

**SEMMELWEIS EGYETEM**  
**DOKTORI ISKOLA**

**Ph.D. értekezések**

**2700.**

**MOLNÁR VIKTÓRIA**

**Fül-Orr-Gégészet, Fej-Nyaksebészet**  
című program

Program- és témavezető: Dr. Tamás László, egyetemi tanár

# A képalkotó módszerek szerepének vizsgálata az obstruktív alvási apnoe diagnosztikájában

Doktori értekezés

**Dr. Molnár Viktória**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Tamás László, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Korompay Anna, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Perényi Ádám, Ph.D., egyetemi adjunktus

Doktori szigorlati szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Darvas Katalin, Ph.D., c. egyetemi tanár

Tagok: Dr. Bencsik Beáta, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Tompos Tamás, Ph.D., c. egyetemi docens

Budapest

2022

## Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	7
2. Bevezetés.....	9
2.1. Az alvászavarok nemzetközi osztályozása .....	12
2.2. Az alvászfüggő légzésvizsgálatok történeti áttekintése .....	12
2.3. Az obstruktív alvási apnoe.....	14
2.4. Az obstruktív alvási apnoe patogenezeise .....	14
2.4.1. Az obstruktív alvási apnoe patogenezeisének anatómiai tényezői–károsodott felső légúti anatómia .....	14
2.4.1.1. Légúti szűkületek okai.....	15
2.4.1.2. Felső légutak collapsibilitása.....	17
2.4.1.3. A felső légutak biomechanikája .....	17
2.4.2. Az obstruktív alvási apnoe patogenezeisének nem anatómiai tényezői .....	19
2.4.2.1. A felső légúti dilatátor izmok .....	19
2.4.2.2. Idegi szabályozás .....	20
2.4.2.3. Izmok érzékenysége .....	20
2.4.2.4. Izomeffektivitás .....	21
2.4.2.5. Légzésszabályozás (loop gain) .....	22
2.4.2.6. Alacsony ébredési küszöb .....	23
2.5. Az obstruktív alvási apnoe kórélettani hatásai.....	24
2.6. Az OSA tünetei .....	26
2.7. A felső légúti rezisztencia szindróma .....	26
2.8. Az obstruktív alvási apnoe predisponáló tényezői.....	28
2.8.1. Obezitás.....	28
2.8.2. Nem .....	28
2.8.3. Életkor .....	29
2.8.4. Etnikai különbségek .....	29
2.8.5. Genetikai háttér .....	29
2.8.6. Dohányzás szerepe .....	30
2.8.7. Alkoholfogyasztás hatásai.....	30
2.9. Az obstruktív alvási apnoe prevalenciája .....	30
2.10. Az obstruktív alvási apnoe és a társbetegségek kapcsolata .....	31
2.10.1. Az obstruktív alvási apnoe és a cardiovascularis betegségek .....	31
2.10.2. Az obstruktív alvási apnoe és a cerebrovascularis betegségek .....	32

2.10.3. Az obstruktív alvási apnoe és a metabolikus szindróma.....	33
2.10.4. Az obstruktív alvási apnoe és a pulmonológiai betegségek.....	34
2.10.5. Az obstruktív alvási apnoe és a GERD .....	35
2.10.6. Az obstruktív alvási apnoe és a pszichiátriai betegségek.....	36
2.10.7. Az obstruktív alvási apnoe és a kognitív zavarok .....	38
2.10.8. Az obstruktív alvási apnoe és a közúti balesetek .....	39
2.11. Az obstruktív alvási apnoe diagnosztikája.....	39
2.11.1. Fizikális vizsgálat.....	39
2.11.2. Alváskérdőívek.....	45
2.11.2.1. STOP-BANG kérdőív.....	45
2.11.2.2. Berlin-kérdőív.....	46
2.11.2.3. Epworth aluszékonysági skála.....	47
2.11.3. Alvásendoszkópia.....	48
2.11.3.1. Az alvásendoszkópia gyógyszerei .....	49
2.11.3.2. Az alvásendoszkópia technikai kivitelezése.....	50
2.11.3.3. Alvásendoszkópia előnyei .....	52
2.11.3.4. Alvásendoszkópia hátrányai .....	53
2.11.3.5. Alvásendoszkópia indikációi.....	53
2.11.3.6. Alvásendoszkópia ellenjavallt .....	53
2.12. Alvásvizsgálatok.....	54
3. Célkitűzések, hipotézisek .....	55
3.1. Megvizsgálni, hogy van-e kapcsolat a betegek antropometriai paraméterei, krónikus betegségei és az obstruktív alvási apnoe között.....	55
3.2. A rekeszizom ultrahangvizsgálatával felmérni az obstruktív alvási apnoe rekeszizomra gyakorolt hatását, illetve ultrahanggal mért rekesz és antropometriai paraméterek alapján meghatározni az obstruktív alvási apnoe előrejelezhetőségét ...	56
3.3. Kideríteni, hogy a nyelv ultrahang- és MR-vizsgálatának van-e prediktív szerepe az obstruktív alvási apnoe diagnosztikájában .....	56
3.4. Meghatározni az ultrahang és az MR szerepét a laterális garatfali obstrukció és az obstruktív alvási apnoe előrejelzésében.....	57
4. Módszerek .....	58
4.1. A vizsgálatba bevont alanyok .....	58
4.1.1. Beválasztási kritériumok.....	58
4.1.2. Kizárási kritériumok.....	58
4.1.3. Adatgyűjtés.....	59

4.1.4. Etikai engedély .....	59
4.2. Alvásvizsgálat .....	59
4.3. Antropometriai vizsgálat.....	60
4.4. Fizikális vizsgálat .....	60
4.5. Alvásendoszkópia .....	61
4.6. Ultrahangvizsgálat .....	62
4.6.1. A rekeszizom ultrahangvizsgálata.....	62
4.6.2. A nyelv ultrahangvizsgálata .....	64
4.6.3. A lateralis garatfal ultrahangvizsgálata .....	65
4.7. MR-vizsgálat.....	66
4.7.1. A nyelv MR-vizsgálata.....	67
4.7.2. A lateralis garatfal MR-vizsgálata.....	69
4.8. Statisztikai analízis .....	70
5. Eredmények .....	72
5.1. A vizsgált beteganyag általános demográfiai adatainak bemutatása .....	72
5.1.1 A kontroll és az obstruktív alvási apnoe csoport általános antropometriai és laborparamétereinek bemutatása .....	72
5.1.2. A kontroll és obstruktív alvási apnoe csoport alvásvizsgálati eredményei ...	74
5.1.3. A társbetegségek előfordulása a kontroll és obstruktív alvási apnoe csoportban .....	74
5.1.4. A kontroll és obstruktív alvási apnoe csoportban az antropometriai és laborparaméterek közötti összefüggés .....	75
5.1.5. Alvásendoszkópia eredmények .....	77
5.2. A rekeszizom ultrahangvizsgálata .....	78
5.2.1. A rekeszizom ultrahangvizsgálatával meghatározott jellemzői a kontroll és obstruktív alvási apnoe csoportban .....	78
5.2.2. A kontroll csoportban a nem, életkor és tápláltsági állapot hatása a rekeszparaméterekre.....	80
5.2.3. Az obstruktív alvási apnoe csoportban a nem, életkor és tápláltsági állapot hatása a rekeszparaméterekre .....	81
5.2.4. A rekeszparaméterek összefüggése az apnoe-hypopnoe index-szel az obstruktív alvási apnoe csoportban .....	82
5.2.5. Az obstruktív alvási apnoe előrejelzéséhez használt változók relatív fontossága.....	83
5.2.6. Az obstruktív alvási apnoe előrejelzéséhez használt algoritmus .....	84

5.3. A nyelv ultrahang- és MR-vizsgálatának prediktív értéke az obstruktív alvási apnoe előrejelzésében .....	85
5.3.1. A nyelv ultrahang- és MR-vizsgálati paraméterei a kontroll és obstruktív alvási apnoe csoportban .....	85
5.3.2. A nem, életkor és BMI hatása az ultrahanggal és MR-rel meghatározott nyelvparaméterekre az obstruktív alvási apnoe csoportban .....	87
5.3.3. A testtömegindex kapcsolata az ultrahanggal és MR-rel meghatározott nyelvparaméterekre férfiakban és nőkben.....	92
5.3.4. Az AHI kapcsolata az MR-rel meghatározott nyelvparaméterekre férfiakban és nőkben.....	95
5.3.5. Az algoritmus szerepe az obstruktív alvási apnoe és nyelv obstrukciós szerepének előrejelzésében .....	96
5.4. A lateralis garatfal ultrahang- és MR-vizsgálatának szerepe az obstruktív alvási apnoe előrejelzésében .....	97
5.4.1. A kontroll és obstruktív alvási apnoe csoport lateralis garatfal vizsgálata ultrahanggal és MR-rel.....	97
5.4.2. A nem, életkor és tápláltsági állapot hatása az utrahanggal mért lateralis garatfal értékekre obstruktív alvási apnoeban .....	99
5.4.3. A nem, életkor és tápláltsági állapot hatása az MR-rel mért lateralis garatfal értékekre obstruktív alvási apnoeban .....	100
5.4.4. Az algoritmus eredményessége az obstruktív alvási apnoe és lateralis garatfali obstrukció előrejelzésében .....	103
6. Megbeszélés .....	105
6.1. A betegek általános demográfiai paraméterei.....	105
6.2. A rekeszizom ultrahangvizsgálata .....	107
6.3. A nyelv ultrahang- és MR-vizsgálata .....	109
6.4. Lateralis garatfal ultrahang- és MR-vizsgálata.....	113
7. Következtetések, a célkitűzésekre és hipotézisekre adott válaszok .....	116
7.1. Van-e kapcsolat a betegek antropometriai paraméterei, krónikus betegségei és az obstruktív alvási apnoe között?.....	116
7.2. A rekeszizom ultrahangvizsgálata igazolja-e az obstruktív alvási apnoe rekeszizomra gyakorolt hatását, illetve az ultrahanggal mért rekesz és antropometriai paraméterek alapján az obstruktív alvási apnoe előrejelezhető-e? .....	117
7.3. A nyelv ultrahang- és MR-vizsgálatának van-e prediktív szerepe az obstruktív alvási apnoe diagnosztikájában? .....	118
7.4. A lateralis garatfal ultrahang- és MR-vizsgálatának szerepe a lateralis garatfali obstrukció és az obstruktív alvási apnoe előrejelzésében .....	119
7.5. Célkitűzéseinken túli további megállapításaink .....	120

8. Összefoglalás .....	121
9. Summary.....	122
10. Irodalomjegyzék.....	123
11. Saját publikáció jegyzéke .....	148
11.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények .....	148
11.2. Az értekezés témájában elhangzott kongresszusi előadások .....	148
12. Köszönetnyilvánítás .....	<u>149</u>

## 1. Rövidítések jegyzéke

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACI	Arteria Carotis Interna
AHI	Apnoe Hypopnoe Index
AIC	Akaike Information Criterion
AP	Antero-Posterior
BIC	Bayesian Information Criterion
BIS	Bispectralis Index Score
BMI	Body Mass Index
CO <sub>2</sub>	Szén-Dioxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
CT	Computer Tomographia
DISE	Drug-Induced Sleep Endoscopy
DM	Diabetes Mellitus
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EDS	Excessive Daytime Sleepiness
EEG	Electroencephalographia
EKG	Electrocardiographia
EMG	Electromyographia
ESS	Epworth Sleepiness Scale
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
H	Hipotézis
h	Hour
HDL	High Density Lipoprotein
HIF-1	Hypoxia-Inducible Factor-1
IL	Interleukin
LDL	Low Density Lipoprotein
LPW	Lateral Pharyngeal Wall
LPWT	Lateral Pharyngeal Wall Thickness



m.	Musculus
MM	Müller-Manóver
MHz	Megahertz
MR	Magnetic Resonance (mágneses rezonancia)
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NF-Kb	Nuclearis Factor- $\kappa$ B
NF2L2	Nuclearis Factor 2 Like 2
NO	Nitrogén-Monoxid
NOS	Nitrogén-Oxid Szintetáz
NOX	NADPH Oxidáz
NREM	Non Rapid Eye Movement
ODI	Oxigén Deszaturációs Index
OSA	Obstructive Sleep Apnea
P <sub>DS</sub>	Downstream Segment Pressure
P <sub>krit</sub>	Kritikus Záródási Nyomás
P <sub>US</sub>	Upstream Segment Pressure
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
RERA	Respiratory Effort Related Arousal
ROS	Reactive Oxygen Species
SD	Standard Deviatio
SRBD	Sleep-Related Breathing Disorders
TC	Total-Cholesterol
TIA	Tranziens Ischaemiás Attak
TG	Triglicerid
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
UARS	Upper Airway Resistance Syndrome
UH	Ultrahang
VOTE	Velum-Oropharynx-Tonge base-Epiglottis
WHO	World Health Organization

## 2. Bevezetés

A XXI. század első felében a modern orvostudomány előtt - nagyon leegyszerűsítve - három kihívás állt: (1) a krónikus, nem fertőző betegségek okozta abszolút és minőségi életévvesztések csökkentése; (2) a fertőző betegségek visszaszorítása; (3) az emberi életminőség javítása. Az Egyesült Nemzetek Szervezete Fenntartható Fejlődési Céljai leszögezik, hogy ez a hármas célkitűzés csakis egységben kezelhető és érhető el [1]. Az egészség fogalmának komplex értelmezését emeli ki az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization–WHO) definíciója is, mely szerint az egészség nem egyszerűen a betegség vagy a gyengeség hiányát jelenti, hanem a fizikai, mentális és társadalmi jól-létet („well-being”) is [2].

A jelen doktori értekezés keretében egy, az életminőséggel kapcsolatos, de a betegek állapotának egészére ható problémát, az obstruktív alvási apnoe (obstructive sleep apnea–OSA) jellemzőit és diagnózisának korszerű, képalkotó eljárások és adattudományi módszerek alkalmazásával támogatott lehetőségeit kívánom elemezni.

Kutatómunkám társadalmi–gazdasági jelentőségét a témával foglalkozó külföldi szakirodalom részletesen igazolja.

Maga az apnoe jelensége régóta ismert. A probléma orvostörténeti hátterének bemutatásakor gyakran szokás Dickens klasszikus regényére, a Pickwick Klubra hivatkozni. Ebben a műben szemléletes leírását találjuk a viktoriánus Anglia viszonylagos jólétben élő társadalmának, és a kor jellegzetes figurájának, az „*álomkórosan bóbiskolva*” ülő, „*elhájasodott, rőtörös képű*”, fiatalnak, aki „*a szép reggel vérpezsdítő hatására nem aludt egészen, csak háromnegyed részben*”[3]. Az apnoe jelenségével kapcsolatos tudásanyag felhalmozódásának ellenére a betegség első tudományos igényű leírása Kryger (1985) szerint 1956-ból származik [4], azaz mindössze hat és fél évtized kutatási eredményeire támaszkodhatunk közvetlenül az apnoe vizsgálata kapcsán. Ezzel is magyarázható, hogy az alvási apnoéval kapcsolatos tudásbázis dinamikusan bővül ugyan, de számos, a diagnosztika és a terápia fejlesztése szempontjából egyaránt tisztázatlan kérdés máig megválaszolatlan.

A helyzetet nagymértékben javítja, hogy

(1) a szakirodalmi források digitális elérhetőségére és a nyelvfeldolgozást („language processing”) a nagy adattömegek („big data”) kezelésére és elemzésére alkalmas szoftverekkel kombináló elemző módszerek kiterjedt alkalmazása révén lehetőség nyílik a témában eddig felhalmozott tudásvagyon szisztematikus elemzésére, a meghatározó kutatási főirányok azonosítására;

(2) a korszerű, képalkotó diagnosztika és testösszetétel-mérési módszerek révén az egy betegről származó, nagy mennyiségű mérési adat alapján mód nyílik az OSA-t befolyásoló tényezők komplex rendszerének feltárására;

(3) a többváltozós matematikai–statisztikai módszerek alkalmazása, a mesterséges intelligencia felhasználására épülő tanuló algoritmusok adaptálása lehetőséget ad az előzőekben vázolt módszerekkel szerzett adattömeg struktúrájában rejlő összefüggések megismerésére.

Munkám célja, hogy egy jól definiált betegcsoport komplex vizsgálatával feltárjam az OSA kialakulására ható tényezők komplex rendszerét, azok kölcsönhatásait és ennek alapján olyan hatékony módszereket dolgozzak ki, melyek révén a gyakorlatban dolgozó orvos viszonylag egyszerű, gyors és költséghatékony diagnosztikai eljárásokkal azonosíthatja az apnoét és meghatározhatja az optimális terápia lehetőségeit.

Munkám újdonságtartalma többértű : (1) a már meglévő szakirodalmi háttérre alapozva kidolgozott vizsgálatsorozattal feltárom az egyes releváns antropometriai/fizikális és képalkotó diagnosztikai módszerekkel mérhető testparaméter-tényezők szerepét az OSA kialakulásában, ezek alapján többváltozós statisztikai módszerekkel és mesterséges intelligenciát alkalmazó algoritmusokkal elemzem azok kapcsolatát az OSA-val; (2) a vizsgált betegcsoport jellemzőinek komplex elemzésével olyan kvantifikált módszereket dolgozok ki, melynek révén meghatározható az OSA kialakulására ható tényezők abszolút és relatív jelentősége, ezzel módot adva a korszerű, felhőalapú diagnosztikai döntéstámogató rendszer kialakítására.

Céлом, hogy munkám eredményei nemcsak az OSA-val kapcsolatos tudásbázis növeléséhez járuljanak hozzá, hanem a diagnosztikai gyakorlat támogatása révén a lakosság egészségi állapotának és életminőségének javításával is segítsék. Bízom benne,

hogy tudományos életpályám további részében módomban lesz a feltárt összefüggések nagyobb mintán történő validálására is.

A jelen értekezés inter- és multidiszciplináris jellegéből adódóan komplex, így számos kérdés vizsgálatára vállalkozik. Ez azért van így, mert eddigi szakmai tapasztalataim azt igazolják, hogy az OSA jelensége több tényező együttes hatására alakul ki, illetve az egyes tényezők közötti kölcsönhatások sokkal inkább a cirkuláris kauzalitással, mint a lineáris összefüggések additív szuperpozíciójával magyarázhatók.

## 2.1. Az alvászavarok nemzetközi osztályozása

Az alvászavarok nemzetközi osztályozását az American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2014-ben megjelent harmadik, átdolgozott „International Classification of Sleep Disorders” ajánlása alapján végezzük, mely az alábbi csoportokat különbözteti meg [5].

1. Inszomnia
2. Alvásfüggő légzészavarok (Sleep-Related Breathing Disorders - SRBD)
3. Centrális zavarok és hiperszomnolenciák
4. Cirkadián ritmus alvás–ébrenlét zavarai
5. Paraszomniák
6. Alvásfüggő mozgászavarok
7. Egyéb alvászavarok

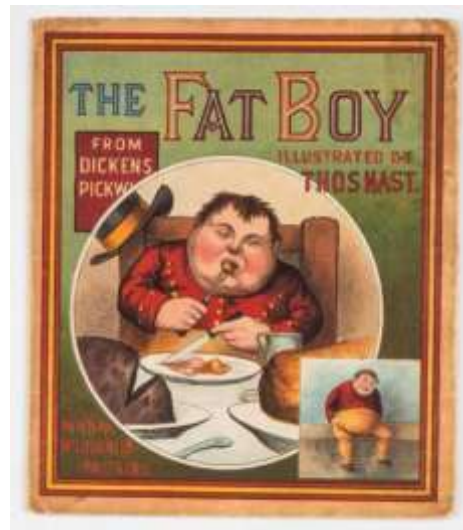
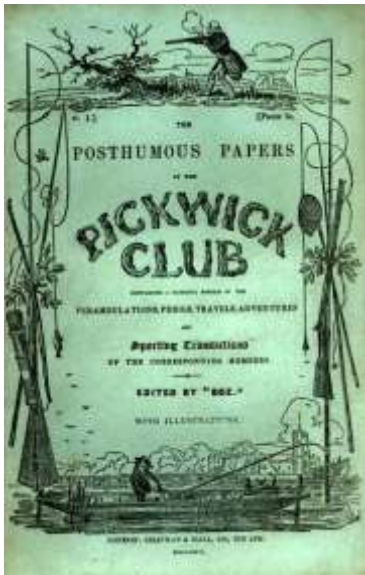
Az SRBD az ajánlás alapján az alábbi alcsoportokra oszthatók.

1. Obstruktív alvási apnoe–hypopnoe szindróma
2. Centrális apnoe–hypopnoe szindróma
3. Cheyne–Stokes légzés szindróma
4. Alvásfüggő alveoláris hypoventillációs szindróma
5. SRBD-k terhességben
6. A fentiek együttes előfordulásai

## 2.2. Az alvásfüggő légzészavarok történeti áttekintése

Az alvás közben fellépő periódikus légzésről szóló első megfigyelések az 1850-es évekből származnak. Az 1870-es években brit orvosok számos OSA esetről számoltak be, mint „a belégző és kilégző izmok eredménytelen összehúzódása az alvás alatti, glotticusan cyanosist okozó elzáródás ellen”[6]. A 19. század második felében több elhízott, nappali álmoságban szenvedő emberről írtak, akiket elneveztek „Pickwick”-szindrómásoknak, Charles Dickens 1837-ben a Pickwick Paperben írt Kövér Joe nevű szereplője után (*1. ábra*) [7, 8]. Szívelégtelenségben szenvedő betegeknél fellépő

periodikus légzésről a brit Hunter és két ír orvos, Cheyne és Stokes számoltak be a 19. század közepén [6, 9]. Az 1950-es években az elhízás és légzés kontrollja közötti kapcsolat újraértékelődött, ekkor került ismét a figyelem középpontjába a Pickwick-szindróma. Igazolt tüdőbetegség nélküli obez betegeken nappali szén-dioxid (CO<sub>2</sub>) retenciót és nappali álmoságot figyeltek meg, azonban nem vették figyelembe az alvászavarokkal való összefüggést, ugyanakkor a nappali álmoság háttérben légzési elégtelenséget kísérő CO<sub>2</sub> mérgezést vélelmeztek [10]. Ezidőtájt még nem volt ismert sem az extrathoracalis légutak szerepe az apnoe kialakulásában, sem azok neuromuscularis szabályozása. Az 1960-as években ismerte fel Gastaut és munkacsoportja az obez betegekben intermittálóan, alvás közben kialakuló OSA-t. Ezt gyakori ébredés jellemezte. A kutatás fényt derített az obezitás, alvás indukálta légúti obstrukció, alvásfragmentáció és nappali álmoság közötti összefüggésre [11]. Az 1970-es évek végén és 1980-as évek elején történt kutatások elsősorban az alvás és légzés kapcsolatának feltárására irányultak. Az 1990-es évektől napjainkig az alap és klinikai kutatások számának robbanásszerű növekedése az alvási apnoe patofiziológiájának, prevalenciájának és a társbetegségek részletesebb megismerésére irányul.



1. ábra. Charles Dickens *Pickwick Club* című műve és Kövér Joe szereplője.

(forrás: [https://en.wikipedia.org/wiki/The\\_Pickwick\\_Papers](https://en.wikipedia.org/wiki/The_Pickwick_Papers);  
<https://www.americanantiquarian.org/AabMcL07.htm>)

### **2.3. Az obstruktív alvási apnoe**

Az alvászavarok közül a dolgozat az OSA-ra fókuszál. Az OSA a leggyakrabban előforduló alvásfüggő légzészavar, jellemzője a felső légutak alvás alatt visszatérően jelentkező teljes vagy részleges elzáródásával járó állapota, mely a fokozódó légzési effort ellenére jelentkező légáramlás-csökkenésben (hypopnoe) vagy a légáramlás átmeneti megszűnésében (apnoe) nyilvánul meg. Ez hypoxiához, hypercapniához vezet, ami szimpatikus idegrendszeri aktiváció, oxidatív stressz és szisztémás gyulladás megjelenését eredményezi [12]. Hypopnoe definíciója alatt az oronasalis termisztoros szignálon („nasalis airflow”) legalább 10 másodpercig tartó 30%-os vagy azt meghaladó áramlásredukciót értjük, melyet mikroébredés vagy  $\geq 3\%$  oxihemoglobin deszaturáció kísér. Apnoe a minimum 10 másodpercig tartó 90%-os vagy azt meghaladó áramláscsökkenést jelenti. Az OSA súlyosságát az apnoe-hypopnoe index (AHI) alapján határozhatjuk meg, ami az alvásóránkénti légzési események számát mutatja [13]. Az OSA súlyosságának meghatározása felnőttek és gyermekek esetében eltérő. Jelen értekezés a gyermekkori OSA-ra nem tér ki, ezért a súlyosság szerinti beosztásnál csak a felnőttekre vonatkozó beosztást tüntetjük fel. Az óránként 5-nél kevesebb légzési esemény a normál kategóriát, míg az  $5 \leq \text{AHI} < 15$  az enyhe fokú OSA-t,  $15 \leq \text{AHI} < 30$  a középsúlyos OSA-t és a 30 vagy afeletti AHI a súlyos OSA-t jelöli [13].

### **2.4. Az obstruktív alvási apnoe patogenezise**

Az OSA patogenezise multifaktoriális, alapvetően megkülönböztethetünk anatómiai és nem anatómiai tényezőket. A nem anatómiai faktorokat a károsodott felső légúti dilatátorizom-funkció, alacsony ébredési küszöb és instabil légzésszabályozás jelenti, melyekről a következőkben részletesebben lesz szó.

#### **2.4.1. Az obstruktív alvási apnoe patogenezisének anatómiai tényezői–károsodott felső légúti anatómia**

Kétséget kizáróan megállapíthatjuk, hogy a szűk, collapsibilis felső légúti anatómiának kulcsszerepe van az OSA patogenezisében. Ezt támasztják alá a felső légutak keresztmetszeti területének vizsgálatát célzó kutatások eredményei is, melyek szerint

OSA-ban a keresztmetszeti terület kisebb a nem OSA-betegekhez képest [14]. Ebből adódóan az OSA-betegek kezelését célzó terápiák az anatómiai akadályok megszüntetését célozzák (például pozitív nyomású lélegeztetés terápia (CPAP - continuous positive airway pressure), műtétek, intraorális eszközök).

#### 2.4.1.1. Légúti szűkületek okai

A felső légúti szűkületek kialakulásában a lágyrészek mellett a csontos struktúráknak van meghatározó szerepük. A pharyngealis légúti szűkületek legfőbb oka az obezitás, mely a felső légutak körüli lágyrészekben, a nyakban zsírdepozitumok megjelenését eredményezi, csökkentve ezzel a légúti átmérőt [15]. Az OSA a centrális obezitással mutat szoros összefüggést, mivel a hasi régióban felszaporodó zsír a tüdő térfogatcsökkenését eredményezi, ezzel növelve a felső légutak collapsibilitását [16]. A lateralis garatfalat (Lateral Pharyngeal Wall - LPW) számos izom alkotja, melyek a lágyszájpad és a nyelv mozgásában vesznek részt és a környezetükben lévő nyirok és zsírszövettel együttesen felelősek az obstrukció kialakulásáért [17]. Az LPW-ben a lágyrész struktúrák gyarapodása a légutak kompressziójához vezet. Ezen légúti szűkület az antero-posterior (AP) átmérő elipszissé válását eredményezi, mely az OSA-ra hajlamos egyéneknél alvás alatt teljes LPW elzáródáshoz vezet [18]. A főbb obstrukciós helyeket az 1. táblázat szemlélteti.

1. táblázat. A lehetséges obstrukciós helyek OSA-ban.

	Lágyrész/porcos struktúra
<b>Orrüreg, paranasalis sinusok</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alsó orrkagyló</li> <li>• septum nasi</li> <li>• polypok</li> </ul>
<b>Epipharynx</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• orrgarat mandula</li> </ul>
<b>Mesopharynx-Hypopharynx</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lágyszájpad, uvula</li> <li>• tonsilla palatina</li> <li>• nyelv, nyelvgyök</li> <li>• LPW</li> </ul>
<b>Gége</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• epiglottis, aryporcok</li> </ul>



A craniofacialis jellemzők szerepe kettős, egyrészt a csontos struktúrák alapvető határait adják meg, úgymint a maxilla, mandibula, nyelvcsont, koponyaabázis, másrészt pedig a hozzájuk csatlakozó lágyszövetek révén a felső légúti átmérő kialakításában van szerepük. A szkeletális struktúrák eltérései laterális irányú cephalometriás felvételeken vagy 3 dimenziós rekonstrukciót biztosító képalkotó vizsgálatokkal tanulmányozhatók, mely számos kutatás tárgyát képezi. Elsősorban a maxilla és mandibula eltérései kapcsolódnak szorosan az OSA jelenlétéhez [19]. A maxilla esetében a rövidebb hossz [20] és a keskenyebb és elvékonyodó maxillaív [21], kisebb méretű maxilla [22], míg a mandibula esetében a mandibula méretbeli eltérései mellett a mandibula retropositioja is szerepet játszik az OSA kialakulásában [23]. Az inferior helyzetű nyelvcsont esetében a mandibula és nyelvcsont közti távolság növekedése hozzájárul a felső légúti lágyszövetek általi collapsusok kialakulásához. Ebből adódóan a nyelvcsont helyzetének kulcsfontosságú szerepe van a felső légúti potenciál kialakításában [24]. A koponyaalap kisebb mérete, rövidebb hossza és szöge a maxillára és mandibulára kifejtett hatása által OSA megjelenését eredményezheti [25]. A neutrális fejhelyzetben mért nagyobb cranio-cervicalis szög, valamint az elülső arc nagyobb magassága szintén szerepet játszik a felső légúti obstrukciók kialakulásában. [26, 27]. A craniofacialis struktúrák általi predisponáló tényezőket OSA-ban a 2. táblázat mutatja be.

2.táblázat. Az OSA-hoz gyakrabban társuló craniofacialis eltérések.

	Szkeletális struktúra
<b>Maxilla</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rövid maxilla hossz</li> <li>• kisméretű maxilla</li> </ul>
<b>Mandibula</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rövidebb hosszúságú mandibula corpus</li> <li>• retropositio</li> <li>• meredek mandibularis sík</li> <li>• kisméretű mandibula</li> </ul>
<b>Nyelvcsont</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inferior helyzetű</li> </ul>
<b>Koponyaalap</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keskeny elülső koponyaalap</li> </ul>
<b>Fej és arc pozíció</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hosszabb elülső arcmagasság</li> <li>• extendált fej pozíció</li> </ul>

#### 2.4.1.2. Felső légutak collapsibilitása

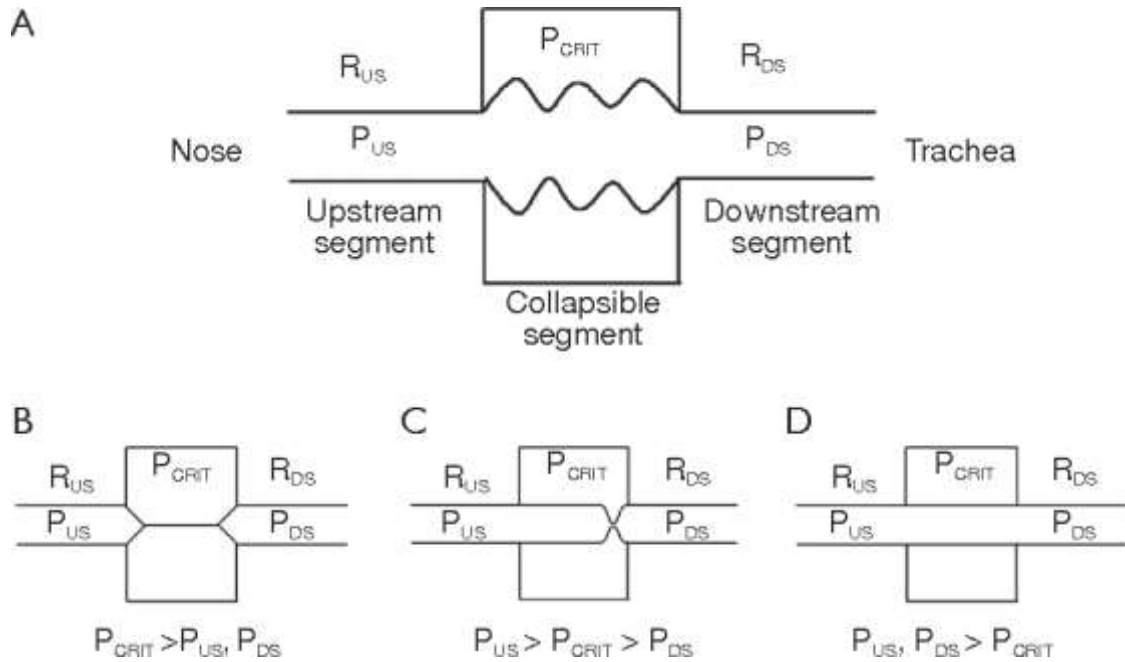
Az alvásfüggő légzésszavarokban a felső légutak collapsibilitása eltérő. Az alvás alatt bekövetkező „funkcionális anatómiai” változások mennyiségi értékelése a passzív kritikus záródási nyomás ( $P_{krit}$ ) meghatározásával történik. Ez lényegében a pharyngealis kritikus záródási nyomást jelenti. A vizsgálattal lehetővé válik a pharyngealis légutak csökkent neuromuscularis vezérléssel történő vizsgálata és az eredmények összehasonlítása éber állapotban mért értékekkel. CPAP segítségével meghatározható a felső légúti obstrukció és szűkület kialakulását megakadályozó nyomás. A vizsgálat során alváslaboratóriumi körülmények között öt alkalommal fokozatosan csökkentik a maszknymást az obstrukció vagy a felső légúti áramláscsökkenés megjelenéséig. Így a nyomás-áramlás összefüggésben összehasonlítható az áramláscsökkenéskor mért maximális belégzési áramlás és a megfelelő maszknymás. Az így meghatározott „ $P_{krit}$ ” érték egy állandó szám, mely hónapok elteltével sem változik. Amennyiben változik az egyén állapota–például súlygyarapodás miatt–az a felső légutak collapsibilitásának, így a  $P_{krit}$  értékének módosulását eredményezi. OSA-ban a  $P_{krit}$  értéke a légköri nyomásértékkel közel megegyező szám, mely alvás alatt 0 körüli vízcmm-es nyomásértéken légúti collapst eredményez. OSA-s betegek  $P_{krit}$  értéke az eltérő felső légúti sérülékenység miatt különböző lehet, így a  $P_{krit}$  érték -5 és 5 vízcmm között változhat. A szubatmoszférikus nyomású  $P_{krit}$  egy meglehetősen stabil légútra utal, ahol a légúti collapsus a negatív nyomásra jelentkezik. Az 5 vízcmm körüli érték ezzel szemben egy rendkívül collapsibilis légutat takar. Fontos megemlíteni azonban, hogy a OSA-s betegek húsz százalékánál hasonló collapsibilitás látható, mint egészséges társaikban, így ennél a csoportnál az enyhe anatómiai sérülékenység mellett a nem anatómiai faktoroknak van döntő jelentősége az OSA patogenezisében. Ezen betegcsoport kezelésénél elsősorban nem a CPAP terápia jelentheti a megoldást, szemben azokkal akik magas  $P_{krit}$  értékekkel rendelkeznek [28].

#### 2.4.1.3. A felső légutak biomechanikája

A felső légúti obstrukció biomechanikai modelljét a 2/A ábra szemlélteti. Az alvás alatt bekövetkező dinamikus elzáródások és az éber állapotban megnyíló felső légutak mechanikája a Starling-elven működik, mely mechanizmust a 2. ábra szemléltet. Az

ábrán bemutatott felső légutak oropharyngealis szegmentje egy lágyszövetek által határolt collapsibilis cső, mely előtt a csontos struktúrák által alkotott orr, míg mögötte a szintén merev falú trachea következik. A nasalis, felső szegmensre és a trachealis, alsó szegmensre ható rezisztencia és nyomások a középső szegmens állapotát befolyásolják. Amennyiben a felső és alsó szegmens intraluminalis nyomása kisebb, mint a collapsibilis szegmens körüli lágyrészek  $P_{krit}$  értéke és a transmuralis nyomás negatív, az a légutak záródásához és a légáramlás megszűnéséhez vezet (2/B ábra). Amennyiben a nasalis szakasz nyomása a collapsibilis szakasz nyomása ( $P_{krit}$ ) fölé emelkedik, ugyanakkor a  $P_{krit}$  magasabb, mint a trachealis szakasz nyomása, úgy a középső szakasz területén belégzéskor áramlás limitáció jelentkezik, mely a légút átmeneti nyitásához és záródásához vezet (2/C ábra). A belégzés kezdetén az áramlás a disztális szakasz nyomásának ( $P_{DS}$ ) csökkenésekor indul meg. Ahogyan a belégzés előre halad, az alsó szakasz nyomása a  $P_{krit}$  értéke alá csökken, így collapsus jelenik meg, mely a légáramlás átmeneti megszűnését eredményezi. Ezzel egyidőben az elzáródás előtti szakasz nyomásviszonyainak kiegyenlítése érdekében a felső szakasz nyomása ( $P_{US}$ ) a  $P_{krit}$  fölé emelkedik, mely a légutak ismételt kinyílását eredményezi. Amíg a légutak nyitott és zárt állapota rapidan váltakozik, a collapsibilis szegmens nyomása a  $P_{krit}$ -tel közel állandónak tűnik.

Abban az esetben, ha a nasalis és trachealis szakasz nyomása is nagyobb, mint a  $P_{krit}$  és a transmuralis nyomás pozitív, a levegő a nyomásgradiensnek megfelelően áramlik az átjárható légutakba (2/D ábra) [29].



2. ábra. Az OSA patogenesis, az ábra részletes magyarázatát lásd a szövegben.

(forrás: Luu V. Pham és mtsai, 2015. [29])

## 2.4.2. Az obstruktív alvási apnoe patogenezisének nem anatómiai tényezői

### 2.4.2.1. A felső légúti dilatátor izmok

A felső légutak körül mintegy 20 izom található, melyek az alapvető funkciókban, így a rágásban, nyelésben, beszédben, légzésben vesznek részt. Az emberi garat egy rugalmas falú cső, mely nem rendelkezik csontos határokkal, így keresztmetszete a lumenen belüli nyomásviszonyoknak megfelelően változik. Alvás közben a felső légutak dilatátor izmainak neuralis vezérlése, illetve a lumenben uralkodó nyomás közti egyensúly felelős a garatfal collapsushajlamáért. A nyelv légzés alatti mozgásaival a felső légúti átmérő változásához járul hozzá. A nyelv protrusiojának a légutak dilatációjában van szerepe, míg retractiojával felső légúti obstrukciók megjelenését eredményezi. A musculus (m.) genioglossus a legnagyobb külső nyelvizom, mely egyben a legfőbb felső légúti dilatátor izom, a nyelv anterio-inferior húzásával növeli az oropharynx térfogatát [30]. A garattágító izmok OSA patogenezisében betöltött szerepe három részegységből tevődik össze, ezek az idegi szabályozás, az izomválaszkészség és az izomeffektivitás.

#### **2.4.2.2. Idegi szabályozás**

A garatizmok idegi szabályozása lokalizációjuk és funkciójuk alapján meglehetősen összetett. A legnagyobb felső légúti dilatátor izom a m. genioglossus, mely nyugodt légzés alatt több, mint hat aktivitási mintával rendelkezik [31]. Ez a legyező alakú izom neuralis szabályozását az agytörzs neuronjaiból kapja, melyek bemenete egyrészt a felső légutak területén található nyomásszenzitív mechanoreceptorok, másrészt a CO<sub>2</sub>-emelkedést és hypoxiát érzékelő kemoreceptorok. A különféle vezérlések belégzés alatt a m. genioglossus fokozott aktiválódását eredményezik, mely a felső légutak nyitvatartásával jár. A hypoglossalis motoros neuronok vezérlése kiterjed a nyelv intrinsic izmainak szabályozására, melyek hozzájárulnak a felső légutak átjárhatóságához [32]. Más dilatátor izmok, úgy, mint a m. tensor veli palatini komplex idegi szabályozási mintákat kapnak, az izom vezérlése nyugodt légzés alatt egy állandó aktivitási szintet eredményez, míg légzési eseményekre aktivitása fokozódik. Összeségében a m. genioglossus és m. tensor veli palatini egyaránt rövid latenciájú reflexaktivitással rendelkezik, mely képes a felső légúti collapsus ellen hatni [33]. A m. genioglossus és m. tensor veli palatini neuralis vezérlése az alvás-ébrenlét ciklus befolyásolja, melynek lényeges szerepe elsősorban az alvásfüggő neuralis kontrollban és pharyngalis reflexekben van. Az alvás kezdetével a pharyngealis izmok kontraktilitásának gyors csökkenését tapasztalhatjuk, majd a légzési események megjelenésével a m. genioglossus aktivitása növekszik a stabil ún. non-rapid eye movement (non-REM) alvásig [34]. A felső légúti rezisztencia CPAP-pal történő csökkentése esetén az izomaktivitás fokozatos csökkenését tapasztalhatjuk lassú hullámú alvásból REM és N2 alvásba haladva. Ezzel ellentétben a m. tensor veli palatini aktivitása jelentősen csökken az alvás kezdetekor és nem változik az alvás alatti légzési események során [35]. Összeségében megállapíthatjuk, hogy az OSA-ban bekövetkező légzési események következtében kialakuló pharyngealis nyomásváltozás és vérgáz eltérések alvás alatt hatással vannak a neuralis kontrollra és a felső légúti reflexekre [35].

#### **2.4.2.3. Izmok érzékenysége**

Az izmoknak az alvás alatt, az alvás különböző stádiumaiban az idegi szabályozás és kontroll ellenére a légutakra ható ingerekre (CO<sub>2</sub> és garatnyomás változás) bekövetkező

aktivitás növekedését izomérzékenységnek nevezzük. A garatizmok érzékenysége a felső légutak összeesésekor vagy záródásakor a mély légúti nyomás és az izmok electromyographiás (EMG) aktivitása közötti kapcsolat alapján vizsgálható. EMG alapján vizsgálva OSA-ban szenvedő betegek több, mint egyharmada nem mutat fokozott m. genioglossus aktivitást alvás alatt kísérletesen kiváltott légúti eseménykor [36]. Ezért a garatizmok nem képesek megfelelő védelmet létrehozni a collapsus ellen, mely a gyenge izomérzékenységgel magyarázható. A probléma hátterében a légúti szűkület érzékelésének képtelensége, motoros szabályozási zavar vagy a kettő együttes megjelenése állhat [37]. Megállapítható, hogy azoknál a betegeknél, akiknél az izmok gyenge érzékenysége a felső légúti romló anatómiai tényezőkkel társul, OSA alakulhat ki. A csökkent érzékenység azonban önmagában nem vezet OSA kialakulásához [36]. Ezzel szemben ennek ellenkezője is igaz, vagyis az anatómiai tényezők leküzdhetők megfelelő izomérzékenység esetén. Míg ezek a betegek a non-REM alvás alatt védettek OSA-tól, addig a REM alvás közben megfigyelhető csökkent izomaktivitás légzési események megjelenését eredményezi. A REM alvás alatt csökkenő m. genioglossus reflexkontroll a garattágító izmok légúti szűkültre adott csökkent válaszkészségéhez vezet [38].

#### **2.4.2.4. Izomeffektivitás**

Az izomhatékonyasága a felső légúti izmok által a légutak beszűkülésére adott válasz, mely a légáramlás növelése formájában nyilvánul meg. Azon OSA-betegeknél, akiknél az izomérzékenység gyenge, csökkent izomhatékonyaságot tapasztalhatunk. Vannak azonban olyan OSA-betegek is, akiknél a felső légutak beszűkülése jó pharyngealis izomaktivitást generál, mely számos esetben meghaladja az ébrenlét alatti aktivációs szintet, amit nem követ tényleges garattágulás és légáramlás növekedés a gyenge izomhatékonyaság következtében. Néhány esetben negatív erőfeszítés-dependencia jön létre, ilyenkor a légáramlás csökkenése tapasztalható a légúti kaliber csökkenésekor a légvételek között, válaszul a növekvő negatív intrathoracalis nyomásra [39]. A felső légúti izmok dilatációs mozgása a légutakba helyezett szkópok vagy mágneses rezonancia (MR) segítségével jól vizualizálható, vagy indirekten a légáramlás és percventilláció változásának vizsgálatával is mérhető [40]. Alvás alatt a felső légúti

izmok idegi szabályozásának rossz koordinációja, a zsírszövet- vagy az izomrost-hypertrophia miatt mechanikailag ineffektív izomrost-orientációt vagy az izomrost típusának változása izomfáradtságot eredményez [37]. Általánosságban megállapítható, hogy az OSA-betegek gyengébb izomhatékonysággal rendelkeznek, mint az egészséges kontroll populáció [41]. Az obstrukció kialakulásáért felelős mechanizmusok, úgy, mint a károsodott izom működés megismerése és azonosítása döntő fontosságú az OSA fenotípusának meghatározása és a célzott terápia kiválasztása szempontjából.

#### **2.4.2.5. Légzésszabályozás (loop gain)**

Alvás közben a légzés fő hajtóereje a CO<sub>2</sub>-koncentráció, mely szintjének alvás közben történő ingadozásai szűkülettel vagy kérgi aktivitással járnak. A változó CO<sub>2</sub>-szintre bekövetkező egyéni változások az OSA és centrális apnoe patogeneze szempontjából fontosak. Az instabil vagy túlérzékeny légzőrendszer („high loop gain”) hozzájárul a légzés oszcillációihoz, mely a centrális és obstrukív alvási apnoeban megjelenik [42]. A légzőrendszer érzékenységét a szövetek, vér és tüdő CO<sub>2</sub>-tartalma, a kemoreceptorok által észlelt CO<sub>2</sub>-szint változása és a kemoszenzitivitás befolyásolja. Számos technikát fejlesztettek a légzésszabályozás becslésére alvás közben, melyet a légzési zavar arányára adott légzési válaszként határoznak meg. Nagy „loop gain ratio” instabil légzést jelez oszcillációra hajlamos egyéneknél, így ezeknél a betegeknél a CO<sub>2</sub>-szint kis változására is túlkompenzálásként nagy ventilációs változás figyelhető meg. Ugyanakkor az alacsony „loop gain” egy meglehetősen stabil légzésszabályozást jelöl. Ezen betegek a légzészavar esetén megfelelő légzési válasszal rendelkeznek és a homeosztázisba történő visszatérés jellemző. Azonban túl alacsony „loop gain” súlyos vérgázzavarokhoz és tartós hypoventillációhoz vezethet arra érzékeny embereknél. A magas „loop gain” számos mechanizmus által felelős az OSA kialakulásáért. Egyrészt a negatív erőfeszítés-dependencia által növekszik a légzési vezérlés, mely felső légúti collapsus kialakulását eredményezi, vagyis a magas „loop gain” gyors és nagy negatív belégzési nyomást eredményezhet a CO<sub>2</sub>-szint kismértékű növekedésére válaszul, mely a garatra ható szívóerő révén annak záródásához vezet [43]. Másodrészt pedig a légzőizmok efferenciát kapnak a generátor neuronoktól, így a légzési vezérlés oszcillációi az alvásból történő ébredést követően alacsony légzési vezérlés megjelenését eredményezik.

A légzőizmok csökkent vezérlése mellett a pharyngealis izmok aktivitása is csökkenhet. Ha a felső légutak izmainak drive-ja kritikusan alacsony szintre csökken, felső légúti collapsus vagy elzáródás alakul ki [43]. Kimutatták, hogy súlyos OSA-ban szenvedő betegek „loop gain-je” nagyobb, szemben a kevésbé súlyos OSA-betegekkel. Összeségében az OSA-betegek egyharmadánál magas „loop gain” található [36]. A károsodott felső légúti anatómiához hasonlóan a magas „loop gain” az OSA patogenezisének fontos tényezője a felső légúti anatómia enyhe–közepes súlyos károsodása esetén [36].

#### **2.4.2.6. Alacsony ébredési küszöb**

Az 1970-es években úgy tartották, hogy az OSA-ban kialakuló légzési esemény végén a légzés helyreállításának az ébredés elengedhetetlen feltétele [44]. Mostanra ez az álláspont megváltozott, azonban tény, hogy a legtöbb légzési esemény rövid kérgi izgalmat eredményez [45]. Younes és mtsai megállapították, hogy a kérgi izgalom nem szükséges a légzési esemény helyreállításához, illetve a kérgi izgalom feltehetőleg állandósítja az OSA-ban előforduló légzési mintázatot [45]. Habár egyének között a légzési inger típusa nagy variabilitást mutat, megfigyelhető, hogy ébredés során konstans negatív intrathoracalis nyomás mellett jellemző. Ez a tény vezetett ahhoz az elképzeléshez, hogy a légzési események közben alvásból történő ébredések kulcsstriggere a légzési drive. A növekvő légzési drive és fokozódó pharyngealis nyomás egyaránt hatással van a felső légúti dilatátor izmokra, melyek abban az esetben is aktiválódnak, amennyiben ébredés nem történik. Ugyanakkor Younes és mtsai megfigyelték, hogy felnőttekben OSA-ban a légzési események 20%-a terminálódik ébredés nélkül, míg ez az arány gyerekekben 50%, csecsemőkben pedig 90% feletti. Felnőtt OSA-betegeknél a légzési esemény 75%-ban végződik ébredés nélkül, vagy az ébredés a légutak újranyitása után jelentkezik. Ezek a megfigyelések azt mutatják, hogy az ébredés másodlagos szerepet játszott a légutak megnyitásában. A pharyngealis izmok alvás alatt történő rossz idegi szabályozása bizonyos esetekben megakadályozhatja a légzési eseményre történő választ, vagyis a légutak tágulását. Ezen betegeknél a kérgi aktivitás, egyrészt az éber állapotban megjelenő légzési drive, másrészt a felső légutak megnyitása által kulcsfontosságú lehet. A negatív intrathoracalis nyomásban bekövetkező legkisebb

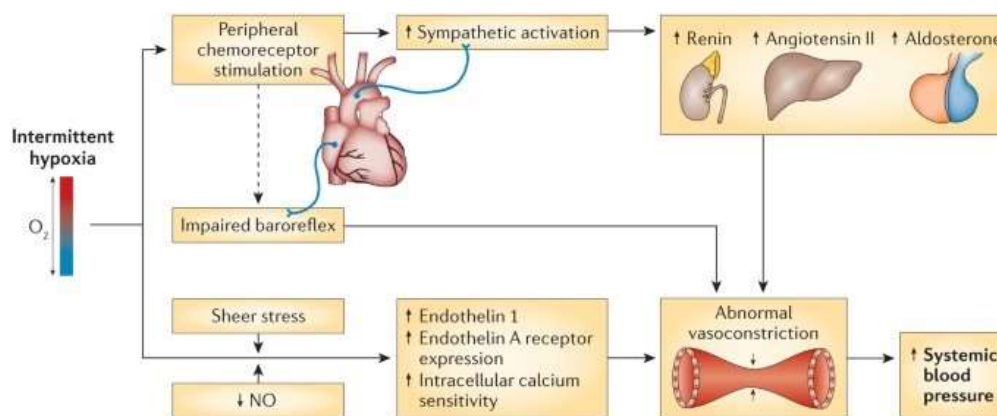


változások hatására az OSA-betegeknél 30–50%-ban ébredés tapasztalható [46]. Összeségében megállapíthatjuk, hogy az alacsony légzési arousal küszöb szorosan összefügg az OSA patogenezisével. Kezdetben Remmers és mtsai, majd más kutatók súlyos OSA-betegekben légzési esemény nélküli stabil légzést igazoltak alvás alatt. Ez a mélyebb lassú hullámú alvás fokozott m. genioglossus aktivitással és magasabb légzési arousal küszöbvel társul. Így a gyakori mikroébredések megakadályozhatják a mélyebb alvás kialakulását. OSA-ban a légzési események meghatározott szintje szükséges a pharyngealis dilatátor izmok aktivitásához. Az idő előtti ébredés limitálja a pharyngealis izmok aktiválásához szükséges légzési események kiépülését, melynek célja a légáramlás hatékony kompenzációja [47]. Végül, az alvásból ébredés a percventilláció hirtelen növekedéséhez vezet. Egy 1980-as években végzett vizsgálat rávilágított arra, hogy amennyiben az ébredésre adott légzési válasz kifejezett, az a légzési szabályozás tartós instabilitását eredményezi, valamint a pharyngealis izmok aktivitásának csökkenéséhez vezet. Hagyományosan a kérgi izgalmat „minden vagy semmi” elvként deklarálják. A legújabb tanulmányok azt igazolták, hogy egészséges egyének akusztikus ingerekkel történő ébresztése nem okozta a pharyngealis izomaktivitásának csökkenést [28].

## **2.5. Az obstruktív alvási apnoe kórélettani hatásai**

Az apnoék következtében jelentkező intermittáló hypoxia a perifériás kemoreceptorok aktivációja révén szimpatikus aktivációt eredményez, mely renin-, angiotenzin-és aldosteronprodukción keresztül vazokonstriktiót okoz (3. ábra). A nitrogén-monoxid (NO) az erek falából felszabaduló vazodilatátor, mely számos védő hatású gyulladáscsökkentő, antioxidáns és/vagy anti-thrombotikus funkcióval rendelkezik, mely védi az endotél sejteket a sérüléstől és diszfunkciótól [48]. A NO csökkent biohasznosulása a vazokonstriktor endothelin fokozott képződését eredményezi. A vizsgálatok OSA-ban a keringő endothelin emelkedett szintjét igazolták, mely CPAP terápiára csökkenést mutatott [49]. Hoyos és mtsai megállapították, hogy OSA-ban az endotél diszfunkció legalább macrovascularis szinten megnyilvánul, mely CPAP kezelésre szintén javul. A fentiek alapján megállapítható, hogy az OSA és az egyidejűleg fennálló metabolikus szindróma szinergista módon rontja az endotélfunkciót, így a két betegség együttes fennállása esetén szignifikánsan nagyobb a cardiovascularis rizikó kockázata [50]. A károsodott baroreflexek az értágító NO-szint csökkenéséhez vezetnek, az endothelin szint

növelése és endothelin receptor expressziójának fokozódása által vazokonstriktió útján szisztémás vérnyomás-emelkedés kialakulását eredményezi. Ugyanakkor azt is megállapíthatjuk, hogy az intermittáló hypoxiához társuló intermittáló hypercapnia nemcsak az endothelin-1 növekvő szenzitivitására van hatással, hanem az erek fokozott kalciumérzékenységére is. Az intermittáló hypoxia hozzájárul a reaktív oxigén szabadgyökök (ROS) és oxidatív stressz képződéséhez a mitokondriális diszfunkció indukálása, a nikotinamid-adenin-dinukleotid (NADPH) oxidáz (NOX) és a xantin-oxidáz aktiválása és a nitrogén-monoxid szintáz (NOS) szétkapcsolásának indukciója által. A NO a renin-angiotenzin rendszerrel kölcsönhatásban segít az oxidatív stressz kialakulásában, mivel gátolja a NO biohasznosulását, valamint hozzájárul az endotél diszfunkció, gyulladás, hypercoagulatio és az atherosclerosis kialakulásához. A ROS-függő szimpatikus aktivációnak, az angiotenzin II és endothelin-1 szintnek a vérnyomás szabályozásában, magas vérnyomás kialakulásában van szerepe. Ezzel párhuzamosan a ROS számos redox érzékeny transzkripciós faktor upregulációjáért felelős, ilyenek többek között a nukleáris faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), a hypoxia indukálta faktor-1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ), vagy a nukleáris faktor (erytroid eredetű 2) like 2 (NF2L2). Az NF- $\kappa$ B-nak a gyulladásos folyamatokban van szerepe, mely endotél diszfunkció kialakulását és atherosclerosis megjelenését eredményezi. Ezzel ellentétben a ROS által szabályozott HIF1 $\alpha$ -nak és a NF2L2-nek a védőmechanizmusok szabályozása révén a ROS káros hatásának ellensúlyozásában van szerepük [51].



3. ábra. Az intermittáló hypoxia szerepe az OSA patogenezisében, az ábra részletes magyarázatát lásd a szövegben.

(forrás: Lévy és mtsai, 2015. [52])

## 2.6. Az OSA tünetei

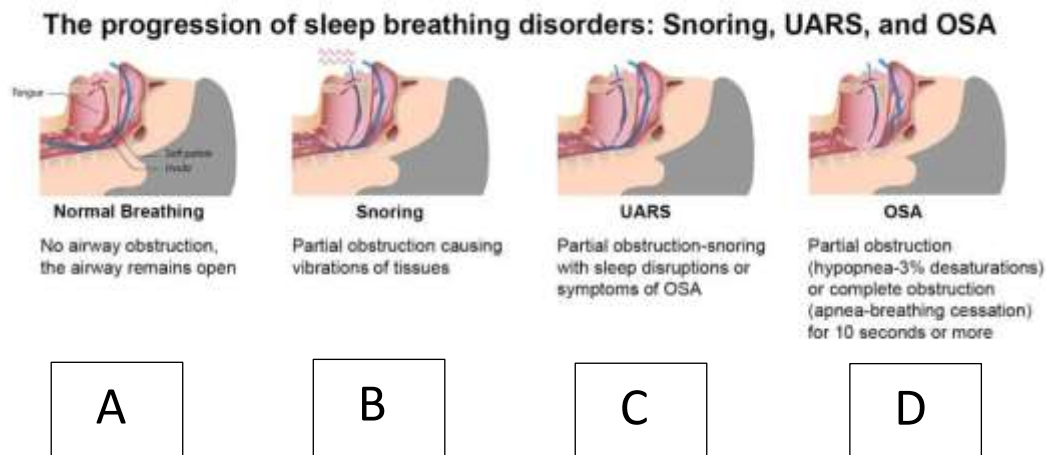
Az OSA tünetei között megkülönböztethetünk éjszakai és nappali tüneteket. Az éjszakai tünetek a hangos, magas frekvenciájú horkolás, a horkolás-apnoe-horkantás triász a felső légúti szűkület és elzáródás következményeképpen alakul ki. Egy átfogó klinikai vizsgálat megállapította, hogy az éjszakai fulladás és zihálásos tünetek szenzitivitása 52%, míg specificitása 84% OSA-ban. A betegek gyakran számolnak be nycturiáról, nyugtalan alvásról és gyakori éjszakai ébredésről [53].

Az OSA leggyakoribb nappali tünete a kifejezett nappali álmoság (Excessive Daytime Sleepiness–EDS) és a napközbeni elalvási tendencia. Az EDS egyéenként nagy variabilitást mutat és súlyosságának pontos definíciója nehezen meghatározható. Megfigyelték, hogy az EDS nem korrelál az OSA súlyosságával [54]. Az álmoság értékelésére leginkább a széleskörben használt Epworth aluszékonysági kérdőív (Epworth Sleepiness Scale–ESS) alkalmas, mely 8 különböző szituációban kérdezi a beteget az alvaskésztetés mértékéről. A betegek további nappali tünetei lehetnek a fáradtság, a reggeli fejfájás, koncentrációs nehézségek, viselkedési problémák vagy a figyelemzavar [55].

## 2.7. A felső légúti rezisztencia szindróma

Az OSA-t a felső légúti rezisztencia szindrómától (Upper Airway Resistance Syndrome - UARS) szükséges elkülöníteni. Az UARS-t 1982-ben Guilleminault és mtsai ismerték fel gyermekeknél [56], de a kifejezést felnőtteknél csupán 1993-tól kezdtek el használni. Klinikai tünetei némiképp átfedést mutatnak az OSA-val, azonban számos különbség is megfigyelhető. UARS-ban gyakoribb a krónikus inszomnia, mint OSA-ban, ezért sok UARS-ban szenvedő beteg számol be gyakori éjszakai ébredésről, illetve visszaalvási nehézségről. UARS-ban a betegek döntően fáradtságot, mintsem álmoságot panasznak, illetve jellemző a nehezített reggeli felkelés [57]. Gold és mtsai megfigyelték, hogy UARS-ban gyakoribb a funkcionális szomatikus szindrómák megjelenése (például irritábilis bél szindróma, fejfájás) és sok esetben a tüneteket krónikus fájdalom szindrómaként vagy pszichiátriai betegségként azonosítják [58]. A betegeknél tipikus anatómiai jegyként a magas és szűk kemény szájpad, a mandibula retropositioja, a keskeny és megnyúlt áll, az arc alsó elülső felének megnyúlása és a

meredek ívű mandibula jellemző. Polysomnographia (PSG) során 5 alatti AHI, 92% feletti oxigénszaturáció és légzési erőfeszítést kísérő ébredések (Respiratory Effort Related Arousal - RERA) túlsúlya jellemző hypopnoe-s légzései események mellett [59]. Az OSA és UARS patofiziológiája közötti különbség, hogy míg OSA-ban a felső légutakból származó szenzoros input megszűnése az izomtónus csökkenéséhez vezet, mely belégzésben légúti szűkület, collapsus megjelenését eredményezi; addig UARS-ban a neurogén lézió hiánya a felső légutakban, valamint a szenzoros input jelenléte a szűkebb légúti anatómia ellenére is gyorsabb ébredést eredményez. A légúti átmérő változása a vérgáz értékek változásán keresztül a légutak újrainítását eredményezi. Az oxigénszaturáció csökkenésének és az ehhez társuló ébredésnek közvetlen hatása van az autonóm idegrendszerre. UARS-ban az alvás alatt bekövetkező szimpatikustónus-gátlás a növekvő légúti rezisztencia következtében növekvő légzési erőfeszítéssel társul. UARS-ban az oxigénszaturáció-csökkenés hiánya tehát megszünteti az alvás alatti szimpatikusaktivitás-fokozódás egyik fontos ingerét, ellentétben az OSA-val, ahol a hypoxia következtében szimpatikustónus-fokozódást tapasztalhatunk [59]. A légzészavarok bemutatása a 4. ábrán történik.



4. ábra. A kép a felső légutak helyzetét mutatja alvás alatt. **A:** Normál légút. **B:** A felső légutak részleges beszűkülésével járó állapota, mely azok vibrációját, horkolós hang megjelenését okozza. **C:** A felső légutak részleges beszűkülése, mely a horkolás mellett alvászavart okoz. **D:** A felső légutak részleges/teljes beszűkülése, mely OSA-t eredményez. (forrás: <https://mysleepdevice.com/can-playing-musical-instruments-treat-obstructive-sleep-apnea-uars-and-snoring/>)

## **2.8. Az obstruktív alvási apnoe predisponáló tényezők**

### **2.8.1. Obezitás**

Az obezitás az OSA legfőbb rizikófaktora, melynek prevalenciája az elmúlt 3 évtizedben országonként eltérő módon növekvő tendenciát mutat, a jelenséget „globális pandémia” néven is említik [60]. A probléma elsősorban a fejlett országokat érinti, háttérben a fokozott kalóriabevitel, a mozgásszegény életmód, a megváltozott étrend és a bél „jó” mikrobiomjának változása áll [61]. Egy 1980 és 2013 között történt átfogó vizsgálat megállapította, hogy a túlsúly és az obezitás prevalenciája felnőtteknél 27,5%-kal, míg gyerekeknél 47,1%-kal nőtt [62]. Az obezitás prevalenciájának ilyen mértékű dinamikus növekedése az OSA nagyobb számban történő megjelenését eredményezi, mely a növekvő body mass indexszel (BMI) és nyakkörfogattal az OSA megjelenésének kockázatát növeli [63]. Egy 1000 fő bevonásával végzett kutatásban alvásvizsgálattal OSA ( $AHI \geq 15$ ) igazolódott a normál BMI-vel rendelkező férfiak 11%-ában, valamint a nők 3%-ában. A 25 és 30 közötti BMI csoport esetében a férfiak 21%-ában és nők 9%-ában, a 30 feletti BMI csoport esetében a férfiak 63%-ában, míg a nők 22%-ában volt 15 feletti AHI megfigyelhető [64]. Az elhízás a felső légutak környezetében felszaporodó zsírszövet mennyiségének növekedése által felső légúti collapsus kialakulását eredményezi. A visceralis zsírszövet mennyiségének növekedése az intraabdominalis nyomás növelése révén a tüdőtérfogat csökkenéséhez vezet, továbbá a zsírszövet az általa termelt leptin révén megváltoztatja a felső légutak neuromechanikai kontrollját [52].

### **2.8.2. Nem**

Jól ismert tény, hogy az OSA prevalenciája magasabb férfiakban, mint premenopauzában lévő nőkben. A legtöbb populációban ez a szám férfiakban 2–3-szorosa a nőkhöz képest [65]. A nemek közötti differencia többek között a hormonális különbségekkel, az eltérő zsíreloszlással, a felső légúti collapsusra nőkben bekövetkező nagyobb válaszkésztséggel, valamint a férfiakban és a menopauzában lévő nők hosszabb, így collapsibilisebb garatszerkezetével magyarázható [66]. A menopauza hatással van az OSA prevalenciájára, ezért postmenopauzában lévő nőknél a férfiakhoz hasonló az OSA megjelenésének valószínűsége [67].

### 2.8.3. Életkor

Az OSA minden életkorban előfordulhat, de az átlagéletkor a diagnózis felállításakor 40 és 50 év között van, majd prevalenciája az életkor előrehaladtával növekedést mutat, míg platóját 65 évnél éri el [63]. Idősebb életkorban növekszik a felső légutak collapsibilitása, mely háttérben három tényező együttes hatása áll:

- 1) a felső légutak körüli zsírszövet mennyiségének növekedése
- 2) a negatív intraluminális nyomásra csökkenő genioglossus dilatátor reflex aktivitás
- 3) a gége lefelé helyeződése által fokozott garat collapsibilitás [68].

### 2.8.4. Etnikai különbségek

Egyes tanulmányok alapján az OSA gyakoriságát etnikai különbségek is befolyásolják. Az afro-amerikaiaknál magasabb az OSA kockázata, mint ázsiaiaknál, indiaiaknál vagy európaiaknál. Az afro-amerikaiaknál az OSA fiatalabb életkorban jelenik meg, mint a fehérekben, melynek magyarázata a felső légutak eltérő csontos és lágyszöveti szerkezetében keresendő [69]. Az ázsiai és afrikai országok közül Nigériában és Pakisztánban a legmagasabb az OSA prevalenciája [70].

### 2.8.5. Genetikai háttér

Az 1990-es években megjelent közlemények az OSA és horkolás kapcsán megfigyelhető familiáris halmozódásáról írtak, melynek kockázata mindkét szülő érintettsége esetén fokozódik [71]. Úgy gondolják, hogy az OSA kockázata több, mint 40%-ban több gén által predisponált [72]. Az OSA prevalenciája az OSA-betegek elsőfokú rokonai között 22–84 % között van, ami 2–46-szoros esélyhányadost jelent [73]. Számos genetikai vizsgálat született már OSA-ban, de csupán a tumornekrózis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) polimorfizmus esetében volt megfigyelhető szignifikáns összefüggés az allél frekvenciás modellben [74].

### **2.8.6. Dohányzás szerepe**

Számos keresztmetszeti vizsgálat szignifikáns összefüggést véleményezett a dohányzás és a horkolás, valamint az alvási apnoe között, melynek lehetséges mechanizmusai a felső légúti nyálkahártya gyulladása és az éjszakai nikotinmegvonás következtében kialakuló alvási instabilitás [75]. Megfigyelték, hogy a passzív dohányzásnak kitett, soha nem dohányzók körében növekszik az OSA előfordulási valószínűsége. Wetter és mtsai dózisfüggő kapcsolatot talált a dohányzás és OSA súlyossága között, míg az erős dohányosoknál igazolódott a legnagyobb rizikó, a korábban dohányzóknál viszont nem talált összefüggést alvásfüggő légzéscsökkentéssel és horkolással [76].

### **2.8.7. Alkoholfogyasztás hatásai**

Az alkoholfogyasztás csökkenti a felső légutak motoros aktivitását, mely az oropharyngealis izmok hypotóniáját eredményezi. Laboratóriumi körülmények között végzett vizsgálatok igazolták, hogy az alkohol az apnoe számára és tartamára is hatással van [77]. Epidemiológiai vizsgálatok eltérő összefüggést találtak az OSA és krónikus alkoholfogyasztás között. Svensson és mtsai a 20 kg/m<sup>2</sup> alatti BMI-vel rendelkező nőbetegek esetében találtak összefüggést az alkoholfüggőség és a horkolás között [78].

## **2.9. Az obstruktív alvási apnoe prevalenciája**

Becslések szerint a világ 30–69 éves korosztályából megközelítőleg 1 milliárd ember szenved OSA-ban, vagyis ennyi betegnél van óránként 5 vagy több eseményből álló apnoe-hypopnoe. A közép-súlyos OSA-betegek száma 425 millióra tehető. Az eredmények a PubMed és Embase adatbázis OSA prevalenciáját feldolgozó közleményeiből születtek. A tanulmányok egy része az AASM egységes, 2012-es pontozási ajánlatát használta, míg mások nem, így ebben az esetben egy átalakító algoritmust használtak az OSA azonosítására, így vált lehetővé az ekvivalens AHI meghatározása eltérő kritériumokat alkalmazó publikációk esetén. Azon országoknál, ahol nem volt rendelkezésre álló adat az OSA prevalenciájáról, egy olyan országgal történt egyeztetés, ahol az adatok ismertek voltak és földrajzi elhelyezkedés, a rassz,

valamint a népesség testtömeg indexe hasonló volt [79]. Az OSA átfogó, valós prevalenciája azonban bizonyára magasabb, tekintettel, hogy a becslés csupán a 30–69 éves korosztályt vizsgálta, illetve a 2012-es pontozási rendszerre támaszkodott. Úgy tartják, hogy 30 éves életkor alatt az OSA prevalenciája kisebb, míg 70 éves életkor felett magasabb lesz, mivel az OSA prevalenciája és az életkor között lineáris kapcsolat figyelhető meg [64]. Meglepő adat, hogy 2007-ben a WHO az OSA előfordulását 100 millióra becsülte. A két vizsgálati eredmény közti diszkrepancia hátterében összetett okok állnak, ilyenek a módszertani megközelítés különbségei, a népesség egészségügyi tényezőinek változása, a világméretű elhízás és az előregedő társadalom demográfiai jellemzői, melyek hozzájárulnak az OSA növekvő prevalenciájához. A becslések alapján az OSA országonkénti megjelenése eltérő volt, a betegek legmagasabb száma Kínában volt megfigyelhető, ezt követte az USA, Brazília és India [79].

## **2.10. Az obstruktív alvási apnoe és a társbetegségek kapcsolata**

### **2.10.1. Az obstruktív alvási apnoe és a cardiovascularis betegségek**

Az OSA a szív- és érrendszeri betegségek független rizikófaktora. Az összefüggés hátterében egyrészt az OSA következtében kialakuló metabolikus változások közvetlen cardiovascularis hatása, másrészt pedig az alvásfragmentáció és a növekvő légzési effort befolyásoló hatása áll. Lineáris összefüggés figyelhető meg az AHI és érrendszeri elváltozások, koszorúér-betegségek, szívritmuszavarok és a szívelégtelenség között [80]. Az OSA következtében kialakuló endotél diszfunkció és vascularis remodelling atherosclerosis megjelenését eredményezi, mely jól korrelál az AHI-val [81]. A kórélettani folyamat hátterében az intermitáló hypoxia kífokú krónikus gyulladást indukáló hatása állhat, mely vascularis remodellinghez vezet [82]. A gyulladáshoz vezető folyamat a vérben gyulladáshoz vezető markerek (például C-reaktív protein, citokinek) és adhéziós molekulák nagyobb arányú megjelenését eredményezi, melyek szintje jól korrelál az éjszakai hypoxia súlyosságával [83]. Számos tanulmány vizsgálta az összefüggést az intermitáló hypoxia indukálta kemoszenzibilis változások, szimpatikus aktivitás és hipertónia között, és ezek alapján megállapítható, hogy az endothelin rendszernek kulcsszerepe van a hypoxia indukálta hipertónia kialakulásában [84]. Az



éjszakai hypoxaemia jól korrelál a szívritmuszavarok eredményeként kialakuló hirtelen szívhalál kialakulásával OSA-ban. A pro-arrhythmogén mechanizmusok hátterében a szimpatikus idegrendszeri aktiváció mellett a kamrai repolarizáció megváltozása áll [85]. Patkányokon és egereken végzett vizsgálatok igazolták, hogy a krónikus intermittáló hypoxia felelős a szívizom reperfüzióval/ischaemiával szembeni fokozott érzékenységeért [86]. Akut myocardialis infarktus utáni hatékony reperfüzió ellenére az OSA-ban szenvedő betegeknél elhúzódóbb myocardialis ischaemia, nagyobb kamrai állapotromlás, súlyosabb fokú koszorúér-betegség figyelhető meg, melyek a szívelégtelenség hajlamosító tényezői és egyben a mortalitás növekedéséhez, vagy ismételt infarktus kialakulásához vezethetnek [87]. Az intermittáló hypoxia szimpatikus tónusfokozó hatása figyelhető meg a szimpatikus peronealis izom idegiaktivitás-növekedésén és a baroreceptorreflex-aktivitás csökkenésén. Preklinikai vizsgálatokban a carotis test denervációja, a mellékvesevelő eltávolítása és adrenerg agonisták adása rávilágított a krónikus hypoxia szimpatikus idegrendszeri hatásaira [88]. Az éjszakai hypoxia a hypoxia/reoxigenációs ismétlődő periódusok következményeképpen oxidatív stresszt eredményez, ami egy fő transzkripciós faktor, a hypoxia-indukálta faktor-1 (HIF-1) indukciójához vezet. A hypoxiától függően (ismétlődés, időtartam, mélység) a HIF-1 előnyös (pre-poszt kondicionálás) vagy káros (infarktus kiterjedése, remodelling) lehet [89].

### **2.10.2. Az obstruktív alvási apnoe és a cerebrovascularis betegségek**

Az OSA a stroke független rizikófaktora, így nem meglepő, hogy a vérzéses vagy ischaemiás stroke etiológiai hátterében korábban nem diagnosztizált OSA igazolódhat [90]. Tekintettel arra, hogy a stroke-on átesett betegek harmadánál ismétlődő stroke tapasztalható, ennek elkerülése érdekében különösen fontos az OSA-s stroke betegeknél a kezelés mihamarabbi megkezdése [91]. Habár az OSA-s stroke betegek prognózisa rosszabb a nem OSA-s stroke betegekhez képest, a CPAP terápia lényegesen jobb hatással van a kognitív és a stroke után kialakult egyéb fogyatékoságokra [92]. Az OSA súlyossága növeli a stroke előfordulási gyakoriságát [93]. Egy Japánban végzett tanulmány megállapította, hogy a 15 feletti AHI esetén MRI vizsgálattal nagyobb a „silent” cerebrovascularis események prevalenciája a 15 alatti AHI értékű betegekhez képest [94]. Az OSA súlyossága és a stroke kezdeti tünetei, valamint a betegség

kimenetele OSA-betegeknél kétirányú [95]. A stroke patofiziológiai hátterében OSA-ban egyrészt az apnoes és hypoxaemiás epizódok következtében fellépő endotélkárosodásnak és az ismétlődő oxidatív stressznek van szerepe, másrészt pedig a szimpatikus aktiváció hatására a vérbe kerülő katekolaminok vérnyomásemelő, valamint vérelemezke-aggregációra kifejtett hatása játszik szerepet [96]. A hypoxiás epizódok hatása megfigyelhető a szimpatikus tónusfokozódás által, továbbá közvetetten a paraszimpatikus rendszer gátlása révén is, mely a gyulladáshoz fokozott felszabadulásához és endotél sérüléshez vezet. Az OSA-betegekben a kompenzációs mechanizmus nélküli hypoxia reaktív oxigén szabadgyökök megjelenésével jár, mely agyi ischaemia révén tranziens ischaemiás attack (TIA) vagy stroke kialakulását eredményezi [97].

### **2.10.3. Az obstruktív alvási apnoe és a metabolikus szindróma**

Az elhízás globális növekedése a metabolikus szindróma prevalenciájának növekedését eredményezi [98]. A metabolikus szindróma magában foglalja a inzulinrezisztencia szindrómát, dyslipidaemiát (alacsony szintű high density lipoprotein–HDL-koleszterin és emelkedett triglicerid–TG szint), hyperglycaemiát és magas vérnyomást [99]. Epidemiológiai vizsgálatok alapján a metabolikus szindróma megjelenése az OSA-betegekben 6–9-szer gyakoribb az átlagpopulációhoz képest [100]. Egy 529, újonnan PSG-vel diagnosztizált OSA-betegek bevonásával végzett vizsgálatban a betegek mintegy felénél igazolódott metabolikus szindróma, a National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel diagnosztikai kritériumai alapján [101]. Az OSA által okozott kórélettani hatások a hormonrendszerre is hatással vannak, ami a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely aktiválásához, továbbá az adipokinekben bekövetkező változásokhoz vezetnek és zsírlerakódás, valamint obezitás megjelenését eredményezi [102]. Állatmodelleken végzett vizsgálatok az intermittáló hypoxia inzulinrezisztenciát negatívan befolyásoló hatását igazolták [103], míg más vizsgálatok a diabetes centrális légzésszabályozásra kifejtett hatásáról nyilatkoztak [104]. Az OSA a II. típusú diabetes mellitus (DM) komorbid állapota, tekintettel arra, hogy az OSA prevalenciája magasabb DM betegekben a nem DM betegekhez képest. Egy USA-ban végzett átfogó, multicentrikus kutatás, a Sleep Heart Health Studies alapján DM-ban az enyhe OSA prevalenciája 33,9%, a közepesen–súlyos és súlyos OSA-é 23,8%, míg DM hiányában az

enyhe OSA 27%, a közepesen súlyos–súlyos OSA 15,6% értéknek adódott. [105]. Az OSA és az inzulinrezisztencia közti kapcsolat jól dokumentált, mely háttérben oxidatív stressz, gyulladáshoz vezető mediátorok felszabadulása és a hypothalamus–hypophysis–mellékvese tengely diszfunkciója áll [106]. Megfigyelték, hogy OSA-ban az inzulinrezisztencia súlyossága jól korrelál a hypoxiával nem obese betegekben [107]. Az OSA súlyossága és a kóros lipidanyagcsere közti kapcsolat nem teljesen tisztázott, háttérben a krónikusan fennálló intermittáló hypoxia által indukált fokozott TG- és foszfolipidszintézis miatt kialakuló dyslipidaemia állhat, ami a lipidszintézisben részt vevő mechanizmusok upregulációját eredményezi [108]. Az OSA és lipidmetabolizmus közti kapcsolat bizonyítéka, hogy az oxigéndeszaturációs index (ODI) a hypertrigliceridaemia és hypercholesterinaemia független kockázati tényezőjeként ismert [109]. A TG-ben gazdag lipoproteinek károsodott „clearance”-e és a lipoprotein lipáz inaktiválása, valamint a lipoprotein lipáz inhibitor upregulációja a plazma TG és az alacsony denzitású lipoprotein (Low-Density Lipoprotein–LDL-koleszterin) szint emelkedését okozza [110].

#### **2.10.4. Az obstruktív alvási apnoe és a pulmonológiai betegségek**

Nagyszámú kérdőívvel és PSG-vel végzett vizsgálatok azt igazolták, hogy asthma bronchialeban az OSA prevalenciája nagyobb, mint a nem asthmás populációban, illetve súlyosabb asthmában nagyobb az OSA előfordulási valószínűsége a kevésbé súlyos asthmában szenvedőkhöz képest [111]. Egy 1941 asthma bronchialeban szenvedő beteg bevonásával végzett, STOP-BANG kérdőív eredményeken alapuló vizsgálat a betegek 52,6%-nál talált nagyobb rizikót OSA-ra [112]. Egy nemrégiben végzett meta-analízis az alváskutatások és kérdőívvel történt vizsgálatok alapján asthmában az OSA prevalenciáját 50%-ra becsülte, mely 2,64-es esélyhányadost jelent a nem asthmás betegekhez képest [113]. Az asthma bronchiale és OSA közti ok-okozati összefüggés egyik magyarázata a szteroid alkalmazása lehet, mely a súlyos asthmában nagyobb dózisú inhalációs és per os kortikoszteroid használat mellett az OSA nagyobb arányú megjelenésével járhat. Teodorescu és munkacsoportja egy kis esetszámú, szteroiddal nem kezelt, döntően enyhe asthmás betegcsoport 16 hetes nagy dózisú fluticazon kezelése után vizsgálta a felső légúti collapsibilitást ( $P_{krit}$ ), mely a betegek között nagy variabilitást

mutatott. Az idősebb betegeknél a szteroidkezelést követően a  $P_{krit}$  romlása volt megfigyelhető [114]. Az OSA és asthma közti kölcsönhatás patofiziológiai hátterében a légúti epithelsejtek krónikus intermittáló hypoxia hatására bekövetkező interleukin-8 (IL-8) produkciója és légúti váladék magas neutrophil granulocita tartalma áll. Egy keresztmetszeti vizsgálat szignifikáns korrelációt talált az OSA rizikója és a köpeti neutrophilia között [115]. Taillé és munkacsoportja 55 súlyos asthmában szenvedő beteg bronchialis biopsia és köpetvizsgálata során a betegek 49%-nál talált 5 esemény/óra feletti AHI-t, továbbá az OSA-betegek köpetvizsgálata során nagyobb számban igazolódott neutrophilia [116]. David Flenley írta le elsőként az overlap szindróma kifejezést a „chronic obstructive pulmonary disease” – krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) OSA-val vagy egyéb tüdőt érintő betegséggel való előfordulása esetén [117]. Az OSA és COPD közti kapcsolat több tényezőre vezethető vissza. Egyrészt mindkét betegség prevalenciája nő az életkorral, másrészt pedig a COPD súlyossága hatással van az OSA súlyosságának AHI által történő értékelésére. A hypopnoe meghatározás az oxigéndeszaturáción alapul, a COPD-ben szenvedő betegek „borderline” hypoxaemiával gyorsabban deszaturálódnak kismértékű felső légúti obstrukció hatására. A felső légúti collapsibilitás a tüdőfunkciótól függő eltérő OSA súlyosságbeli értékelést eredményez [118]. A Sleep Heart Health Study nem talált COPD-s betegekben nagyobb kockázatot OSA-ra, mely eredményt magyarázhatja, hogy a vizsgálatba bevont betegek idősebb életkorúak voltak és enyhe légúti obstrukcióval rendelkeztek [119]. Marin és mtsai csökkent túlélést talált overlap szindrómában szenvedők körében, szemben a csak COPD vagy OSA-betegek túléléséhez képest [120]. Ugyanakkor a betegek CPAP kezelése elfedte a túlélésbeli különbséget a csoportok között. Tehát overlap szindrómában a CPAP használata csökkenti a mortalitást, a CPAP-ot nem használókkal szemben [121].

### **2.10.5. Az obstruktív alvási apnoe és a GERD**

A gastro-oesophagealis reflux betegség (Gastroesophageal Reflux Disease - GERD) a felnőtt lakosság mintegy 13%-át hetente legalább egyszer érinti. Alvászavarok a GERD-betegek 25%-ban megfigyelhetők, mely hátterében feltehetően az éjszakai savregurgitáció miatt fellépő amnesztikus, illetve tudatos ébredés következtében kialakuló alvásfragmentáció áll [122]. Az éjszakai tüneteket mutató GERD-betegeknél a

betegség súlyosabb tünetek formájában nyilvánul meg, nagyobb valószínűség van erosiv oesophagitis, oesophagealis fekély, pepticus szűkület, Barrett-oesophagus, oesophagus adenocarcinoma vagy a GERD extraoesophagealis manifesztációjának kialakulására [123]. Az alvás és GERD közti kapcsolat kétirányú, kölcsönösen hatással vannak egymásra, a GERD alvászavar megjelenését eredményezi, míg ennek fordítottja is igaz, a folyamat „circulus vitiosusként” említhető [124]. Utóbbi háttérében egyrészt központilag mediált fokozott oesophagus hiperszenzitivitás, valamint a nyelőcsőbe visszaáramló sav jóllakottság hormonra és gyulladásos citokinekre kifejtett hatása állhat [125]. Az alvászavar ciklus pro-inflammatórikus citokinek felszabadulásához vezet (úm. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), alváshiányban ezek mennyisége fokozódik, ami GERD megjelenését eredményezheti, továbbá fokozódik a ghrelin- és csökken a leptinszint, melynek összességében az ételek utáni vágyakozásban van szerepe [126]. A vizsgálatok jelentős része a GERD magas prevalenciájáról számol be az OSA-betegekben, mely szám elérheti a 73%-ot is. Egy közelmúltban történt meta-analízis a GERD és az OSA között szignifikáns összefüggést igazolt [127]. OSA-ban a Barrett-oesophagus kockázata háromszor nagyobb az egészséges populációhoz képest [128]. Néhány kutatás megállapította, hogy OSA-ban a GERD gyakoribb (64,3%) és súlyosabb tünetekkel jár, a nem OSA-s beteganyaghoz képest [129]. Az erosiv oesophagitisben szenvedő betegeknél szignifikánsan magasabb AHI, hosszabb apnoe periódusok, alacsonyabb oxigénszaturáció, ODI és rosszabb alváshatékonyság igazolódott ellentétben a non-erosiv oesophagitisben szenvedő OSA-betegekkel [130]. A GERD gyógyszeres vagy sebészi kezelése az OSA tüneteinek javulásához vezet [131]. A fentiekkel ellentétben más kutatások azonban nem találtak szoros összefüggést az OSA súlyossága és a GERD jelenléte, illetve tüneteinek súlyossága között, mely arra enged következtetni, hogy mindkettő betegség meglehetősen gyakori, és etiológiai háttérében az életkor, a nem, valamint a BMI játszik szerepet [132].

#### **2.10.6. Az obstruktív alvási apnoe és a pszichiátriai betegségek**

Az OSA és a pszichiátriai betegségek kapcsolata sokat kutatott terület. A pszichiátriai betegségek közül a szorongás és depresszió a leggyakoribb OSA-hoz társuló betegség, melyek kapcsolatát vizsgáló egyik első tanulmány Guilleminault és mtsai nevéhez

fűződik, akik a vizsgált OSA-s beteganyag 24%-nál találtak depressziót és szorongást [133]. Reynolds és munkacsoportja a vizsgálatba bevont betegek 40%-nál igazolt affektív zavart, hasonlóképpen mint Millmann és mtsai, akiknél a beteganyag 45%-a mutatott depressziós tüneteket [134, 135]. Egy 18 980 fő bevonásával történt multicentrikus (Olaszország, Németország, Egyesült Királyság, Spanyolország, Németország, Portugália) epidemiológiai, keresztmetszeti vizsgálatban az alanyok 17,6%-nál igazolódott alvásfüggő légzészavar a Mentális zavarok diagnosztikai és statisztikai kézikönyvének negyedik kiadása (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV–DSM IV) alapján [136]. A másik megközelítés szerint a szakirodalom az OSA-t az affektív és kognitív rendellenességek társbetegségeként említi [137]. Az elmúlt évtizedben számos tanulmány megerősítette azt a tényt, hogy a fel nem ismert és kezeletlen OSA a pszichiátriai betegségek tüneteinek súlyosbodásához vezet, továbbá azok remissziójának elmaradását eredményezheti [138]. OSA-ban a depressziós tünetek súlyosságának megjelenése eltérő. Vannak szerzők, akik nem találtak szignifikáns összefüggést OSA-ban a depresszió tüneteinek súlyosságában a kontroll csoporthoz képest [139], ezt támasztja alá egy 2271 beteg bevonásával történt vizsgálat is [140]. Ellentétben más kutatásokkal, melyek OSA-ban súlyosabb depressziós tünetek megjelenését igazolták [141]. A legtöbb tanulmány kérdőívek vagy objektív skálák használatával, mint a Beck-féle depresszió kérdőív vagy a Hamilton depressziós és szorongásos skála képes a depresszió és szorongás tüneteinek objektívizálására [142]. Az OSA nappali tünetei, úgymint fáradtság, kedvetlenség, rossz hangulat, indítékszegénység kifejezett hasonlóságot mutatnak a súlyos depresszió tüneteivel, így a depresszió OSA-tól történő megkülönböztetése meglehetősen nehéz, de a félrediaosztizálás elkerülése érdekében alapvető fontosságú [143]. Az OSA és depresszió neurobiológiai hátterében a közös neurotranszmitter a szerotonin, mely a hangulat, az alvás-ébrenlét és az alvás alatti felső légúti izomtónus szabályozásában játszik központi szerepet. Depresszióban a szerotoninerg rendszer csökkent aktivitása felelős a csökkent szerotoninszintért, mely az alvásstruktúra változását eredményezi [144]. OSA-ban a felső légutak dilatátor izmainak motoros neuronjaihoz történő szerotoninszállítás az éberségi állapot függvényében csökken, ami alvás alatt ezen izmok csökkent funkciójához vezet és ez felső légúti collapsus kialakulásával jár [145]. A depresszió és szorongás neurobiológiai háttere különböző, Lee és mtsai a CPAP kezelés pozitív hatását figyelték meg OSA-s betegeken

[146]. Vanek és mtsai szoros összefüggést tapasztaltak az alvásfüggő légzésszavarok, szomatikus tünetek és szorongás között a hypothalamus–hypophysis–mellékvese tengely tartós aktiválása révén [147].

### **2.10.7. Az obstruktív alvási apnoe és a kognitív zavarok**

Az OSA-s betegek neuro-kognitív funkciójának vizsgálata céljából történt meta-analízisek a figyelem, munkamemória, epizódikus memória és a végrehajtott funkció csökkenését igazolták [148]. Amíg a legtöbb verbális funkció intakt marad, a pszichomotoros sebesség tekintetében végzett eredmények ellentmondásosak [149]. A megismerési folyamatokért az agyban a frontális kéreg és hippocampus felel, utóbbira vonatkozó térfogatváltozás vizsgálatát célzó kutatás újonnan diagnosztizált OSA-betegekben a nemek között eltérő eredményeket mutatott. A fenti összefüggés arra engedett következtetni, hogy a hippocampus nem-függő és OSA-függő térfogatkülönbségeket mutat, ami hatással van a tünetek nemek közti eltérő megnyilvánulására. A hippocampus térfogatnövekedése gyulladásra és gliaktivációra, míg a térfogat csökkenése hosszú távú neuronsérülésre utal. Mindkét patológiai mechanizmus szerepet játszik a kognitív funkció csökkenésében OSA-ban [150]. Alchantis és munkacsoportja alvásfüggő légzésszavarban szenvedő betegek agykoonya pozitron MR-spektroszkópiás vizsgálatával a frontális kéreg területén szignifikáns működéscsökkenést talált az egészséges kontroll csoporthoz képest. Az alvás alatt jelentkező hypoxia hatással van az axonvesztésre vagy axondiszfunkcióra, mely változás a megfelelő kezelés ellenére is részben irreverzibilis lehet [151]. Az OSA a figyelemre is hatással van, a figyelem szelektivitásának, mentális koncentrációnak és a figyelem elosztásának csökkenését eredményezi. Szimulátorban történt vezetésnél OSA-betegek az egyidejűleg érkező mentális ingerekre hosszabb reakcióidővel válaszoltak az egészséges kontroll csoporthoz képest. A betegek CPAP kezelésekor az elvégzett vizsgálatok egy jelentős részében a figyelem és éberség javulásáról számoltak be, azonban a kezelés nem volt képes a figyelemzavart a normál szintre módosítani, ezt igazolta a Lau és mtsai által végzett vizsgálat [152, 153]. A fentiekből következik, hogy a figyelemzavar háttérében egyrészt az alvásfragmentáció és hypoxia mellett a figyelemben szerepet játszó agyi területek tartós károsodásának is szerepe van [152]. Egy nemrég végzett metaanalízis OSA-ban az exekutív funkciók minden alterületének

csökkenését igazolta (úm. problémamegoldás, verbális folyékonyág, információk frissítése, figyelés a munkamemóriában) [154]. A munkamemória („working memory”) a kognitív memória egy fontos része, mely az információ tárolásáért, frissítéséért, használatáért és nyomon követéséért felelős. Redline és munkacsoportja az exekutív funkciók ezen részének csökkenését tapasztalta leggyakrabban OSA-s betegekben. Ezen tünetek tartós fennállása demencia megjelenését eredményezik, míg az OSA kezelése a kognitív hanyatlás ütemének lassításához és a demencia kockázatának csökkenéséhez vezet [155]. OSA-ban a verbális és a vizuális memória deficitje különböző mértékű, míg a szavak esetében minden memóriakomponens érintett, addig a vizuális memóriában a tanulás és felismerés nem volt kóros [156].

### **2.10.8. Az obstruktív alvási apnoe és a közúti balesetek**

Az utóbbi évtizedben a közúti balesetek száma progresszív növekedést mutat, mely a fiatalok körében vezető halálok. A probléma hátterében az alkoholfogyasztás, túlzott sebesség mellett az alvászavarok állnak [157]. A kezeletlen alvásfüggő rendellenességek, úgymint az OSA tüneteként jelentkező nappali álmoság, fáradtság, koncentráció és figyelemzavar a súlyos közúti balesetek 20%-ában megfigyelhető [158, 159]. Egy közelmúltban Európában 12343 sofőr bevonásával végzett vizsgálat megállapította, hogy a megkérdezettek 17%-a aludt el a volánál az elmúlt 2 évben, és 7%-uk szenvedett elalvással kapcsolatban balesetet [160]. A közlekedési balesetek prevalenciája OSA-ban 2–3-szor nagyobb [161], ugyanakkor az OSA kezelése a balesetek számának szignifikáns csökkenéséhez vezet [162]. Az OSA közlekedési balesetekben jelentett fokozott rizikója tette szükségessé néhány országban, így Magyarországon is a vezetői engedély meghosszabítása előtti kötelező OSA szűrővizsgálatot, mely a kezeletlen esetek felderítésére irányul.

## **2.11. Az obstruktív alvási apnoe diagnosztikája**

### **2.11.1. Fizikális vizsgálat**

A diagnosztika alapvető lépése a fül-orr-gégészeti fizikális vizsgálat, mely magába foglalja az orr, a garat és a gége vizsgálatát. Az orr vizsgálata 0°-os optikájú, míg a gége



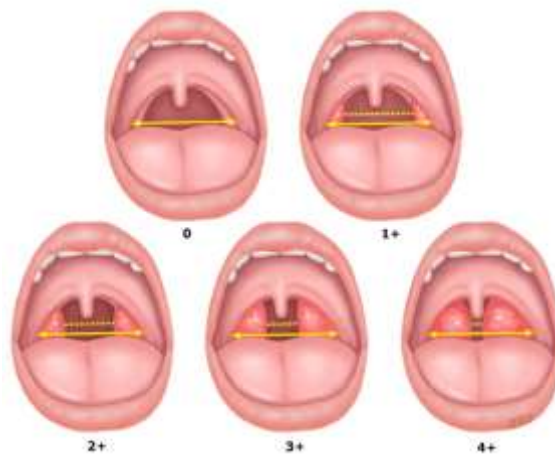
vizsgálata 30°-os vagy 70°-os merev endoszkóppal vagy fiberoszkóppal történhet, mely segítségével lehetőség nyílik az éber állapotban és ülő helyzetben látható lehetséges obstrukciós helyek felderítésére. Az orr vizsgálatánál az alábbi, légáramlásra kedvezőtlenül ható anatómiai eltérések vizsgálatát célszerű szem előtt tartani.

- alsó orrkagyló hypertrophia
- orrsövény alaki eltérései (deviatio, spina, crista)
- orrpolypositás jelenléte
- epipharynxban adenoid vegetáció jelenléte
- orrszárnyak és orrnyílás alaki és méretbeli rendellenességei

Az évek során a tonsilla palatina és nyelv méretének meghatározására több skálarendszer alakult ki, melyek ismerete alapvető fontosságú a mindennapi fül-orr-gégészeti gyakorlatban. A szakirodalomban három legismertebb ilyen rendszer a Mallampati- (1983), a Brodsky- (1989) és a Friedman-féle (1999) osztályozási skála, melyek közül a tonsilla klasszifikációjára a legtöbb tudományos publikációban a Brodsky-féle beosztás szerepel [163]. Míg a Friedman-féle tonsilla beosztás (grade 0-4) a tonsillectomisált betegeket külön kategóriába sorolja, addig a Brodsky-féle rendszer (grade 0-4) nem tesz különbséget a tonsilla hiánya és garatív mögött megbújó tonsilla között. A tonsilla kiterjedésének meghatározása is különbséget mutat a két klasszifikációs rendszerben, míg a Friedman-beosztásnál a garatívot meghaladó tonsilla középvonalhoz viszonyított helyzete a mérvadó, addig a Brodsky-féle skála egy pontosabb, százalékban kifejezett tonsillaméret-meghatározást tesz lehetővé [164, 165]. A mandulaszövet méretének értékelését számos objektív és szubjektív tényező befolyásolhatja, úgy mint a mandula garatív mögötti beágyazottsága vagy a parapharyngealis tér szöveteinek volumene. Ezen tényezők a mandula méretének alá- vagy túlbecsüléséhez vezethetnek, így a tonsilla grading beosztás nem minden esetben korrelál a tonsilla volumenével. Lu és mtsai szignifikáns korrelációt talált a tonsilla volumen és grading között [166], hasonlóan más tanulmányokhoz, ahol szoros korreláció mutatkozott chronicus tonsillitisben és alvásfüggő légzészavarban szenvedő felnőttekben és gyermekekben ezen két változó között [167-169].

A Brodsky-féle tonsilla grading beosztás (5. ábra) [164]:

- 0: a tonsilla palatina teljes egészében a garatív mögött helyezkedik el vagy korábban eltávolításra került
- 1+: tonsilla palatina az oropharynx lateralis dimenziójának kevesebb, mint 25%-át foglalja el (a mérést az elülső garatívek között végezve, az ábrán folyamatos sárga vonallal jelölve az oropharynx lateralis dimenzióját)
- 2+: tonsilla palatina az oropharynx lateralis dimenziójának 26-50%-át foglalja el
- 3+: tonsilla palatina az oropharynx lateralis dimenziójának 51-75%-át foglalja el
- 4+: tonsilla palatina az oropharynx lateralis dimenziójának több, mint 75%-át foglalja el

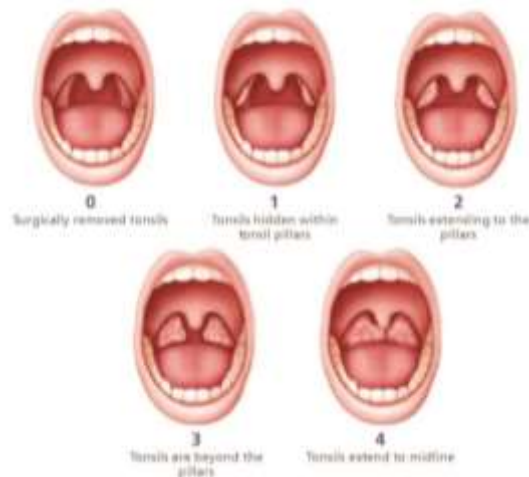


5. ábra. Brodsky-féle tonsilla meghatározás, az ábra magyarázatát lásd a szövegben.

(forrás: Brodsky, 1989. [164])

A Friedman-féle tonsilla grading beosztás (6. ábra) [170]:

- 0: a tonsilla palatina eltávolításra került
- 1+: tonsilla palatina a garatív mögött helyezkedik el
- 2+: tonsilla palatina az garatívet eléri
- 3+: tonsilla palatina a garatívet meghaladja, de a középvonalat nem éri el
- 4+: tonsilla palatina eléri a középvonalat



6. ábra. Friedman-féle tonsilla meghatározás, az ábra magyarázata a szövegben található.

(forrás: Garrec és mtsai , 2015. [170])

A nyelv helyzet meghatározása Mallampati- vagy Friedman-féle klasszifikáció alapján lehetséges. A Mallampati-rendszer leírója Dr. Mallampati volt 1983-ban, aki anatómiai kapcsolatot írt le a nyelvgyök, a garatívek, a lágyszájpad és az uvula között, melyek az endotrachealis intubáció prediktorai [171]. A Mallampati-féle klasszifikációs rendszer az oropharynxot vizsgálja nyitott szájjal és kinyújtott nyelvvel ülő betegen. Annak ellenére, hogy az aneszteziológiai gyakorlatban a Mallampati-rendszer a nehéz intubáció megítélésére manapság is használatos, ellentmondó vélemények alakultak ki az OSA súlyosságának előrejelezhetőségével kapcsolatban [172].

Mallampati-féle klasszifikációs rendszer:










- I.: garatívek, uvula és lágyszájpad látható
- II.: garatívek, lágyszájpad látható, az uvula a nyelvgyök takarásában van
- III.: csak a lágyszájpad látható

1999-ben Friedman és mtsai a Mallampati-rendszer két fontos módosítását végezték, így alakult ki a módosított Mallampati-rendszer, melyet aztán átneveztek Friedman-féle klasszifikációs rendszerré. A két módosítás közül az egyik a nyelv helyzetre vonatkozott, az új rendszer az oropharynxot természetes helyzetében, nyelvnyújtás nélkül vizsgálta, a

másik pedig a IV. osztály hozzáadását, majd a II. osztály két további alosztályra történő bontását jelentette, mely a Friedman-beosztás ma ismert 5 osztályos változatát tartalmazza [172]. A Friedman- és Mallampati-féle nyelvmeghatározás klasszifikációs rendszerét a 7. ábra szemlélteti [172].

Friedman-féle nyelvmeghatározás:

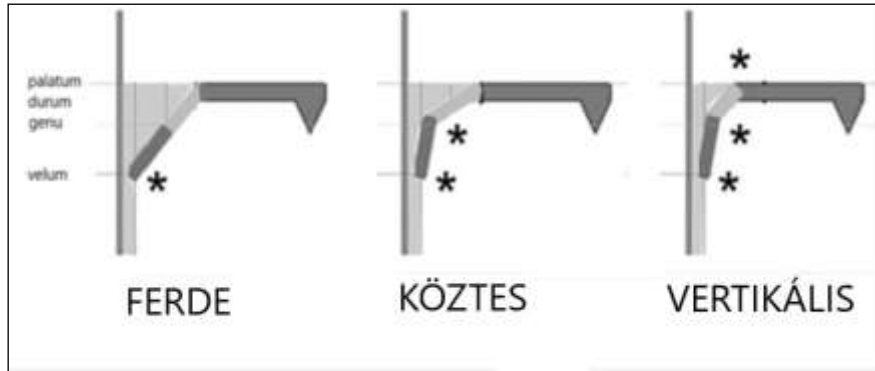
- I: a garatívek, tonsillák és teljes uvula látható
- IIa: uvula látható, de a garatívek és tonsillák takarásban vannak
- IIb: uvulagyök és lágyszájpad látható, a garatívek és tonsillák takarásban vannak
- III: lágyszájpad egy része látható
- IV: keményszájpad látható

Friedman Tongue Position and Mallampati Classification					
Friedman (Natural Tongue Position)					
	FTP I: Allows visualization of the entire uvula and tonsils or pillars	FTP IIa: Allows visualization of the uvula, but only parts of the tonsils are seen	FTP IIb: Allows visualization of the complete soft palate down to the base of the uvula, but the uvula and the tonsils are not seen	FTP III: Allows visualization of some of the soft palate, but the distal soft palate is eclipsed	FTP IV: Allows visualization of the hard palate only
Mallampati (Tongue Protruded)					
	MC I: Allows visualization of faucial pillars, soft palate and uvula	MC II: Allows visualization of the faucial pillars and soft palate	MC III: Allows only visualization of the soft palate		

7. ábra. A Friedman- és Mallampati-féle nyelvmeghatározás klasszifikációs rendszere közti különbségek, az ábra magyarázata a szövegben található.

(forrás: Friedman és mtsai, 2013. [172])

A lágyszájpad és keményszájpad egymáshoz viszonyított szöge nagyban meghatározza a felső garati obstrukció kialakulását, mely meghatározásánál a Tucker-Woodson beosztást használjuk, így megkülönböztethetünk ferde, köztes és vertikális állást (8. ábra) [173]. A kemény- és lágyszájpad által bezárt szög a lágyszájpadműtétek sikerességének meghatározásában játszik szerepet.



8. ábra. A légyszájpad állásának Tucker-Woodson szerinti beosztása.

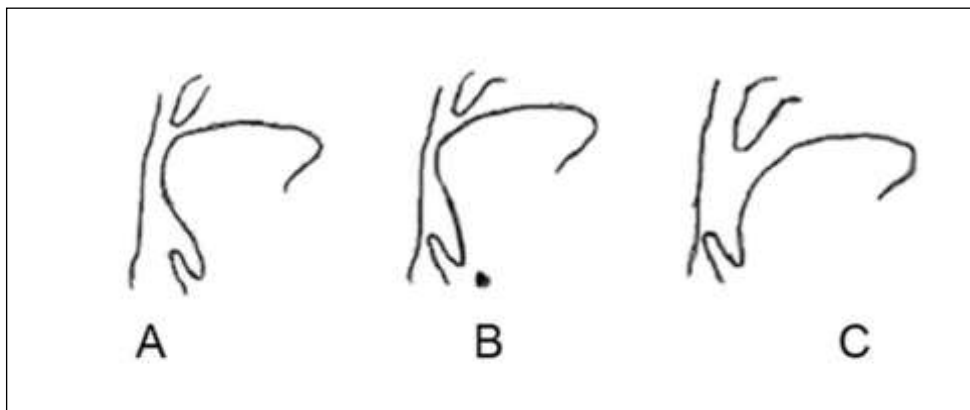
(forrás: Woodson, 2014. [173])

Az alsóbb garatszakaszon észlelt elzáródásért a nyelv felelős, meghatározására a módosított Moore-beosztás használatos, mely az alábbi típusokat különbözteti meg az elzáródás helye alapján (9. ábra) [173, 174].

A: proximális elzáródás

B: proximális és disztális elzáródás

C: retroepiglotticus/ vallecularis szegment területi obstrukció



9. ábra. Módosított Moore-beosztás az algarati obstrukció típusairól, az ábra magyarázatát lásd a szövegben.

(forrás: Woodson, 2014. [173])

## 2.11.2. Alváskérdőívek

Az OSA szűrésének legegyszerűbb módja a kérdőívek használata. A rendelkezésre álló validált kérdőívek segítségével lehetőség nyílik az OSA gyanújának szűrésére. A kérdőívek megbízhatóságával kapcsolatos vizsgálatok napjainkban is számos kutatás tárgyát képezik.

### 2.11.2.1. STOP-BANG kérdőív

A STOP-BANG kérdőív a 4 kérdésből álló STOP (Snoring=horkolás, Tiredness=fáradtság, Observed apnea=megfigyelt apnoe, High Blood Pressure=magas vérnyomás) kérdőív demográfiai adatokkal történő kiegészítése BANG (BMI, Age=életkor, Neck Circumference=nyaki körfogat, Male Gender=férfi nem), így a betegek igen-nem válaszokat kell adnia a horkolására, fáradtságra, megfigyelt apnoéra, magasvérnyomás-betegségre, BMI-re, életkorra, nyakkörfogatra és nemére vonatkozóan [175]. A STOP-BANG kérdőívet a 3. táblázat mutatja be.

#### 3. táblázat STOP-BANG kérdőív

(forrás:<http://www.stopbang.ca/translation/pdf/hungarian.pdf>)

#### STOP-BANG kérdőív

Horkol Ön?	Igen	Nem
Szokott-e fáradt, kimerült vagy álmos lenni napközben?	Igen	Nem
Észlelte Önnél légzéskihagyást alvás alatt?	Igen	Nem
Van magasvérnyomás-betegsége?	Igen	Nem
Ön férfi?	Igen	Nem
Az Ön életkora több, mint 50 év?	Igen	Nem
Nagyobb a nyakkörfogata, mint 40cm/15.7''?	Igen	Nem
A testtömeg indexe 35 vagy nagyobb?	Igen	Nem

STOP-BANG kérdőív értékelése:

- Alacsony OSA kockázat: Igen válasz 0-2 kérdésre
- Közepes OSA kockázat: Igen válasz 3-4 kérdésre
- Magas OSA kockázat: Igen válasz 5-8 kérdésre vagy igen válasz 2-4 kérdésre a STOP kérdőívből + férfi nemű / + BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> / nyakkörfogat (43 cm, ha férfi, 41 cm, ha nő)

### 2.11.2.2. Berlin-kérdőív

A Berlin-kérdőívet 1996-ban dolgozták ki Németországban, majd validálását követően az alapellátásban kezdték használni. A kérdőívben szereplő kérdések három csoportba oszthatók, úm. a horkolás jelenléte és súlyossága, nappali aluszékonyság gyakorisága és elhízás vagy hipertónia jelenléte [176]. A Berlin-kérdőívet a 4. táblázat szemlélteti.

4. táblázat Berlin-kérdőív (forrás: <https://www.joalvaskozpont.hu/berlin-kerdoiv>)

#### Berlin-kérdőív

Szokott e horkolni a hét legtöbb napján (min. 3 nap)?

Igen (2 pont)                      Nem (0 pont)

Milyen hangosan horkol? Áthallatszik az ajtón vagy falon keresztül?

Igen (2 pont)                      Nem (0 pont)

Mondták-e Önnek valaha, hogy alvás közben légzéskimaradása van?

Soha (0 pont)                      Alkalmoszerűen (3 pont)                      Gyakran (5 pont)

Mennyi a nyakkörfogata? (a mérésben kérje kollegánk segítségét!)

férfiak	nők
<43 cm (0 pont)	< 40 cm (0 pont)
>43 cm (5 pont)	> 40 cm (5 pont)

Kezelték vagy jelenleg kezelik-e magasvérnyomás miatt?

Igen (2 pont)                      Nem (0 pont)

Szokott-e fáradt vagy álmos lenni, ha nyugalomban van, nem tevékenykedik?

Igen (2 pont)                      Nem (0 pont)

Szokott-e fáradt vagy álmos lenni, ha autót vezet, vagy megáll a lámpánál?

Igen (2 pont)                      Nem (0 pont)

Berlin-kérdőív eredmények:

- $\geq 9$  pont: Az OSA valószínűsége nagy.
- 6-8 pont: Az OSA nem biztos, ezért klinikai megerősítés szükséges.
- $< 6$  pontnál kevesebb: Az OSA valószínűsége kicsi.

### 2.11.2.3. Epworth aluszékonysági skála

A kifejezett nappali aluszékonyság az OSA egyik vezető tünete, prevalenciája a populációban 19,1% [177]. Tekintettel gyakori előfordulására, szükségessé vált egy validált egységes skála kidolgozása, mely alapján a nappali aluszékonyság nyomonkövethető. A mindennapi gyakorlatban jól használható megoldás erre a 8 kérdésből álló ESS, mely különböző szituációkban kérdez rá a beteg alvaskészletésére [178]. Az Epworth-féle aluszékonysági skálát az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat Epworth aluszékonysági skála (<https://www.joalvaskozpont.hu/epworth-skala>)

#### Epworth aluszékonysági skála

A teszt során 0-tól 3 pontig terjedő skálán kell választ adni arra, hogy az adott szituációban Ön milyen eséllyel alszik el.

**0 pont:** nem alszik el

**1 pont:** minimális eséllyel alszik el

**2 pont:** van rá esély, hogy elalszik

**3 pont:** valószínű, hogy elalszik

1. Ülő helyzetben történő olvasás közben \_\_\_\_\_

2. Tévénézés közben \_\_\_\_\_

3. Előadáson, megbeszélésen, színházban, vagy más közösségi alkalmon való részvétel alatt, ahol nem kell aktívan részt vegyen bármilyen tevékenységben \_\_\_\_\_

4. Legalább egy órán keresztül tartó, megszakítás nélküli utazás alatt, utasként \_\_\_\_\_



5. Délután, rövid ideig tartó, fekvő helyzetű pihenés közben \_\_\_\_\_
6. Ülő helyzetben történő, mással való beszélgetés alatt \_\_\_\_\_
7. Ebédet követő, az ebédlőasztalnál történő csendes üldögélés alatt (ha alkohol fogyasztás nem történik) \_\_\_\_\_
8. Autóban, vezetés közben, ha a forgalom miatt percekig nem tud haladni \_\_\_\_\_

Epworth kérdőív eredmények:

- **Kevesebb, mint 8:** nem szenved fokozott napközbeni aluszékonyságban.
- **8 és 10 pont között:** enyhe napközbeni aluszékonyságban
- **10 és 14 pont között:** közepes napközbeni aluszékonyságban
- **14 pont felett:** súlyos napközbeni aluszékonyságban

### 2.11.3. Alvásendoszkópia

Tekintettel arra, hogy az éber betegeken végzett endoszkópos vizsgálat nem alkalmas a felső légutak alvás alatti dinamikus értékelésére, így szükségessé vált a vizsgálat alvás alatt történő elvégzése. Az 1978-ban Borowiecki és mtsai a vizsgálatot fiziológiás alvásban végezték, azonban a betegeknek okozott kényelmetlenség és ébredések miatt érdemi információra nem derült fény az elzáródás helyét illetően [179]. Az 1980-as évek végén a felső légutak fiberoszkópos értékelése szedációban történt. 1991-ben Croft és Pringle megalkotta a “sleep nasendoscopy” kifejezést [180], melyet 2005-ben módosított Kezirian és Hohenhorst a jelenlegi nomenklatúrának megfelelő “drug-induced sleep endoscopy”-ra (DISE). A DISE két alapvető jellemzője, hogy a megfelelő alvásmélység elérése gyógyszerindukált alvásban történik, illetve lehetővé válik a felső légutak három dimenziós endoszkópos értékelése [181].

### 2.11.3.1. Az alvásendoszkópia gyógyszerei

Az alvásendoszkópia során leggyakrabban használt gyógyszerek a propofol (2–6-diisopropylphenol), midazolam és dexmedetomidin, melyek farmakológiai hatásai a 6. táblázatban láthatók [182]. A szedáció mélységének célja alvásendoszkópia során a tudatosság elvesztésére irányul, mely a verbális stimulusokra adott válaszadás készségének hiányát jelenti. A szedáció mélysége alapján az eszméletlen szedációt tartják a természetes alváshoz leginkább hasonlónak a thalamocorticalis kapcsolás alapján, mely a tudatosból az öntudatlanságba történő eljutásért felelős. Ugyan a gyógyszer indukálta alvás nem azonos a természetes alvással, nem találtak arra vonatkozó bizonyítékot, hogy a propofol az apnoe-hypopnoe indexre vagy az oxigénszaturációra szignifikáns hatással lenne a természetes alváshoz képest. Az alvásmélység kulcsszerepet játszik a felső légúti obstrukció kialakulásában. Általában 2-3 horkolás, hypoxia, apnoe ciklust követő értékeléstől kaphatunk az elzáródás pontos helyéről megfelelő képet. Amennyiben a szedáció túl mély, abban az esetben nagyobb számban figyelhetők meg hypopharyngealis és nyelvgyöki obstrukciók, amennyiben felszínes, abban az esetben nem az alvás alatti állapotot értékeljük [183]. A propofol, a midazolam és a dexmedetomidin összehasonlító vizsgálata azt mutatta, hogy a velum, az oropharynx és az epiglottis területén az elzáródás mértéke és alakja nem különbözött a három gyógyszer között, míg a nyelvgyöki elzáródás nagyobb számban volt megfigyelhető propofol használata során. Jelenleg a leggyakrabban használt gyógyszer a propofol, melynél nagy összhang volt megfigyelhető a thalamocorticalis kapcsolás model, növekvő EEG (electroencephalogram) aktivitás, felső légúti collapsibilitás és felső légúti dilatátor izomaktivitás között [184]. A pumpán keresztül adagolt propofol indukálta alvás és N2-N3 stádiumú természetes alvásban a kritikus záródási nyomás, AHI és a felső légutak válaszkészsége megegyezett. A rövid 10-15 perces vizsgálati idő alatt a betegek N2 alvása érhető el [185]

6.táblázat Az alvásendoszkópia során használt gyógyszerek főbb farmakológia hatásai. (forrás: Charakorn és mtsai, 2016. [185])

	Gyógyszerek		
	Propofol	Midazolam	Dexmedetomidin
<b>Szedatív hatás</b>	2-6 diisopropylphenol	benzodiazepin	alpha-2-adrenerg receptor agonista
<b>Izomrelaxációs hatás</b>	+	++	nincs
<b>Funkcionális felezési idő</b>	4-6 perc	45 perc	6 perc
<b>Eliminációs felezési idő</b>	3 óra	2,5 óra	2 óra
<b>Akkumuláció</b>	inaktív metabolit (nincs akkumuláció)	aktív metabolit (alpha-hydroxymidazolam)	inaktív metabolit (nincs akkumuláció)
<b>Terápiás tartomány</b>	szűk	nagy	szűk
<b>Légzési mellékhatás</b>	légzésdepresszió, hypopharyngealis reflex-depresszió	légzésdepresszió	nincs
<b>Cardiovascularis mellékhatás</b>	hipotenzió	hipotenzió	fluktuáló szívfrekvencia és vérnyomás

### 2.11.3.2. Az alvásendoszkópia technikai kivitelezése

A vizsgálat műtői körülmények között történik, ahol az esetlegesen fellépő szövődmények ellátására alkalmas eszközök, gyógyszerek adottak. A beteg háton fekvő pozícióban helyezkedik el a műtőasztalon, a vizsgálat alatt monitorizáljuk a cardiorespiratoricus paramétereket (oxigénszaturáció, pulzus és vérnyomás), továbbá vénabiztosítást végzünk. Korábban végzett kutatások a vizsgálatot megelőző ornyálkahártya depléciót javasolták, melyet manapság a lokál anesztetikumok pharyngealis collapsust befolyásoló hatása miatt nem ajánlanak. A vizsgálathoz elengedhetetlenül fontos az alváshoz ideális körülmények biztosítása, vagyis a csendes környezet és kevés fény. A szedáció mélységéről Bispectralis Index Score (BIS) segítségével győződhetünk meg, mely során az 55 és 70 közötti értékeknél figyelhetjük

meg az izomtónus elvesztését, fokozott felső légúti collapsibilitást a természetes alváshoz hasonlóan. A BIS monitor segítségével a beteg alvás alatti EEG-vizsgálatára nyílik lehetőség. A vizsgálat során 0-100-ig terjedő skálán a BIS számszerűsíti az EEG jelekben a különböző frekvenciájú koherenciák fokát. A tudatos állapot alacsony és magas frekvenciák közötti magas szintű koherenciával jár, mely magas pontszámot eredményez. Az eszméletvesztés a kérgi integráció csökkenését jelenti, mely alacsony pontszámot mutat [181].

Az alvásendoszkópia flexibilis endoszkóppal történik, mely a tágabb oldali orrfélen kerül levezetésre, így részletes képet kaphatunk az epipharynxról, mesopharynxról, hypopharynxról és a gégeről. A vizsgálatához kép és hanganyag rögzítésére alkalmas eszközök szükségesek. A vizsgálatot a háton fekvő helyzetben túl, célszerű oldalra fordított fejhelyzetben is elvégezni, a pozícionális terápia eredményességének megítélése céljából. A vizsgálat során a spontán kinyílt száj, a hátraeső nyelv által következményes légyszájpadi obstrukciót is okoz, mely állemeléssel zárható, így megváltoztathatjuk az obstrukciós képet. A mandibula protrusios sín alkalmazásának hatékonyságáról Esmarch-műfogással győződhetünk meg, mely sikerességének feltétele a mandibula minimum 5 mm-es előrehúzásával megszűnő obstrukció [185]. Az alvásendoszkópia személyi feltételei az aneszteziológust, fül-orr-gégészt és aneszteziológus és mütős szakasszisztenst foglalják magukba.

Az obstrukció helyének, mértékének, illetve pontos lokalizációjának meghatározása klasszifikációs rendszerek bevezetését tették szükségessé, melyek az évek alatt jelentős fejlődésen és átalakuláson mentek keresztül. Az alvásendoszkópiában napjainkban használt, leginkább elterjedt klasszifikációs rendszer a VOTE klasszifikáció, mely mozaikszó, neve a lehetséges obstrukciós helyek kezdőbetűit jelenti (7. táblázat) [186]. Így a "V" a velopharynxot jelenti, mely terület a légyszájpadot, uvulát és az LPW légyszájpad területének szintjét foglalja magába. Ebben a régióban az obstrukció konfigurációja AP, lateralis (a lateralis lokalizációjú struktúrák a középvonal felé történő mozgásával jár) és koncentrikus (az előbbi kettő kombinációja) lehet. Az "O" az oropharynx területén látható elzáródást jelenti, mely az oldalsó garatfal mellett a tonsilla palatinát foglalja magába, az elzáródás alakja lateralis lehet [186]. A "T" (= "tongue base") a nyelvgyöki elzáródást jelöli, mely a REM és NREM alvás alatt kialakuló m. genioglossus izom tónuscsökkenésének következtében alakul ki [187]. A fenti

mechanizmus OSA-ban nagyobb számban jellemző, valamint propofol indukálta narkózisban is megfigyelhető [184, 188]. A nyelvgyöki elzáródás iránya AP lehet. Végül az “E” az epiglottis jeleti, mely AP és laterális irányú elzáródás kialakulásáért felelős. A felső légúti elzáródás mértéke részleges vagy teljes lehet, illetve előfordulnak olyan állapotok, amikor nincs megfigyelhető obstrukció.

7. táblázat. A VOTE klasszifikációs rendszer.

(forrás: Kezirian és mtsai, 2012. [186])

Struktúra	Konfiguráció					
	AP		Laterális		Koncentrikus	
	parciális	teljes	parciális	teljes	parciális	teljes
<b>Velum</b>						
<b>Oropharynx</b>						
<b>Nyelvgyök</b>						
<b>Epiglottis</b>						

### 2.11.3.3. Alvásendoszkópia előnyei

- vizsgálattal lehetővé válik a felső légúti obstrukció három dimenziós direkt vizualizációja [189, 190]
- alvás alatti kialakuló dinamikus felső légúti események minőségi értékelését teszi lehetővé
- segít a megfelelő terápiás terv felállításában
- terápia rezisztens esetben segít az esetleges hibák felderítésében
- a látottak meglehetősen jól korrelálnak az alvásvizsgálat eredményével
- ismétlés esetén is megbízható eredményt ad
- lehetőség van kép- és hanganyag rögzítésére, így utólagosan is elemezhető

#### **2.11.3.4. Alvásendoszkópia hátrányai**

- a gyógyszer indukálta alvás különbözik a fiziológias alvástól
- a gyógyszer mennyisége és titrálása meghatározza az alvás mélységét, így a lehetséges obstrukciók vizualizációját
- a vizsgálat szubjektív, a látott eltérések értékelése szaktudást igényel
- 10-15 perces vizsgálati idő alatt kell nyilatkozni a teljes alvásidő alatt történt változásokról
- döntően háton, esetleg az oldalt fekvő helyzetben jelentkező obstrukciók igazolására alkalmas
- a klasszifikációs rendszerek megjelenése az egységes értékelést nehezíti [191]
- a tárgyi feltételei költségesek (fiberoszkóp, torony, BIS monitor)

#### **2.11.3.5. Alvásendoszkópia indikációi**

- 1) benignus horkoló/ enyhe-középsúlyos OSA kivizsgálásakor, illetve súlyos OSA esetében abban az esetben, amikor a kezelésnél operatív vagy eszközös terápiában gondolkodunk
- 2) CPAP intolerancia esetén
- 3) CPAP nyomáscsökkentés céljából, nagy nyomások esetén
- 4) OSA/ horkolásgátlás céljából végzett műtét sikertelensége esetén

#### **2.11.3.6. Alvásendoszkópia ellenjavallt**

- 1) terhességben
- 2) propofol allergia esetén, de egyéb gyógyszer által indukált alvásban a vizsgálat elvégezhető
- 3) ASA $\geq$ 3 esetén, aneszteziológiai kontraindikáció

## 2.12. Alvásvizsgálatok

Az alvásvizsgálat az egyik legfontosabb vizsgálat az OSA diagnosztikájában. A mindennapi gyakorlatban alapvetően az alábbi alvásvizsgálatokat tudjuk megkülönböztetni: teljes PSG, respiratorikus polygraphia és éjszakai oxymetria. A diagnosztika “gold standardja” az egyéjszakás PSG, mely nemcsak az OSA, hanem az alvászavarok diagnosztikájában tekinthető referenciastandardnak. A PSG a “level 1” alvásvizsgálatok közé tartozik, mely alváslaborban történik, minimum 7, de tipikusan  $\geq$  16 paraméter rögzítésével végezzük, így lehetőségünk nyílik a cardiovascularis, légzési, neurológiai paraméterek rögzítésére, és átfogó képet kaphatunk a beteg alvásszerkezetéről. Ezek alapján a vizsgálat oxymetria mellett horkolást, lábmozgást, testhelyzetet, oronasalis légáramlást, hasi és mellkasi mozgást, EEG-t, electrocardiogrammot (EKG), electrooculogrammot, EMG-t és alvásstádium meghatározást foglal magába. A vizsgálat során alvástechnikus van jelen. Tekintettel az OSA növekvő prevalenciájára, az alvásvizsgálatok iránti fokozódó igényre a várólisták tehermentesítése érdekében szükségessé vált olyan diagnosztikai vizsgálatok bevezetése, melyek nem járnak a fent részletezett költséges személyi és tárgyi feltételekkel. A “level 2” alvásvizsgálat során az előbb említett berendezés használata történik alvástechnikus jelenléte nélkül. A “level 3” vizsgálat egy hordozható készüléket jelent, mely lehetővé teszi a beteg otthonában történő vizsgálat elvégzését. Azáltal, hogy nem alváslaborhoz kötött a vizsgálat, a PSG költséghatékonyabb alternatíváját képezi. A “level 3” alvásvizsgálat legalább 3 csatorna vizsgálatára nyújt lehetőséget (oxymetria, légáramlásmérés, respiratorikus effort), azonban a PSG-vel szemben mutatott hátránya, hogy nem képes az alvástartam, az ébredések vagy az alvásstádium mérésére, illetve az alvásfüggő légzészavaron kívüli egyéb alvászavart sem képes detektálni. Előnye hogy jó szenzitivitást és specifiitást mutatott összevetve a “level 1-es” eszközökkel. Megfigyelték, hogy a technikai hibalehetőségek elkerülése érdekében laboratóriumi körülmények között végzett vizsgálatok jobb eredményeket adtak, mely a technikus jelenlétének volt betudható. A “level 4” eszközök szintén hordozhatóak, de csupán 1 vagy 2 csatorna vizsgálatára alkalmasak [192].

### 3. Célkitűzések, hipotézisek

Az OSA egy heterogén betegség, patofiziológiájának pontos ismerete pedig elengedhetetlenül fontos a megfelelő terápiás terv felállításához. Annak ellenére, hogy a betegség a világon mintegy 1 milliárd embert érint, sajnos aluldiagnosztizált. Kutatásunk során a képződiagnosztikai vizsgálmódszerek közül az MR,- továbbá az OSA diagnosztikájában kevésbé elterjedt UH-vizsgálat szerepét értékeltük OSA-s és egészséges betegpopulációban. A következő aspektusok szerinti vizsgálatokat végeztük és ezek segítségével határoztuk meg a célkitűzéseket és hipotéziseinket (H).

#### 3.1. Megvizsgálni, hogy van-e kapcsolat a betegek antropometriai paramétereit, krónikus betegségeit és az obstruktív alvási apnoe között.

A vizsgált beteganyagunk általános jellemzőivel kapcsolatban a következő hipotéziseket állítottuk fel:

- **H1** Az OSA és kontroll csoport betegeinek antropometriai paramétereit között szignifikáns különbség figyelhető meg.
- **H2** A férfiak és nők antropometriai paramétereit szignifikánsan különböznek a kontroll és az OSA csoportban.
- **H3** Az OSA csoportban nagyobb a szív-érrendszeri betegség, hipertónia, tüdőbetegség, GERD, II. típusú DM előfordulási gyakorisága a kontroll csoporthoz képest.
- **H4** A kontroll csoport tagjai esetében az alapvető antropometriai paraméterek között korreláció figyelhető meg.
- **H5** Az OSA csoport betegeinél az alapvető antropometriai paraméterek között korreláció figyelhető meg.



### **3.2. A rekeszizom ultrahangvizsgálatával felmérni az obstruktív alvási apnoe rekeszizomra gyakorolt hatását, illetve ultrahanggal mért rekesz és antropometriai paraméterek alapján meghatározni az obstruktív alvási apnoe előrejelezhetőségét**

A korábban képkalkotókkal történt vizsgálatok a rekeszizom-vastagságát, mozgási eltéréseit stroke-ban [193], neuromuscularis [194], illetve légzőrendszeri betegségben vizsgálták (asthma bronchiale [195], COPD [196]), de olyan vizsgálat legjobb tudomásunk szerint nem történt még, ahol mindezeket OSA-ban szenvedő betegekben vizsgálták volna. Kutatásunkban célunk volt UH-gal a rekeszizom-vastagságának, illetve mozgásának vizsgálata OSA-ban szenvedő betegekben az OSA rekeszizomra gyakorolt hatásának megítélése céljából. Továbbá, az UH-gal mért rekesz- és antropometriai paraméterek alapján az OSA előrejelezhetőségének megítélése.

A következő hipotéziseket állítottuk fel:

- **H1** Az OSA hatással van a rekeszizom-vastagságára, valamint a nyugalomban és mély belégzésben mért kitérésére.
- **H2** A rekeszizom-vastagságát, valamint nyugalmi és mély belégzésben mért kitérését a nem, az életkor és a BMI nem befolyásolják egészséges populációban.
- **H3** A rekeszizom-vastagságát, valamint nyugalmi és mély belégzésben mért kitérését a nem, az életkor és a BMI befolyásolják OSA-ban.
- **H4** Az UH-gal mért rekeszizom-vastagság és rekeszmozgások, valamint az antropometriai paraméterek ismeretében az OSA előrejelezhető.

### **3.3. Kideríteni, hogy a nyelv ultrahang- és MR-vizsgálatának van-e prediktív szerepe az obstruktív alvási apnoe diagnosztikájában**

Célunk volt a nyelvparamétereinek vizsgálata UH-gal és MR-rel, ezek diagnosztikus erejének összehasonlítása OSA-ban, továbbá annak megítélése, hogy a nyelv UH-vizsgálatával megítélhető-e az OSA, illetve az alvásendoszkópiánál látott esetleges nyelvgyöki obstrukció.

Hipotéziseink a következőképpen alakultak:

- **H1** A kontroll és OSA csoport betegeinek UH-gal és MR-rel meghatározott nyelvátmérői és nyelvtérfogati paraméterei szignifikáns különbséget mutatnak.
- **H2** A nem, életkor és BMI hatással van az UH-gal meghatározott nyelvparaméterekre az OSA csoportban.
- **H3** A nem, életkor és BMI hatással van az MR-rel meghatározott nyelvparaméterekre az OSA csoportban.
- **H4** A BMI szoros korrelációt mutat az UH-gal és MR-rel meghatározott nyelvparaméterekkel férfiakban és nőkben.
- **H5** Az AHI-val szoros összefüggés mutatkozik az MR-rel meghatározott nyelvparaméterek esetében férfiakban és nőkben egyaránt.
- **H6** Néhány antropometriai és a nyelv UH vagy MR-vizsgálati paramétereinek ismeretében az OSA és a nyelv obstrukciós szerepe előrejelezhető.

### **3.4. Meghatározni az ultrahang és az MR szerepét a lateralis garatfali (LPW) obstrukció és az obstruktív alvási apnoe előrejelzésében**

Jelen kutatásban célunk volt az LPW vizsgálata UH-gal és MR-rel, a kapott eredmények antropometriai adatokkal történő összevetése, illetve annak megítélése, hogy az UH-os garatfal vizsgálat alkalmas-e az OSA és az LPW collapsus előrejelzésre.

Hipotéziseink a következők voltak:

- **H1** A kontroll és OSA csoport betegeinek UH-gal és MR-rel meghatározott lateralis garatfal vastagsága (Lateral Pharyngeal Wall Thickness–LPWT) szignifikánsan különbözik.
- **H2** A nem, életkor és BMI hatással van az UH-gal meghatározott LPWT-re az OSA csoportban.
- **H3** A nem, életkor és BMI hatással van az MR-rel meghatározott LPWT-re az OSA csoportban.
- **H4** Az antropometriai paraméterek és UH-gal meghatározott LPW értékek ismeretében az LPW obstrukció és OSA megítélhető.
- **H5** Az antropometriai paraméterek és MR-rel meghatározott LPW értékek ismeretében az LPW obstrukció és OSA megítélhető.

## 4. Módszerek

### 4.1. A vizsgálatba bevont alanyok

A prospektív vizsgálatba 2019. február és 2020 március között 100 fő (74 férfi és 26 nő, átlag életkor  $\pm$  standard deviatio (SD), 42,15 év  $\pm$  11,7) került bevonásra, akik horkolással és/vagy OSA gyanúval érkeztek a Semmelweis Egyetem Fül- Orr- Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikájára [198].

#### 4.1.1. Beválasztási kritériumok

Beválasztási kritériumok közé a 18 év feletti életkor és horkolósos panasz/ OSA gyanú tartozott. A studyban résztvevő betegek a vizsgálatokról részletes tájékoztatást kaptak és írásos beleegyezésükkel igazolták a studyban történő részvételi szándékukat [198].

#### 4.1.2. Kizárási kritériumok

- korábban történt fül-orr-gégészeti műtét (septoplastica, funkcionális endoszkópos melléküreg műtét, tonsillectomia, lágyszájpad és garatplasztika műtét)
- nyúlajak és farkastorok miatt történt műtét
- korábbi arckoponya trauma
- cranio-facialis deformitás (például Down-szindróma)
- az anamnézisben szereplő korábban kezelt vagy diagnosztizált OSA
- izom- és kötőszöveti betegségek
- hypo-hyperthyreosis
- neurológiai betegségek, pszichiátriai betegségek, illetve ezek miatt következményes gyógyszeresedés
- terhesség
- alkohol vagy drog abúzus
- implantált fém idegentest
- klausztrrofóbia [198]

### 4.1.3. Adatgyűjtés

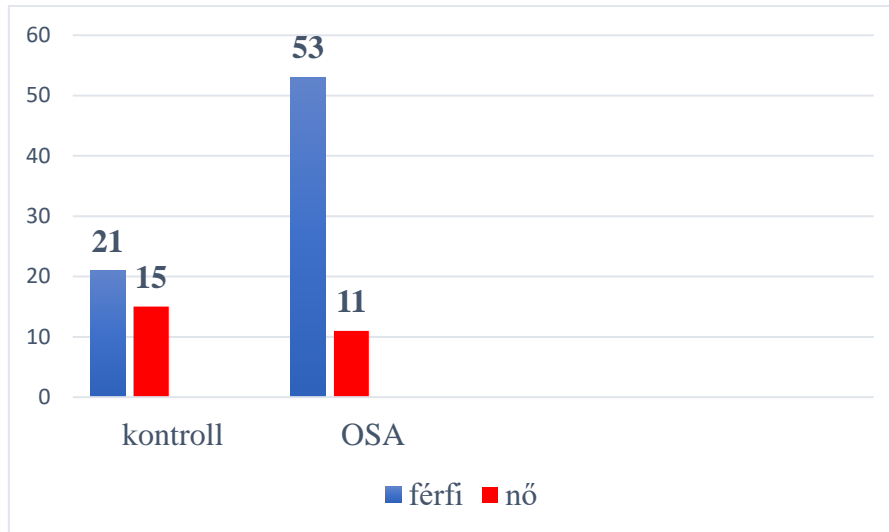
A betegeknél részletes anamnéziszfelvételt végeztünk, a társbetegségek fennállására, rendszeresen szedett gyógyszerekre vonatkozó kérdéseket tettünk fel.

### 4.1.4. Etikai engedély

A vizsgálatot az etikai bizottság, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet jóváhagyásával végeztük, engedély száma: 2788/2019 [198].

## 4.2. Alvásvizsgálat

Az egyéjszakás alvásvizsgálatok a Törökbálinti Tüdőgyógyintézet alváslaborjában történtek a SOMNOscreen Plus PSG készülékkel (SOMNOmedics GMBH, Németország). Az apnoe és a hypopnoe definícióját az AASM ajánlása alapján határoztuk meg. Apnoe alatt az oronasalis termisztoros szignálon („nasal airflow”) minimum 10 másodpercig tartó 90%-os vagy azt meghaladó áramlás-csökkenést értjük. Hypopnoe a legalább 10 másodpercig tartó 30%-os vagy azt meghaladó áramlás-redukciót jelenti, melyet  $\geq 3\%$  oxihemoglobin deszaturáció vagy mikroébredés kísér. Az OSA súlyossága az AHI alapján került meghatározásra, mely az alvásóránkénti apnoék és hypopnoék számát adja meg [13]. A vizsgálat során rögzítettük az AHI-t, minimum és átlag oxigénszaturációt, átlag szívfrekvenciát, respiratory disturbance indexet (RDI) és ODI-t. A vizsgálati eredményeket szomnológus licenc vizsgálóval rendelkező szakorvos értékelte, aki nem ismerte az egyéb elvégzett vizsgálatok eredményeit. A betegeket a kis elemszámára való tekintettel kontroll (AHI<5) és OSA csoportra ( $5 \leq$ AHI) osztottuk, így vizsgált beteganyagunk esetében 36 alany alkotta a kontroll, míg 64 az OSA csoportot, a csoportok nem szerinti megoszlása a *10. ábrán* látható [198].



10. ábra. A vizsgált beteganyagunk megoszlása az AHI és nem alapján. Az ábra az egyes csoportok esetszámait ábrázolja.

#### 4.3. Antropometriai vizsgálat

A kutatásba beválasztott betegek demográfiai és antropometriai adatait (életkor, nem, testtömeg, testmagasság, nyakkörfogat, csípőkörfogat, haskörfogat) rögzítettük. A nyakkörfogtméréseket álló helyzetben, egy flexibilis mérőszalaggal a membrana cryothyroidea magasságában, a csípőkörfogtmérést a spina iliaca anterior superior, a haskörfogtméréseket a köldök szintjében végeztük. A betegeknél BMI-t számoltunk a testtömeg és a méterben megadott testmagasság négyzetének hányadosából. A BMI értékek alapján megkülönböztettünk normál (<math><25 \text{ kg/m}^2</math>), túlsúlyos (<math>25\text{-}30 \text{ kg/m}^2</math>) és obese (<math>>30 \text{ kg/m}^2</math>) kategóriát [198].

#### 4.4. Fizikális vizsgálat

A betegeknél részletes fül-orr-gégészeti fizikális vizsgálat történt, mely során rögzítésre került az orr-, garat- és gégestátusz. Fekvő helyzetben Müller-manőver (MM) végzésére kértük meg a betegeket (befogott orral és zárt szájjal történő levegő beszívása), miközben az egyik oldali orrfélen keresztül bevezetett endoszkóp segítségével próbáltunk meggyőződni a lehetséges obstrukciós helyekről. A fizikális vizsgálatot egyazon vizsgáló végezte, akinek a rutin fül-orr-gégészeti vizsgálat és MM során látott eltérések alapján

nyilatkoznia kellett az általa vélt lehetséges obstrukciós helyekről, illetve az OSA súlyosságáról, továbbá a szükséges terápiairól.

#### 4.5. Alvásendoszkópia

Az alvásendoszkópiára előzetesen történt kivizsgálást és aneszteziológiai konzultációt követően a Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikáján került sor. A betegeknél laborvizsgálatot (teljes vérkép, ionok, máj- és vesefunkciós vizsgálat, alvadási paraméterek, koleszterin, TG, húgysav, Thyroid Stimulating Hormone–pajzsmirigy stimuláló hormon (TSH)), mellkasröntgent és EKG-vizsgálatot követően végeztünk alvásendoszkópiát. Korábbi ajánlások a vizsgálatot megelőzően az ornyálkahártya érzéstelenítését és deplécióját javasolták, ennek céljából 2%-os tetracain és 1%-os ephedrin oldattal átitatott vattát helyeztünk mindkét oldali orrfélbe 10–15 percre. A vizsgálatot műtői körülmények között végeztük, ahol a beteg a műtőasztalon háton fekvé helyezkedett el, a vizsgálathoz könnyű ruházatot viselt, továbbá a szükséges körülményekhez zaj- és fénymentes környezetet biztosítottuk. Olympus 3,5 mm-es átmérőjű fiberoszkópot és képanyag rögzítésre alkalmas tornyot használtunk. Fül-orr-gégész mellett aneszteziológus orvos és aneszteziológus szakasszisztens jelenléte elengedhetetlen volt a vizsgálathoz. Monitorizálásra kerültek a betegek cardiorespiratoricus paraméterei, pulzoximéter segítségével a pulzust és oxigénszaturációt, a mellkasra helyezett EKG-elektrodákkal a szív működést tudtuk regisztrálni. Az esetleges intubációhoz szükséges laringoszkóp és tubus, továbbá oxigén készletben voltak. Vénabiztosítást követően 1,5 mg/ testtömeg kg-nak megfelelő dózisban propofol kezdtünk adagolni intravénásan, majd a horkolási hang megjelenésekor az előzetesen behelyezett vatták eltávolítása után fiberoszkópot vezettünk le a tágabb oldali orrfélen keresztül az epipharynxig. A fiberoszkóppal 90°-os fordulást követően a közép- és algarat, valamint a gége vált láthatóvá, így meghatározható volt az obstrukció/vibráció helye. A propofol által okozott légzésdeprimáló hatás a beteg mellkasi és hasi légzőmozgásainak hiányaként volt tapasztalható. Az intravénás propofol kis bólusokban történő adagolása gondoskodott a beteg vizsgálat alatt történő folyamatos alvásáról. Fokozott nyálszekréció esetén szívóhoz rögzített munkacsatornás fiberoszkóp segítségével előzhattük meg az esetleges nyálaspirációt. A vizsgálatot követően a beteg egy ébredő helyiségbe került, majd a vizsgálat napján, 4 órás obszervációt követően

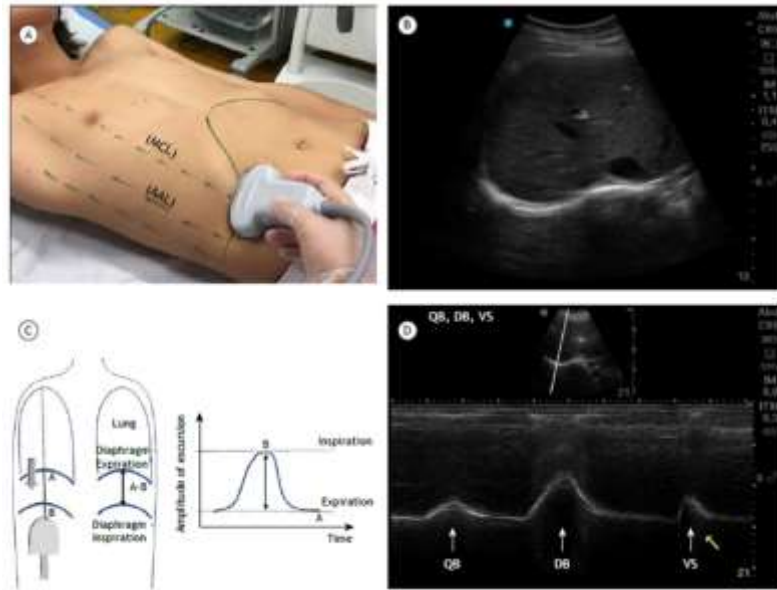
elhagyhatta Klinikánkat. Az alvásendoszkópia során látott eltéréseket a VOTE klasszifikáció alapján értékeltük, így horkoló betegnél a horkolás okáról, OSA-s egyéneknél az elzáródás helyéről, alakjáról és mértékéről tudtunk nyilatkozni. Beteganyagunk alvásendoszkópiája során egyetlen alkalommal sem tapasztaltunk súlyos szövödményt, illetve nem volt szükség intubációra sem [199].

#### **4.6. Ultrahangvizsgálat**

A betegek UH-vizsgálatára a Semmelweis Egyetem Orvosi Képző Klinikáján, Samsung RS85 UH-készülékkel került sor két független, UH-diagnosztikában jártas radiológus szakorvos által, akik nem ismerték az alvásvizsgálat eredményeit. A vizsgálatokat a kontroll és az OSA csoport betegein egyaránt elvégeztük [197]. Ennek során az alábbi UH-vizsgálatok történtek:

##### **4.6.1. A rekeszizom ultrahangvizsgálata**

A rekesz UH-vizsgálatát CA1-7A, 1-7 MHz konvex típusú, valamint 3-12 MHz frekvencia tartományú L3-12A lineáris típusú transzducerrel végeztük gray-scale B-módban. A vizsgálat során a betegek háton fekvé helyezkedtek el a vizsgáló asztalon, nyugodt légzés közben először a jobb rekeszfelet azonosítottuk, melyhez a májat használtuk ablakként. A transzducert a középső clavicularis és axillaris vonal közé helyeztük a jobb oldali bordaív alá, majd dorsomedialisan és cranialisan haladva elértük a rekesz boltozatának hátsó részét (*11. ábra*). A rekesz mozgásának vizsgálata M-módban történt. A rekesz ki és belégzés következtében látható cranio-caudalis mozgásai UH-gal a transzducertől mért távolságok alapján nyomonkövethető. A bal rekeszfél azonosítása lép ablak segítségével történt. A transzducert subcostalisan az elülső és hátsó axillaris vonal közé helyeztük, a rekeszizom két hyperechogén lemez közti alacsony echogenitású struktúraként volt azonosítható, az izom vastagsága a két lemez, a felső pleura és alsó peritoneum közti távolság alapján volt meghatározható. A vizsgálatot nyugodt légzésben (*12. ábra*), valamint mély be- és kilégzésben is elvégeztük, majd a méréseket háromszor ismételtük és a mérésekből átlagot számítottunk. A rekesz maximális kitérésének vizsgálatához a beteget mély belégzést követően gyors/ forszírozott kilégzésre szólítottuk fel (*13. ábra*) [197].



11. ábra. A rekeszizom UH-vizsgálata.

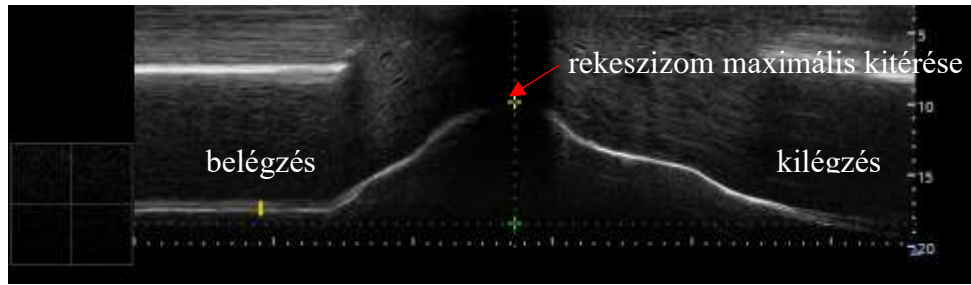
A: a jobb oldali rekeszfél azonosítása, B: a rekeszizom UH képe, C: a rekeszizom mozgásainak sematikus rajza, D: a rekeszizom mozgásainak UH képe

(forrás: Santana és mtsai , 2020. [200])



12. ábra. A rekeszizom M-módú UH képe, mely a nyugalomban mért rekeszizom-vastagságot szemlélteti. (forrás: saját anyag)

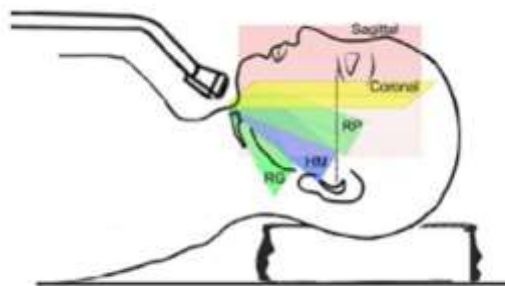




13. ábra. A rekeszizom M-módú UH képe mély belégzésben, majd ezt követő forszírozott kilégzéskor. (forrás: saját anyag [197])

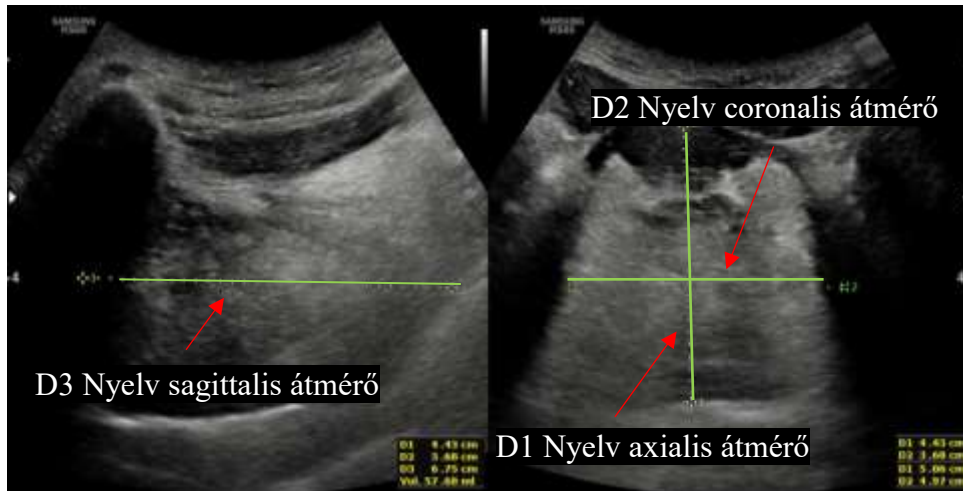
#### 4.6.2. A nyelv ultrahangvizsgálata

A nyelv UH-vizsgálatát CA1-7A, 1-7 MHz konvex típusú transzducerrel végeztük gray-scale B-módban. A betegek enyhén megtámasztott fejjel háton fekvő pozícióban helyezkedtek el a vizsgáló asztalon, a transzducert a submentalis régióban a nyelvcsont teste és a mandibula symphysise közé helyeztük. A betegeket nyugodt légzésre kértük meg, illetve, hogy tartózkodjanak nyelvük mozgásától, a beszéd-től és nyeléstől. A nyelv coronalis, sagittalis és axialis átmérőjének nyugalomban történt meghatározását követően a betegeket befogott orral és zárt szájjal történő belégzésre szólítottuk fel, így a fenti átmérőket MM alatt, a garatban képzett vákuum alatt is vizsgálhattuk, a mérést két alkalommal megismételtük. A nyelvátmérők alapján a nyelvtérfogatok, mind nyugalomban, mind MM alatt az UH gép által kerültek meghatározásra. A nyelv UH-gal történő meghatározását a 14. ábrán látható módon végeztük [201]. A 15. ábra a nyelv B-módú UH képét szemlélteti.



14. ábra. A nyelv UH-vizsgálatának sematikus rajza, részletes leírást lásd a szövegben.

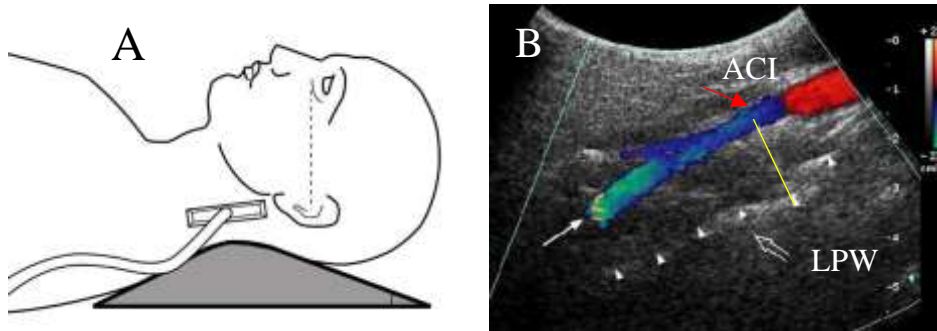
(forrás: Shu és mtsai , 2013. [201])



15. ábra. A nyelv B-módú UH képe a sagittalis és axialis átmérőkkel és nyelvtérfogattal  
 D1: nyelv axialis átmérő, D2: nyelv coronalis átmérő, D3: nyelv sagittalis átmérő, Vol.:  
 nyelvtérfogat (forrás: saját anyag)

#### 4.6.3. A lateralis garatfal ultrahangvizsgálata

Az LPW UH-vizsgálatához CA1-7A convex (1-7 MHz) transzducert használtunk gray-scale B-módban. A betegek a vizsgálat közben háton fekvé helyezkedtek el a vizsgálóasztalon, miközben fejük enyhén extendált helyzetben volt. A transzducert a tragust az infraorbitalis vonallal összekötő egyenesre merőlegesen helyeztük el a nyakon lateralisán, az occiputtól caudalisán, így a parapharyngealis teret hozhattuk látótérbe a ferde coronalis síkban. Az azonos oldali arteria carotis internát (ACI) Doppler-módban azonosítottuk, mellette az LPW echogén vonalként jelent meg. A garat ürtere az azt kitöltő levegő árnyék miatt nem pontosan értékelhető. Az LPWT-t az ACI és az echogén vonal távolsága adja a ferde coronalis síkban. Az LPWT-t nyugalomban és MM alatt mindkét oldalon háromszor megmértük különböző idejű felvételeken, majd átlagot számoltunk (16.ábra) [199]. A 17. ábra az LPW B-módú submentalis nyaki UH-képét szemlélteti.



16. ábra. Az LPW meghatározása UH-gal, A: a transzducer helyzetének bemutatása, B: ACI Doppler-módú képe, illetve a sárga vonal az LPW-t jelöli.

(forrás: Liu és mtsai , 2007. [18])



17. ábra. Az LPW B-módú submentális nyaki UH képe; D1, D2, D3 a különböző helyen mért LPWT-t szemlélteti.

(forrás: saját anyag [199])

#### 4.7. MR-vizsgálat

A vizsgálatban résztvevő betegek MR-vizsgálatai a Semmelweis Egyetem Orvosi Képzőközpontján Philips Ingenia 1,5 T MR-készülékkel történtek a spina nasalis posterioriortól a nyelvcsont szintjéig. A nyaki MR-vizsgálat során 3,5 mm-es szeletvastagsággal és gap nélkül sagittalis T2 TSE, STIR és T1 TSE, coronalis T1 TSE,

továbbá 3 mm-es szeletvastagsággal és 1,5 mm-es gappal axialis T2 SPIR, T1 TSE és DWI méréseket végeztünk. A képek elemzése Philips Intellispace Portalt használtunk (Philips Healthcare, Best, the Netherlands), a vizsgálati méréseket egyazon, MR értékelésben tapasztalt radiológus szakorvos végezte. A betegek a vizsgálóasztalon háton fekve helyezkedtek el, a vizsgálat közben orron keresztül nyugodtan lélegeztek [199].

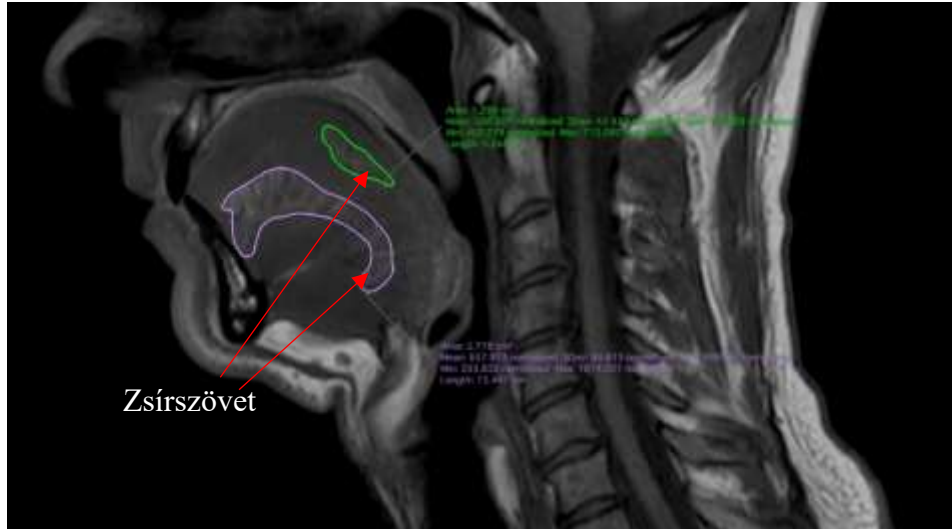
#### 4.7.1. A nyelv MR-vizsgálata

Meghatározásra került T2 és T1 súlyozott felvételeken a nyelv saggitalis síkban mért AP irányú, a nyelvcsúcstól a nyelvgyök felé eső legnagyobb átmérője, a nyelv vastagsága, mely a m. genioglossus eredésétől a nyelv dorsalis felszíne felé mért legnagyobb átmérőt jelentette. A coronalis és axialis átmérőt a coronalis és axialis síkban mért legnagyobb latero-lateralis átmérő adta a coronalis T1TSE, axialis T2 SPIR és T1TSE felvételeken. A nyelv mediansagittalis terület a nyelv saggitalis sík középvonalában mért területét jelentette, mely a DICOM viewer program által került meghatározásra (mm<sup>2</sup>). A nyelvtérfogat számítását a következőképpen végeztük: mediansagittalis terület (cm<sup>2</sup>) x axialis átmérő (cm) / 1000. A nyelv zsírszázalékát a midsagittalis síkban mért zsírdenzitású terület teljes területhez adott aránya adta. A nyelv MR képeinek bemutatása a 18, 19, 20, 21. ábrán történik.

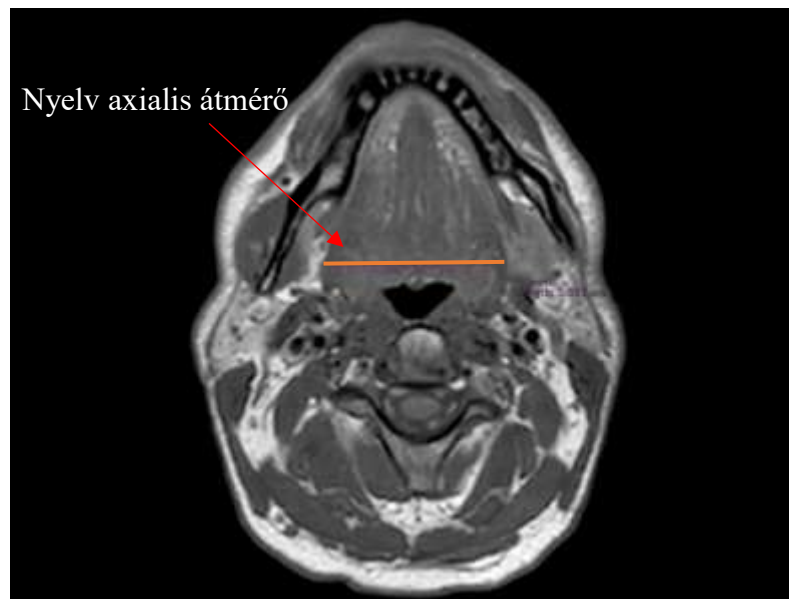


18. ábra. A nyelv coronalis síkú T1 TSE MR képe a coronalis átmérő bemutatásával.

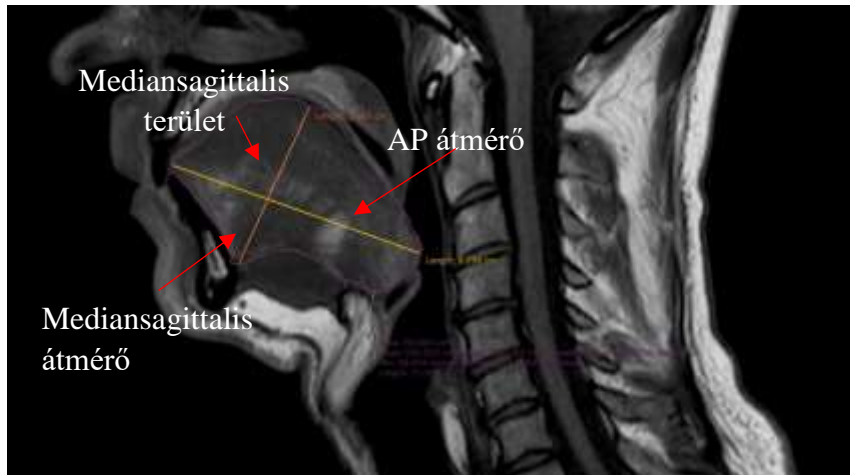
(forrás: saját anyag)



19. ábra. Sagittalis síkú T1 TSE MRI kép a nyelv zsírszövetének ábrázolásával.  
(forrás: saját anyag)



20. ábra. Axialis síkú T1 TSE MR kép a nyelv axialis átmérőjének ábrázolásával.  
(forrás: saját anyag)

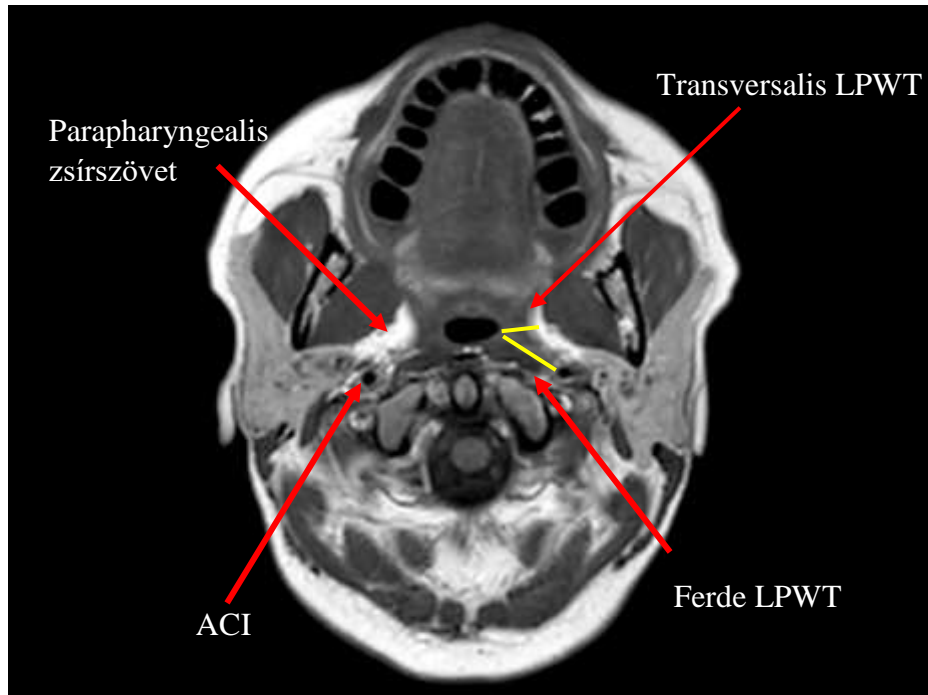


21. ábra. Sagittalis síkú T1 TSE MR kép a nyelv AP, mediansagittalis átmérő és mediansagittalis terület ábrázolásával.

(forrás: saját anyag)

#### 4.7.2. A lateralis garatfal MR-vizsgálata

Az LPW MR-vizsgálatát 4 mm-es szeletvastagsággal végeztük. A betegeket a vizsgálat közben nyugodt, orron keresztüli légzésre szólítottuk fel, továbbá, hogy tartózkodjanak a nyeléstől és mozgástól. A transversalis LPW vastagságot T1 súlyozott axialis síkú felvételeken határoztuk meg, melyet a legkisebb légúti keresztmetszeti átmérőt ábrázoló képen a parapharyngealis zsírszövet medialis határa és a légutak lateralis határa közti távolság adott mindkét oldalon. A ferde LPWT ugyanezen képeken került meghatározásra a ferde síkban az ACI és légutak lateralis határa között (22. ábra) [199].



22. ábra. A T1-súlyozott axialis síkú MR kép a transversalis és ferde LPWT és parapharyngealis zsírszövet bemutatásával.

(forrás: saját anyag [199])

#### 4.8. Statisztikai analízis

Munkánk során a beteganyag általános bemutatásakor egyszerű leíró statisztikai vizsgálatokat alkalmaztunk. Az egyes csoportok jellemzőit kétmintás  $t$  próbával hasonlítottuk össze. A csoportokon belüli varianciák azonosságát Levene-teszttel ellenőriztük. Homogenitás esetén Bonferroni-tesztet, inhomogenitás esetén Tamharane T2-tesztet alkalmaztunk. Amennyiben az azonosság feltételezése nem teljesült, korrekciót alkalmaztunk. A változók közötti vizsgálatot a Pearson-féle korrelációs koefficienssel jellemeztük. A betegek osztályozása másodfokú diszkriminanciaanalízissel történt. Minden elemzést az R szoftverrendszerrel végeztünk. A többváltozós statisztika módszerek széles köre, valamint a felügyelt tanulás jelentősen növeli a diagnosztikai folyamatok hatékonyságát és megbízhatóságát, ez az oka annak, hogy a különböző többváltozós módszerek kombinációja Park és Han irányelveit alkalmazza [202]. A statisztikai elemzés logisztikus regresszióval, a Blorr R csomag használatával történt. Köztudott, hogy az orvosi képzés elemzésének eredményeit

jelentősen befolyásolják a szubjektív megítélés és a mérési torzítások, valamint a minta szélsőértékei. Ezek a tényezők jelentősen korlátozzák a hagyományos, az értékek normális eloszlását feltételező statisztikai módszerek alkalmazásának lehetőségét. Ezért a torzítások kizárására robusztus módszereket használtunk a rekeszizom vizsgálatának elemzéséhez. A módszer lényege, hogy az eredeti értékeket áttranszformáljuk egy három fokozatú skálára. Ezzel csökkentettük a mintában esetlegesen előforduló, kiugróan nagy/alacsony érték hatását, illetve a vizsgálók általi variabilitást.

Az LPW vizsgálata során az adatfeldolgozáshoz az automatikus osztályozás (például logisztikus regresszió és diszkriminancia elemzés) és neurális hálózat különböző módszereit alkalmaztuk. A többváltozós elemzés a statisztika rendkívül fejlődő területe; ezért a legmagasabb szintű specifitás és érzékenység elérését szolgáló módszerek kombinációjára nincs „gold standard”. Az adatok viszonylag korlátozott száma ellenére a statisztikai összefüggést három különböző szinten (90, 95 és 99%-os valószínűséggel) tudtuk elemezni. Számításainkhoz az IBM SPSS Statistics 27 integrált statisztikai programcsomag beépített algoritmusait használtuk [198].



## 5. Eredmények

### 5.1. A vizsgált beteganyag általános demográfiai adatainak bemutatása

#### 5.1.1 A kontroll és az obstruktív alvási apnoe csoport általános antropometriai és laborparamétereinek bemutatása

A vizsgálatba bevont betegek általános demográfiai és antropometriai jellemzőit az 8. táblázat mutatja be [198].

8. táblázat. A kontroll és OSA csoport demográfiai és antropometriai jellemzői. A táblázatban az átlag- és szórás értékek kerültek feltüntetésre. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe [198]. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

	<b>Kontroll csoport</b> (n=36)	<b>OSA csoport</b> (n=64)	<b>p érték</b>
<b>Nem</b> (férfi/nő)	21/15	53/11	<b>0,000***</b>
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	23,14 ± 3,87	30,99 ± 2,33	<b>0,000***</b>
<b>Életkor</b> (év)	38,13 ± 12,14	44,40 ± 10,90	<b>0,000***</b>
<b>Csípőkőrfogat</b> (cm)	100,38 ± 11,92	110,24 ± 14,43	<b>0,000***</b>
<b>Haskőrfogat</b> (cm)	94,8 ± 12,78	109,43 ± 15,71	<b>0,000***</b>
<b>Nyakkőrfogat</b> (cm)	37,91 ± 4,12	44,01 ± 18,20	<b>0,015**</b>
<b>TG</b> (mmol/L)	1,54 ± 0,83	2,01 ± 1,16	<b>0,023**</b>
<b>TC</b> (mmol/L)	5,48 ± 1,14	5,65 ± 1,20	0,511
<b>HDL-koleszterin</b> (mmol/L)	3,29 ± 0,80	3,68 ± 0,94	<b>0,081*</b>
<b>LDL-koleszterin</b> (mmol/L)	1,41 ± 0,35	1,21 ± 0,23	<b>0,003**</b>

Ahogy az a 8. táblázatban látható, a kontroll csoportot 36, míg az OSA csoportot 64 fő képezte, mindkét csoportban szignifikánsan nagyobb volt a férfiak aránya a nőkhöz képest. Az OSA csoportot szignifikánsan nagyobb BMI, életkor, nyak-, has- és csípőkörfogat jellemezte [198].

A vizsgált beteganyagunkat 74 férfi és 26 nőbeteg alkotta, a férfiak közül 21 a kontroll csoporthoz, míg 53 az OSA csoporthoz tartozott, vagyis egyértelműen látható az OSA csoportban a férfi predomancia jelenléte [198].

A kontroll és OSA csoportban a férfiak és nők főbb antropometriai paramétereinek megoszlását a 9. táblázat mutatja be [198].

9. táblázat. A férfiak és nők főbb antropometriai paramétere a kontroll és az OSA csoportban. A táblázatban az átlag SD értékek szerepelnek. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe [198]. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

	Kontroll csoport (n=36)			OSA csoport (n=64)		
	férfi (n=21)	nő (n=15)	P érték	férfi (n=53)	nő (n=11)	P érték
<b>Életkor (év)</b>	35,72 ±12,15	40,73±12,05	0,225	42,51±9,39	55,18±10,58	<b>0,000</b> ***
<b>Csípőkörfogat (cm)</b>	101,71±8,33	98,53±15,80	0,138	107,45±10,60	115,45±11,13	<b>0,028</b> **
<b>Haskörfogat (cm)</b>	97,61±9,52	90,86±15,78	0,119	108,39±13,13	106,72±9,91	0,694
<b>Nyakkörfogat (cm)</b>	40,71±2,55	34,00±2,23	<b>0,000</b> ***	42,47±3,13	38,54±3,58	<b>0,001</b> ***

Ahogy a 9. táblázatban látható, a kontroll csoportban csupán a nyakkörfogatban, míg az OSA csoportban a betegek életkora mellett a nyak- és csípőkörfogatban volt megfigyelhető szignifikáns különbség a nemek között, szignifikánsan nagyobb értékeket igazolva a férfiak esetén [198].

### 5.1.2. A kontroll és obstruktív alvási apnoe csoport alvászvizsgálati eredményei

A kontroll és OSA csoport fontosabb alvászvizsgálati paramétereit a 10. táblázat szemlélteti [198].

10. táblázat. A kontroll és OSA csoport alvásparamétereinek főbb jellemzői. [198].

A táblázatban az átlag és SD értékek szerepelnek. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ ; \*\*:  $p \leq 0,05$ ; \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értéket vettük figyelembe. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

	<b>Kontroll csoport</b> (n=64)	<b>OSA csoport</b> (n=36)	<b>p érték</b>
<b>AHI</b> (esemény/óra)	1,97 ± 1,34	22,38 ± 17,93	<b>0,000***</b>
<b>ODI</b> (esemény/óra)	1,95 ± 2,42	20,73 ± 17,96	<b>0,000***</b>
<b>RDI</b> (esemény/óra)	4,56 ± 2,67	25,42 ± 18, 61	<b>0,000***</b>
<b>minimum SpO2</b> (%)	88,56 ± 5,12	80,87 ± 8,00	<b>0,000***</b>
<b>átlag SpO2</b> (%)	96,98± 1,39	94,87 ± 2,10	<b>0,000***</b>
<b>szívfrekvencia</b> (/min)	62,00 ± 6,02	66,00 ± 8,01	<b>0,02**</b>

A 10. táblázat értékei alapján az OSA csoportban szignifikánsan nagyobb AHI, ODI, RDI, átlag és minimum oxigénszaturáció és szívfrekvencia értékeket találtunk a kontroll csoporthoz képest [198].

### 5.1.3. A társbetegségek előfordulása a kontroll és obstruktív alvási apnoe csoportban

A csoportok között a társbetegségek relatív előfordulási gyakoriságát a 11. táblázat mutatja be [198].

11. táblázat. A kontroll és OSA csoportban előforduló társbetegségek relatív megoszlási gyakorisága %-ban kifejezve [198].

Társbetegség	Kontroll csoport (n=36)	OSA csoport (n=64)
Hypertonia (%)	21,0	64,8
II. típusú DM (%)	0	6,4
GERD (%)	5,42	4,71
Szív-és érrendszeri betegség (%)	2,7	1,0
Tüdőbetegség (%)	18,9	20,6
Légúti allergia (%)	0	4,71

A társbetegségek közül a magasvérnyomás-betegség az OSA csoport 64,8%-ánál volt jelen, míg a kontroll csoportban 21%-ban volt megfigyelhető. A II. típusú DM a kontroll csoportban nem, míg az OSA csoportban 6,4 %-ban volt megfigyelhető. Szív- és érrendszeri betegségek a kontroll csoportban 2,7-szer gyakrabban fordultak elő az OSA csoport betegeihez képest. A tüdőbetegségek és GERD megközelítőleg hasonló arányban érintették a két csoport betegeit, míg a légúti allergia az OSA-betegek 4,71 %-ban volt jelen [198].

#### 5.1.4. A kontroll és obstruktív alvási apnoe csoportban az antropometriai és laborparaméterek közötti összefüggés

A beteganyagunk alapvető antropometriai paramétereinek és laborparamétereinek összefüggését a kontroll és az OSA csoportban a 12. és 13. táblázat mutatja be [198].

12. táblázat Az alapvető antropometriai paraméterek és laborparaméterek közötti összefüggéseket kifejező korrelációs koefficiensek a kontroll csoportban [198].

A  $\pm 0,3$  feletti/alatti értékeket (95%-os szignifikancia) szürke színű cella jelöli, mely egyben a szignifikanciát jelzi. A csípő, has, valamint nyak feliratú oszlopok a cm-ben mért körfogat értékekre vonatkoznak.

	<b>csípő</b>	<b>has</b>	<b>nyak</b>	<b>TSH</b>	<b>TC</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>	<b>TG</b>	<b>BMI</b>
<b>csípő</b>	1,000	0,872	0,363	-0,203	-0,147	0,096	-0,300	-0,069	0,814
<b>has</b>	0,872	1,000	0,523	-0,095	-0,011	0,136	-0,357	0,067	0,872
<b>nyak</b>	0,363	0,523	1,000	-0,085	-0,172	-0,046	-0,308	-0,045	0,354
<b>TSH</b>	-0,203	-0,095	-0,085	1,000	0,138	0,124	0,109	0,282	-0,076
<b>TC</b>	-0,147	-0,011	-0,172	0,138	1,000	0,821	0,101	0,588	0,132
<b>LDL</b>	0,096	0,136	-0,046	0,124	0,821	1,000	-0,203	0,617	0,200
<b>HDL</b>	-0,300	-0,357	-0,308	0,109	0,101	-0,203	1,000	-0,304	-0,354
<b>TG</b>	-0,069	0,067	-0,045	0,282	0,588	0,617	-0,304	1,000	0,178
<b>BMI</b>	0,814	0,872	0,354	-0,076	0,132	0,200	-0,354	0,178	1,000

Ahogy a 12. táblázatban látható, a kontroll csoport esetében szignifikáns pozitív korreláció igazolódott a BMI, valamint a csípő-, has- és nyakkörfogat értékek között. Negatív szignifikáns korreláció volt megfigyelhető a HDL- koleszterin és BMI, nyak- és haskörfogat és a TG érték között [198].

13. táblázat. Az alapvető antropometriai paraméterek és laborparaméterek közötti összefüggéseket kifejező korrelációs koeficiensek az OSA csoportban [198].

A  $\pm 0,3$  feletti/alatti értékeket (95%-os szignifikancia) szürke színű cella jelöli, mely egyben a szignifikanciát jelezi. A csípő, has, valamint nyak feliratú oszlopok a cm-ben mért körfogat értékekre vonatkoznak.

	<b>csípő</b>	<b>has</b>	<b>nyak</b>	<b>TSH</b>	<b>TC</b>	<b>LDL</b>	<b>HDL</b>	<b>TG</b>	<b>BMI</b>
<b>csípő</b>	1,000	0,800	0,432	-0,043	-0,003	0,014	-0,055	0,021	0,762
<b>has</b>	0,800	1,000	0,672	-0,168	-0,071	-0,043	-0,168	0,140	0,822
<b>nyak</b>	0,432	0,672	1,000	-0,244	-0,045	-0,069	-0,221	0,302	0,583
<b>TSH</b>	-0,043	-0,168	-0,244	1,000	-0,046	-0,034	0,155	0,021	-0,157
<b>TC</b>	-0,003	-0,071	-0,045	-0,046	1,000	0,930	0,303	0,096	-0,143
<b>LDL</b>	0,014	-0,043	-0,069	-0,034	0,930	1,000	0,216	0,049	-0,139
<b>HDL</b>	-0,055	-0,168	-0,221	0,155	0,303	0,216	1,000	-0,370	-0,208
<b>TG</b>	0,021	0,140	0,302	0,021	0,096	0,049	-0,370	1,000	0,135
<b>BMI</b>	0,762	0,822	0,583	-0,157	-0,143	-0,139	-0,208	0,135	1,000

A 13. táblázat alapján, az OSA csoportban a BMI a csípő-, has- és nyakkörfogattal mutatott szignifikáns pozitív korrelációt, illetve a nyakkörfogat a laborparaméterek közül a TG értékkel állt szignifikáns pozitív összefüggésben [198].

### 5.1.5. Alvásendoszkópia eredmények

Az alvásendoszkópia eredményeinek VOTE klasszifikáció szerinti megoszlását a kontroll és OSA csoportban a 14. táblázat mutatja be.

14. táblázat. Az alvásendoszkópia eredmények a VOTE klasszifikáció alapján a kontroll és OSA csoportban. A táblázatban az elzáródási helyek darabszáma látható.

		Kontroll csoport		OSA csoport	
Struktúra	Konfiguráció	Obstrukció mértéke			
		parciális	teljes	parciális	teljes
Velum	AP	4	6	16	10
	Lateralis	2	8	2	13
	Koncentrikus	3	11	3	16
Oropharynx	Lateralis	12	12	14	23
Nyelvgyök	AP	13	14	18	20
Epiglottis	AP	1	5	2	2
	Lateralis	0	0	0	0

Ahogy a 14. táblázat alapján látható, a kontroll csoportban a parciális és teljes obstrukció is kisebb számban volt megfigyelhető az OSA csoportban látott elzáródások számához képest. Amíg a kontroll csoportban az oropharyngealis és nyelvgyöki elzáródás dominált, addig az OSA csoportban ezek mellett a lágyszájpadli obstrukció is nagy számban volt megfigyelhető.

## 5.2. A rekeszizom ultrahangvizsgálata

### 5.2.1. A rekeszizom ultrahangvizsgálatával meghatározott jellemzői a kontroll és obstruktív alvási apnoe csoportban

A rekeszizom UH-vizsgálatának legfontosabb statisztikai jellemzőit és változóit a kontroll és az OSA csoportban a 15. táblázat szemlélteti.

15. táblázat. A rekeszizom UH-vizsgálatának főbb statisztikai jellemzői a kontroll és OSA csoportban [197]. A táblázatban az átlag és SD értékek szerepelnek. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ ; \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe (Bonferroni-teszt alapján). A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

Rekeszizom UH-vizsgálati paraméterek	Kontroll csoport (n=36)	OSA csoport (n=64)	p érték
Rekeszizom-vastagság nyugalomban jobb oldalon (cm)	0,52 ± 0,18	0,63 ± 0,24	<b>0,020**</b>
Rekeszizom-kitérés nyugalomban jobb oldalon (cm)	1,80 ± 0,97	1,57 ± 0,61	0,156
Rekeszizom-kitérés mély belégzésben jobb oldalon (cm)	7,73 ± 2,17	7,21 ± 2,26	0,266
Rekeszizom-vastagság nyugalomban bal oldalon (cm)	0,59 ± 0,15	0,68 ± 0,20	<b>0,021**</b>
Rekeszizom-kitérés nyugalomban bal oldalon (cm)	1,82 ± 0,95	1,90 ± 0,87	0,654
Rekeszizom-kitérés mély belégzésben bal oldalon (cm)	8,27 ± 2,26	8,13 ± 2,17	0,752

A 15. táblázat alapján látható, hogy az OSA csoportban szignifikánsan nagyobb rekeszizom-vastagságot mértünk UH-gal a kontroll csoporthoz képest jobb oldalon ( $p=0,020$ ) és bal oldalon is ( $p=0,021$ ). Azonban a nyugalmi és mély belégzésben mért rekeszkitérésben sem jobb, sem bal oldalon nem volt szignifikáns különbség a két csoport eredményei között ( $p>0,05$ ) [197].



### 5.2.2. A kontroll csoportban a nem, életkor és tápláltsági állapot hatása a rekeszparaméterekre

A nem, életkor, BMI rekeszizom-vastagságára, nyugalmi és mély belégzésben UH-gal mért rekeszkitérésekre gyakorolt hatását a kontroll csoportban a 16. táblázat mutatja be [197]. A betegek BMI szerinti kategorizálása a WHO ajánlása szerint történt, így megkülönböztettünk normál BMI<25, 25 ≤túlsúlyos <30 és obez BMI≥30 kategóriát.

16. táblázat. A nem, életkor, BMI hatása a rekeszizom paramétereire a kontroll csoportban [197]. A táblázatban az átlag és SD-értékek szerepelnek, illetve csak a szignifikáns különbséget adó értékek kerültek feltüntetésre. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ ; \*\*:  $p \leq 0,05$ ; \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. +:  $p \leq 0,05$  Levene-teszt szerint. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

Paraméterek és kritériumok		Átlagérték és SD	p érték
A nem hatása a rekeszizom paraméterekre			
Rekeszizom-kitérés nyugalomban, jobb oldalon (cm) <sup>+</sup>	Férfi	2,14 ± 1,10	<b>0,012**</b>
	Nő	1,33 ± 0,48	
Rekeszizom-kitérés mély belégzésben, bal oldalon (cm)	Férfi	8,47 ± 2,23	<b>0,04**</b>
	Nő	7,30 ± 2,31	
A BMI hatása a rekeszizom paraméterekre			
Rekeszizom-vastagság nyugalomban, bal oldalon (cm) <sup>+</sup>	Normál (A)	0,57 ± 0,17	<b>0,070* (B-C)</b>
	Túlsúlyos (B)	0,55 ± 0,10	
	Obez (C)	0,70 ± 0,13	
Az életkor hatása a rekeszizom paraméterekre			
Rekeszizom-kitérés mély belégzésben, bal oldalon (cm)	≤40 év	8,76 ± 2,18	<b>0,069*</b>
	>40 év	7,31 ± 2,17	

Ahogy a 16. táblázat alapján látható, a kontroll csoportban a rekeszizom jobb oldalon nyugalomban mért kitérése szignifikánsan nagyobb értéket mutatott a férfiak esetében ( $p=0,01$ ), hasonlóan, mint a bal oldalon mély belégzésben mért kitérése ( $p=0,04$ ). Szignifikáns különbséget adott a rekesz bal oldali nyugalmi vastagsága a túlsúlyos és obez csoport között ( $p=0,07$ ), szignifikánsan nagyobb értékeket igazolva obez betegeknél, illetve a bal oldali mély belégzésben mért rekeszvastagság a 40 éves életkor alatt és felett ( $p=0,069$ ), nagyobb értékekre utalva a 40 év alatti korcsoportban [197].

### 5.2.3. Az obstruktív alvási apnoe csoportban a nem, életkor és tápláltsági állapot hatása a rekeszparaméterekre

A nem, életkor, BMI rekeszizom-vastagságára, nyugalmi és mély belégzésben UH-gal mért rekeszkitérésekre gyakorolt hatását az OSA csoportban a 17. táblázat mutatja be [197].

17. táblázat. A nem, életkor, BMI hatása a rekeszizomra az OSA csoportban [197].

A táblázatban az átlag és SD értékek szerepelnek, illetve csak a szignifikáns különbséget adó értékek kerültek feltüntetésre. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ ; \*\*:  $p \leq 0,05$ ; \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

Paraméterek és kritériumok	Átlagérték és SD	p érték
	A BMI hatása a rekeszizom paraméterekre	
<b>Rekeszizom-kitérés nyugalomban, jobb oldalon (cm)</b>	Normál (A)	<b>0,074* (A-C)</b>
	Túlsúlyos (B)	
	Obez (C)	

A 17. táblázat mutatja, hogy az OSA betegcsoport rekeszizom paramétereit közül a rekeszizom jobb oldali nyugalmi kitérése szignifikánsan különbözött a normál és obez betegcsoport között ( $p=0,074$ ). A nem és az életkor nem befolyásolták szignifikánsan a rekeszvastagságot és a rekeszizom-kitérését [197].

#### 5.2.4. A rekeszparaméterek összefüggése az apnoe-hypopnoe indexszel az obstruktív alvási apnoe csoportban

Az adatok kategorizálása céljából log-lineáris analízist alkalmaztunk az OSA csoportban, így az egyes paramétereket átalakítottuk, és az AHI-val való összefüggést elemeztük. Az így kapott eredményeket a 18. táblázat szemlélteti [197].

18. táblázat. A robusztus modell paraméterei az AHI érték szerinti kategorizáció meghatározására [197]. A táblázatban a \* jel a 95%-os szinten szignifikáns differenciát jelöli. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

Független változó	Koefficiens	p>z	95% konfidencia intervallum
<b>Rekeszizom-vastagság nyugalomban, jobb oldalon</b> (kategória)	1,050	<b>0,027*</b>	0,121-1,979
<b>Rekeszizom-kitérés nyugalomban, jobb oldalon</b> (kategória)	-1,555	<b>0,005*</b>	-2,644- (-0,467)
<b>Rekeszizom-kitérés mély belégzésben, jobb oldalon</b> (kategória)	-1,609	<b>0,002*</b>	-2,639- (-0,579)
<b>Rekeszizom-vastagság nyugalomban, bal oldalon</b> (kategória)	0,854	0,082	-0,108-1,817
<b>Rekeszizom-kitérés nyugalomban, bal oldalon</b> (kategória)	0,268	0,520	-0,550-1,086
<b>Rekeszizom-kitérés mély belégzésben, bal oldalon</b> (kategória)	0,158	0,722	-0,713-1,029
<b>Nem</b>	-2,293	<b>0,052*</b>	-4,607-0,022
<b>Életkor</b>	0,072	<b>0,019*</b>	0,012-0,133
<b>BMI</b>	0,227	<b>0,052*</b>	-0,002-0,455

A 18. táblázat alapján, a robusztus modellel nyert számításaink azt mutatták, hogy az UH-gal mért rekeszparaméterek közül a rekeszizom jobb oldalon mért vastagságának koefficiense szignifikáns összefüggést mutatott az AHI-val ( $p=0,027$ ), hasonlóan a jobb

oldalon nyugalomban ( $p=0,005$ ) és mély belégzésben mért kitérés koeficienséhez ( $p=0,002$ ). Azonban a bal oldali rekeszizom-vastagság, nyugalmi és mély belégzésben mért kitérés koeficiensé nem adott szignifikáns korrelációt. Az antropometriai paraméterek közül a nem ( $p=0,052$ ), az életkor ( $p=0,019$ ), illetve a BMI ( $p=0,052$ ) koeficiensé szintén szignifikáns kapcsolatot adott az AHI-val. A fentiek azt igazolták, hogy néhány antropometriai paraméter, úgymint a BMI, nem, életkor továbbá a rekeszizom jobb oldalának vastagsága, nyugalmi és mély belégzésben mért kitérése jelentős mértékben hozzájárul az OSA megítéléséhez használt loglineáris egyenlethez [197].

### 5.2.5. Az obstruktív alvási apnoe előrejelzéséhez használt változók relatív fontossága

Az optimális modell kiválasztásához, valamint a lehető legjobb modellillesztés és túlillesztés közti egyensúly megteremtéséhez a Schwarz Akaike Information Criterion (AIC) és Bayesian Information Criterion (BIC) kombinációját alkalmaztuk. A modellek eredményeit a 19. táblázat foglalja össze [197].

19. táblázat. A változók kiválasztási sorrendjének és a loglineáris modell teljesítményének bemutatása [197]. A táblázatban az átlagértékek láthatók.

Változó	AIC	BIC	Deviancia
<b>BMI</b>	110,42	115,63	106,42
<b>Rekeszkitérés mély belégzésben, jobb oldalon (cm)</b>	105,67	113,49	99,67
<b>Nem</b>	99,59	110,01	91,59
<b>Életkor</b>	94,51	107,53	84,51
<b>Rekeszvastagság nyugalomban, jobb oldalon (cm)</b>	92,12	107,75	80,12
<b>Rekeszkitérés nyugalomban, jobb oldalon (cm)</b>	85,65	103,89	71,65
<b>Rekeszvastagság nyugalomban, bal oldalon (cm)</b>	85,33	106,17	69,33

Táblázatunkban az AIC és a BIC modellt hasonlítottunk össze. Mindkét modell esetében azt vizsgáltuk, hogy az OSA, mint függő változó, az általunk vizsgált független változók által milyen módon előrejelezhető, továbbá, hogy a független változók (nem, életkor, BMI és a rekeszparaméterek) közül melyikkel illeszkedik legjobban a modell. Célunk volt, hogy minél kisebb számú és nagyobb információtartalmú paraméter felhasználásával kapjunk releváns előrejelzést az OSA-t illetően. A független változók bevonási sorrendje az adott változó OSA előrejelzésében adott lényegi szerepétől függött. A változók beválasztási sorrendje az AIC és BIC esetében teljesen megegyezett, vagyis mindkét modellnél elsőként a BMI került bevonásra, ami az OSA egyik legfontosabb rizikófaktora. A második paraméter mindkét esetben a jobb oldali mély belégzésben mért rekeszizom-kitérés volt, vagyis egy UH-gal mért rekeszparaméter, ami ennek fontosságát mutatja az OSA előrejelzésében, megelőzve az olyan paramétereket, mint az életkor és a nem. A fenti eredmény igazolja, hogy az algoritmus alapján az OSA előrejelzésében a BMI-t követően, a rekesz UH-gal mért értékének meghatározó szerepe van [197].

#### 5.2.6. Az obstruktív alvási apnoe előrejelzéséhez használt algoritmus

Az algoritmus eredményességét az OSA előrejelzésében az alapvető antropometriai és UH-gal meghatározott rekeszparaméterek ismeretében a 20. táblázat mutatja be [197].

*20. táblázat. Az algoritmus előrejelzésének eredményessége a UH-gal meghatározott rekeszizom és antropometriai paraméterek ismeretében [197].*

		Referencia	
		Non-OSA	OSA
Predikció	Non-OSA	29 (81%)	6 (9%)
	OSA	7 (19%)	58(91%)

Ahogy a 20. táblázatban látható, algoritmusunk a vizsgálatunkba bevont 36 kontroll beteg esetében 29 főnél (81%) helyes kategorizálást végzett, 7 betegnél (19%) viszont tévesen OSA-t véleményezett a rekesz és antropometriai paraméterek ismeretében (BMI, nem, életkor). Ugyanakkor 64 igazoltan OSA-s betegünk esetében 6 főnél (9%) jelezte előre tévesen a fenti paraméterek ismeretében a non-OSA-t, míg 58 betegnél (91%)

jelezte a valóban fennálló OSA lehetőségét. Így megállapíthatjuk, hogy ezen modell a BMI, nem, életkor és UH-gal mért rekeszparaméterek ismeretében 87%-os pontossággal képes volt 100 fős beteganyagunkon a helyes (OSA, non-OSA) diagnózis felállítására [197].

### 5.3. A nyelv ultrahang- és MR-vizsgálatának prediktív értéke az obstruktív alvási apnoe előrejelzésében

#### 5.3.1. A nyelv ultrahang- és MR-vizsgálati paraméterei a kontroll és obstruktív alvási apnoe csoportban

Az OSA és a kontroll csoport UH-gal és MR-rel mért nyelvátmérőit, nyelvtérfogatértékeit a 21. és 22. táblázat mutatja be.

21. táblázat. Az OSA és a kontroll csoport UH-gal mért nyelvparamétereinek jellemzői. A táblázatban az átlag  $\pm$  SD értékek szerepelnek. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ ; \*\*:  $p \leq 0,05$ ; \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

Nyelv UH-paraméterek	Kontroll csoport (n=36)	OSA csoport (n=64)	p érték
Nyelv coronalis átmérő (cm)	4,98 $\pm$ 0,58	5,25 $\pm$ 0,86	<b>0,0565*</b>
Nyelv axialis átmérő (cm)	4,66 $\pm$ 0,70	4,50 $\pm$ 0,91	<b>0,0058***</b>
Nyelv sagittalis átmérő (cm)	7,20 $\pm$ 0,75	7,34 $\pm$ 1,13	<b>0,0225**</b>
Nyelvtérfogat (cm <sup>3</sup> )	90,54 $\pm$ 24,16	104,72 $\pm$ 31,06	<b>0,0001***</b>
Nyelv coronalis átmérő MM (cm)	4,88 $\pm$ 0,67	5,20 $\pm$ 0,55	<b>0,0029***</b>
Nyelv axialis átmérő MM (cm)	4,74 $\pm$ 0,67	5,07 $\pm$ 0,68	<b>0,0063***</b>
Nyelv sagittalis átmérő MM (cm)	6,65 $\pm$ 0,58	6,90 $\pm$ 0,73	<b>0,0579*</b>
Nyelvtérfogat MM (cm <sup>3</sup> )	80,49 $\pm$ 16,19	94,97 $\pm$ 18,49	<b>0,0000***</b>

22. táblázat. Az OSA és a kontroll csoport MR-rel mért nyelvparamétereinek jellemzői. A táblázatban az átlag  $\pm$  SD értékek szerepelnek. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ ; \*\*:  $p \leq 0,05$ ; \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

Nyelv MR-paraméterek	Kontroll csoport (n=36)	OSA csoport (n=64)	p érték
Nyelv AP átmérő (cm)	7,12 $\pm$ 0,66	7,66 $\pm$ 0,64	<b>0,000***</b>
Nyelv sagittalis átmérő (cm)	5,13 $\pm$ 0,47	5,14 $\pm$ 0,45	0,918
Nyelv axialis átmérő (cm)	4,62 $\pm$ 0,55	4,75 $\pm$ 0,52	0,247
Nyelv coronalis átmérő (cm)	4,57 $\pm$ 0,48	4,84 $\pm$ 0,45	<b>0,006***</b>
Nyelvtérfogat (cm <sup>3</sup> )	117,66 $\pm$ 26,37	134,02 $\pm$ 25,08	0,137
Nyelv mediansagittalis terület (cm <sup>2</sup> )	2522,53 $\pm$ 368,93	2805,56 $\pm$ 329,64	<b>0,001***</b>
Nyelv mediansagittalis terület zsír (cm <sup>2</sup> )	845,79 $\pm$ 172,33	919,36 $\pm$ 163,71	<b>0,036**</b>
Nyelv zsír %	0,36 $\pm$ 0,05	0,33 $\pm$ 0,056	0,618

A 21. táblázat alapján, az UH-gal mért coronalis, axialis és sagittalis nyelvátmérők egyaránt szignifikánsan különböztek a kontroll és az OSA csoport között ( $p \leq 0,05$ ), csakúgy, mint a nyelvtérfogat ( $p=0,0001$ ), szignifikánsan nagyobb értékekre utalva az OSA csoportban. A MM alatt mért nyelvátmérők ( $p \leq 0,05$ ) és a MM alatti nyelvtérfogat is szignifikáns különbséget mutatott ( $p < 0,000$ ). A 22. táblázat alapján megállapíthatjuk, hogy az MR-rel mért nyelvparaméterek közül az AP és coronalis nyelvátmérők ( $p \leq 0,006$ ) mellett a mediansagittalis terület ( $p=0,001$ ) és a mediansagittalis terület zsírtartalma ( $p=0,036$ ) szignifikánsan nagyobb volt az OSA csoportban.

### 5.3.2. A nem, életkor és BMI hatása az ultrahanggal és MR-rel meghatározott nyelvparaméterekre az obstruktív alvási apnoe csoportban

Az UH-gal mért nyelvparaméterek összefüggését az OSA csoportban a nemmel, életkorról és a BMI-vel a 23., 24., 25. táblázat mutatja be. A BMI kategorizálásnál a WHO ajánlás szerinti besorolást vettük figyelembe.

23. táblázat. Az UH-gal mért nyelvparaméterek nemmel való összefüggése az OSA-s beteganyag esetében. A táblázatban az átlag $\pm$  SD értékek kerültek feltüntetésre. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

	Nem		
	Férfi (n=53)	Nő (n=11)	p érték
Nyelv coronalis átmérő (cm)	5,28 $\pm$ 0,93	5,10 $\pm$ 0,44	0,522
Nyelv axialis átmérő (cm)	5,06 $\pm$ 0,95	4,68 $\pm$ 0,67	0,205
Nyelv sagittalis átmérő (cm)	7,39 $\pm$ 1,19	7,06 $\pm$ 0,75	0,375
Nyelvtérfogat (cm <sup>3</sup> )	107,93 $\pm$ 31,78	89,29 $\pm$ 22,57	<b>0,070*</b>
Nyelv coronalis átmérő MM (cm)	5,21 $\pm$ 0,57	5,15 $\pm$ 0,50	0,748
Nyelv axialis átmérő MM (cm)	5,13 $\pm$ 0,67	4,74 $\pm$ 0,62	<b>0,075*</b>
Nyelv sagittalis átmérő MM (cm)	6,93 $\pm$ 0,72	6,79 $\pm$ 0,82	0,576
Nyelvtérfogat MM (cm <sup>3</sup> )	96,83 $\pm$ 18,79	85,99 $\pm$ 14,49	<b>0,077*</b>



24. táblázat. Az UH-gal mért nyelvparaméterek életkorral való összefüggése az OSA-s beteganyag esetében. A táblázatban az átlag  $\pm$  SD értékek kerültek feltüntetésre. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe.

	Életkor (év)		
	$\leq 40$ év (n=21)	$>40$ év (n=43)	p érték
Nyelv coronalis átmérő (cm)	5,24 $\pm$ 1,03	5,25 $\pm$ 0,78	0,941
Nyelv axialis átmérő (cm)	4,97 $\pm$ 1,15	5,01 $\pm$ 0,79	0,869
Nyelv sagittalis átmérő (cm)	7,11 $\pm$ 1,70	7,50 $\pm$ 0,70	0,256
Nyelvtérfogat (cm <sup>3</sup> )	109,69 $\pm$ 36,20	102,30 $\pm$ 28,36	0,376
Nyelv coronalis átmérő MM (cm)	5,19 $\pm$ 0,56	5,20 $\pm$ 0,56	0,911
Nyelv axialis átmérő MM (cm)	5,03 $\pm$ 0,61	5,08 $\pm$ 0,72	0,772
Nyelv sagittalis átmérő MM (cm)	6,83 $\pm$ 0,80	6,94 $\pm$ 0,70	0,578
Nyelvtérfogat MM (cm <sup>3</sup> )	93,47 $\pm$ 18,79	95,70 $\pm$ 18,52	0,653

25. táblázat. Az UH-gal mért nyelvparaméterek BMI-vel való összefüggése az OSA-s beteganyag esetében. A táblázatban az átlag  $\pm$  SD értékek kerültek feltüntetésre. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe.

	BMI kg/m <sup>2</sup>			p érték
	Normál (n=5)	Túlsúlyos (n=24)	Elhízott (n=35)	
Nyelv coronalis átmérő (cm)	5,09 $\pm$ 0,37	5,39 $\pm$ 0,67	5,17 $\pm$ 1,01	0,584
Nyelv axialis átmérő (cm)	4,61 $\pm$ 0,67	4,92 $\pm$ 0,76	5,11 $\pm$ 1,03	0,462
Nyelv sagittalis átmérő (cm)	6,82 $\pm$ 0,45	7,38 $\pm$ 0,58	7,38 $\pm$ 1,43	0,571
Nyelvtérfogat (cm <sup>3</sup> )	84,29 $\pm$ 15,87	104,87 $\pm$ 31,42	107,54 $\pm$ 31,94	0,298
Nyelv coronalis átmérő MM (cm)	4,89 $\pm$ 0,43	5,32 $\pm$ 0,47	5,16 $\pm$ 0,61	0,254
Nyelv axialis átmérő MM (cm)	4,90 $\pm$ 0,60	5,04 $\pm$ 0,62	5,11 $\pm$ 0,73	0,792
Nyelv sagittalis MM (cm)	6,52 $\pm$ 0,99	6,93 $\pm$ 0,60	6,94 $\pm$ 0,78	0,742
Nyelvtérfogat MM (cm <sup>3</sup> )	81,51 $\pm$ 13,03	96,40 $\pm$ 15,26	95,91 $\pm$ 20,66	0,239

Ahogy a 23., 24., 25. táblázatban látható, az UH-gal meghatározott nyelvparaméterek esetében a férfiak és nők között a nyugalmi nyelvtérfogat ( $p=0,070$ ), a MM alatt mért nyelvtérfogat ( $p=0,077$ ) és a MM alatti axialis átmérő ( $p=0,075$ ) különbözött szignifikánsan, nagyobb értékeket jelölve férfiak esetén. Sem az életkorban, sem a tápláltsági állapotok esetében nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség az egyes alcsoportok között.

Az MR-rel mért nyelvparaméterek összefüggését az OSA csoportban a nemmel, életkorral és a BMI-vel a 26. és 27. táblázat mutatja be. A BMI kategorizálásnál a WHO

ajánlás szerinti besorolást vettük figyelembe (<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-heascolalthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>)

26. táblázat MR-rel mért nyeltparaméterek nemmel és életkorral való összefüggése az OSA beteganyag esetében. A táblázatban az átlag  $\pm$  SD értékek kerültek feltüntetésre. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

	Nem		
	Férfi (n=53)	Nő (n=11)	p érték
Nyelv AP átmérő (cm)	7,81 $\pm$ 0,55	6,98 $\pm$ 0,64	0,142
Nyelv sagittalis átmérő (cm)	5,17 $\pm$ 0,47	4,99 $\pm$ 0,35	0,857
Nyelv axialis átmérő (cm)	4,82 $\pm$ 0,50	4,413 $\pm$ 0,48	0,412
Nyelv coronalis átmérő (cm)	4,96 $\pm$ 0,40	4,32 $\pm$ 0,28	<b>0,080*</b>
Nyelvtérfogat (cm <sup>3</sup> )	139,52 $\pm$ 22,61	107,50 $\pm$ 19,28	0,216
Nyelv mediansagittalis terület (cm <sup>2</sup> )	28,84 $\pm$ 2,81	24,24 $\pm$ 2,82	0,270
Nyelv zsír %	32 $\pm$ 5	36 $\pm$ 6	0,789

	Életkor (év)		
	életkor $\leq$ 40 (n=21)	életkor $>$ 40 (n=43)	p érték
Nyelv AP átmérő (cm)	7,83 $\pm$ 0,67	7,58 $\pm$ 0,62	<b>0,0001***</b>
Nyelv sagittalis átmérő (cm)	5,16 $\pm$ 0,42	5,13 $\pm$ 0,47	0,233
Nyelv axialis átmérő (cm)	4,83 $\pm$ 0,49	4,71 $\pm$ 0,54	<b>0,016**</b>
Nyelv coronalis átmérő (cm)	4,99 $\pm$ 0,48	4,78 $\pm$ 0,43	<b>0,000***</b>
Nyelvtérfogat (cm <sup>3</sup> )	139,59 $\pm$ 27,70	131,29 $\pm$ 23,55	<b>0,000***</b>
Nyelv mediansagittalis terület (cm <sup>2</sup> )	28,71 $\pm$ 3,72	27,73 $\pm$ 3,06	<b>0,000***</b>
Nyelv zsír %	34 $\pm$ 5	33 $\pm$ 6	0,788

27. táblázat MR-rel mért nyelvparaméterek BMI-vel való összefüggése az OSA beteganyag esetében. A táblázatban az átlag  $\pm$  SD értékek kerültek feltüntetésre. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

	BMI			p érték
	Normál (n=5)	Túlsúlyos (n=24)	Obez (n=35)	
Nyelv AP átmérő (cm)	6,97 $\pm$ 0,40	7,68 $\pm$ 0,58	7,75 $\pm$ 0,66	<b>0,036*</b>
Nyelv sagittalis átmérő (cm)	4,92 $\pm$ 0,26	5,01 $\pm$ 0,38	5,27 $\pm$ 0,48	<b>0,037*</b>
Nyelv axialis átmérő (cm)	4,57 $\pm$ 0,54	4,67 $\pm$ 0,42	4,83 $\pm$ 0,57	0,352
Nyelv coronalis átmérő (cm)	4,85 $\pm$ 0,29	4,81 $\pm$ 0,48	4,87 $\pm$ 0,45	0,850
Nyelvtérfogat (cm <sup>3</sup> )	115,21 $\pm$ 19,81	129,88 $\pm$ 21,16	139,53 $\pm$ 26,85	<b>0,074*</b>
Nyelv mediansagittalis terület (cm <sup>2</sup> )	25,05 $\pm$ 1,76	27,72 $\pm$ 2,97	28,70 $\pm$ 3,45	<b>0,054*</b>
Nyelv zsír %	32,9 $\pm$ 3,6	32 $\pm$ 5	33,6 $\pm$ 6,2	0.811

A 26. és 27. táblázat alapján, az MR-rel mért és számolt nyelvparaméterek közül a férfiak és nők között csak a coronalis nyelvátmérő különbözött szignifikánsan ( $p=0,08$ ), míg a 40 éves életkor alatt és felett az AP, axialis, coronalis átmérő, a nyelvátmérő, a mediansagittalis terület és a mediansagittalis területben mért nyelv zsír esetében találtunk szignifikáns különbséget ( $p \leq 0,01$ ). A tápláltsági állapot a normál, túlsúlyos és obez csoport között az AP ( $p=0,036$ ), sagittalis nyelvátmérő ( $p=0,036$ ), a nyelvátmérő ( $p=0,073$ ), mediansagittalis terület ( $p=0,054$ ) esetében adott szignifikáns különbséget.

### 5.3.3. A testtömegindex kapcsolata az ultrahanggal és MR-rel meghatározott nyelvparaméterekre férfiakban és nőkben

A nemek között az UH-gal és MR-rel meghatározott nyelvparaméterek és a BMI kapcsolatát a 28. és 29. táblázat mutatja be.

28. táblázat. A BMI és az UH-gal mért nyelvparaméterek kapcsolata a nemek között. A paraméterek az  $r^2$  értéket mutatják a férfiakban és nőkben. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. (l) lineáris becslés (s) szigmoid becslés.

Független változó: BMI; függő változó: nyelvparaméterek.

UH-gal meghatározott nyelvparaméterek	Nem	
	Férfi (n=74)	Nő (n=26)
<b>Nyelvparaméterek UH-gal mérve</b>	$r^2$	$r^2$
<b>Nyelv coronalis átmérő (cm)</b>	0,28***	0,7***
<b>Nyelv axialis átmérő (cm)</b>	0,31***	0,75***
<b>Nyelv sagittalis átmérő (cm)</b>	0,3***	0,62***
<b>Nyelvtérfogat (cm<sup>3</sup>)</b>	0,32***	0,69***
<b>Nyelv coronalis átmérő MM (cm)</b>	0,29***	0,71***
<b>Nyelv axialis átmérő MM (cm)</b>	0,33***	0,59***
<b>Nyelv sagittalis átmérő MM (cm)</b>	0,35***	0,55***
<b>Nyelvtérfogat MM (cm<sup>3</sup>)</b>	0,34***	0,5***

29. táblázat. A BMI és az MR-rel mért nyelvparaméterek kapcsolata a nemek között. A paraméterek az  $r^2$  értéket mutatják a férfiakban és nőkben. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. (l) lineáris becslés (s) szigmoid becslés.

Független változó: BMI; függő változó: nyelvparaméterek

MR-rel meghatározott nyelvparaméterek	Nem	
	Férfi (n=74)	Nő (n=26)
<b>Nyelvparaméterek MR-rel mérve</b>	<b><math>r^2</math></b>	<b><math>r^2</math></b>
Nyelv AP átmérő (cm)	0,328***	0,73***
Nyelv AP átmérő (cm)	0,328***	0,73***
Nyelv sagittalis átmérő (cm) (s)	0,32***	0,77***
Nyelv axialis átmérő (cm) (l)	0,33***	0,65***
Nyelv coronalis átmérő (cm) (l)	0,37***	0,72***
Nyelvtérfogat (cm <sup>3</sup> ) (l)	0,41***	0,712***
Nyelv mediansagittalis terület (cm <sup>2</sup> ) (l)	0,42***	0,463***
Nyelv mediansagittalis terület zsír (cm <sup>2</sup> ) (l)	0,422***	0,410***
Nyelv zsír % (l)	0,241***	0,253***

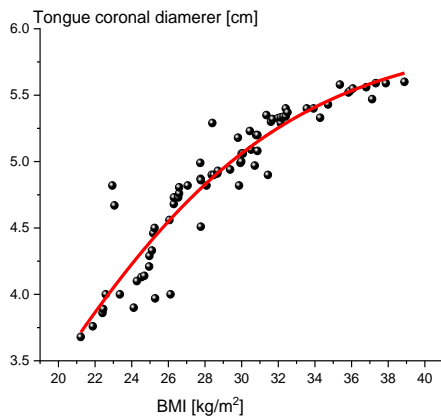
Számításaink során lineáris és telítődési (szigmoid) függvényeket alkalmaztunk. A szigmoid függvények- érthető módon - az esetek többségében jobb illeszkedést adtak, de az egyszerűség kedvéért (Ochran borotvája-novacula Occami - elv: egy jelenséget leíró két magyarázat közül az egyszerűbbet kell választani) [203] a lineáris modellt alkalmaztuk.

Ahogy a 28. és 29. táblázat alapján látható, a nőknél a kisebb mintaszám ellenére is nagyobb  $r^2$  értékek mutathatók ki. A BMI és a nyelvtérfogat közötti kapcsolat azért nem túl szoros, mert az UH mérés szükségszerűen tartalmaz bizonytalanságot és a hibaterjedési törvényből adódóan a mérési bizonytalanság többszöröződik a közvetlenül mért nyelvparaméterekből számított nyelvtérfogat esetén.

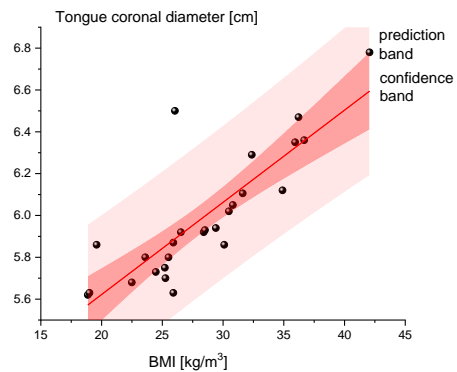
A BMI és UH-gal meghatározott coronalis nyelvátmérő és MM-es nyelvtérfogat kapcsolatát férfiakban és nőkben a 23. ábra mutatja.

23. ábra. A BMI és az UH-gal meghatározott coronalis nyelvátmérő és MM alatt meghatározott nyelvtérfogat kapcsolata férfiakban és nőkben.

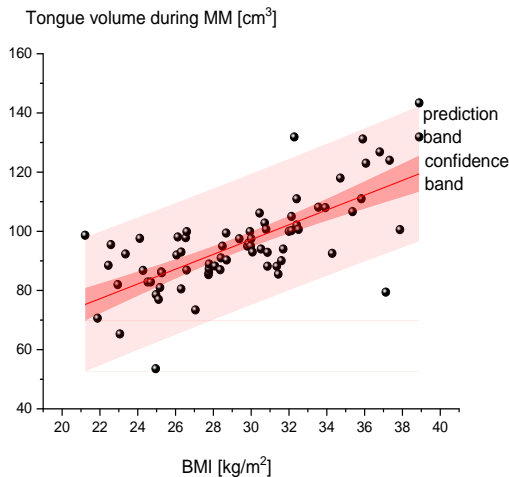
A BMI és a coronalis nyelvátmérő kapcsolata férfiaknál, szigmoid függvénnyel közelítve



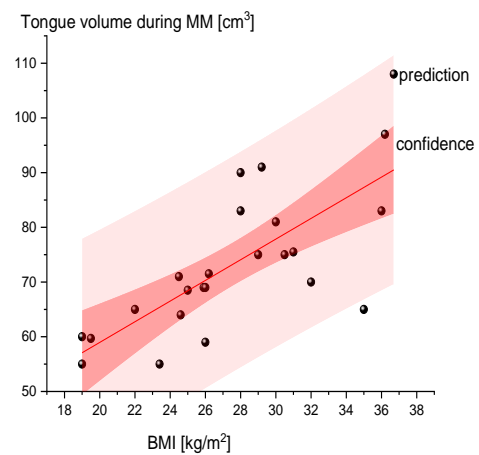
A BMI és a coronalis nyelvátmérő kapcsolata nőknél, lineáris függvénnyel közelítve



A BMI és a MM-es nyelvtérfogat kapcsolata férfiaknál, lineáris függvénnyel közelítve



A BMI és a MM-es nyelvtérfogat kapcsolata nőknél, lineáris függvénnyel közelítve



### 5.3.4. Az AHI kapcsolata az MR-rel meghatározott nyelvparaméterekre férfiakban és nőkben

A nemek között az MR-rel meghatározott nyelvparaméterek és az AHI kapcsolatát a 30. táblázat szemlélteti.

30. táblázat. Az AHI és az MR-rel mért nyelvparaméterek sztochasztikus kapcsolata a férfiak és nők esetében. Paraméterek az  $r^2$  értéket mutatják. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. (l) lineáris becslés (s) szigmoid becslés

Független változók	Nem	
	Férfi (n=74)	Nő (n=26)
<b>Nyelvparaméterek MR-rel mérve</b>	<b><math>r^2</math></b>	<b><math>r^2</math></b>
Nyelv AP átmérő (cm)	<b>0,133*</b> (l)	0,073 (l)
Nyelv sagittalis átmérő (cm) (s)	<b>0,050*</b> (s)	0,059 (l)
Nyelv axialis átmérő (cm) (l)	<b>0,039**</b> (l)	0,063 (l)
Nyelv coronalis átmérő (cm) (l)	<b>0,073**</b> (l)	0,015** (l)
Nyelvtérfogat (cm <sup>3</sup> ) (l)	<b>0,149***</b> (l)	<b>0,196**</b> (s)
Nyelv mediansagittalis terület (cm <sup>2</sup> ) (l)	<b>0,186***</b> (l)	<b>0,192**</b> (s)
Nyelv mediansagittalis terület zsír (cm <sup>2</sup> ) (l)	0,043 (l)	<b>0,428***</b> (s)
Nyelv zsír % (l)	0,001 (l)	<b>0,260***</b> (s)

Az AHI és MR-paraméterek közti összefüggés nemek közötti megoszlása helyenként rendkívül eltérő, ennek hátterében a férfiak és nők eltérő elemszáma és a szórások különbsége állhat. Amikor csak lehetett, lineáris függvényt alkalmaztunk, de ahol látható volt, hogy a telítődési (szigmoid) görbe jobban írja le a kapcsolatot, azokban az esetekben azt használtuk. A férfiaknál és nőknél minden MR-rel meghatározott nyelvparaméter esetében szignifikáns kapcsolat igazolódott az AHI-val, mely a nőknél szorosabb összefüggést jelentett. A 30. táblázat alapján látható, hogy az AHI-val leginkább szoros korrelációt mutató paraméterek nőknél a nyelvtérfogat, a nyelv mediansagittalis terület, a nyelv mediansagittalis terület zsírszövet és a nyelv zsír %, míg a férfiak esetében a nyelvtérfogat, a nyelv mediansagittalis területe és az AP átmérő voltak.



Nők esetében  $r^2=0,558$  szintű lineáris kapcsolat volt a BMI és az AHI között, ez férfianál sokkal kevésbé volt szoros, mindössze  $r^2=0,194$  értéket adott a szigmoid illesztés. A kapcsolat eltérő szorossága ellenére minden esetben 99,9%-ot meghaladó szinten volt szignifikáns.

### 5.3.5. Az algoritmus szerepe az obstruktív alvási apnoe és nyelv obstrukciós szerepének előrejelzésében

Az UH-gal és MR-rel meghatározott nyelvparaméterek és antropometriai értékek ismeretében az algoritmus eredményességét az OSA és a nyelv obstrukciót okozó szerepének előrejelzésében a 31. táblázat mutatja be.

*31. táblázat. Az UH-gal és MR-rel mért nyelvparaméterek és antropometriai értékek ismeretében adott OSA előrejelzés és a nyelv lehetséges obstrukciós helyének előrejelzése kvadratikus diszkriminanciaanalízissel. A táblázatban az esetszámok és a becsült effektivitás, szenzitivitás, specificitás %-ban kifejezett értékei láthatók.*

Jellemzők	Obstrukció előrejelzése		OSA előrejelzése	
	Kategorizálás az alapvető antropometriai paraméterek alapján +		Kategorizálás az alapvető antropometriai paraméterek alapján +	
	UH adatok	MR adatok	UH adatok	MR adatok
valós pozitív	27	27	34	47
valós negatív	62	60	57	35
fals pozitív	5	7	2	1
fals negatív	6	6	7	17
<b>Effektivitás</b>	<b>89%</b>	<b>87%</b>	<b>91%</b>	<b>82%</b>
<b>Szenzitivitás</b>	<b>84,3%</b>	<b>79,4%</b>	<b>94,4%</b>	<b>56%</b>
<b>Specificitás</b>	<b>91,1%</b>	<b>90,9%</b>	<b>89%</b>	<b>92%</b>

A 31. táblázatunk rávilágít arra, hogy az UH-gal és MR-rel meghatározott nyelvparaméterek jelentős információtartalommal bírnak a betegek OSA szerinti

kategorizálása és a nyelv obstrukciós szerepe szempontjából egyaránt. Az algoritmusunk szenzitivitása kvadratus diszkriminanciaanalízissel a nyelv obstrukciót okozó szerepének előrejelzésében UH-gal 84%, míg MR-rel 79%-osnak bizonyult, mindkét módszer specificitása 91% volt. A betegek OSA szerinti kategorizálása nem különbözött szignifikánsan specificitásában a két módszer között, míg szenzitivitásban az UH (94%) lényegesen jobb eredményt adott az MR-hez képest (56%). Az UH-vizsgálat az OSA előrejelzésben 100 betegünk esetében 9-nél, míg az MR 18 betegnél adott fals OSA klasszifikációt, míg a nyelv, mint lehetséges obstrukciós hely előrejelzésében az UH 11, míg az MR 13 beteg esetében tévedett. Az eredmények pontosságának igazolása céljából más multivariábilis statisztikai módszerrel „cross”-validálást végeztünk, ezért loglineáris modellt és mesterséges intelligenciát alkalmaztunk, melyekkel hasonló eredményeket kaptunk.

#### **5.4. A lateralis garatfal ultrahang- és MR-vizsgálatának szerepe az obstruktív alvási apnoe előrejelzésében**

##### **5.4.1. A kontroll és obstruktív alvási apnoe csoport lateralis garatfal vizsgálata ultrahanggal és MR-rel**

A kontroll és az OSA csoport UH-gal és MR-rel mért LPW értékeit nyugalomban és MM alatt a 32. táblázat mutatja be [199].

32. táblázat. Az UH-gal és MR-rel meghatározott LPW értékek. A táblázatban az átlag és SD értékek kerültek feltüntetésre [199]. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

Jellemzők	Kontroll csoport (n= 36)	OSA csoport (n= 64)	p érték
<b>LPW UH mérés</b>			
<b>LPWT jobb oldalon (mm)</b>	6,38 ± 3,29	10,21 ± 4,55	0,142
<b>LPWT MM, jobb oldalon (mm)</b>	6,32 ± 3,3	9,98 ± 4,7	0,136
<b>LPWT bal oldalon (mm)</b>	5,91 ± 3,13	8,78 ± 3,83	0,101
<b>LPWT MM, bal oldalon (mm)</b>	5,95 ± 2,75	8,84 ± 3,18	<b>0,0679*</b>
<b>LPW MR-vizsgálat</b>			
<b>LPWT transversalis, jobb oldalon (mm)</b>	9,18 ± 2,65	10,67 ± 3,4	<b>0,031**</b>
<b>LPWT ferde, jobb oldalon (mm)</b>	19,81 ± 3,83	20,48 ± 3,84	0,462
<b>LPWT transversalis, bal oldalon (mm)</b>	9,45 ± 2,42	10,67 ± 3,49	<b>0,0671*</b>
<b>LPWT ferde, bal oldalon (mm)</b>	18,10 ± 4,12	20,11 ± 3,52	<b>0,010*</b>

A 32. táblázat alapján, az UH-gal mért LPWT csupán a bal oldalon MM alatt volt szignifikánsan különböző a kontroll és az OSA csoport között ( $p=0,0679$ ). MR-vizsgálattal szignifikáns különbség volt megfigyelhető jobb oldalon a transversalis LPWT-ben ( $p=0,031$ ), míg bal oldalon a transversalis ( $p=0,0671$ ) és ferde LPWT ( $p=0,01$ ) is szignifikánsan különbözött a kontroll és az OSA csoport között [199].

#### 5.4.2. A nem, életkor és tápláltsági állapot hatása az ultrahanggal mért laterális garatfal értékekre obstruktív alvási apnoeaban

Az OSA csoportban a nem, életkor és a BMI hatását az UH-gal mért LPW értékekre a 33. és 34. táblázat mutatja be [199].

33. táblázat. Az UH-gal meghatározott LPW paraméterek az OSA csoportban a nem és az életkor függvényében [199]. A táblázatban az átlag és SD értékek kerültek feltüntetésre. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

	Nem		
	Férfi (n=53)	Nő (n=11)	p érték
<b>LPWT jobb oldalon (mm)</b>	9,76 ± 3,75	8,84 ± 6,9	0,528
<b>LPWT MM, jobb oldalon (mm)</b>	9,46 ± 3,92	8,19 ± 5,29	0,359
<b>LPWT bal oldalon (mm)</b>	9,24 ± 3,48	6,81 ± 3,49	<b>0,0393**</b>
<b>LPWT MM, bal oldalon (mm)</b>	8,83 ± 3,1	6,8 ± 3,19	<b>0,0537*</b>
	Életkor (év)		
	≤40 év (n=21)	>40 év (n=43)	p érték
<b>LPWT jobb oldalon (mm)</b>	10,2 ± 4,48	9,31 ± 4,37	0,453
<b>LPWT MM, jobb oldalon (mm)</b>	10,09 ± 4,52	8,83 ± 3,97	0,260
<b>LPWT bal oldalon (mm)</b>	9,76 ± 3,73	8,36 ± 3,45	0,142
<b>LPWT MM, bal oldalon (mm)</b>	9,08 ± 3,65	8,19 ± 2,94	0,298

34. táblázat. Az UH-gal meghatározott LPW paraméterek az OSA csoportban a BMI függvényében [199]. A táblázatban az átlag és SD értékek kerültek feltüntetésre. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )			p érték
	Normál (A) (n=5)	Túlsúlyos (B) (n=24)	Obez (C) (n=35)	
<b>LPWT jobb oldalon</b> (mm)	5,2 ± 2,72	10,68 ± 3,99	9,5 ± 4,52	0,418
<b>LPWT MM, jobb oldalon</b> (mm)	5,96 ± 2,95	10,43 ± 4,03	8,9 ± 4,17	0,837
<b>LPWT bal oldalon</b> (mm)	5,29 ± 3,46	8,85 ± 3,3	9,3 ± 3,59	<b>0,057 (A-C)</b> *
<b>LPWT MM, bal oldalon</b> (mm)	5,81 ± 3,58	9,23 ± 2,71	8,35 ± 3,3	0,592

Ahogy a 33. és 34. táblázatban látható, az OSA-s betegcsoportunkban UH-gal a férfiakban a bal oldali nyugalmi ( $p=0,03$ ) és MM alatti ( $p=0,05$ ) LPWT szignifikánsan nagyobb volt a nőkhöz képest. A 40 éves életkor alatt és felett nem volt különbség a két csoport között. A tápláltsági állapot szerint a normál és obez csoport között adódott szignifikáns különbség a nyugalmi bal oldali LPWT-ben ( $p=0,05$ ) [199].

#### 5.4.3. A nem, életkor és tápláltsági állapot hatása az MR-rel mért laterális garatfal értékekre obstruktív alvási apnoében

A nem, életkor és tápláltsági állapot hatását az MR-rel mért LPW-re az OSA csoportban a 35. és 36. táblázat mutatja be [199].

35. táblázat Az MR-rel meghatározott LPW paraméterek az OSA csoportban a nem és az életkor függvényében [199]. A táblázatban az átlag és SD értékek kerültek feltüntetésre. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe. A p értékek esetén a felkövér kiemelés szignifikáns különbséget jelöl.

	Nem		
	Férfi (n=53)	Nő (n=11)	p érték
<b>Transversalis LPWT, jobb oldalon (mm)</b>	11,13 ± 3,31	8,28 ± 2,91	<b>0,0114**</b>
<b>Ferde LPWT, jobb oldalon (mm)</b>	21,14 ± 3,66	16,82 ± 2,44	<b>0,000***</b>
<b>Transversalis LPWT, bal oldalon (mm)</b>	11,21 ± 3,47	8,03 ± 2,36	<b>0,000***</b>
<b>Ferde LPWT, bal oldalon (mm)</b>	20,71 ± 3,43	17,23 ± 2,4	<b>0,002**</b>
	Életkor (év)		
	≤40 év (n=21)	>40 év (n=43)	p érték
<b>Transveralis LPWT, jobb oldalon (mm)</b>	13,11 ± 3,42	9,43 ± 2,69	<b>0,00***</b>
<b>Ferde LPWT, jobb oldalon (mm)</b>	22,49 ± 3,21	19,44 ± 3,77	<b>0,002***</b>
<b>Transversalis LPWT, bal oldalon (mm)</b>	12,65 ± 3,64	9,65 ± 3,02	<b>0,002***</b>
<b>Ferde LPWT, bal oldalon (mm)</b>	21,73 ± 3,09	19,37 ± 3,49	<b>0,011**</b>

36. táblázat Az MR-rel meghatározott LPW paraméterek az OSA csoportban a BMI függvényében [199]. A táblázatban az átlag és SD értékek kerültek feltüntetésre. A szignifikancia meghatározásánál \*:  $p \leq 0,1$ , \*\*:  $p \leq 0,05$ , \*\*\*:  $p \leq 0,01$  értékeket vettük figyelembe.

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )			p érték
	Normál (n=5)	Túlsúlyos (n=24)	Obez (n=35)	
<b>Transversalis LPWT, jobb oldalon (mm)</b>	12,54 ± 3,13	10,42 ± 3,09	10,51 ± 3,63	>0,999
<b>Ferde LPWT, jobb oldalon (mm)</b>	20,94 ± 0,55	19,13 ± 3,28	21,23 ± 3,84	>0,999
<b>Transversalis LPWT, bal oldalon (mm)</b>	10,81 ± 2,47	10,95 ± 3,42	10,44 ± 3,72	>0,999
<b>Ferde LPWT, bal oldalon (mm)</b>	19,4 ± 4,34	19,11 ± 3,64	20,92 ± 3,21	>0,999

A 35. és 36. táblázat alapján, az MR-rel meghatározott transversalis és ferde LPWT mindkét oldalon szignifikánsan különbözött a férfiak és nők között, nagyobb értékeket mutatva férfiak esetén 40 éves életkor alatt szignifikánsan nagyobb transversalis és ferde LPW átmérőket mértünk mindkét oldalon, míg a tápláltsági állapot nem volt érdemi hatással az LPWT-re [199].

#### 5.4.4. Az algoritmus eredményessége az obstruktív alvási apnoe és lateralis garatfali obstrukció előrejelzésében

Az LPW UH és MR-vizsgálati eredményeinek és az alapvető antropometriai paraméterek (nem, életkor, BMI, nyakkörfogat) ismeretében kvadratikus diszkriminanciaanalízissel az OSA és az LPW obstrukció jelenlétéről nyilatkoztunk. A használt algoritmus eredményességét a 37. táblázat szemlélteti [199].

*37. táblázat. Az OSA és LPW obstrukció előrejelzése az UH-gal és MR-rel meghatározott LPWT és alapvető antropometriai paraméterek ismeretében [199]. A táblázatban az esetszámok és a becsült effektivitás, szenzitivitás, specificitás %-ban kifejezett értékei láthatók.*

	UH-vizsgálat		MR-vizsgálat	
	Becsült paraméter		Becsült paraméter	
	Obstrukció	OSA	Obstrukció	OSA
Valós pozitív	29	60	30	60
Valós negatív	60	33	54	30
Fals pozitív	7	2	13	6
Fals negatív	4	5	3	4
<b>Effektivitás</b>	<b>89%</b>	<b>93%</b>	<b>84%</b>	<b>90%</b>
<b>Szenzitivitás</b>	<b>87,8%</b>	<b>92,3%</b>	<b>75%</b>	<b>93,7%</b>
<b>Specificitás</b>	<b>89,5%</b>	<b>94,2%</b>	<b>81,4%</b>	<b>83,3%</b>

Nyilvánvalóan a különböző módszerek legfontosabb mutatói hasonlóak voltak, néhány esetben az UH eredmények a diszkriminációt hatékonyabban segítik, mint az MR eredmények. A 37. táblázat alapján, az UH-vizsgálat az antropometriai paraméterek (nem, életkor, BMI, nyakkörfogat) és az LPW vizsgálata alapján az OSA előrejelzésében 93%-ban, míg az LPW obstrukció előrejelzésében 89%-ban adott pontos előrejelzést. Az MR-rel meghatározott LPW és antropometriai paraméterek ismeretében az OSA



előrejelzése 90%-os pontossággal történt, míg az LPW obstrukció megítélése 84%-ban volt pontos. Az MR és az UH-vizsgálat szenzitivitása az OSA előrejelzésében azonosnak bizonyult (93%), azonban az MR specificitása (83%) jóval elmarad az UH-tól (94%). Az LPW obstrukció előrejelzésében az UH szenzitivitása 87 %-nak, míg az MR csak 75%-nak bizonyult, specificitás tekintetében az UH 89%-nak, az MR 81%-nak adódott az előrejelzésben [199].

## 6. Megbeszélés

### 6.1. A betegek általános demográfiai paraméterei

Vizsgált beteganyagunk OSA csoportját szignifikánsan több túlsúlyos és elhízott beteg alkotta, szemben a kontroll csoport beteganyagával. Obez OSA-betegeknél szignifikánsan több visceralis zsírszövet felszaporodása figyelhető meg a köldök szintjében, továbbá a visceralis zsírszövet-teljes zsírszövet aránya is szignifikánsan nagyobb a nem OSA csoporthoz képest [204]. A subcutan zsírszövet területi eloszlásában döntően a hasi régióban figyelhető meg szignifikánsan nagyobb zsírszövet-kumuláció a kontroll csoporthoz képest [205]. A fenti összefüggést alátámasztja az OSA csoportunkban igazolódott szignifikánsan nagyobb nyak-, has- és csípőkörfogat érték [198]. Az obezitás eltérő módon jelentkezik férfiak és nők között, míg a férfiaknál elsősorban a visceralis, addig nőknél a subcutan zsírszövet felszaporodása dominál [206]. A kontroll csoportban a nyakkörfogat szignifikánsan különbözött a nemek között, míg az OSA csoportban, ahol az obez betegek nagy száma dominált, a csípő- és nyakkörfogat között figyeltünk meg szignifikáns különbséget a férfi és nőbetegek között [198].

Az OSA második fő kockázati tényezőjének az életkort tekintjük, így „öregedő társadalmunk”-ban várhatóan nagyobb a betegség előfordulási valószínűsége [207]. Ezt támasztják alá vizsgálati eredményeink is, hiszen az OSA csoportot szignifikánsan magasabb életkor jellemezte, továbbá szignifikánsan nagyobb számú férfibeteg alkotta, mely a betegség szintén fontos rizikófaktora [198]. Nőknél a posztmenopauzában a hormonális változásokkal lesz a férfiakhoz hasonló OSA valószínűség detektálható [206].

Az alvászvizsgálati főbb paraméterek a várakozásnak megfelelően szignifikáns különbséget mutattak a csoportok között. A kis esetszám miatt nem volt ugyan mód az OSA csoport súlyosság szerinti alkategóriák további analizálására, de a jövőben célunk nagyobb esetszámú beteganyag esetében ennek kivitelezése [198].

Közismert, hogy az OSA diagnosztikáját követően a kezelés mihamarabbi elkezdése szükséges, ennek elmaradása a társbetegségek nagyobb számban történő megjelenését és a mortalitás növekedését eredményezi, mely egyrészt az egyénre, másrészt globálisan a társadalomra is nagy terhet ró [198]. A probléma hátterében számos kórélettani folyamat játszik szerepet, úgy, mint az intermittáló hypoxia, oxidatív szabadgyökök képződése,

szimpatikus tónus fokozódás, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódása vagy az alvásfragmentáció [208].

Az OSA és a hipertonia közötti kétirányú kapcsolat számos tanulmány tárgyát képezi. Megfigyelték, hogy az OSA-betegek 50%-a hypertoniás, illetve a hypertoniások 30-40 %-a szenved OSA-ban [209]. Kutatási eredményeink számos szempontból megerősítették a szakirodalomban található eddigi megállapításokat. Vizsgálatunkban az OSA csoportban a magasvérnyomás-betegség előfordulása háromszoros volt a kontroll csoporthoz képest [198]. A közelmúltban 394 beteg bevonásával Magyarországon végzett tanulmány az OSA-betegek között a hipertonia prevalenciáját 74%-nak, míg a kontroll csoportban 39%-nak találta [210]. OSA-ban az intermittáló hypoxia hatása az endotél diszfunkció formájában is megnyilvánul, mely pro-inflammatorikus citokinek megjelenésével atherosclerosis kialakulását eredményezi [211].

Vizsgálatunkban meglepő módon a kontroll csoportban közel háromszoros volt a szív és érrendszeri betegség előfordulási gyakorisága, annak ellenére, hogy a csoport átlag BMI és életkor értéke szignifikánsan alacsonyabb volt az OSA csoporthoz képest [198]. Hasonlóan a cardiovascularis rendellenességekhez, GERD és OSA esetében is kétirányú kapcsolat, továbbá egymást erősítő „circulus vitiosus” figyelhető meg [212]. A GERD betegek 25%-ban tapasztalnak alvászavart az éjszakai savregurgitáció következtében fellépő amnesztikus vagy tudatos ébredés következtében kialakuló alvásfragmentáció által [122], illetve alvászavar esetében nagyobb a GERD megjelenési valószínűsége az alváshiányban nagyobb arányban felszabaduló proinflammatorikus citokinek következtében [126]. Vizsgált beteganyagunkon a GERD megközelítőleg azonos számban volt jelen a két csoportban [198]. Az OSA metabolikus hatásai inzulinrezisztencia, II. típusú DM, dyslipidaemia kialakulását eredményezik. Egyes tanulmányok a diabeteses betegek között az OSA prevalenciáját 50-70%-nak találták, míg más vizsgálatok az OSA-betegek esetében figyeltek meg nagyobb arányban DM-et és inzulin rezisztenciát [212]. A fenti összefüggés igazolódott kutatásunkban is, ahol az OSA csoportban 6,4 %-ban, míg a kontroll csoportban nem volt DM megfigyelhető [198].

A BMI és a nyakkörfogat az OSA fontos rizikófaktorai [213], melyek kapcsolata a TC, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin és TG értékekkel a kontroll és az OSA csoportban hasonló. A BMI mindkét csoport esetében szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a

nyak-, has- és csípőkörfogattal, míg a kontroll csoportban szignifikáns negatív korreláció volt megfigyelhető a HDL-koleszterin érték és a BMI, nyak- és a haskörfogat között, ezen összefüggés az OSA csoportban nem volt kimutatható [198].

## **6.2. A rekeszizom ultrahangvizsgálata**

A rekeszizom mozgásainak UH-gal történő tanulmányozása viszonylag jelentős múltra tekint vissza, mert az első ilyen tanulmány 1975-ből származik. Haber és munkacsoportja egészséges és intraabdominalis/subphrenicus betegségben szenvedő egyéneken végezték el a vizsgálatot [214].

Tekintettel arra, hogy a rekeszizom és az OSA kapcsolata alig kutatott terület, vizsgálataink egyrészt hiánypótlónak tekinthetők, másrészt viszont alig van lehetőségünk a meglévő szakirodalmi adatokkal történő összevetésre, mert ilyen vizsgálatok nem készültek. Kutatásunkban a rekesz UH-gal mért paraméterei és az OSA közötti összefüggéseket kerestük, az OSA UH-vizsgálat általi előrejelezhetőségének megítélése céljából [197].

A rekeszizom jobb és bal oldalának UH-gal mért vastagsága OSA és kontroll csoport között szignifikánsan különbözött, ami az OSA-ban a felső légúti obstrukció következtében tapasztalható fokozott légzésmechanikának és következményes izom hypertrophiának köszönhető. Ha a rekeszizom és a bordaközi izmok belégzési aktivitása által generált negatív légúti nyomás meghaladja a felső légúti dilatátor izmok erejét, az felső légúti collapsushoz vezet. Ezen mechanizmus OSA-ban az éjszaka folyamán többször ismétlődik, ami a rekeszizomra és a belégzésben szerepet játszó izmokra nagyobb terhet ró [215]. Ugyanakkor vizsgálatunkban a nyugalmi és mély belégzésben mért rekeszizom mozgásban nem volt szignifikáns különbség a kontroll és az OSA csoport között [197].

Boon és mtsai 150 egészséges egyén „real-time” UH-vizsgálata során megállapították, hogy a rekeszizom-vastagságát és kontraktilitását az életkor, nem, BMI vagy a dohányzási szokások minimálisan befolyásolják [216]. A vizsgálatok fekvő helyzetben

történtek a 8. vagy a 9. intercostalis részben, az elülső axillaris vonalban, 7-13 MHz-es transzducerrel nyugodt és lassú, mély be- és kilégzésben. Összevetve a saját vizsgálati anyagunk eredményeivel megállapítható, hogy a kontroll csoportban a nemek között szignifikáns különbség adódott a rekeszizom jobb oldali nyugalmi és bal oldali mély belégzésben mért kitérése között. A tápláltsági állapot és az életkor érdemben nem befolyásolta a rekeszizom paramétereit. A bal oldali rekeszvastagság a túlsúlyos és obese csoport között, illetve a bal oldali mély belégzésben mért rekeszkitérés 40 éves életkor alatt és felett adott megközelítőleg szignifikáns különbséget. Az OSA csoportban a rekeszvastagságot, illetve nyugalmi és mély belégzésben mért rekeszkitérést a nem, életkor, tápláltsági állapot érdemben nem befolyásolták [197].

Hida és mtsai 174 egészséges egyén álló helyzetben végzett AP dinamikus mellkasi képalkotó vizsgálata során a BMI és mindkét oldali rekeszfél teljes kitérése és maximális belégzési pozíciója között szignifikáns kapcsolatot talált, míg az életkor és dohányzási szokások rekeszizom-kitérésre gyakorolt hatása között nem volt összefüggés [217]. Yamada és munkacsoportja 172 beteg vizsgálata során megállapította, hogy a nagyobb BMI értékek szignifikánsan nagyobb rekeszkitérésekkel társulnak. Idősebb életkorban szignifikánsan kisebb jobb oldali rekeszkitérés volt megfigyelhető, míg a nem, a dohányzási szokások nem voltak hatással a rekeszkitérésre [218]. Kantarci és munkacsoportja 164 egészséges egyén rekeszizmának M-módú UH-vizsgálata alapján a nőknél, 30 év alattiaknál és alacsony BMI-vel rendelkező egyéneknél szignifikánsan kisebb rekeszizom mozgásokat talált [219].

Pazarli és mtsai által 108 beteg bevonásával végzett prospektív vizsgálat során megállapították, hogy a rekeszizom UH-gal történt mérésével az OSA csoportban szignifikánsan nagyobb rekeszvastagság igazolódott a kontroll csoporthoz képest, mely eredmény azonos az általunk találtakkal [220]. A fenti szerzők azonban nem vizsgálták a rekeszizom mozgásait, ellentétben a saját kutatásunkkal. A rekeszvastagság változása (be és kilégzés végén mért különbsége) gyenge pozitív korrelációt mutatott az AHI értékkel. A vizsgálati beteganyag számában, életkorában és a nemek arányában nem volt számottevő különbség a két kutatás között [197].

Az UH-vizsgálat szubjektívitasából, valamint a rekeszizom mérési pontatlanságaiból adódó hibalehetőségek elkerülése érdekében egy statisztikában újszerű robusztus modellt alkalmaztunk az UH-gal mért rekeszparaméterek és antropometriai paraméterek alapján történő OSA előrejelzéshez. A használt modellel állított loglineáris egyenlethez a BMI, nem, életkor, továbbá a jobb oldali rekeszparaméterek (nyugalmi vastagság, kitérés nyugalomban és mély belégzésben) koefficiensei szignifikáns értéket adtak, vagyis ezen paraméterek szerepe az OSA előrejelzésben nem vitatható. Az egyenlethez mindkét modell (AIC és BIC) elsőként a BMI-t, másodikként egy rekeszparamétert vont be, megelőzve olyan változókat, mint a nem és az életkor. A vizsgált beteganyag esetében az algoritmusunk 87%-ban adott pontos eredményt a betegek OSA és nem OSA szerinti kategorizálásában, ami egyértelműen újdonságnak tekinthető [197].

Eredményeink bebizonyították, hogy a rekeszizom paramétereinek viszonylag egyszerű osztályozása olyan információ tartalommal bír, mely alkalmas egyszerű, de meglehetősen robusztus modellek megalkotására, lehetővé téve az OSA-szűrését. A betegek OSA szerinti osztályozása a rekeszizom UH és a betegek alapvető antropometriai paramétereinek ismeretében valósítható meg, mely költséghatékony OSA-szűrészt eredményezhet [197].

### **6.3. A nyelv ultrahang- és MR-vizsgálata**

A nyelv a felső légúti obstrukció gyakori helye, ezt támasztja alá, hogy összesen 2950 beteg bevonásával történt 19 tanulmány alvásendoszkópiás eredményei 51%-ban igazoltak nyelvgyöki obstrukciót [221]. A nyelv által okozott obstrukció hátterében egyrészt a megnagyobbodott nyelvtérfogat (például macroglossia, nyelvgyöki hypertrophia), másrészt pedig OSA-ban alvás alatt a m. genioglossus izom aktivitásának egészségesekhez képest nagyobb mértékű és gyorsabb csökkenése áll, mely következményes nyelv-hátraeséshez vezet [222]. Eckert és mtsai az OSA patofiziológiai okainak vizsgálata során a betegek 36%-nál csökkent m. genioglossus izomaktivitást talált [36].

Az alvás közben kialakuló felső légúti obstrukció helyének vizsgálata alvásendoszkópia mellett képalkotó vizsgálatok segítségével történhet, melyek közül jelenleg

legalkalmasabb az MR. A vizsgálattal lehetőség van a felső légutak körüli lágyrészek coronalis, axialis és sagittalis síkban történő értékelése mellett annak 3D-s térfogati rekonstrukciójára, továbbá a cross-sectional area térfogatának meghatározására [223]. MR-vizsgálattal a nyelvmok és nyelvtérfogat mellett a nyelv zsírtartalma is meghatározható. Schotland és mtsai kvantitatív MR-rel vizsgálva a m. geniglossus és m. genyohyoideus esetében T2 relaxációban szignifikáns különbséget talált az OSA és kontroll csoport között, mely a nyelv két csoport közti eltérő zsír- és víztartalmára utal [224].

Vizsgálatunkban az MR-rel történt nyelvparaméter-meghatározás azonban csak a nyelv AP, coronalis átmérő, mediansagittalis terület és a mediansagittalis terület zsírtartalma esetében mutatott szignifikáns különbséget az OSA és kontroll csoport között. Do és mtsai OSA-ban nagyobb nyelvtérfogatot találtak MR-vizsgálattal a nem OSA-s beteganyaghoz képest, azonban ez az összefüggés nem volt statisztikailag szignifikáns, továbbá a nyelvméret független volt az AHI-tól [225], ellentétben Turnbull és mtsai, valamint Iida-Condo és mtsai eredményeivel, akik szignifikáns összefüggést találtak az MR-rel mért nyelvtérfogat és az AHI között [226, 227]. A nyelv zsírszázalékában nem találtunk szignifikáns különbséget OSA és kontroll csoport között, míg Kim és mtsai által végzett vizsgálatában OSA-s betegekben a kontroll obez csoporthoz képest szignifikánsan nagyobb nyelvtérfogatot és zsírszázalékot talált, a nyelvtérfogat és nyelvzsírszázalék az AHI-val korrelált [228]. Wang és mtsai a fogyás hatását vizsgálták OSA-s beteganyagban MR-rel és megállapították, hogy a fogyás szignifikánsan összefüggött a nyelvzsír-csökkenéssel, mely szoros összefüggést mutatott az AHI csökkenéssel [229].

Az UH a lágy szövetek nagy felbontású, dinamikus vizualizálására alkalmas hordozható eszköz, előnye, hogy a mandibula akusztikai árnyéka nem gátolja a nyelv sokoldalú vizsgálatát [230]. Segítségével a nyelv nagyobb izmai, a nyelv mozgásai, illetve Doppler-módban az arteria lingualisok is vizsgálhatók. Az UH OSA-ban történő ezen indikációs köre az OSA patofiziológiájának mélyrehatóbb megismerését, a terápiás tervezés pontosságát, illetve az OSA előrejelezhetőségét szolgálja. Lahav és mtsai 41 beteg bevonásával történt kutatásukban szignifikáns különbséget találtak az arteria lingualisok Doppler-módban mért távolsága, vagyis a nyelvgyök alsóbb részének

szélessége és az OSA súlyossága között [230], hasonlóan Abuan és mtsai eredményeihez, akik pozitív korrelációt találtak az arteria lingualisok távolsága AHI és BMI között [231].

A nyelv UH-vizsgálatát MM során is elvégeztük, a nyelvátmérőinek és térfogatváltozásainak vizsgálata céljából. A MM egy megosztó vizsgálat az OSA diagnosztikájában. Míg egyes szerzők szerint a MM során látható elzáródások nem korrelálnak az alvásendoszkópia során találtakkal [232], sem az AHI-val, addig mások szignifikáns összefüggést találtak a MM során látott többszintű hypopharyngealis obstrukció és ESS értéke között [233]. Gregorio és munkacsoportja alvásendoszkópia során több retroglossalis obstrukciót észlelt összehasonlítva a MM-rel találtakhoz képest [234]. Huang és munkacsoportja szignifikáns különbséget talált a DISE és éber MM során látott eltérések pontszáma között, továbbá nem találtak összefüggést az obstrukció foka, az AHI, a BMI, valamint a minimum és átlag SpO<sub>2</sub> és a MM között [235].

A nyelv nyugalmi és MM alatt történt UH-vizsgálatával szignifikánsan nagyobb térfogatot és átmérőket találtunk az OSA csoportban a kontroll csoporthoz képest. Shu és mtsai 105 beteg submentális UH-vizsgálata során az OSA csoportban szignifikánsan nagyobb coronalis síkban meghatározott nyelvvastagságot talált [201]. Chen és munkacsoportja OSA-ban a normál légzésben és MM alatt is szignifikánsan nagyobb nyelvgyökvastagságot talált [236]. Manlises és mtsai MM alatt végzett UH-vizsgálattal szignifikánsan nagyobb nyelvterületet igazolt a kontroll csoporthoz képest [237].

Vizsgálatunkban a MM-rel történt UH-os nyelvtérfogat-meghatározás nem mutatott szignifikáns kapcsolatot az alvásendoszkópia során látott nyelvgyöki obstrukcióval, mely alapján megállapíthatjuk, hogy a MM nem mutatkozott alkalmasnak az esetleges nyelvgyöki obstrukció előrejelzésére.

Jól ismert tény, hogy az életkor, a nem és a tápláltsági állapot hatással van az OSA patogenezisére [238], így ezek hatását is vizsgáltuk. OSA-ban a nem hatása az összes UH-gal mért nyelvparaméter esetében megfigyelhető volt, azonban szignifikáns különbséget csak a nyugalmi és MM alatt mért nyelvtérfogat, illetve a MM alatti axialis nyelvátmérő adott. MR-rel vizsgálva férfiakban csak a coronalis nyelvátmérő különbözött szignifikánsan a nők értékeitől, ellentétben több kutatással, ahol MR-rel férfiakban szignifikánsan nagyobb nyelvtérfogat és keresztmetszeti terület igazolódott [226, 239-



241]. Vizsgálatunkban a nőknél és férfiaknál is szignifikáns korreláció igazolódott az UH-gal meghatározott nyelvparaméterek és BMI között, mely a nők esetében szorosabb összefüggésnek bizonyult, ahogyan az AHI és BMI közti kapcsolat is nők esetében szorosabb korrelációt mutatott. Ugyanakkor megállapíthatjuk, hogy az AHI és BMI közti összefüggés minden esetben szignifikáns volt. Az MR-rel meghatározott nyelvparaméterek és AHI között férfiakban és nőkben egyaránt szoros korrelációt találtunk, mely a nőknél kisebb esetszámuk ellenére is szorosabbnak bizonyult. Összeségében a nőknél képkalkotókkal szignifikánsan kisebb nyelvparaméterek, illetve nyelvtérfogat igazolódott a férfiakhoz képest, melyek mind az AHI-val, mind a BMI-vel szorosabb korrelációt mutattak, ellentétben a férfiaknál találtakhoz képest. Ebből következik, hogy a férfiak esetében a nyelvtérfogat, nyelvparaméterek és BMI mellett egyéb tényezők (például életkor, centrális típusú elhízás) nagyobb szerepet játszanak az OSA patogenezisében, a nőkkel szemben.

Az életkor hatását a nyelvre UH-vizsgálattal nem sikerült igazolni az OSA beteganyagban, míg MR-rel csaknem az összes paraméter esetében megfigyelhető volt. A 40 éves életkor alatti OSA-s beteganyagban szignifikánsan nagyobb átmérőket és térfogatokat találtunk a 40 feletti korosztályhoz képest.

A tápláltsági állapot nyelvparaméterekre gyakorolt hatása UH-mérésekkel nem volt megfigyelhető OSA-s beteganyagunk esetében, ugyanakkor MR-vizsgálattal az AP és sagittalis átmérő, nyelvtérfogat és a mediansagittalis terület szignifikánsan nagyobbak bizonyult az obez csoportban. Hasonlóan eredményeinkhez Do és mtsai MR-vizsgálattal pozitív korrelációt találtak a nyelvméret és BMI között [225]. Ugyan vizsgálatunkban szignifikáns különbség mutatkozott az OSA és kontroll csoport BMI értékei és az UH-gal és a legtöbb MR-rel meghatározott nyelvparaméter értékei között, a nyelvzsír % a két csoportban azonos volt. Az OSA csoportban a tápláltsági állapotok között az MR-rel meghatározott nyelvtérfogat szignifikánsan nagyobb volt az obez csoportban, ugyanakkor sem a mediansagittalis terület zsírtartalma, sem a nyelvzsír % nem különbözött szignifikánsan. Habár az obezitás az OSA fontos rizikófaktora, a nyelv zsírtartalma vizsgálatunk alapján nem mutatott érdemi összefüggést az OSA-val. Ellentétben eredményeinkkel, a korábban történt kutatások a nyelv zsírtartalma és az alvásfüggő légzészavar közti összefüggésekre hívták fel a figyelmet [242].

Vizsgálatunk célja volt az OSA és nyelvgyöki obstrukció előrejelezhetőségének vizsgálata UH-gal és MR-rel. Az OSA előrejelezhetőségének vizsgálata UH-gal és MR-rel meghatározott nyelvparaméterek és antropometriai paraméterek ismeretében azt igazolta, hogy a MR szenzitivitása (56%) jóval elmarad az UH mögött (94%), azonban specificitás tekintetében a két vizsgálómódszer hasonlóan teljesített (89%, 92%).

A nyelv obstrukciós helyének előrejelzésében az UH- és MR-vizsgálat között, mind szenzitivitásban (84%, 79%), mind specificitásban egyaránt hasonló eredmény mutatkozott a két vizsgálat között (90%).

Algoritmusunk kvadratikus diszkriminanciaanalízissel 100 betegünk esetében az UH-paraméterek ismeretében 91%-ban, míg MR-rel 82%-ban végzett helyes klasszifikációt az OSA előrejelzésében, míg a nyelvgyök obstrukciót okozó szerepe az UH-gal meghatározott nyelv mérések esetében 89%-ban, MR-rel 87%-ban volt meghatározható.

A legjobb tudomásunk szerint ez volt az első olyan kutatás, ahol a nyelv UH-vizsgálatával próbáltuk megbecsülni a nyelv obstrukciót okozó szerepét.

#### **6.4. Lateralis garatfal ultrahang- és MR-vizsgálata**

A felső légutak komplex anatómiai egységet alkotnak, és olyan fontos élettani funkciókban játszanak szerepet, mint a nyelés, légzés, valamint beszéd. Képkalkotókkal történő vizsgálatuk hozzájárul a patofiziológia pontosabb megértéséhez, így az OSA patogenezisének szélesebb körű megismeréséhez. Kutatásunkban az LPW-t vizsgáltuk UH-gal és MR-rel OSA-s és egészséges beteganyagban. A legjobb tudomásunk szerint ez volt az első olyan kutatás, ahol az LPW UH- és MR-vizsgálata alapján próbálták előrejelezni az OSA mellett az LPW obstrukciót [199].

A felső légutak tengelye normál és OSA-s egyéneknél különböző: míg egészségesekben a horizontális dimenziók dominálnak, addig apnoés egyéneknél a létrejövő laterális szűkület miatt az AP dimenzióé a főszerep [243, 244]. A felső légutak konfigurációjának alvás alatt bekövetkező változásai obstrukciók megjelenését eredményezik, melyek DISE során detektálhatók. A felső légúti obstrukciók értékelése számos klasszifikációs rendszer segítségével történhet, melyek többsége az LPW-t nem önálló egységként kezeli [191].

Az általunk végzett alvásendoszkópiáknál a VOTE klasszifikáció alapján az LPW az oropharynx részét képezte. Lan és mtsai szoros összefüggést találtak az alvásendoszkópia során látható teljes LPW obstrukció és az OSA súlyossága között [245]. Liu és mtsai dinamikus alvás alatt történt MR-vizsgálattal szoros korrelációt talált az LPW collapsus és OSA súlyossága között [246]. Az LPWT növekedése hozzájárul az apnoék számának növekedéséhez [247]. Az LPWT meghatározása a képalkotók közül CT, MR és UH segítségével történhet. Az LPW MR-rel történő vizsgálata OSA-s beteganyagunkon mindkét oldali transversalis és bal oldali ferde átmérő esetében is szignifikánsan nagyobbak bizonyult a kontroll csoporthoz képest, hasonlóan a Schwab és munkacsoportja által találtakhoz, aki MR-rel szignifikánsan nagyobb LPWT-t talált [17]. Vizsgálatunkban UH-gal MM alatt csupán a bal oldali LPW érték különbözött szignifikánsan a kontroll és OSA csoport között. Hussein és mtsai közepesen-súlyos és súlyos OSA-ban szignifikánsan nagyobb LPWT-t talált UH-gal a normál egyénekhez képest [248]. Bilici és mtsai submentális UH-vizsgálattal súlyos OSA-ban szignifikánsan nagyobb LPWT-t találtak az enyhe és közepesen- súlyos OSA csoporthoz képest [249].

Az UH-gal és MR-rel meghatározott LPW értékek különbözőségének oka egyrészt az eltérő vizsgálati síkokban, másrészt az eltérő vizsgálati-mérési helyekben keresendő. UH-gal szignifikánsan nagyobb LPWT-t mértünk férfiakban a bal oldalon, nyugalomban és MM alatt, míg MR-rel férfiakban mindkét oldali transversalis és ferde LPW átmérő szignifikánsan nagyobbak bizonyult a nőkhöz képest [199].

A különböző tápláltsági állapotok között UH-gal szignifikánsan nagyobb LPWT igazolódott az obez csoportban a normál súlyú egyénekhez képest. Jól ismert tény, hogy az obezitás az OSA egyik legfontosabb rizikófaktora, melynek pontos patofiziológiai szerepe az obstrukció kialakulásában nem tisztázott [63]. Egyes tanulmányok szerint az elhízással párhuzamosan a parapharyngealis térben növekvő számú zsírdepositum megjelenése felelős a felső légúti obstrukciók kialakulásáért [250], míg más vizsgálatok a parapharyngealis falvastagság növekedését hangsúlyozzák az OSA patogenezisében [17].

Az LPWT UH-gal történő meghatározása és az OSA súlyossága között pozitív korreláció mutatkozott a Liu és mtsai által végzett vizsgálatban [18]. Vizsgálatunkban az LPWT

UH-gal történő meghatározása, a nem, az életkor, a BMI és a nyakkörfogat alapján az OSA 93%-os, míg az LPW obstrukció 89%-os pontossággal volt meghatározható. Az UH-vizsgálat szenzitivitása az OSA előrejelezésében 92%-nak, míg specificitása 94%-nak bizonyult, míg az LPW obstrukció előrejelzésében szenzitivitása 87%-nak, specificitása 89%-nak adódott [199].

A LPWT MR-rel történt meghatározása és az antropometriai paraméterek ismeretében az OSA 90%-ban, míg az LPW obstrukció 84%-ban volt meghatározható. Az MR szenzitivitása az OSA előrejelzésében 93%, míg specificitása 83% volt. Az LPW obstrukció előrejelzésének szenzitivitása MR-rel 75%-nak, míg specificitása 81%-nak bizonyult [199].

## **7. Következtetések, a célkitűzésekre és hipotézisekre adott válaszok**

Az alábbiakban bemutatjuk a célkitűzéseinkre adott válaszainkat, megválaszoljuk hipotéziseinket és szemléltetjük a kutatásunk során kapott új eredményeinket.

### **7.1. Van-e kapcsolat a betegek antropometriai paraméterei, krónikus betegségei és az obstruktív alvási apnoe között?**

Kutatásunk első lépésében a leíró statisztika és elemiösszefüggés-vizsgálatok alkalmazásával elemeztem a kontroll és OSA betegcsoportok általános jellemzőit. Kutatásunk alapján kapott eredmények függvényében hipotéziseink az alábbiak szerint teljesültek.

**H1** hipotézisünk igazolást nyert, mivel az OSA és a kontroll csoport nyak-, has- és csípőkörfogat paraméterei között szignifikáns különbség volt megfigyelhető.

**H2** feltételezésünk részben igazolódott, ugyanis a kontroll csoportban csak a nyakkörfogat, míg az OSA csoportban a nyak- és csípőkörfogat adott szignifikánsan különbséget a nemek között.

**H3** hipotézisünk csak a hipertónia esetében teljesült, hiszen az OSA csoportban a hipertónia előfordulási gyakorisága csaknem háromszorosra volt a kontroll csoporthoz képest. A II. típusú DM és légúti allergia a kontroll csoportban nem, míg az OSA csoportban 6,4, illetve 4,7%-ban volt megfigyelhető, míg a szív-érrendszeri megbetegedések aránya a kontroll csoportban volt nagyobb. A GERD és tüdőbetegségek a két csoportban közel azonos százalékban fordultak elő.

**H4** hipotézisünket igazolta a vizsgálatunk, mert a kontroll csoportban a BMI szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a csípő-, has- és nyakkörfogattal. A HDL-koleszterin negatív szignifikáns korrelációt mutatott a BMI, a nyak- és haskörfogat, valamint a TG értékkel.

**H5** hipotézisünk beigazolódott, mert az OSA csoportban a BMI szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a csípő-, has- és nyakkörfogattal, illetve szignifikáns pozitív korreláció volt megfigyelhető a nyakkörfogat és TG érték között.

*Összefoglalva, válaszolva az első célkitűzésünkre megállapíthatjuk, hogy az antropometriai paraméterek szoros összefüggést mutatnak az OSA-val, ugyanakkor az OSA és társbetegségek közötti kapcsolatot csak a hipertonia esetében tudtuk igazolni kutatásunkban. Az egyes antropometriai paraméterek és az OSA között külön-külön van ugyan statisztikailag igazolható kapcsolat, de ez önmagában csak kevés esetben alkalmas a megbízható OSA-szűrésre.*

**7.2. A rekeszizom ultrahangvizsgálata igazolja-e az obstruktív alvási apnoe rekeszizomra gyakorolt hatását, illetve az ultrahanggal mért rekesz- és antropometriai paraméterek alapján az obstruktív alvási apnoe előrejelezhető-e?**

**H1** hipotézisünk részben teljesült, mivel az OSA hatása a rekeszizom-vastagságán megfigyelhető volt, hiszen az apnoék következtében kialakuló fokozott légzésmechanika nagyobb rekeszizom-vastagság megjelenését eredményezte. Ugyanakkor az OSA a rekeszizom-kitérését nem befolyásolta.

**H2** feltételezésünk részben igazolódott, ugyanis a kontroll csoportban a rekeszizom-vastagságán a tápláltsági állapot és az életkor hatása megfigyelhető volt, addig a nemiség nem volt hatással. A rekeszizom-kitérése esetében csak a nem hatását tudtuk igazolni, mely szignifikánsan nagyobb volt férfiaknál.

**H3** hipotézisünk csak a BMI esetében nyert igazolást, mely hatása a rekeszizom nyugalmi kitérésében volt megfigyelhető. A nem és az életkor sem a rekeszizom-vastagságát, sem a rekeszizom mozgásait nem befolyásolták.

**H4** feltételezésünk igazolást nyert, mert az alapvető antropometriai és rekeszizom paraméterek ismeretében algoritmusunk az OSA-t 87%-ban tudta helyesen megítélni. Az előrejelzéshez használt algoritmus a változók közül legfontosabb paraméternek a BMI-t ítélte meg, míg második legfontosabb az UH-gal meghatározott rekeszparaméter volt. Az algoritmus szenzitivitása az OSA előrejelzésében 91%, míg specificitása 83%-nak bizonyult.

Összegezve, a második célkitűzésre adott válaszul megállapíthatjuk, hogy igen, az antropometriai és rekesz UH-vizsgálati eredményei alapján az OSA 87%-ban volt előrejelezhető, továbbá az OSA hatása a rekeszizom-vastagságán volt megfigyelhető.

### **7.3. A nyelv ultrahang- és MR-vizsgálatának van-e prediktív szerepe az obstruktív alvási apnoe diagnosztikájában?**

**H1** hipotézisünk az UH esetében teljes mértékig, az MR-rel történt méréseknél részben igazolódott. Az OSA hatással van az UH-gal meghatározott nyugalmi és MM alatt mért nyelvátmérőkre és nyelvtérfogatra. Az MR-rel meghatározott nyelvparaméterek közül az AP nyelvátmérő, a mediansagittalis terület és a mediansagittalis terület zsírtartalmára volt az OSA hatása megfigyelhető.

**H2** feltételezésünk csak a nem esetében teljesült. Az OSA csoportban a nem hatással volt az UH-gal meghatározott nyugalmi és MM során mért nyelvtérfogatra, ugyanakkor az életkor és tápláltsági állapotok nem befolyásolták OSA-ban a nyelvparamétereket.

**H3** hipotézis részben igazolódott. Az OSA csoportban az MR-rel meghatározott nyelvparaméterekre az életkor és a tápláltsági állapot hatása több paraméter, úgy, mint a nyelvátmérő, a nyelvtérfogat, a mediansagittalis terület és a mediansagittalis területben meghatározott nyelvzsír esetében megfigyelhető, ugyanakkor a nem hatása csupán egyetlen átmérő esetében igazolódott.

**H4** feltételezésünk teljes mértékig helyesnek bizonyult. A BMI-vel gyakorlatilag minden UH-gal és MR-rel meghatározott nyelvparaméter esetében szignifikáns korreláció igazolódott, mely a nők esetében szorosabbnak bizonyult a férfiakhoz képest.

**H5** hipotézist igazolták eredményeink. Az AHI minden MR-rel meghatározott nyelvparaméterrel szignifikáns korrelációt mutatott, mely kapcsolat a nők esetében szorosabbnak bizonyult. Mindkét nem esetében az AHI-val legszorosabb kapcsolatot mutató paraméter a nyelvtérfogat és a nyelv mediansagittalis területe voltak.

**H6** hipotézisünk helyesnek bizonyult. A nyelv UH-vizsgálata és néhány antropometriai paraméter ismeretében az OSA 91%-ban, míg a nyelv obstrukciós szerepe 89%-ban volt helyesen megítélhető. Az OSA előrejelzésében az algoritmus szenzitivitása 94%, specificitása 89% volt. A nyelv MR-vizsgálatával, az antropometriai paraméterek ismeretében az OSA 82%-ban volt helyesen megítélhető, míg a nyelv obstrukciós szerepéről 87%-ban kaptunk helyes adatot. A vizsgálat szenzitivitása OSA előrejelzésre 56%, specificitása 92%, míg a nyelv obstrukciós szerepével kapcsolatban szenitivitása 79%-nak, míg specificitása 90%-nak adódott.

*Összegezve, válaszul a harmadik célkitűzésre megállapíthatjuk, hogy igen, a nyelv UH- és MR-vizsgálatának prediktív szerepe van az OSA diagnosztikájában, hiszen ezen képzővizsgálatok és az antropometriai paraméterek ismeretében az OSA és nyelv általi collapsus magas hatékonysággal megítélhető.*

#### **7.4. A lateralis garatfal ultrahang- és MR-vizsgálatának szerepe a lateralis garatfali obstrukció és az obstruktív alvási apnoe előrejelzésében**

**H1** hipotézisünk részben teljesült, mivel az OSA csoportban az MR-rel történt LPW-meghatározás csaknem minden esetben, addig az UH-gal történt mérés csak a MM alatti bal oldali LPWT esetében különbözött szignifikánsan a kontroll csoport eredményeitől.

**H2** hipotézisünk csak a nem és BMI esetében igazolódott, mert férfiakban UH-gal szignifikánsan nagyobb LPWT igazolódott a nőkhöz képest és az obezitás szignifikánsan nagyobb LPWT-t eredményezett a normál tápláltsági állapotúakhoz képest. Ugyanakkor az életkor nem volt hatással az LPWT-re.

**H3** hipotézisünk a nem és életkor esetében igazolódott. Az OSA csoportban MR-rel férfiakban szignifikánsan nagyobb LPWT-t mértünk nőkhöz képest. Az LPWT-re az életkor hatása megfigyelhető volt, míg a tápláltsági állapot nem adott érdemi különbséget.

**H4** hipotézist igazolták eredményeink. Az alapvető antropometriai paraméterek és UH-gal meghatározott LPW ismeretében az OSA 93%-ban, míg az LPW alapú obstrukció 89%-ban volt megítélhető. Az LPW obstrukció előrejelzésében a vizsgálat szenzitivitása



87%, specificitása 94% volt. Az OSA előrejelzésében a vizsgálat szenzitivitása 93%-nak, míg specificitása 94 %-nak adódott.

**H5** hipotézisünk teljesült. Az MR-rel meghatározott LPW és alapvető antropometriai paraméterek ismeretében az OSA 90%-ban, míg az LPW alapú obstrukció 84%-ban volt megítélhető. Az LPW obstrukció előrejelzésében a vizsgálat szenzitivitása 75%, specificitása 81% volt. Az OSA előrejelzésében a vizsgálat szenzitivitása 93%-nak, míg specificitása 83%-nak adódott.

Összegezve a negyedik célkitűzésre adott válaszunkat megállapíthatjuk, hogy az LPW UH és MR-vizsgálatának prediktív szerepe van mind az OSA, mind az LPW alapú obstrukció megítélése szempontjából egyaránt.

## **7.5. Célkitűzéseinken túli további megállapításaink**

1. Az OSA és a nyelv, illetve lateralis garatfal (LPW) által okozott obstrukció előrejelzéséhez használt algoritmusunk szenzitivitása és specificitása mind az OSA, mind a nyelv és lateralis garatfal által okozott obstrukció előrejelzését illetően UH-gal és MR-rel is csaknem minden esetben 80% feletti volt.
2. A rekeszizom, a nyelv és a lateralis garatfal vastagsága (LPWT) UH-gal és/vagy MR-rel történő vizsgálata hasznos segítséget nyújthat az OSA mindennapi diagnosztikájában, az adekvát terápia kiválasztásában vagy a műtéti tervezésben.
3. Az UH egy egyszerű, hordozható, könnyen elérhető diagnosztikai eszköz, mely segítségével lehetővé válik az OSA-szűrése a rekeszizom, a nyelv és a lateralis garatfal vastagság meghatározásával a háziorvosi praxisban, illetve azon szakterületek számára is, ahol az UH-készülék elérhető, segítve ezzel az OSA-betegek tömeges szűrését.

## 8. Összefoglalás

Az OSA a társadalom nagy hányadát érintő, jelentős népegészségügyi probléma, melynek multidiszciplináris szemléletű megközelítése a diagnosztikában és a terápiában is elengedhetetlenül fontos. A diagnosztizálatlan esetek nagy száma és az OSA-hoz társuló komorbid állapotok, szűrővizsgálatok nagyobb arányú bevezetését tették szükségessé. Ezek segítségével lehetőség nyílik a betegség mihamarabbi diagnosztizálására. Kutatásunk során a mindennapi orvoslásban használatos képképző diagnosztikai vizsgálatok OSA-szűrése céljából történő alkalmazhatóságát vizsgáltuk. A prediszponáló tényezők függvényében az OSA patofiziológiai hatásainak rekeszizom, nyelven és lateralis garatfalon ultrahanggal és MR-rel történő vizsgálata lehetővé tette olyan bonyolult összefüggések felismerését, melyek megerősítik a betegség komplexitását. Vizsgálataink eredményeként megállapítottuk, hogy az egyes antropometriai paraméterek és az OSA között külön-külön van ugyan statisztikailag igazolható kapcsolat, de ez önmagában csak kevés esetben alkalmas a megbízható szűrésre. Ezért a többváltozós matematikai statisztikai módszerek és a mesterséges intelligencia, azaz a gépi tanulás gyorsan fejlődő, komplex, nem lineáris mintázatok felismerését is lehetővé tevő alkalmazására van szükség. Ezen módszerek felhasználásával–ismereteim szerint a nemzetközi szakirodalomban elsőként–bebizonyítottam, hogy a rekeszizom, a nyelv és a lateralis garatfal vastagság ultrahanggal és/vagy MR-rel történő vizsgálatával és mesterséges intelligencia segítségével lehetőség nyílik az OSA, illetve a nyelv- és lateralis garatfali collapsus meghatározására. A nyelv és a lateralis garatfal ultrahanggal vagy MR-rel meghatározott paramétereinek és antropometriai értékek függvényében az általunk adaptált gépi tanulós algoritmus mind az OSA fennállását, mind a nyelv és lateralis garatfali collapsus tényét 80% feletti hatékonysággal tudta igazolni; még ilyen kis esetszámú beteganyag esetében is csaknem minden esetben, 80% feletti szenzitivitással és specificitással. Fenti eredmények az bizonyítják, hogy a rekeszizom, a nyelv és a lateralis garatfal ultrahanggal és/vagy MR-rel történő vizsgálata hatékony segítséget jelenthet az OSA mindennapi diagnosztikájában vagy éppen a műtéti tervezésben. Az ultrahangvizsgálat az OSA hasznos diagnosztikai alternatívájának bizonyulhat a házi-orvosi praxisban is, lehetővé téve az OSA-betegek szűrését.

## 9. Summary

OSA is a disorder that affects many people and hence, is a significant public health problem. In diagnosing and treating OSA, a multidisciplinary approach is always necessary. Since the high number of undiagnosed cases and comorbidities, the wide-ranging use of screening examinations is necessary. The undiagnosed OSA cases can be identified using screening examinations; therefore, these screening tests should be widely used. Hence, the earliest diagnosis of OSA is possible. In the present investigation, the possible screening uses wide-spread used medical imaging methods in OSA was analysed. Depending on the risk factors, including the ultrasound and MRI parameters of the tongue, lateral pharyngeal wall and the diaphragm, such complex connections that can contribute to the complexity of OSA could have been detected. Based on our analyses, it was concluded that although between the individual antropometric parameters and OSA a correlation can be detected, they cannot be used to screen OSA in most cases by themselves. Therefore, the use of artificial intelligence and statistical methods with multiple variables, which is a fast-developing part of machine learning and can detect complex non-linear patterns, is necessary. Using the tongue, lateral pharyngeal wall and diaphragm ultrasound or MRI parameters, to the best of my knowledge, firstly in the international scientific literature, I was able to predict OSA and tongue-and lateral pharyngeal wall-based obstruction. Including the parameters mentioned above, the algorithm detected OSA and tongue-and lateral pharyngeal wall based obstruction in over 80% of the cases, even though there were relatively few cases. Based on the results mentioned above, the diaphragm, the tongue and lateral pharyngeal wall parameters based on ultrasound and MRI examinations can be used in the everyday diagnosis of OSA or even surgical therapy planning. Ultrasound measurements might be a proper alternative method even in a general practitioner's surgery, allowing screening of OSA patients.

## 10. Irodalomjegyzék

1. Kumar S, Kumar N, Vivekadhish S. (2016) Millennium Development Goals (MDGs) to Sustainable Development Goals (SDGs): Addressing Unfinished Agenda and Strengthening Sustainable Development and Partnership. *Indian J Community Med*, 41: 1-4.
2. Chirico, F. (2016) Spiritual well-being in the 21st century: It's time to review the current WHO's health definition. *J Health Soc Sci*, 1: 11-16.
3. Lavie P. (2008) Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev*, 12: 5-17.
4. Kryger MH. (1985) Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med*, 6: 555-562.
5. Sateia MJ. (2014) International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146: 1387-1394.
6. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. (2010) Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*, 90: 47-112.
7. Guilleminault C. (1985) Obstructive sleep apnea. The clinical syndrome and historical perspective. *Med Clin North Am*, 69: 1187-1203.
8. Lavie P. (1984) Nothing new under the moon. Historical accounts of sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med*, 144: 2025-2028.
9. Sternbach GL. (1985) John Cheyne and William Stokes: periodic respiration. *J Emerg Med*, 3: 233-236.
10. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. (1956) Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med*, 21: 811-808.
11. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. (1966) Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res*, 1: 167-186.

12. Malhotra A, White DP. (2002) Obstructive sleep apnoea. *Lancet*, 360: 237-245.
13. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM (2012) American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*, 8: 597-619.
14. Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana HK, Balachandran R, Sardana V, Kapoor P, Gupta A, Vasamsetti S. (2017) Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev*, 31: 79-90.
15. Degache F, Sforza E, Dauphinot V, Celle S, Garcin A, Collet P, Pichot V, Barthélémy JC, Roche F. (2013) PROOF Study Group. Relation of central fat mass to obstructive sleep apnea in the elderly. *Sleep*, 36: 501-507.
16. Stadler DL, McEvoy RD, Sprecher KE, Thomson KJ, Ryan MK, Thompson CC, Catcheside PG. (2009) Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep*, 32: 1579-1587.
17. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. (1995) Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med*, 152: 1673-689.
18. Liu KH, Chu WC, To KW, Ko FW, Tong MW, Chan JW, Hui DS. (2007) Sonographic measurement of lateral parapharyngeal wall thickness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*, 30: 1503-1508.
19. Sutherland K, Lee RW, Cistulli PA. (2012) Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea: impact of ethnicity. *Respirology*, 17: 213-222.
20. Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR, Goodman B. (2002) Anatomic determinants of sleep-disordered

breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest*, 122: 840-851.

21. Seto BH, Gotsopoulos H, Sims MR, Cistulli PA. (2001) Maxillary morphology in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur J Orthod*, 23: 703-714
22. Chi L, Comyn FL, Mitra N, Reilly MP, Wan F, Maislin G, Chmiewski L, Thorne-FitzGerald MD, Victor UN, Pack AI, Schwab RJ. (2011) Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J*, 38: 348-358.
23. Tangugsorn V, Krogstad O, Espeland L, Lyberg T. (2000) Obstructive sleep apnoea: multiple comparisons of cephalometric variables of obese and non-obese patients. *J Craniomaxillofac Surg*, 28: 204-212.
24. Riha RL, Brander P, Vennelle M, Douglas NJ. (2005) A cephalometric comparison of patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome and their siblings. *Sleep*, 28: 315-320.
25. Battagel JM, Johal A, Kotecha B. (2000) A cephalometric comparison of subjects with snoring and obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod*, 22: 353-365.
26. Ozbek MM, Miyamoto K, Lowe AA, Fleetham JA. (1998) Natural head posture, upper airway morphology and obstructive sleep apnoea severity in adults. *Eur J Orthod*, 20: 133-143.
27. Lyberg T, Krogstad O, Djupesland G. (1989) Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. I. Skeletal morphology. *J Laryngol Otol*, 103: 287-292.
28. Eckert DJ. (2018) Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - New pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev*, 37: 45-59.
29. Pham LV, Schwartz AR. (2015) The pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*, 7: 1358-1372.
30. Kwan BCH, Jugé L, Gandevia SC, Bilston LE. (2019) Sagittal Measurement of Tongue Movement During Respiration: Comparison Between Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *Ultrasound Med Biol*, 45: 921-934.

31. Saboisky JP, Butler JE, Fogel RB, Taylor JL, Trinder JA, White DP, Gandevia SC. (2006) Tonic and phasic respiratory drives to human genioglossus motoneurons during breathing. *J Neurophysiol*, 95: 2213-2221.
32. Bailey EF, Janssen PL, Fregosi RF. (2005) PO<sub>2</sub>-dependent changes in intrinsic and extrinsic tongue muscle activities in the rat. *Am J Respir Crit Care Med*, 171: 1403-1407.
33. Eckert DJ, Saboisky JP, Jordan AS, White DP, Malhotra A. (2010) A secondary reflex suppression phase is present in genioglossus but not tensor palatini in response to negative upper airway pressure. *J Appl Physiol*, 108: 1619-24
34. Basner RC, Ringler J, Schwartzstein RM, Weinberger SE, Weiss JW. (1991) Phasic electromyographic activity of the genioglossus increases in normals during slow-wave sleep. *Respir Physiol*, 83: 189-200.
35. Carberry JC, Jordan AS, White DP, Wellman A, Eckert DJ. (2016) Upper Airway Collapsibility (Pcrit) and Pharyngeal Dilator Muscle Activity are Sleep Stage Dependent. *Sleep*, 39: 511-521.
36. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. (2013) Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med*, 188: 996-1004.
37. Saboisky JP, Butler JE, Gandevia SC, Eckert DJ. (2012) Functional role of neural injury in obstructive sleep apnea. *Front Neurol*, 3: 95.
38. Eckert DJ, McEvoy RD, George KE, Thomson KJ, Catcheside PG. (2007) Genioglossus reflex inhibition to upper-airway negative-pressure stimuli during wakefulness and sleep in healthy males. *J Physiol*, 581: 1193-1205.
39. Owens RL, Edwards BA, Sands SA, Butler JP, Eckert DJ, White DP, Malhotra A, Wellman A. (2012) Upper airway collapsibility and patterns of flow limitation at constant end-expiratory lung volume. *J Appl Physiol*, 113: 691-699.
40. Brown EC, Cheng S, McKenzie DK, Butler JE, Gandevia SC, Bilston LE. (2013) Respiratory Movement of Upper Airway Tissue in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, 36: 1069-1076.

41. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. (2007) Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol*, 102: 547-556.
42. Eckert DJ, Malhotra A, Jordan AS. (2009) Mechanisms of apnea. *Prog Cardiovasc Dis*, 51: 313-323
43. Eckert DJ, Wellman A. (2015) Physiological phenotypes. *Eur Respir Monogr*, 67:9-23
44. Phillipson EA, Sullivan CE. (1978) Arousal: the forgotten response to respiratory stimuli. *Am Rev Respir Dis*, 118: 807-809.
45. Younes M. (2004) Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 169: 623-633.
46. Eckert DJ, Younes MK. (2014) Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J Appl Physiol*, 116: 302-313.
47. Younes M, Ostrowski M, Atkar R, Laprairie J, Siemens A, Hanly P. (2007) Mechanisms of breathing instability in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*, 103: 1929-1941.
48. Li H, Horke S, Förstermann U. (2014) Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 237: 208-219.
49. Jordan W, Reinbacher A, Cohrs S, Grunewald RW, Mayer G, Rütger E, Rodenbeck A. (2005) Obstructive sleep apnea: Plasma endothelin-1 precursor but not endothelin-1 levels are elevated and decline with nasal continuous positive airway pressure. *Peptides*, 26: 1654-60.
50. Korcarz CE, Stein JH, Peppard PE, Young TB, Barnett JH, Nieto FJ. (2014) Combined effects of sleep disordered breathing and metabolic syndrome on endothelial function: the Wisconsin Sleep Cohort study. *Sleep*, 37: 1707-1713.
51. Han Q, Yeung SC, Ip MS, Mak JC. (2013) Intermittent hypoxia-induced NF- $\kappa$ B and HO-1 regulation in human endothelial EA.hy926 cells. *Cell Biochem Biophys*, 66: 431-441.
52. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, Lavie L, Pépin JL. (2015) Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 1: 15015.



53. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. (2013) Does this patient have obstructive sleep apnea? : The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*, 310: 731-741.
54. Flemons WW, McNicholas WT. (1997) Clinical prediction of the sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev*, 1: 19-32.
55. Lim DC, Pack AI. (2014) Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep Med Rev*, 18: 35-48.
56. Guilleminault C, Winkle R, Korobkin R, Simmons B. (1982) Children and nocturnal snoring: evaluation of the effects of sleep related respiratory resistive load and daytime functioning. *Eur J Pediatr*, 139: 165-171.
57. Guilleminault C, Li K, Chen NH, Poyares D. (2002) Two-point palatal discrimination in patients with upper airway resistance syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, and normal control subjects. *Chest*, 122: 866-870.
58. Gold AR, Dipalo F, Gold MS, O'Hearn D. (2003) The symptoms and signs of upper airway resistance syndrome: a link to the functional somatic syndromes. *Chest*, 123: 87-95.
59. Guilleminault C, Los Reyes VD. (2011) Upper-airway resistance syndrome. *Handb Clin Neurol*, 98: 401-409.
60. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. (2012) Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev*, 70: 3-21.
61. Prentice A, Jebb S. (2004) Energy intake/physical activity interactions in the homeostasis of body weight regulation. *Nutr Rev*, 62: 98-104.
62. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, Banerjee A, Barquera S, Basu S, Bennett DA, Bhutta Z, Blore J, Cabral N, Nonato IC, Chang JC, Chowdhury R, Courville KJ, Criqui MH. (2014) Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 384: 766-781.
63. Young T, Skatrud J, Peppard PE. (2004) Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*, 291: 2013-2016.

64. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. (2010) Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*, 11: 441-446.
65. Punjabi NM. (2008) The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5: 136-143.
66. Deflandre E, Gerdom A, Lamarque C, Bertrand B. (2018) Understanding Pathophysiological Concepts Leading to Obstructive Apnea. *Obez Surg*, 28: 2560-2571.
67. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. (2001) Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*, 163: 608-613.
68. Marcus CL, Fernandes Do Prado LB, Lutz J, Katz ES, Black CA, Galster P, Carson KA. (2004) Developmental changes in upper airway dynamics. *J Appl Physiol*, 97: 98-108.
69. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. (1997) Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*, 155: 186-192.
70. Dudley KA, Patel SR. (2016) Disparities and genetic risk factors in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, 18: 96-102.
71. Ovchinsky A, Rao M, Lotwin I, Goldstein NA. (2002) The familial aggregation of pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128: 815-818.
72. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. (2010) The genetics of obstructive sleep apnoea. *Curr Opin Pulm Med*, 16: 536-542.
73. Redline S, Tishler PV. (2000) The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*, 4: 583-602.
74. Varvarigou V, Dahabreh IJ, Malhotra A, Kales SN. (2011) A review of genetic association studies of obstructive sleep apnea: field synopsis and meta-analysis. *Sleep*, 34: 1461-1468.
75. Pack AI, Cola MF, Goldszmidt A, Ogilvie MD, Gottschalk A. (1992) Correlation between oscillations in ventilation and frequency content of the electroencephalogram. *J Appl Physiol*, 72: 985-992.

76. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. (1994) Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*, 54: 2219-2224.
77. Issa FG, Sullivan CE. (1982) Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45: 353-359.
78. Svensson M, Lindberg E, Naessen T, Janson C. (2006) Risk factors associated with snoring in women with special emphasis on body mass index: a population-based study. *Chest*, 129: 933-941.
79. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. (2019) Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*, 7: 687-698.
80. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, Malhotra A, Martinez-Garcia MA, Mehra R, Pack AI, Polotsky VY, Redline S, Somers VK. (2017) Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*, 69: 841-858.
81. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. (2005) Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 613-608.
82. Arnaud C, Poulain L, Lévy P, Dematteis M. (2011) Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice. *Atherosclerosis*, 219: 425-31.
83. Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel AL, Levy P, Pepin JL. (2015) Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*, 21: 23-38.
84. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. (2007) Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens*, 20: 44-52.
85. May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. (2017) OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest*, 151: 225-241

86. Belaidi E, Thomas A, Bourdier G, Moulin S, Lemarié E, Levy P, Pépin JL, Korichneva I, Godin-Ribuot D, Arnaud C. (2016) Endoplasmic reticulum stress as a novel inducer of hypoxia inducible factor-1 activity: its role in the susceptibility to myocardial ischemia-reperfusion induced by chronic intermittent hypoxia. *Int J Cardiol*, 210: 45-53.
87. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. (2007) Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 99: 26-30.
88. Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH. (2015) Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 309: 1101-1111.
89. Semenza GL. (2009) Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology*, 24: 97-106.
90. Barone DA, Krieger AC. (2013) Stroke and obstructive sleep apnea: a review. *Curr Atheroscler Rep*, 15: 334.
91. Lipford MC, Flemming KD, Calvin AD, Mandrekar J, Brown RD Jr, Somers VK, Caples SM. (2015) Associations between Cardioembolic Stroke and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, 38: 1699-1705.
92. Disler P, Hansford A, Skelton J, Wright P, Kerr J, O'Reilly J, Hepworth J, Middleton S, Sullivan C. (2002) Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in a stroke rehabilitation unit: a feasibility study. *Am J Phys Med Rehabil*, 81: 622-625.
93. Harbison J, Ford GA, James OF, Gibson GJ. (2002) Sleep-disordered breathing following acute stroke. *QJM*, 95: 741-747.
94. Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. (2008) Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med*, 4: 242-247.
95. Rola R, Wierzbicka A, Wichniak A, Jernajczyk W, Richter P, Ryglewicz D. (2007) Sleep related breathing disorders in patients with ischemic stroke and

transient ischemic attacks: respiratory and clinical correlations. *J Physiol Pharmacol*, 58: 575-582.

96. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S, Korbett K, Byrne A, McAuley A, Palabrica T. (1998) Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology*, 51: 188-195.
97. Pialoux V, Hanly PJ, Foster GE, Brugniaux JV, Beaudin AE, Hartmann SE, Pun M, Duggan CT, Poulin MJ. (2009) Effects of exposure to intermittent hypoxia on oxidative stress and acute hypoxic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med*, 180: 1002-1009.
98. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. (2001) Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 414: 782-787.
99. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. (2005) The metabolic syndrome. *Lancet*, 365: 1415-1428.
100. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. (2004) Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*, 25: 735-741.
101. Bonsignore MR, Esquinas C, Barceló A, Sanchez-de-la-Torre M, Paternó A, Duran-Cantolla J, Marín JM, Barbé F. (2012) Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 39: 1136-1143.
102. Reutrakul S, Mokhlesi B. (2017) Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*, 152: 1070-1086.
103. Zhang SX, Khalyfa A, Wang Y, Carreras A, Hakim F, Neel BA, Brady MJ, Qiao Z, Hirotsu C, Gozal D. (2014) Sleep fragmentation promotes NADPH oxidase 2-mediated adipose tissue inflammation leading to insulin resistance in mice. *Int J Obes*, 38: 619-24.
104. Muraki I, Wada H, Tanigawa T. (2018) Sleep apnea and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*, 9: 991-997.
105. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, Ewy GA, Howard BV, Punjabi NM. (2003) Sleep Heart Health Study. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*, 26: 702-709.

106. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. (2018) Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev*, 42: 211-219.
107. Borel AL, Monneret D, Tamisier R, Baguet JP, Faure P, Levy P, Halimi S, Pépin JL. (2013) The severity of nocturnal hypoxia but not abdominal adiposity is associated with insulin resistance in non-obese men with sleep apnea. *PLoS One*, 8: 71000.
108. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, Smith PL, Marino RL, Rodriguez A, Hubbard WC, O'Donnell CP, Polotsky VY. (2005) Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res*, 97: 698-706.
109. Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, Hill A, Zizi F, Brown C, Jean-Louis G. (2014) Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath*, 18: 13-18.
110. Drager LF, Li J, Shin MK, Reinke C, Aggarwal NR, Jun JC, Bevans-Fonti S, Sztalryd C, O'Byrne SM, Kroupa O, Olivecrona G, Blaner WS, Polotsky VY. (2012) Intermittent hypoxia inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins and inactivates adipose lipoprotein lipase in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Heart J*, 33: 783-790.
111. Julien JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemièrre C, Pepe C, Naor N, Olha A, Kimoff RJ. (2009) Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 124: 371-376.
112. Lu H, Fu C, Li W, Jiang H, Wu X, Li S. (2017) Screening for obstructive sleep apnea syndrome in asthma patients: a prospective study based on Berlin and STOP-Bang questionnaires. *J Thorac Dis*, 9: 1945-1958.
113. Kong DL, Qin Z, Shen H, Jin HY, Wang W, Wang ZF. (2017) Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis. *Sci Rep*, 7: 4088
114. Teodorescu M, Xie A, Sorkness CA, Robbins J, Reeder S, Gong Y, Fedie JE, Sexton A, Miller B, Huard T, Hind J, Bioty N, Peterson E, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Soler X, Ramsdell J, Loredó J, Israel E, Eckert DJ, Malhotra

- A. (2014) Effects of inhaled fluticasone on upper airway during sleep and wakefulness in asthma: a pilot study. *J Clin Sleep Med*, 10: 183-193.
115. Teodorescu M, Broymann O, Curran-Everett D, Sorkness RL, Crisafi G, Bleecker ER, Erzurum S, Gaston BM, Wenzel SE, Jarjour NN. (2015) National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Severe Asthma Research Program (SARP) Investigators. Obstructive Sleep Apnea Risk, Asthma Burden, and Lower Airway Inflammation in Adults in the Severe Asthma Research Program (SARP) II. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 3: 566-5675
116. Taillé C, Rouvel-Talleg A, Stoica M, Danel C, Dehoux M, Marin-Esteban V, Pretolani M, Aubier M, d'Ortho MP. (2016) Obstructive Sleep Apnoea Modulates Airway Inflammation and Remodelling in Severe Asthma. *PLoS One*, 11: 150042.
117. Flenley DC. (1985) Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*, 6: 651-661.
118. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, Collard HR, Malow BA. (2009) Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 136: 772-778.
119. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, O'Connor GT, Punjabi NM, Shahar E. (2003) Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 167: 7-14.
120. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. (2010) Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 182: 325-331.
121. Jaoude P, Kufel T, El-Solh AA. (2014) Survival benefit of CPAP favors hypercapnic patients with the overlap syndrome. *Lung*, 192: 251-258.
122. Shibli F, Skeans J, Yamasaki T, Fass R. (2020) Nocturnal Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Sleep: An Important Relationship That Is Commonly Overlooked. *J Clin Gastroenterol*, 54: 663-674.

123. Dean BB, Aguilar D, Johnson LF, Fass R, Orr WC, McGuigan JE, Calimlim B, Yan N, Morgenstern D, Dubois RW. (2010) The relationship between the prevalence of nighttime gastroesophageal reflux disease and disease severity. *Dig Dis Sci*, 55: 952-959.
124. Fass R. (2009) The relationship between gastroesophageal reflux disease and sleep. *Curr Gastroenterol Rep*, 11: 202-208.
125. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, Quan SF, Wendel C, Merchant J, Powers J, Han B, van Handel D, Fass R. (2007) Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 133: 1787-1795.
126. Yamasaki T, Quan SF, Fass R. (2019) The effect of sleep deficiency on esophageal acid exposure of healthy controls and patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*, 31:13705.
127. Wu ZH, Yang XP, Niu X, Xiao XY, Chen X. (2019) The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Sleep Breath*, 23: 389-397.
128. Hadi YB, Khan AA, Naqvi SFZ, Kupec JT. (2020) Independent association of obstructive sleep apnea with Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol*, 35: 408-411.
129. Teklu M, Gouveia CJ, Yalamanchili A, Ghadersohi S, Price CPE, Bove M, Attarian HP, Tan BK. (2020) Predicting Obstructive Sleep Apnea Status With the Reflux Symptom Index in a Sleep Study Population. *Laryngoscope*, 130: 952-957.
130. Kim Y, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, Lee CT, Kim SJ. (2018) Associations between obstructive sleep apnea severity and endoscopically proven gastroesophageal reflux disease. *Sleep Breath*, 22: 85-90.
131. Zhang CC, Wang ZG, Wu JM, Ji F, Gao X, Hu ZW. (2013) The laparoscopic nissen fundoplication eliminates obstructive sleep apnea syndrome due to gastroesophageal reflux disease. *Indian J Surg*, 75: 326-328.
132. Basoglu OK, Vardar R, Tasbakan MS, Ucar ZZ, Ayik S, Kose T, Bor S. (2015) Obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: the importance of obesity and gender. *Sleep Breath*, 19: 585-592.



133. Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A, Simmons FB, Dement WC. (1977) Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction: a review of 25 cases. *Arch Intern Med*, 137: 296-300.
134. Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, McEachran AB, Taska LS, Sewitch DE, Coble PA. (1984) Depressive psychopathology in male sleep apneics. *J Clin Psychiatry*, 45: 287-290.
135. Millman RP, Fogel BS, McNamara ME, Carlisle CC. (1989) Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *J Clin Psychiatry*, 50: 348-351.
136. Ohayon MM. (2003) The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. *J Clin Psychiatry*, 64: 1195-1200;
137. Hobzova M, Hubackova L, Vanek J, Genzor S, Ociskova M, Grambal A, Prasko J. (2017) Cognitive function and depressivity before and after cpap treatment in obstructive sleep apnea patients. *Neuro Endocrinol Lett*, 38: 145-153.
138. Bao YP, Han Y, Ma J, Wang RJ, Shi L, Wang TY, He J, Yue JL, Shi J, Tang XD, Lu L. (2017) Cooccurrence and bidirectional prediction of sleep disturbances and depression in older adults: Meta-analysis and systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 75: 257-273.
139. Lee S. (1990) Depression in sleep apnea: a different view. *J Clin Psychiatry*, 51: 309-310.
140. Pillar G, Lavie P. (1998) Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index. *Chest*, 114: 697-703.
141. Ong JC, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, Manber R. (2009) Frequency and predictors of obstructive sleep apnea among individuals with major depressive disorder and insomnia. *J Psychosom Res*, 67: 135-141.
142. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. (1994) Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*, 343: 572-575.
143. Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. (2009) Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev*, 13: 437-444.

144. Adrien J. (2002) Neurobiological bases for the relation between sleep and depression. *Sleep Med Rev*, 6: 341-351.
145. Veasey SC. (2003) Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential. *Am J Respir Med*, 2: 21-29.
146. Lee MC, Shen YC, Wang JH, Li YY, Li TH, Chang ET, Wang HM. (2017) Effects of continuous positive airway pressure on anxiety, depression, and major cardiac and cerebro-vascular events in obstructive sleep apnea patients with and without coronary artery disease. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*, 29: 218-222.
147. Vanek J, Prasko J, Genzor S, Ociskova M, Kantor K, Holubova M, Slepecky M, Nesnidal V, Kolek A, Sova M. (2020) Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Med*, 72: 50-58.
148. Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. (2004) Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep*, 27: 685-693.
149. Kilpinen R, Saunamäki T, Jehkonen M. (2014) Information processing speed in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand*, 129: 209-218.
150. Macey PM, Prasad JP, Ogren JA, Moiyadi AS, Aysola RS, Kumar R, Yan-Go FL, Woo MA, Albert Thomas M, Harper RM. (2018) Sex-specific hippocampus volume changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage Clin*, 20: 305-317.
151. Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, Amfilochiou A, Gotsis E, Karakatsani A, Papadimitriou A. (2004) Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Respir J*, 24: 980-986.
152. Verstraeten E, Cluydts R. (2004) Executive control of attention in sleep apnea patients: theoretical concepts and methodological considerations. *Sleep Med Rev*, 8: 257-267.
153. Lau EY, Eskes GA, Morrison DL, Rajda M, Spurr KF. (2010) Executive function in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *J Int Neuropsychol Soc*, 16: 1077-1088.

154. Olaithe M, Bucks RS. (2013) Executive dysfunction in OSA before and after treatment: a meta-analysis. *Sleep*, 36: 1297-1305.
155. Redline S, Budhiraja R, Kapur V, Marcus CL, Mateika JH, Mehra R, Parthasarthy S, Somers VK, Strohl KP, Sulit LG, Gozal D, Wise MS, Quan SF. (2007) The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. *J Clin Sleep Med*, 3: 169-200.
156. Wallace A, Bucks RS. (2013) Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep*, 36: 203-220.
157. Bioulac S, Micoulaud-Franchi JA, Arnaud M, Sagaspe P, Moore N, Salvo F, Philip P. (2017) Risk of Motor Vehicle Accidents Related to Sleepiness at the Wheel: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, 40.
158. Maia Q, Grandner MA, Findley J, Gurubhagavatula I. (2013) Short and long sleep duration and risk of drowsy driving and the role of subjective sleep insufficiency. *Accid Anal Prev*, 59: 618-622.
159. Czeisler CA, Wickwire EM, Barger LK, Dement WC, Gamble K, Hartenbaum N, Ohayon MM, Pelayo R, Phillips B, Strohl K, Tefft B, Rajaratnam SMW, Malhotra R, Whiton K, Hirshkowitz M. (2016) Sleep-deprived motor vehicle operators are unfit to drive: a multidisciplinary expert consensus statement on drowsy driving. *Sleep Health*, 2: 94-99.
160. Gonçalves M, Amici R, Lucas R, Åkerstedt T, Cirignotta F, Horne J, Léger D, McNicholas WT, Partinen M, Téran-Santos J, Peigneux P, Grote L. (2015) National Representatives as Study Collaborators. Sleepiness at the wheel across Europe: a survey of 19 countries. *J Sleep Res*, 24: 242-253.
161. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. (2009) Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*, 5: 573-81.
162. George CF. (2001) Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*, 56: 508-512.
163. Kumar DS, Valenzuela D, Kozak FK, Ludemann JP, Moxham JP, Lea J, Chadha NK. (2014) The reliability of clinical tonsil size grading in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 140: 1034-1037.

164. Brodsky L. (1989) Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*, 36: 1551-1569.
165. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, Caldarelli D. (1999) Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*, 109: 1901-1907.
166. Lu X, Zhang J, Xiao S. (2018) Correlation between Brodsky Tonsil Scale and Tonsil Volume in Adult Patients. *Biomed Res Int*, 2018: 6434872.
167. Jara SM, Weaver EM. (2018) Association of palatine tonsil size and obstructive sleep apnea in adults. *Laryngoscope*, 128: 1002-1006.
168. Howard NS, Brietzke SE. (2009) Pediatric tonsil size: objective vs subjective measurements correlated to overnight polysomnogram. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 140: 675-681.
169. Wang JH, Chung YS, Jang YJ, Lee BJ. (2009) Palatine tonsil size and its correlation with subjective tonsil size in patients with sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 141: 716-721.
170. Garrec P, Jordan L, Beydon N. (2015) Tonsillectomy–orthodontics: Which sequences in children? *Journal of Dentofacial Anomalies and Orthodontics*, 18: 310
171. Mallampati SR. (1983) Clinical sign to predict difficult tracheal intubation (hypothesis). *Can Anaesth Soc J*, 30: 316-317.
172. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. (2013) Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 148: 540-547.
173. Woodson BT. (2015) A method to describe the pharyngeal airway. *Laryngoscope*, 125: 1233-1238.
174. Moore KE, Phillips C. (2002) A practical method for describing patterns of tongue-base narrowing (modification of Fujita) in awake adult patients with obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg*, 60: 252-260
175. Chung F, Abdullah HR, Liao P. (2016) STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 149: 631-638.

176. Tan A, Yin JD, Tan LW, van Dam RM, Cheung YY, Lee CH. (2017) Using the Berlin Questionnaire to Predict Obstructive Sleep Apnea in the General Population. *J Clin Sleep Med*, 13: 427-432.
177. Adams RJ, Appleton SL, Taylor AW, Gill TK, Lang C, McEvoy RD, Antic NA. (2017) Sleep health of Australian adults in 2016: results of the 2016 Sleep Health Foundation national survey. *Sleep Health*, 3: 35-42.
178. Johns MW. (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14: 540-545.
179. Borowiecki B, Pollak CP, Weitzman ED, Rakoff S, Imperato J. (1978) Fibro-optic study of pharyngeal airway during sleep in patients with hypersomnia obstructive sleep-apnea syndrome. *Laryngoscope*, 88: 1310-1313.
180. Croft CB, Pringle M. (1991) Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 16: 504-509.
181. Stanley JJ. (2020) Drug-induced sleep endoscopy: techniques, interpretation and implications. *Curr Opin Pulm Med*, 26: 623-628.
182. Charakorn N, Kezirian EJ. (2016) Drug-Induced Sleep Endoscopy. *Otolaryngol Clin North Am*, 49: 1359-1372.
183. Kotecha B, De Vito A. (2018) Drug induced sleep endoscopy: its role in evaluation of the upper airway obstruction and patient selection for surgical and non-surgical treatment. *J Thorac Dis*, 10: 40-47.
184. Hillman DR, Walsh JH, Maddison KJ, Platt PR, Kirkness JP, Noffsinger WJ, Eastwood PR. (2009) Evolution of changes in upper airway collapsibility during slow induction of anesthesia with propofol. *Anesthesiology*, 111: 63-71.
185. Carrasco-Llatas M, Matarredona-Quiles S, De Vito A, Chong KB, Vicini C. (2019) Drug-Induced Sleep Endoscopy: Technique, Indications, Tips and Pitfalls. *Healthcare*, 7: 93.
186. Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. (2011) Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 268: 1233-1236.

187. Eckert DJ, Malhotra A, Lo YL, White DP, Jordan AS. (2009) The influence of obstructive sleep apnea and gender on genioglossus activity during rapid eye movement sleep. *Chest*, 135: 957-964.
188. Eastwood PR, Platt PR, Shepherd K, Maddison K, Hillman DR. (2005) Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. *Anesthesiology*, 103: 470-477.
189. Berry S, Roblin G, Williams A, Watkins A, Whittet HB. (2005) Validity of sleep nasendoscopy in the investigation of sleep related breathing disorders. *Laryngoscope*, 115: 538-40.
190. Sadaoka T, Kakitsuba N, Fujiwara Y, Kanai R, Takahashi H. (1996) The value of sleep nasendoscopy in the evaluation of patients with suspected sleep-related breathing disorders. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 21: 485-489.
191. Dijemeni E, D'Amone G, Gbati I. (2017) Drug-induced sedation endoscopy (DISE) classification systems: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*, 21: 983-994.
192. El Shayeb M, Topfer LA, Stafinski T, Pawluk L, Menon D. (2014) Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 186: 25-51.
193. Kim M, Lee K, Cho J, Lee W. (2017) Diaphragm Thickness and Inspiratory Muscle Functions in Chronic Stroke Patients. *Med Sci Monit*, 23: 1247-1253.
194. Fayssoil A, Behin A, Ognia A, Mompoin D, Amthor H, Clair B, Laforet P, Mansart A, Prigent H, Orlikowski D, Stojkovic T, Vinit S, Carlier R, Eymard B, Lofaso F, Annane D. (2018) Diaphragm: Pathophysiology and Ultrasound Imaging in Neuromuscular Disorders. *J Neuromuscul Dis*, 5: 1-10.
195. de Bruin PF, Ueki J, Watson A, Pride NB. (1997) Size and strength of the respiratory and quadriceps muscles in patients with chronic asthma. *Eur Respir J*, 10: 59-64.
196. Crimi C, Heffler E, Augelletti T, Campisi R, Noto A, Vancheri C, Crimi N. (2018) Utility of ultrasound assessment of diaphragmatic function before and

- after pulmonary rehabilitation in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 13: 3131-3139.
197. Molnár V, Molnár A, Lakner Z, Tárnoki DL, Tárnoki ÁD, Jokkel Z, Szabó H, Dienes A, Angyal E, Németh F, Kunos L, Tamás L. (2021) Examination of the diaphragm in obstructive sleep apnea using ultrasound imaging. *Sleep Breath*, doi: 10.1007/s11325-021-02472-3.
  198. Molnár V, Molnár A, Lakner Z, Kunos L, Angyal E, Németh F, Tamás L. (2022) Az obstruktív alvási apnoe általános jellemzőinek bemutatása magyar beteganyagban [Characteristics of obstructive sleep apnoea in a Hungarian population]. *Orv Hetil*, 163: 586-592. doi: 10.1556/650.2022.32428
  199. Molnár V, Molnár A, Lakner Z, Tárnoki DL, Tárnoki ÁD, Jokkel Zs, Kunos L, Tamás L, (2022) The prognostic role of ultrasound and magnetic resonance imaging in obstructive sleep apnoea on lateral oropharyngeal wall obstruction. *Sleep Breath*, doi:10.1007/s11325-022-02597-z
  200. Santana PV, Cardenas LZ, Albuquerque ALP, Carvalho CRR, Caruso P. (2020) Diaphragmatic ultrasound: a review of its methodological aspects and clinical uses. *J Bras Pneumol*, 46: 20200064.
  201. Shu CC, Lee P, Lin JW, Huang CT, Chang YC, Yu CJ, Wang HC. (2013) The use of sub-mental ultrasonography for identifying patients with severe obstructive sleep apnea. *PLoS One*, 8: 62848.
  202. Park SH, Han K. (2018) Methodologic Guide for Evaluating Clinical Performance and Effect of Artificial Intelligence Technology for Medical Diagnosis and Prediction. *Radiology*, 286: 800-809.
  203. Blumer A, Ehrenfeucht A, Haussler D, Warmuth MK. (1987) Occam's razor. *Inform proc letters*, 24: 377-380
  204. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, Kotani K, Nakamura T, Takemura K, Matsuzawa Y. (1997) Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med*, 241: 11-18.
  205. Schäfer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. (2002) Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*, 122: 829-839.

206. Palmer BF, Clegg DJ. (2015) The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol*, 402: 113-119.
207. Lyons MM, Bhatt NY, Pack AI, Magalang UJ. (2020) Global burden of sleep-disordered breathing and its implications. *Respirology*, 25: 690-702.
208. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. (2015) Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*, 29: 705-12.
209. Han B, Chen WZ, Li YC, Chen J, Zeng ZQ. (2020) Sleep and hypertension. *Sleep Breath*, 24: 351-356.
210. Bikov A, Mészáros M, Kunos L. (2020) Obstruktív alvási apnoében szenvedő betegek jellemzői hazai beteganyagban [Characteristics of Hungarian patients with obstructive sleep apnoea]. *Orv Hetil*, 161: 2117-2123.
211. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. (2011) Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*, 140: 534-542.
212. Dong L, Lin M, Wang W, Ma D, Chen Y, Su W, Chen Z, Wang S, Li X, Li Z, Liu C. (2020) Lipid accumulation product (LAP) was independently associated with obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*, 20: 179.
213. Yildirim Y, Yilmaz S, Güven M, Kılınç F, Kara AV, Yilmaz Z, Kırbaş G, Tuzcu AK, Yılmaz Aydın F. (2015) Evaluation of Anthropometric and Metabolic Parameters in Obstructive Sleep Apnea. *Pulm Med*, 2015: 189761.
214. Haber K, Asher M, Freimanis AK. (1975) Echographic evaluation of diaphragmatic motion in intra-abdominal diseases. *Radiology*, 114: 141-144.
215. McNicholas WT, Ryan S. (2006) Obstructive sleep apnoea syndrome: translating science to clinical practice. *Respirology*, 11: 136-144.
216. Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA, Watson JC, Sorenson EJ. (2013) Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve*, 47: 884-889.
217. Hida T, Yamada Y, Ueyama M, Araki T, Nishino M, Kurosaki A, Jinzaki M, Honda H, Hatabu H, Kudoh S. (2019) Time-resolved quantitative evaluation of diaphragmatic motion during forced breathing in a health



- screening cohort in a standing position: Dynamic chest phrenicography. *Eur J Radiol*, 113: 59-65.
218. Yamada Y, Ueyama M, Abe T, Araki T, Abe T, Nishino M, Jinzaki M, Hatabu H, Kudoh S. (2017) Time-Resolved Quantitative Analysis of the Diaphragms During Tidal Breathing in a Standing Position Using Dynamic Chest Radiography with a Flat Panel Detector System ("Dynamic X-Ray Phrenicography"): Initial Experience in 172 Volunteers. *Acad Radiol*, 24: 393-400.
219. Kantarci F, Mihmanli I, Demirel MK, Harmanci K, Akman C, Aydogan F, Mihmanli A, Uysal O. (2004) Normal diaphragmatic motion and the effects of body composition: determination with M-mode sonography. *J Ultrasound Med*, 23: 255-260.
220. Pazarlı AC, Özmen Z, İnönü Köseoğlu H, Ekiz T. (2020) Ultrasonographic measurement of the diaphragm thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, 24: 89-94.
221. Lee EJ, Cho JH. (2019) Meta-Analysis of Obstruction Site Observed With Drug-Induced Sleep Endoscopy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Laryngoscope*, 129: 1235-1243.
222. Fogel RB, Trinder J, White DP, Malhotra A, Raneri J, Schory K, Kleverlaan D, Pierce RJ. (2005) The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol*, 564: 549-562.
223. Brennick MJ. (2013) Understanding Airway Tissue Mechanics is a Step Towards Improving Treatments in OSA. *Sleep*, 36: 973-974.
224. Schotland HM, Insko EK, Schwab RJ. (1999) Quantitative magnetic resonance imaging demonstrates alterations of the lingual musculature in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 22: 605-613.
225. Do KL, Ferreyra H, Healy JF, Davidson TM. (2000) Does tongue size differ between patients with and without sleep-disordered breathing? *Laryngoscope*, 110: 1552-1555.
226. Turnbull CD, Wang SH, Manuel AR, Keenan BT, McIntyre AG, Schwab RJ, Stradling JR. (2018) Relationships between MRI fat distributions and

- sleep apnea and obesity hypoventilation syndrome in very obese patients. *Sleep Breath*, 22: 673-681.
227. Iida-Kondo C, Yoshino N, Kurabayashi T, Mataka S, Hasegawa M, Kurosaki N. (2006) Comparison of tongue volume/oral cavity volume ratio between obstructive sleep apnea syndrome patients and normal adults using magnetic resonance imaging. *J Med Dent Sci*, 53: 119-126.
228. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, Torigian DA, Pack AI, Schwab RJ. (2014) Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep*, 37: 1639-1648.
229. Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, Zang Y, Staley B, Sarwer DB, Torigian DA, Williams N, Pack AI, Schwab RJ. (2020) Effect of Weight Loss on Upper Airway Anatomy and the Apnea-Hypopnea Index. The Importance of Tongue Fat. *Am J Respir Crit Care Med*, 201: 718-727.
230. Lahav Y, Rosenzweig E, Heyman Z, Doljansky J, Green A, Dagan Y. (2009) Tongue base ultrasound: a diagnostic tool for predicting obstructive sleep apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 118: 179-184.
231. Abuan MRA, Lin WN, Hsin LJ, Lee LA, Fang TJ, Chen NH, Lo YL, Li HY. (2020) Tongue imaging during drug-induced sleep ultrasound in obstructive sleep apnea patients. *Auris Nasus Larynx*, 47: 828-836.
232. Süslü AE, Öğretmenoğlu O, Onerci TM, Yücel OT. (2006) Comparison of two endoscopic examination methods, the Muller maneuver and fiberoptic pharyngoscopy during sleep, in patients with obstructive sleep apnea. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 16: 200-204.
233. Tunçel U, Inançlı HM, Kürkçüoğlu SS, Enöz M. (2010) Can the Müller maneuver detect multilevel obstruction of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 20: 84-88.
234. Gregório MG, Jacomelli M, Figueiredo AC, Cahali MB, Pedreira WL Jr, Lorenzi Filho G. (2007) Evaluation of airway obstruction by nasopharyngoscopy: comparison of the Müller maneuver versus induced sleep. *Braz J Otorhinolaryngol*, 73: 618-622.
235. Huang XX, Chen HH, Tang J, Lu J, Deng YQ, Li XP. (2017) [Comparative study of VOTE classification in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

- patients between awake and sleep state]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 31: 918-924.
236. Chen JW, Chang CH, Wang SJ, Chang YT, Huang CC. (2014) Submental ultrasound measurement of dynamic tongue base thickness in patients with obstructive sleep apnea. *Ultrasound Med Biol*, 40: 2590-2598.
237. Manlises CO, Chen JW, Huang CC. (2020) Dynamic tongue area measurements in ultrasound images for adults with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*, 29: 13032.
238. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. (2015) Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*, 3: 310-318.
239. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, Loring SH, White DP. (2002) The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*, 166: 1388-1395.
240. Liégeois F, Albert A, Limme M. (2010) Comparison between tongue volume from magnetic resonance images and tongue area from profile cephalograms. *Eur J Orthod*, 32: 381-386.
241. Ajaj W, Goyen M, Herrmann B, Massing S, Goehde S, Lauenstein T, Ruehm SG. (2005) Measuring tongue volumes and visualizing the chewing and swallowing process using real-time TrueFISP imaging-initial clinical experience in healthy volunteers and patients with acromegaly. *Eur Radiol*, 15: 913-918.
242. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. (2008) Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev*, 12: 481-496.
243. Rodenstein DO, Doms G, Thomas Y, Liistro G, Stanescu DC, Culée C, Aubert-Tulkens G. (1990) Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 45: 722-727.
244. Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. (1993) Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects

- and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis*, 148: 1385-400.
245. Lan MC, Liu SY, Lan MY, Modi R, Capasso R. (2015) Lateral pharyngeal wall collapse associated with hypoxemia in obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*, 125: 2408-12.
246. Liu SY, Huon LK, Lo MT, Chang YC, Capasso R, Chen YJ, Shih TT, Wang PC. (2016) Static craniofacial measurements and dynamic airway collapse patterns associated with severe obstructive sleep apnoea: a sleep MRI study. *Clin Otolaryngol*, 41: 700-706.
247. Schwab RJ, Goldberg AN. (1998) Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. *Otolaryngol Clin North Am*, 31: 931-968.
248. Hussein SA, Kamel KM, Kaddah SZ, Abd El-Hamid EE, Shaban MM. (2020) Role of ultrasonography in assessment of anatomic upper airway changes in patients with obstructive sleep apnea. *Adv Respir Med*, 88: 548-557.
249. Bilici S, Engin A, Ozgur Y, Ozlem Onerci C, Ahmet Gorkem Y, Aytul Hande Y. (2017) Submental Ultrasonographic Parameters among Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 156: 559-566.
250. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, Guz A. (1989) Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J*, 2: 613-622.

## 11. Saját publikáció jegyzéke

### 11.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények

**Molnár V.**, Molnár A, Lakner Z, Tárnoki DL, Tárnoki ÁD, Jokkel Zs, Szabó H, Dienes A, Angyal E, Németh F, Kunos L, Tamás L. (2021) Examination of the diaphragm in obstructive sleep apnea, using ultrasound imaging Sleep Breath. doi: 10.1007/s11325-021-02472-3. Epub ahead of print. PMID: 34478056. (IF:2,816)

**Molnár V.**, Molnár A, Lakner Z, Tárnoki DL, Tárnoki ÁD, Jokkel Zs, Kunos L, Tamás L, (2022) The prognostic role of ultrasound and magnetic resonance imaging in obstructive sleep apnoea on lateral oropharyngeal wall obstruction Sleep Breath. doi:10.1007/s11325-022-02597-z, (IF:2.816)

**Molnár V.**, Molnár A, Lakner Z, Kunos L, Angyal E, Németh F, Tamás L. (2022) Az obstruktív alvási apnoe főbb jellemzőinek vizsgálata [Analysis of the most important features of obstructive sleep apnoea]. Orv Hetil, 163: 586-592. doi: 10.1556/650.2022.32428 (IF: 0,540)

### 11.2. Az értekezés témájában elhangzott kongresszusi előadások

A Magyar Fül- Orr- Gége és Fej- Nyaksebész Orvosok Egyesülete 46. kongresszusa Sopron, 2021.09.16-19 *Az ultrahang szerepe az obstruktív alvási apnoe diagnosztikájában* **Molnár Viktória**<sup>1</sup>, Molnár András<sup>1</sup>, Lakner Zoltán<sup>2</sup>, Tárnoki Dávid László<sup>3</sup>, Tárnoki Ádám Domonkos<sup>3</sup>, Kunos László<sup>4</sup>, Angyal Emese<sup>1</sup>, Németh Fruzsina<sup>1</sup>, Tamás László<sup>1</sup>, <sup>1</sup> Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, <sup>2</sup>Szent István Egyetem, <sup>3</sup> Semmelweis Egyetem Orvosi Képző és Képző Klinikai, <sup>4</sup> Tüdőgyógyintézet, Törökbálint

## 12. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek és Klinikánk igazgatójának, Professzor Dr. Tamás Lászlónak, aki érdeklődésemet az obstruktív alvási apnoe irányába terelte és szakmai támogatásával lehetővé tette a kutatás létrejöttét.

Köszönet illeti Professzor Dr. Lakner Zoltánt, aki lelkes és kitartó munkájával a modern statisztikai számításokkal, mesterséges intelligencia használatával segítette az eredmények korszerű feldolgozását.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Tárnoki Ádámnak és Dr. Tárnoki Dávidnak az ultrahangvizsgálatok elvégzésében és az MR leletek értékelésében nyújtott segítségért, továbbá Dr. Jokkel Zsófiának az MR felvételeken végzett mérésekért és MR operátoroknak a vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségéért.

Köszönettel tartozom Dr. Kunos Lászlónak a betegek alvásvizsgálati eredményeinek értékeléséért.

Köszönöm továbbá Dr. Molnár Andrásnak a kutatásból íródott cikkek fordításában nyújtott segítségét.

Végül hálás köszönettel tartozom Családomnak, akik folyamatos lelki támogatást nyújtva segítettek munkámat minden pillanatban, valamint mindvégig rendkívüli türelmet, megértést és támogatást tanúsítottak.