-52.
17. Bearpark H, Grunstein R, Touyz S, Channon L, Sullivan C. Cognitive and psychological dysfunction in sleep apnea before and after treatment with CPAP. *Journal of Sleep Research* 1987;16:303-10.
18. Bedard MA, Montplaisir J, Malo J, Richer F, Rouleau I. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1993;15(2):330-41.
19. Cosentino FII, Bosco P, Drago V, Prestianni G, Lanuzza B, Iero I, et al. The APOE e4 allele increases the risk of impaired spatial working memory in obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* 2000;9:831-9.
20. Pierobon A, Giardini A, Fanfulla F, Callegari S, Majani G. A multidimensional assessment of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): A study of psychological, neuropsychological and clinical relationships in a disabling multifaceted disease. *Sleep Medicine* 2008;9(8):882-9.
21. Joki R, Klimaszewski A, Shridhar G, Fitzpartick MF. Continuous positive airway pressure requirement during the first month of treatment in patients with severe obstructive sleep apnea. *Chest* 1998;114:1061-9.
22. Adams N, Strauss M, Schluchter M, Redline S. Relation of measures of sleep-disordered breathing to neuropsychological functioning. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;163:1626-31.
23. Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt GP. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxaemia. *Chest* 1986;90:686-90.
24. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clinics in Chest Medicine* 1998;19(1):1-19.
25. Heinzer R, Gaudreau H, Décary A, Sforza E, Petit D, Morisson F, et al. Slow wave activity in Sleep Apnea Patients Before and After Continuous Positive Airway Pressure Treatment: Contribution to Daytime Sleepiness. *Chest* 2001;119:1807-13.
26. Parrino L, Thomas RJ, Smerieri A, Spaggiari MC, Del Felice AD, Trezani MG. Reorganization of sleep pattern in severe OSAS under prolonged CPAP treatment. *Clinical Neurophysiology* 2005;116:2228-39.
27. Thomas RJ, Rosen BR, Stern CE, Weiss JW, Kwong KK. Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *Journal of Applied Psychology* 2005;98:2226-34.
28. Verma A, Radtke RA, VanLandingham KE, King JH, Husain AM. Slow wave sleep rebound and REM rebound following the first night of treatment with CPAP for sleep apnea: correlation with subjective improvement in sleep quality. *Sleep Medicine* 2001;2:215-23.
29. Buzsáki G. Hippocampal-neocortical dialogue. *Cerebral Cortex* 1996;6:81-92.
30. Kavanau J. Vertebrates that never sleep: implications for sleep basic function. *Brain Research Bulletin* 1998;46(4):269-79.
31. Macquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001;294:1048-52.
32. Stickgold R. Sleep: off-line memory reprocessing. *Trends in Cognitive Sciences* 1998;2(12):484-92.
33. Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M. Sleep, learning and dreams. *Science* 2001;294:1052-7.
34. Engelman H, Joffe D. Neuropsychological function in obstructive sleep apnoea. *Sleep Medicine Review* 1999;3(1):59-78.
35. Jones KY, Harrison Y. Frontal lobe function, sleep loss and fragmented sleep. *Sleep Medicine Reviews* 2001;5(6):463-75.
36. Morisson F, Décary A, Petit D, Lavigne G, Malo J, Montplaisir J. Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2001;119:45-52.
37. Fleischer KE, Krieger AC. Current trends in the treatment of obstructive sleep apnea. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2007;65:2056-68.
38. Aldrich M, Eiser A, Lee M, Shipley JE. Effect of continuous positive airway pressure on phasic events of REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1985;12(5):413-9.

39. Issa FG, Sullivan CE. The immediate effects of continuous positive airway pressure on sleep pattern in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1986;63:10-7.
40. Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure vs placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. *Chest* 1999;116:1545-9.
41. Barbé F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. *Annals of Internal Medicine* 2001;134:1015-23.
42. Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, Neill AM, Mykytyn IJ, Kay A, et al. A Randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;165:773-80.
43. Engelman HN, Cheshire CE, Deary I, Douglas NJ. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax* 1993;48:911-4.
44. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbé F, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2001;164:939-43.
45. Munoz A, Mayolaras A, Barbé F, Pericas J, Agustí AGN. Long-term effects of CPAP in daytimes functioning in patients with sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Journal* 2000;15:676-81.
46. Borak J, Cieslicki JK, Koziej M, Matuszewski A, Zielinski J. Effect of CPAP treatment on psychological status in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Journal of Sleep Research* 1999;5:123-7.
47. Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Berry CC, Dimsdale JE. Neuropsychological effect of one-week positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea: A placebo-controlled study. *Psychosomatic Medicine* 2001;63:579-84.
48. Lim W, Bardwell WA, Loredó JS, Kim EJ, Ancoli-Israel S, Morgen EE, et al. Neuropsychological Effect of 2-week continuous positive airways pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea: A randomized placebo-controlled study. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2007;3(4):380-6.
49. Lojander J, Kajaste S, Maasilta P, Partinen M. Cognitive function and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Sleep Research* 1999;8:71-6.
50. Zimmermann ME, Amedt JT, Stanchina M, Millmann RP, Aloia MS. Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;130:1772-8.
51. Felver-Grant JC, Bruce SB, Zimmermann M, Sweet LH, Millman RP, Aloia MS. Working memory in obstructive sleep apnea: construct validity and treatment effects. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2007;3(6):589-94.
52. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service, University of California; 1968.
53. Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning dependent increases in sleep spindle density. *The Journal of Neuroscience* 2002;22(15):6830-4.
54. Smith CT, Nixon MR, Nader RS. Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning. *Learning and Memory* 2004;11:714-9.
55. Morin A, Doyon J, Dostie V, Barakat M, Hadj Tahar A, Korman M, et al. Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep* 2008;31(8):1149-56.
56. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1999;131:485-91.
57. Gathercole SE, Willis CS, Baddeley AD, Emslie H. The children's test of nonword repetition: A test of phonological working memory. In: Gathercole SE, MacCarthy RA (eds.) *Memory tests and techniques*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates; 1994.
58. Racsmány M, Lukács Á, Németh D, Pléh Cs. Hungarian diagnostic tools of verbal working memory functions. *Magyar Pszichológiai Szemle (Hungarian Review of Psychology)* 2005;LX(4):479-505 (in Hungarian).
59. Szendi I, Kiss G, Racsmány M, Pléh Cs, Janka Z. Neuropsychological examination of cognitive function. In: Tariska P. (eds.) *Kortünet vagy kortünet? Mental disorders in aging*. Budapest: Medicina; 2005. p. 114-61 (in Hungarian).
60. Németh D, Racsmány M, Kónya A, Pléh Cs. Working memory capacity tasks and their role in neuropsychological diagnosis. *Magyar Pszichológiai Szemle (Hungarian Review of Psychology)* 2000;LV(4):403-16 (in Hungarian).
61. Conway ARA, Kane MJ, Bunting MF, Hambrick DZ, Wilhelm O, Engle R. Working memory span tasks: A methodological review and user's guide. *Psychonomic Bulletin and Review* 2005;12(5):769-86.
62. Janacsek K, Tánczos T, Mészáros T, Németh D. Hungarian version of Listening span task. *Magyar Pszichológiai Szemle (Hungarian Review of Psychology)* 2009;64(2):385-406 (in Hungarian).
63. Richardson JTE. Measures of short-term memory: a historical review. *Cortex* 2007;43:635-50.
64. Ruff RM, Light RH, Parker SB, Levin HS. Benton controlled oral word association test: Reliability and updated norms. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1994;11(4):329-38.
65. Kónya A, Czigler B, Racsmány M, Takó E, Tariska P. Introduction of Rivermead Behavioural Memory Test. *Magyar Pszichológiai Szemle (Hungarian Review of Psychology)* 2000;LV(4):435-49 (in Hungarian).
66. Wilson BA, Cockburn J, Baddeley A. The Rivermead behavioural memory test. Thames Valley Test Company, 1985.
67. Sipos K, Sipos M. The developmental and validation of the hungarian form of the STAI. In: Spielberger C, Diaz-Guerrero D. (eds.) *Washington-London: Cross-Cultural Anxiety*, 2 Hemisphere Publishing Corporation; 1970. p. 51-61.
68. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto, California: Consulting Psychologist Press; 1970.
69. John MW. A new method for measuring daytime sleepiness. The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14(6):540-5.
70. McArdle N, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure on sleep architecture in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;164:1459-63.
71. Engelman HN, Martin SE, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1997;52:114-9.