

STRESZCZENIE

Zespół obturacyjnego bezdechu śródsenego (OBS) z wielokrotnie powtarzającymi się epizodami zatrzymania lub znacznego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe stanowi istotny problem kliniczny i społeczny ze względu na dużą częstość występowania i liczne następstwa. Zespół ten związany jest głównie z otyłością, przebiega z wielokrotnie powtarzającymi się okresami niedotlenienia krwi tętniczej i zaburzeniami hemodynamicznymi w czasie snu, powoduje nadmierną senność dzienną oraz liczne powikłania krążeniowe, w tym nadciśnienie tętnicze, choroby sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe. Może także być przyczyną zaburzeń poznawczych.

Do wykrywania subklinicznych objawów zaburzeń poznawczych można wykorzystać badanie endogennych potencjałów wywołanych (ERP – *event related potentials*), powstających w wyniku działania bodźców wywołujących reakcje intelektualne lub emocjonalne. Odzwierciedlają one dynamiczną aktywację dużej grupy neuronów w odpowiedzi na zróżnicowane procesy kognitywne.

Celem pracy była ocena czynności bioelektrycznej mózgowia za pomocą ERP u chorych z zespołem OBS w odniesieniu do funkcji poznawczych, cech klinicznych oraz nasilenia zaburzeń oddechowych w czasie snu, a także ocena wpływu leczenia chorych z zespołem OBS za pomocą dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP – *continuous positive airway pressure* lub APAP – *automatic positive airway pressure*) na wynik badania ERP w obserwacji długoterminowej. Dotychczasowe badania dotyczące wpływu zastosowania dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych w czasie snu na czynność bioelektryczną mózgu ocenianą za pomocą ERP u chorych z zespołem OBS były nieliczne i opierały się na krótkoterminowej obserwacji. Szczegółowe cele pracy obejmowały następujące zagadnienia: czy u chorych z zespołem OBS występują zmiany czynności bioelektrycznej mózgowia, które można stwierdzić oceniając ERP, czy istnieje zależność między parametrami ERP a nasileniem zaburzeń oddechowych w czasie snu, czy do wystąpienia zmian ERP u chorych z OBS przyczyniają się takie czynniki, jak wiek, płeć, otyłość, współistnienie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego, czy zastosowanie dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych w czasie snu ma wpływ na zmiany parametrów ERP oraz czy analiza zmian parametrów ERP może być przydatna do monitorowania przebiegu i oceny stopnia nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z OBS.

Materiał pracy stanowiło 44 chorych (w tym 8 kobiet) w wieku średnio 53 lat, u których ustalono rozpoznanie umiarkowanej (17 chorych) lub ciężkiej (27 chorych) postaci zespołu OBS. Grupę kontrolną stanowiło 50 zdrowych ochotników (w tym 8 kobiet) w wieku średnio 54 lat, u których na podstawie wywiadu wykluczono zaburzenia oddychania w czasie snu.

U chorych z OBS wskaźnik masy ciała (BMI – *body mass index*) wynosił $35,7 \pm 5,4$ kg/m² i większość badanych (39 chorych, 89%) była otyła. U 38 chorych (86%) stwierdzono nadciśnienie tętnicze a u 32% – cukrzycę typu 2.

Rozpoznanie zespołu OBS ustalono na podstawie nocnego badania czynności oddechowej w czasie snu metodą poligrafii oddechowej, z wykorzystaniem aparatu EMBLETTA lub aparatu GRASS AURA LIGHT. Badania obejmowały pomiary wysycenia krwi tętniczej tlenem (SpO₂), przepływu powietrza oddechowego oraz ruchów oddechowych klatki piersiowej i brzucha. Na tej podstawie obliczano i analizowano wskaźnik bezdechu i spłyconego oddechu (AHI – *apnoea/hypopnoea index*), wskaźnik desaturacji (DI – *desaturation index*), minimalne SpO₂ w czasie rejestracji (min. SpO₂), średnie SpO₂ w czasie rejestracji (śr. SpO₂), średnie SpO₂ obliczone z wyników najniższego SpO₂ notowanego pod koniec bezdechów i okresów spłyconego oddechu (ALSpO₂ – *average low SpO₂*). AHI wynosił średnio 40,6±19,8/godz., DI – 40,5±18,4/godz., min. SpO₂ wynosiło średnio 77±7,5%, śr. SpO₂ – 92,3±2,1%, ALSpO₂ – 86,4±3,8%.

Wszyscy chorzy zostali zakwalifikowani do leczenia dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, a miareczkowanie terapeutycznego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych podczas snu przeprowadzono w warunkach szpitalnych pod kontrolą poligraficzną i oksymetryczną.

Badania ERP przeprowadzono przy użyciu aparatu Viking Quest firmy NicoletBiomedical, stosując bodźce słuchowe. Badania ERP obejmowały analizę latencji i amplitudy potencjałów P300 i N200z odprowadzeń czołowych (Fz), ciemieniowych (Pz) i centralnych (Cz). Badania te wykonano u wszystkich chorych po ustaleniu rozpoznania i u 30 chorych, którzy zgłosili się na badania kontrolne po upływie co najmniej 15 miesięcy od zaleconego leczenia dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, średnio po 49,5±12,2 miesiącach. Wśród nich było 9 chorych, którzy nie podjęli zaleconego leczenia i 21 chorych, którzy regularnie stosowali CPAP lub APAP.

U chorych z zespołem OBS stwierdzono istotnie wydłużoną latencję załamka P300 we wszystkich odprowadzeniach w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych: Fz 375,4±41,5ms vs 327,3±25,0 ms, Cz 374,7±40,5ms vs 329,3±26,6ms, Pz 376,8±41,2ms vs 331,2±28,8ms (p<0,001), a także trend ku niższej amplitudzie fali P300 w odprowadzeniu Pz (p=0,07).

Istotnie statystycznie wydłużenie latencji fali P300 w porównaniu z grupą kontrolną występowało zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Znamienne dłuższe latencje fali P300 we wszystkich odprowadzeniach stwierdzono w najstarszej grupie wiekowej (>60 r.ż.) w porównaniu z osobami w najmłodszej grupie wiekowej (20-39 lat). Podobnej zależności długości latencji fali P300 od wieku nie stwierdzono w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono istotnych różnic wartości parametrów badanych potencjałów w zależności od BMI. W grupie chorych, u których nie stwierdzono nadciśnienia tętniczego ani cukrzycy, w porównaniu z grupą kontrolną także uzyskano znamienne wydłużenie latencji fali P300 w każdym odprowadzeniu (p<0,001).

U 41 chorych oceniono funkcje poznawcze z wykorzystaniem krótkiej skali oceny stanu umysłowego (MMSE – *Mini-Mental State Examination*), stwierdzając łagodne zaburzenia poznawcze (MCI – *mild cognitive impairment*) u 7 chorych (17%). W grupie chorych z MCI wykazano w porównaniu z chorymi bez MCI dłuższą latencję fali P300 w

odprowadzeniu Cz ($408,7 \pm 62,7$ ms vs $367,1 \pm 32,5$ ms, $p=0,05$) oraz trendu ku dłuższej latencji fali P300 w odprowadzeniach Fz ($p=0,06$) i Pz ($p=0,07$). Stwierdzono korelację między narastaniem zaburzeń funkcji poznawczych w teście MMSE a wydłużaniem latencji fali P300 we wszystkich odprowadzeniach oraz spadkiem amplitudy fali P300 w odprowadzeniach Fz i Pz ($p<0,001$).

Analiza ERP w zależności od nasilenia zaburzeń oddechowych w czasie snu wykazała istotnie wyższą amplitudę fali N200 u chorych z postacią ciężką zespołu OBS (AHI>30/godz.) w porównaniu z chorymi z postacią umiarkowaną (AHI 16-30/godz.). W grupach z bardziej nasiloną hipoksemią w czasie snu, tj. u chorych z min. $SpO_2 < 78\%$ w porównaniu z chorymi, u których SpO_2 wynosiło 78% i więcej, a także u chorych, u których śr. SpO_2 było $< 92\%$ w porównaniu z chorymi, u których śr. SpO_2 wynosiło 92% i więcej, wykazano znamienne wydłużenie latencji fali P300 we wszystkich odprowadzeniach ($p<0,001$).

W grupie chorych stosujących leczenie dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych CPAP lub APAP w kontrolnym badaniu stwierdzono istotne skrócenie latencji fali P300 we wszystkich odprowadzeniach ($p<0,001$).

W grupie chorych niestosujących zaleconego leczenia dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych w kontrolnym badaniu stwierdzono istotne wydłużenie latencji fali P300 we wszystkich odprowadzeniach ($p=0,007$) oraz wydłużenie latencji fali N200 w odprowadzeniu Cz i Pz ($p=0,007$), a także obniżenie amplitudy fali P300 w odprowadzeniu Fz i fali N200 w odprowadzeniu Pz ($p=0,045$).

Uzyskane wyniki pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Wśród chorych z umiarkowaną i ciężką postacią zespołu obturacyjnego bezdechu śródśennego kwalifikowanych do leczenia dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, u których nie stwierdza się objawów ośrodkowego deficytu neurologicznego, ocena czynności bioelektrycznej mózgowia za pomocą badania endogennych potencjałów wywołanych P300 i N200 jest przydatna do rozpoznawania subklinicznych zaburzeń poznawczych oraz do monitorowania ich przebiegu.
2. Zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgowia oceniane za pomocą endogennych potencjałów wywołanych P300 i N200 w przebiegu zespołu obturacyjnego bezdechu śródśennego korelują z wynikami psychologicznego testu oceniającego zdolności poznawcze i częściej występują u pacjentów w starszej grupie wiekowej.
3. Zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgowia oceniane za pomocą endogennych potencjałów wywołanych P300 i N200 są spowodowane niedotlenieniem krwi tętniczej występującym w następstwie bezdechów i okresów słyconego oddechu w czasie snu, a na ich wystąpienie nie mają wpływu współistniejące choroby, które stanowią czynnik ryzyka zmian naczyniowych mózgu, płęć, otyłość ani nadmierna senność dzienna.

4. Zastosowanie leczenia dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych podczas snu u chorych z zespołem obturacyjnego bezdechu śródsewnego zapobiega pogarszaniu się czynności bioelektrycznej mózgowia, w największym stopniu u chorych, u których nie występuje otyłość ani cukrzyca, a przed leczeniem częstość epizodów desaturacji krwi tętnicznej w czasie snu jest najmniejsza i nie dochodzi do skrajnej desaturacji krwi tętnicznej w czasie snu.
5. Zaniechanie leczenia dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, u chorych z zespołem obturacyjnego bezdechu śródsewnego spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia tą metodą prowadzi po kilku latach do pogorszenia czynności bioelektrycznej mózgowia wskazującej na nasilanie się zaburzeń poznawczych.

Summary

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) with repeated episodes of obstruction or significant limitation of air flow through the respiratory tract is an important clinical and social problem due to its high frequency and numerous consequences. This syndrome is mainly associated with obesity, with repeated periods of arterial hypoxaemia and haemodynamic disturbances during sleep, causing excessive daytime sleepiness and numerous circulatory complications, including arterial hypertension, cardiovascular and cerebrovascular diseases. It can also cause cognitive impairment.

To detect subclinical symptoms of cognitive disorders, one can use event-related potentials (ERP), which arise as a result of stimuli that trigger intellectual or emotional reactions. They reflect the dynamic activation of a large group of neurons in response to diverse cognitive processes.

The aim of the study was to assess the bioelectrical activity of the brain using ERP in patients with OSAS in relation to cognitive functions, clinical features and the severity of respiratory disorders during sleep, as well as to assess effect of treatment of patients with OSAS with positive airway pressure (CPAP - continuous positive airway pressure or APAP - automatic positive airway pressure) on the ERP test result in long-term follow-up. Previous studies on the impact of the treatment with positive airway pressure during sleep on the bioelectrical activity of the brain assessed with ERP in patients with OSAS were sparse and based on short-term observations. The detailed objectives of the study included the following issues: are there the changes in brain bioelectrical activity in patients with OSAS, which can be determined by assessing ERP? Is there a relationship between ERP parameters and the severity of respiratory disorders during sleep? Do the factors such as age, gender, obesity, coexistence of diabetes and arterial hypertension contribute to the ERP changes in patients with OSAS? Does the treatment with positive airway pressure during sleep affect changes in ERP parameters? Is the analysis of changes in ERP parameters useful in monitoring the course and assessment of the severity of dysfunction in patients with OSAS?

The material of the study consisted of 44 patients (including 8 women), aged 53 years on average, diagnosed with moderate (17 patients) or severe (27 patients) OSAS. The control group consisted of 50 healthy volunteers (including 8 women), mean age 54 years, in whom, based on the medical history, respiratory disturbances during sleep were excluded.

In patients with OSAS, the body mass index (BMI) was 35.7 ± 5.4 kg/m² and most of the patients (39 patients, 89%) were obese. Hypertension was diagnosed in 38 patients (86%) and type 2 diabetes in 32% patients.

OSAS was diagnosed on the basis of nocturnal respiratory function studies with the use respiratory polygraphy EMBLETTA or the GRASS AURA LIGHT. Nocturnal respiratory studies included measurements of arterial oxygen saturation (SpO₂), respiratory airflow, and chest and abdominal respiratory movements. On this basis, the apnoea and hypopnoea index (AHI), desaturation index (DI), minimal SpO₂ at the time of recording (min. SpO₂), average

SpO₂ at the time of recording (avg. SpO₂), average SpO₂ calculated from the lowest of SpO₂ recorded at the end of apnoea and hypopnoea periods (ALSpO₂ - *average low SpO₂*) were calculated and analysed. AHI was on average 40.6 ±19.8/h, DI - 40.5±18.4/h, min. SpO₂ was on average 77±7.5%, avg. SpO₂ - 92.3±2.1%, ALSpO₂ - 86.4±3.8%.

All patients were qualified for treatment with positive airway pressure, and titration of therapeutic positive airway pressure during sleep was performed in the hospital under polygraph and oximetry control.

ERP studies were carried out using the Nicolet Biomedical Viking Quest apparatus, using auditory stimuli. ERP studies included the latency and amplitude analysis of the P300 and N200 potentials from the frontal (Fz), parietal (Pz) and central (Cz) leads. These tests were performed in all patients after diagnosis and in 30 patients who returned for control tests at least 15 months after the recommended treatment with positive airway pressure, on average after 49.5±12.2 months. Among them, there were 9 patients who did not undertake the prescribed treatment and 21 patients who used CPAP or APAP regularly.

In patients with OSAS, the latency of the P300 wave was significantly prolonged in all leads compared to the control group: Fz 375.4±41.5ms vs 327.3±25.0ms, Cz 374.7±40.5 ms vs 329.3±26.6ms, Pz 376.8±41.2ms vs 331.2±28.8ms (p<0.001), as well as a trend towards the lower amplitude of the P300 wave in the lead Pz (p=0.07).

Statistically significant delay of P300 wave latency compared to the control group was observed in both women and men. Significantly prolonged P300 wave latencies in all leads were found in the oldest age group (>60 years of age) compared to those in the youngest age group (20-39 years). A similar relationship between P300 latency and age was not found in the control group. There were no significant differences in the values of the parameters of the tested potentials depending on BMI. In the group of patients without hypertension or diabetes mellitus, compared to the control group, a significant delay of P300 wave latencies in each lead was also obtained (p<0.001).

In 41 patients, cognitive functions were assessed with the use of the Mini-Mental State Examination (MMSE), stating mild cognitive impairment (MCI) in 7 patients (17%). In the group of patients with MCI, compared to patients without MCI, a longer latency of the P300 wave in lead Cz was demonstrated (408.7±62.7ms vs 367.1±32.5ms, p=0.05) and a trend towards longer P300 wave latency in leads Fz (p=0.06) and Pz (p=0.07). A correlation was found between the increase in cognitive functions in the MMSE test and the prolongation of P300 wave latency in all leads, and a decrease in the amplitude of the P300 wave in leads Fz and Pz (p<0.001).

The ERP analysis, depending on the severity of respiratory disorders during sleep, showed a significantly increased amplitude of the N200 wave in patients with severe OSAS syndrome (AHI>30/h) compared to patients with moderate syndrome (AHI 16-30/h). In groups with severe hypoxemia during sleep, i.e. in the patients with min. SpO₂ <78%, as well as in the patients with avg. SpO₂ <92%, a significant delay in P300 wave latencies was demonstrated in all leads (p<0.001) as compared with less hypoxemic patients.

In the group of patients receiving treatment with CPAP or APAP, the control study showed a significant reduction in P300 wave latencies in all leads ($p < 0.001$).

In the group of patients not using the recommended treatment with positive airway pressure, a significant increase in P300 wave latencies in all leads ($p = 0.007$) and in N200 wave latencies in leads Cz and Pz ($p = 0.007$), as well as decrease in the amplitude of the P300 in lead Fz and wave N200 in lead Pz ($p = 0.045$) were found in the control study.

The obtained results allowed to draw the following conclusions:

1. Among patients with a moderate and severe form of obstructive sleep apnoea syndrome qualified for treatment with positive airway pressure, and without symptoms of central neurological deficit, the assessment of brain bioelectrical activity by means of endogenous evoked P300 and N200 potentials is useful in diagnosing subclinical cognitive disorders and to monitor their course.
2. Brain bioelectrical dysfunction assessed by endogenous evoked P300 and N200 potentials in the course of obstructive sleep apnoea syndrome correlate with the results of the psychological test assessing cognitive abilities and are more common in patients in the older age group.
3. Brain bioelectrical dysfunction as assessed by endogenous evoked P300 and N200 potentials is caused by arterial hypoxemia during sleep resulting from repetitive apnoeas and hypopnoeas, and its occurrence is not affected by concomitant diseases, which are a risk factor for cerebrovascular changes, sex, obesity, or excessive daytime sleepiness.
4. The use of positive airway pressure therapy during sleep in patients with obstructive sleep apnoea syndrome prevents deterioration of the brain's bioelectrical activity, to the greatest extent in patients without obesity or diabetes and with the smallest frequency of the episodes of arterial blood desaturations and with no extreme hypoxemia during sleep before treatment.
5. Not applying therapy with positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea syndrome who meet the eligibility criteria for treatment with this method, leads to deterioration of the brain's bioelectrical activity after several years, indicating an increase in cognitive disorders.