

UNIVERZITA PALACKÉHO
V OLOMOUCI

Lékařská fakulta



Doktorská disertační práce

**Psychiatrická problematika u pacientů
s obstrukční spánkovou apnoe**

Psychiatric problematics in obstructive sleep apnea patients

Autor: MUDr. Jakub Vaněk

Vedoucí práce: prof. MUDr. Ján Pavlov Praško, CSc.

Studijní program: P5160/Psychiatrie

Studijní obor: Psychiatrie

Olomouc

2023

Prohlášení

Místopřísežně prohlašuji, že jsem disertační práci na téma „Psychiatrická problematika u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe“ vypracoval samostatně pod odborným dohledem vedoucího disertační práce a uvedl jsem všechny použité podklady a literaturu.

V dne Podpis

Obsah

1	Úvod	1
2	Obstrukční spánková apnoe	4
2.1	Definice a klasifikace	4
2.2	Epidemiologie	5
2.3	Rizikové faktory	6
2.4	Etiopatogeneze	7
2.5	Klinický obraz	9
2.6	Diagnostika	10
2.6.1	Anamnéza a fyzikální vyšetření	10
2.6.2	Zobrazovací metody a dotazníková šetření	11
2.6.3	Polysomnografie	12
2.6.4	Screeningové metody	13
2.6.5	Diagnostická kritéria	13
2.6.6	Diferenciální diagnostika	14
2.7	Terapie	15
2.7.1	Úprava životosprávy a behaviorální intervence	16
2.7.2	Terapie přetlakovým dýcháním	17
2.7.3	Farmakoterapie	20
2.7.4	Ortodontické aparáty	21
2.7.5	Elektrofyzilogická léčba	22
2.7.6	Chirurgická léčba	23

2.8	Somatické komorbidity a význam obstrukční spánkové apnoe	27
2.8.1	Obstrukční spánková apnoe a kardiovaskulární choroby obecně.....	27
2.8.2	Obstrukční spánková apnoe a hypertenze	29
2.8.3	Obstrukční spánková apnoe a ischemická choroba srdeční	29
2.8.4	Obstrukční spánková apnoe a metabolická onemocnění.....	30
2.9	Shrnutí.....	30
3	Obstrukční spánková apnoe a kognitivní funkce.....	32
3.1	Definice.....	32
3.2	Potenciální patologické mechanismy spojující kognitivní dysfunkce a OSA	32
3.3	Typy kognitivních dysfunkcí u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe	34
3.3.1	Pozornost	34
3.3.2	Exekutivní funkce.....	35
3.3.3	Mentální flexibilita	35
3.3.4	Pracovní paměť.....	35
3.3.5	Epizodická paměť	36
3.3.6	Řešení problému.....	36
3.3.7	Motorické dysfunkce	37
3.4	Vliv terapie přetlakovým dýcháním na kognitivní dysfunkce.....	37
3.5	Vliv jiných terapeutických modalit na kognitivní funkce.....	38
3.6	Shrnutí.....	39
4	Obstrukční spánková apnoe a afektivní poruchy.....	40
4.1	Obstrukční spánková apnoe a depresivní porucha.....	40

4.1.1	Výskyt obstrukční spánkové apnoe a depresivní poruchy.....	40
4.1.2	Etiopatogenetické propojení	41
4.1.3	Vliv léčby OSA na depresivní symptomy	43
4.1.4	Léčba depresivních poruchy při komorbiditě s OSA	44
4.2	Obstrukční spánková apnoe a bipolární afektivní porucha.....	44
4.3	Obstrukční spánková apnoe a trvalé poruchy nálady	45
4.4	Shrnutí.....	46
5	Obstrukční spánková apnoe a psychotické poruchy	47
5.1	Obstrukční spánková apnoe a schizofrenie.....	47
5.2	Obstrukční spánková apnoe a ostatní psychotické poruchy	50
5.3	Shrnutí.....	51
6	Obstrukční spánková apnoe a neurotické poruchy	52
6.1	Obstrukční spánková apnoe a panická porucha	52
6.1.1	Prevalence panické poruchy u pacientů s OSA	52
6.1.2	Mechanismy spojené s komorbiditou	52
6.1.3	CPAP léčba OSA a panická porucha.....	53
6.2	Obstrukční spánková apnoe a ostatní poruchy neurotického spektra	54
6.2.1	Léčba nočních můr u OSA	56
6.3	Shrnutí.....	57
7	Cíle experimentální části práce a hypotézy	58
7.1	Cíle práce	58
7.2	Hypotézy	58

8	Metodika.....	60
8.1	Uspořádání studie	60
8.2	Soubor.....	60
8.3	Vyšetření pacientů	62
8.4	Psychometrické metody a dotazníky	62
8.5	Statistická analýza.....	64
8.6	Etické aspekty	64
8.7	Průběh studie.....	65
9	Výsledky.....	66
9.1	Průřezová část studie	66
9.1.1	Popis souboru	66
9.1.2	Korelační analýza	69
9.1.3	Regresní analýza.....	75
9.2	Prospektivní část studie	76
9.2.1	Popis souboru	76
9.2.2	Depresivní příznaky.....	79
9.2.3	Úzkostné příznaky	81
9.2.4	Test cesty – část A	82
9.2.5	Test cesty – část B	84
9.2.6	Verbální fluence	85
9.2.7	d2 test.....	86
9.2.8	Korelační a regresní analýza změny po léčbě	89

9.3	Vyjádření k hypotézám na základě výsledků	90
10	Diskuse	92
10.1	Vliv parametrů OSA a komorbidit na psychiatrické příznaky a kognitivní výkon	92
10.2	Vliv terapie CPAP na kognitivní funkce.....	99
10.3	Vliv terapie CPAP na úzkostné a depresivní příznaky	102
10.4	Silné stránky a limitace studie.....	106
11	Závěr.....	108
12	Literatura	110
13	Přílohy	145
13.1	Seznam zkratk	145
13.2	Seznam tabulek	147
13.3	Seznam grafů.....	147
14	Abstrakt disertační práce	148
15	Abstract of the dissertation thesis	149
16	Publikační činnost autora	150

Poděkování

Rád bych poděkoval svému školiteli, prof. MUDr. Jan Praškovi, Csc., za laskavé a důsledné vedení, rady a mnoho hodin potřebných konzultací, bez kterých by tato práce nevznikla. Dále bych chtěl poděkovat prof. MUDr. Kláře Látalové, PhD., doc. MUDr. Daně Končelíkové, PhD. a prim. MUDr. Aleši Grambalovi, PhD. za cenné podněty a rady a za umožnění akademického badání v průběhu klinické práce. Velké díky patří také zaměstnancům Spánkové laboratoře FNOL, jmenovitě MUDr. Samueli Genzorovi, Ph.D., Jitce Kuchyňové, Soně Panákové a všem ostatním kolegům, bez jejichž intenzivní pomoci a podpory by předkládaný výzkum nemohl vzniknout.

Velmi rád bych také poděkoval svým kolegům psychiatrům, MUDr. Kamile Bělohradové, MUDr. Jonáši Bočkovi a MUDr. Jozefu Višňovskému za tlumení mé úzkosti při psaní, za pomoc s publikací výsledných dat a za mnoho hodin plodných akademických diskusí.

Dále bych poděkovat mým rodičům za podporu a laskavý přístup, a především pak mé milované ženě, Mgr. et Mgr. Ivě Vaňkové za neskutečnou podporu, lásku a péči, široké znalosti jazyka českého a za schopnost mě uklidnit i v těch nejtěžších chvílích.

1 Úvod

Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) a psychiatrická onemocnění poji dvě základní epidemiologické charakteristiky. První je vysoká prevalence obou klinických entit v běžné populaci. U obstrukční spánkové apnoe udávají studie prevalenci v mužské populaci až 30 % a 15 % u žen při použití nejširšího diagnostického rámce (Apnoe/hypopnoe index větší než 5.) (Young et al. 2009). Konzervativnější studie, s přísnějšími parametry, pak udávají prevalenci 15 % mužů a 5 % procent žen (Peppard et al. 2013). Celoživotní prevalence psychických nemocí je udávána ve větších populačních studiích kolem 30 %, některé vybrané studie pak udávají, že až 40 % dospělých mladších 65 let zažije v průběhu života epizodu naplňující kritéria duševní poruchy (Bijl et al. 1998, Kessler 2000, Silvestri et al. 2023).

Druhou charakteristikou, která spojuje obstrukční spánkovou apnoe a psychické poruchy je zvyšující se incidence. Epidemiologické studie zabývající se konkrétně incidencí obstrukční spánkové apnoe jsou zastoupeny v literatuře málo. Nicméně i tak ukazující na alarmující nárůst nových případů. Střízlivé odhady předpokládají nárůst incidence z 11 ti na 14 % v posledních dvaceti letech (Peppard et al. 2013). Jedním z předpokládaných mechanismů, který se na nárůstu podílí je globální epidemie obezity (Neoh et al. 2023). Obdobně incidence psychických poruch v posledních letech stoupá. Recentní práce poměřující dopad duševních nemocí pomocí „Ztracených let v důsledku nemoci“ udává, že duševní nemoci byly v roce 1990 na 13. místě v počtu ztracených let celosvětově a v roce 2019 se posunuli na místo sedmé (GBD 2022).

Již jen pro výše uvedené charakteristiky je pravděpodobné, že i kdyby obstrukční spánková apnoe neměla k duševním chorobám jiný než statistický vztah, lékaři, starající se o obě skupiny pacientů, by pravidelně potkávali pacienty s komorbiditou druhé entity. Při klinickém vedení by tudíž museli vzít do terapeutické úvahy obě onemocnění. Propojení obstrukční spánkové apnoe a psychických chorob je ovšem mnohem složitější a závažnější, a studie zkoumající tuto problematiku jsou recentním přírůstkem do celistvosti lidského vědění.

Na propojení obou entit již není nahlíženo jako na epifenomén. Objevuje se množství studií navrhujiících řadu patofyziologických mechanismů propojení. Zdaleka nejvíc dostupných dat současná literatura nabízí k propojení obstrukční spánkové apnoe a depresivní poruchy. Řada studií se pak věnuje obecněji depresivním příznakům při obstrukční spánkové apnoe. Méně dat je o spánkové apnoe jako komorbiditě při depresivní poruše z pohledu psychiatrie. Velmi

sporadické jsou údaje o propojení bipolární afektivní poruchy a spánkové apnoe, a to i přesto, že malé množství dostupných dat poukazuje na poměrně zajímavá zjištění (Gupta & Simpson 2015).

Velkou a poměrně studovanou kapitolou je vazba OSA na úzkostné poruchy. Dnes již rutinní součástí vyšetření ve spánkové laboratoři ve Fakultní nemocnici v Olomouci jsou screeningové dotazníky stran úzkostných příznaků a tento postup má oporu v literatuře, která opakovaně prokazuje přítomnost úzkostných příznaků u pacientů s OSA. Samostatnou kapitolou pro psychiatrii je pak zhoršení pre-existující úzkostné poruchy při výskytu komorbidní OSA. Toto propojení je markantní u panické poruchy a za prokázané se považuje spouštění nočních panických atak vlivem neléčené OSA. I zde existují spíše ojedinělé intervenční studie, které naznačují slibné výsledky při komplexní léčbě obou poruch (Takaesu et al. 2012). Zajímavostí s menší aplikovatelností na české prostředí je větší množství literatury studující propojení OSA a posttraumatické stresové poruchy. Většina prací pochází z hojně studované populace vojenských veteránů ze Spojených států amerických. I přes nižší prevalenci PTSD v české populaci můžeme i zde najít výzkumem podpořenou úvahu o komplexním propojení neléčené OSA a patologického hyperarousalu a nočních můr u PTSD.

Opomíjenou, ale velmi důležitou kapitolou, je OSA u pacientů s psychotickým onemocněním. Řada antipsychotik první i druhé generace má výrazné metabolické nežádoucí účinky a není výjimkou, že při terapii psychotického onemocnění pacient výrazně přibere na celkové tělesné hmotnosti. Vzhledem k tomu, že specificky abdominální obezita patří k nejdůležitějším nezávislým rizikovým faktorům rozvoje OSA, je tedy pravděpodobné, že i psychiatrická péče se tímto vedlejším účinkem neúmyslně podílí na zvyšující se prevalenci OSA. Vzhledem k často složitému sociální zázemí pacientů s psychotickým onemocněním, často absentující heteroanamnese od absentujících partnerů a vysoké míře stigmatizace nejsou pacienti s OSA a psychotickým onemocněním léčeni adekvátně. OSA a spojený metabolický stres pak přispívají k předčasnému úmrtí a ztraceným létům života (až o 20 let kratší život u schizofrenie) u závažně duševně nemocných pacientů (Giles et al. 2022). Přitom dostupná literatura prokazuje dobrou adherenci k terapii přetlakovým dýcháním u stabilizovaných pacientů se schizofrenií a také oni plně benefítují z normalizace spánkových parametrů stejně jako psychicky zdravý jedinec.

Kapitolou, u které máme k dispozici větší množství dostupných dat a studií, je propojení OSA a kognitivního deficitu. Existuje řada prací, které propojily neléčenou OSA s deficitem exekutivních funkcí, procesem vštěpování a vybavování z pracovní i epizodické paměti, velmi

častá je porucha pozornosti (Saunamaki & Jehkonen 2007; Seda, & Han 2020). Rozložení zhoršení kognitivních funkcí však není konzistentní a některé studie tedy poukazují na zachování plné kapacity verbálních funkcí či psychomotorického tempa. Zobrazovací studie z posledních dvaceti let pak nálezy kognitivní dysfunkce podkládají změnami v metabolismu či změnami v objemu struktur CNS u pacientů s neléčenou OSA. Důležitá a prozatím neuzavřená je diskuse, zda OSA ovlivňuje kognitivní funkce přímo svou specifickou patogenezi anebo je společnou etiopatogenetickou proměnou nekvalitní a fragmentovaný spánek, který zprostředkovává různé závažný rozvoj kognitivních dysfunkcí. Druhou částí této diskuse je pak vliv léčby OSA na úpravu kognitivních funkcí a dosud neobjasněná (i)reverzibilita kognitivních poruch u pacientů, kteří se s OSA začnou léčit.

Všechny výše uvedené psychiatrické kategorie, a jejich propojení s OSA, jsou dále rozpracovány v jednotlivých kapitolách teoretické části disertační práce. Úvod práce stručně představuje, jak komplexní může být propojení mezi OSA a psychickými nemocemi. V intervenční části práce jsou pak prezentovány výsledky výzkumného projektu probíhajícího ve spolupráci Kliniky psychiatrie FNOL a Spánkové laboratoře Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FNOL. Tato mezioborová spolupráce přinesla v průběhu let řadu projektů a odborných publikací. V projektu, který je předmětem této disertační práce, se u pacientů Spánkové laboratoře FNOL léčených s obstrukční spánkovou apnoe, autor zabýval vlivem jeden rok trvající léčby přetlakovým dýcháním na kognitivní funkce. Druhým cílem bylo zmapování výskytu úzkostných a depresivních příznaků u pacientů před a po léčbě OSA a jejich případný pokles. Výsledky výzkumného projektu mohou přispět k výše zmíněné probíhající diskusi o vlivu neléčené OSA a její následné léčby na kognitivní funkce pacientů.

2 Obstrukční spánková apnoe

2.1 Definice a klasifikace

Obstrukční spánková apnoe (OSA) je nejčastější poruchou dýchání ve spánku (Kline et al. 2023). Je definována opakovanými zástavami dechu v průběhu spánku. Tyto zástavy mohou být úplné ve formě apnoické pauzy – pokles průtoku vzduchu o více než 90 % po dobu trvání alespoň 10 sekund, nebo ve formě hypopnoe – významný pokles průtoku vzduchu alespoň o 30 % po dobu alespoň 10 sekund, který je sdružen s klinicky významnou desaturací (nejméně 3%) anebo je ukončena probouzecí reakcí (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Základním patofyziologickým podkladem je opakovaný kolaps horních dýchacích cest s reverzibilním výše definovaným omezením průtoku vzduchu. Uzavřené dýchací cesty, změna tlakových poměrů v hrudníku a pokles saturace jsou spojeny se stresovou reakcí spícího organismu cestou sympatického systému a resultují ve fragmentaci spánku a narušení spánkové architektury (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020).

Mezinárodní klasifikace poruch spánku, aktuálně platná 3. revize z roku 2014, zařazuje obstrukční spánkovou apnoe do kategorie poruch dýchání ve spánku (Sleep related breathing disorders). Do této kategorie dále patří centrální spánkové apnoe, hypoventilační syndrom spojený s obezitou, hypoxémie vázaná na spánek a chrápání. (AASM 2014). V aktuálně stále platné Mezinárodní klasifikaci nemocí, 10. revize z roku 1990, je obstrukční spánkové apnoe označena alfanumerickým kódem G47.3 Zástavy dýchání ve spánku (apnoe). Kapitola G sdružuje v MKN-10 Nemoci nervové soustavy, podkapitola G4 označuje Poruchy záchvatové a do nich je řazena sekce G47 Poruchy spánku (WHO 2007).

Toto poněkud nešťastné a často kritizované rozdělení poruch spánku do kapitol neurologických a psychiatrických, mělo za následek snahu o emancipaci spánkových poruch jako samostatné kapitoly. Vyvrcholením těchto snah je Kapitola 07 Poruchy spánku a bdění v Mezinárodní klasifikaci nemocí, 11. revizi, která postupně vstupuje do klinické praxe. Nový systém kódování přiřknul obstrukční spánkové apnoe kód 7A41 a v subkategorii Poruchy dýchání ve spánku je opět společně s centrální spánkovou apnoe. Drobnou změnou je sloučení dvou dalších původních jednotek do společné diagnostické jednotky s názvem Hypoventilační a hypoxemické poruchy vázané na spánek (Sleep-related hypoventilation or hypoxemia disorders) (WHO 2019).

Pro doplnění přehledu je vhodné zmínit i americký Diagnostický a statistický manuál, 5. revize z roku 2013, který přiřadil obstrukční spánkové apnoe kód 327.23 a taktéž jí řadí mezi poruchy dýchání ve spánku (APA 2013).

2.2 Epidemiologie

OSA je zastoupena ubikvitně, a může být diagnostikována u pacientů všech pohlaví a věkových kategorií včetně dětí (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Přesto však lze definovat prototypního pacienta jako obézního muže středního a vyššího věku (Kryger et al. 2021). Prevalence OSA se podle epidemiologických studií pohybuje u mužů v širokém rozpětí 9-84 % a 4-61 % u žen (Kryger et al. 2021). Střední hodnotou, která se v literatuře udává nejčastěji je 34 % u mužů a 17 % u žen. Symptomatická OSA je přítomna u 6 % mužů (rozmezí 3-18 %) a 4 % žen (rozmezí 1-17 %) (Peppard et al. 2013, Kryger et al. 2021, Neoh et al. 2023).

S věkem prevalence v populaci narůstá, fáze plateau nastává kolem 65 let. Je popsán rozdíl v prevalenci mezi pohlavím především v produktivním věku, u postmenopauzálních žen je pak výskyt OSA srovnatelný s muži stejného věku (Nevšimalová et al. 2020).

Široké rozmezí prevalence je do značné míry dáno rozdílně přísnými diagnostickými kritérii při posuzování OSA. Ve studiích mapujících prevalenci v Severní Americe se při užití kritéria Apnoe/hypopnoe indexu (AHI) větší než 5, je výskyt udáván u 30 % mužů a 15 % žen (Young et al 2009). Při užití přísnějších kritérií (AHI > 5 a klinické příznaky nebo AHI > 15) je pak OSA přítomna u 15 % mužů a 5 % žen (Peppard et al 2013). Kvalifikovaný epidemiologický odhad předpokládá, že celosvětově trpí všemi formami OSA 936 miliónů lidí a střední až závažnou formou přibližně 425 miliónů lidí (Benjafield et al. 2019).

Samostatným problémem epidemiologických studií je všeobecná poddiagnostikovanost především asymptomatických nebo mírných forem OSA, které však stejně jako závažnější formy mají negativní dopad především na tělesné zdraví a somatické komorbidity (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020).

Ze světové literatury je vhodné zmínit, že prevalence OSA se liší mezi různými lidskými rasami. Studie z USA prokazují, že OSA je statisticky významně častější u Afroameričanů ve srovnání s bělochy do 35 let, a to nezávisle na celkové tělesné hmotnosti a BMI (Ancoli-Israel et al. 1995, Redline et al. 1997). Komparativní epidemiologické studie pak prokazují, že OSA

v asijské populaci má podobnou prevalenci jako v západních zemích, a to i přesto, že se obě oblasti výrazně liší v zastoupení obezity v populaci. Přesný mechanismus těchto rozdílů je předmětem výzkumu a není zcela pochopen, zvláště proto, že tento rozdíl nelze jednoduše přičíst vlivu tělesné hmotnosti. Literatura předpokládá především rozdíly v anatomii lebky a dýchacích cest (Sunwoo et al. 2018).

Incidence a změna v trendu výskytu OSA jsou v epidemiologických studiích zkoumány méně, nicméně z dostupných dat lze vysledovat stoupající trend. Jedna z těchto studií udává zvýšení výskytu mezi lety 1990 a 2010, z 11 na 14 % u mužů a z 4 na 5 % u žen (Peppard et al 2013). Taktéž podobná studie ze Spojeného království při srovnání let 1994 a 2015 zjistila staticky významně zvýšení prevalence zástav dechu ve spánku u zkoumané populace. Důvod pro tento nárůst není přesně zjištěn, předpokládá se kombinace nárůstu obezních jedinců v populaci a zlepšení screeningového a diagnostického procesu OSA (Lechner et al. 2019).

2.3 Rizikové faktory

Existuje řada rizikových faktorů pro rozvoj OSA. V následujícím textu jsou rozděleny na rizikové faktory, které jsou opakovaně a dostatečně podloženy výsledky vědeckých studií jako nezávislé rizikové faktory a faktory, jejichž vliv je aktuálně předmětem výzkumu anebo není jejich propojení s OSA dostatečně vysvětleno.

Mezi dobře prokázané rizikové faktory řadíme (dle Nevšimalová et al. 2020, Kryger et al. 2021):

1. Věk – vyšší věk je asociován s větším rizikem rozvoje OSA
2. Mužské pohlaví – muži trpí OSA v průměru 2 – 3x častěji než ženy
3. Obezita – tělesná hmotnost v řadě studií velmi těsně koreluje s výskytem a závažností OSA. Jednotlivé práce prokázaly, že zvýšení tělesné hmotnosti o 10 % zvyšuje riziko OSA 6x. Taktéž mezi jedinci s normální hmotností (BMI <25) byla OSA zastoupena 11 % oproti 21 % u jedinců s nadváhou (BMI 25-30) a 63 % u jedinců s obezitou BMI > 30) (Peppard et al. 2010, Tufik et al. 2010).
4. Kraniofaciální abnormality a abnormality horních dýchacích cest – vyskytují se převážně v Asijské populaci, kde nahrazují právě nižší výskyt obezity (Li et al. 2000). Lze sem řadit např. krátkou nebo abnormálně tvarovanou mandibulu, adenoidní nebo tonsilární hypertrofii aj.

Faktory zkoumané s předpokládaným vlivem:

1. Kouření – v jedné studii bylo kouření spojeno s trojnásobným rizikem OSA oproti nekuřákům (Wetter et al. 1994).
2. OSA a chrápání v rodinné anamnéze – recentní genetické studie udávají heritabilitu AHI 25-40 % (Redline et al. 2000).
3. Nasální kongesce – zduření nosní sliznice zvyšuje riziko OSA asi 2x bez ohledu na etiologii (Billings et al. 2019).

V literatuře se dále předpokládá vliv řady léků a užívaných látek na zhoršení příznaků OSA (alkohol, benzodiazepiny, hypnotika), neexistují však studie, které by tento předpoklad přímo potvrdily (Mason et al. 2015).

2.4 Etiopatogeneze

Vznik a udržování OSA je pevně spjat s fyziologickou a anatomickou funkcí horních cest dýchacích (HCD). Jako locus minoris resistantiae je pak označován hltan (Kushida et al. 2007). K správné funkci dýchacích cest a celkově respirace v nočních hodinách je zásadní udržení dostatečného prostoru především v hltanu k umožnění proudění vzduchu (Kryger et al. 2021). Na hltan v době spánku působí fyzikálními procesy dvě protichůdné síly. Svalové struktury kolem hltanu jejichž hlavní úkolem je udržení a rozšíření prostoru v hltanu a intraluminální tlak, který je oproti okolí negativní a je dán prouděním vzduchu ve směru inspira a expira (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Obě tyto síly jsou výslednicí řady proměnných a na jejich vzájemné poměru závisí patofyziologický rezultat, kterým je uzavření hltanu a následný vznik apnoické pauzy (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020).

Jedním ze základních parametrů, který přispívá k rozvoji OSA jsou anatomické poměry v HCD. Strukturální zobrazovací metody opakovaně replikují fakt, že pacienti s OSA mají menší vnitřní prostor hltanu, a to i v bdělém stavu, oproti zdravé populaci. Vliv na tento fakt mají jednak kostěné struktury lebky a jednak změny měkkých tkání (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020) Mezi nejdůležitější anatomické varianty, které disponují ke vzniku OSA patří retrognacie a mikrognacie, retropozice mandibuly zmenšení kostěného prostoru faryngu (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020).

Změny měkkých tkání vedoucích k vzniku OSA jsou většinou komplexní a současná literatura akcentuje fakt, že pouze jedna abnormalita (např. velké tonzily) k vzniku OSA nestačí (Kryger et al. 2021). Moderní zobrazovací metody poskytují přesnější pohled na změny měkkých tkání a identifikují několik, většinou současně přítomných, změn: zvětšení měkkého patra a jazyka, zvýšená depozita tukové tkáně podél faryngu a zbytnění laterálních faryngeálních stěn (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Existují tři v současnosti předpokládané etiologické faktory pro tyto změny. Prvním je obezita vedoucí k zbytnění tukové tkáně v okolí faryngu (Peppard et al. 2010). Obezita je opakovaně prokázaným nezávislým rizikovým faktorem (Young et al. 2004). Výrazná obezita se projevuje nejenom uložením tuku parafaryngeálně, ale i přítomností tukové tkáně např. v svalovině hltanu a jazyka (Kryger et al. 2021). Komplexnost vlivu obezity pak doplňují informace o rozvoji OSA i u neobézních jedinců s predispozicí k ukládání tukové tkáně parafaryngeálně (Schwab 1996). Dalším důkazem je pak studii potvrzená redukce závažnosti OSA přímo korelující s redukcí hmotnosti (Chirinos et al. 2014, Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020).

Druhým etiologickým faktorem je edém HCD. Důkazem pro roli edému v etiologii jsou replikovaná data o zmenšení většiny struktur HCD při terapii přetlakovým dýcháním (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Redukce a vymizení edému je nejpravděpodobnější důvod zmenšení struktur. Třetím prokázaným faktorem je rozdílná histologická stavba svaloviny hltanu. Pacienti s OSA mají ve svalovině větší zastoupení svalových vláken druhého typu, které jsou, oproti typu prvnímu, rychlejší a vyčerpatelnější, tudíž náchylnější k poddání se intraluminálnímu tlaku (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Kauzalita toho faktoru však není dostatečně prokázána a je tedy vysoká pravděpodobnost, že proměna struktury svaloviny nastává až sekundárně jako adaptivní mechanismus na opakovanou nutnost zvýšeného krátkodobého svalového úsilí k ukončení apnoické pauzy (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Samostatně zmiňován je pak vliv chrápání. Chrápání způsobuje četné vibrace struktur HCD a tyto vibrace resultují v neuropatické změny ve formě denervace svaloviny HCD (Kryger et al. 2021).

Patofyziologicky pak v průběhu spánku na základě kostěné dispozice, otoku HCD a vlivem depozit tuku a fyziologických změn běžně ve spánku přítomných (zúžení cest při poloze na zádech, snížený svalový tonus dilatátorů faryngu aj.) dochází k převaze negativního intraluminálního tlaku, který vede ke zúžení a následnému úplnému uzavření měkkých částí dýchacích cest (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Tlak, při kterém nastává

zástava proudění vzduchu se nazývá kritický a v literatuře se udává, že u zdravého člověka má hodnotu -13 cm H₂O, u pacientů s OSA může dosahovat i kladných hodnot a kolaps nastává už při 3 cm H₂O (pro srovnání, u člověka s prostým chrápáním je tento tlak -6 cm H₂O) (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Uzavření dýchacích cest je dosaženo na konci expira, kdy je přirozeně nejnižší tlak v dýchacích cestách a je nejsnazší dosáhnout kritického tlaku. Následuje apnoická pauza, která je ukončena probouzecí reakcí (Kushida et al. 2007, Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Díky uplatnění běžných fyzikálních principů platí, že čím větší je zúžení až úplný kolaps průsvitu dýchacích cest, tím větší je potřebná síla k jejich opětovnému otevření. Zároveň se při úplném kolapsu uplatňuje i adheze protilehlých sliznic HCD (Kushida et al. 2007, Nevšimalová et al. 2020).

S délkou trvání apnoe dochází k poklesu saturace kyslíkem, a naopak zvýšení parciálního tlaku CO₂. To způsobí aktivaci chemoreceptorů, které signalizují dysbalanci do CNS a zde vedou k různě dramatické aktivaci sympatického nervového systému, který řídí organismus při ohrožení základních funkcí. Následuje zmíněná probouzecí reakce, která má za úkol organismus bezprostředně aktivovat k boji či útěku. Dochází k aktivaci svaloviny hltanu, otevření dýchacích cest, prudkému nádechu s případným zachrápáním a doprovodné sympatogenní reakci (zrychlení tepové frekvence, zvýšení krevního tlaku) (Slouka et al. 2015).

2.5 Klinický obraz

Z praktického hlediska dělíme příznaky OSA na denní a noční. Nočním příznakem jsou na prvním místě apnoické a hypopnoické pauzy, které nejčastěji pozoruje především blízké okolí pacienta, sdílející společný spací prostor. Pro okolí se pak jedná o poměrně alarmující epizody bezdeší, které mohou trvat i poměrně dlouhou dobu a tím laickou veřejnost značně vyděsit starostí o blízkého. OSA je těsně propojena s chrápáním, a tudíž i tento konstantní příznak je častý a velice rušivý především pro okolí (Slouka et al. 2015). Zajímavou a častou diskrepancí je fakt, že i poměrně závažného stupně OSA s explozivním chrápáním a dlouhými periodami bez dechu si nemusí být pacient vědom a tyto příznaky zná pouze z vyprávění okolí. Mnohem častější je ovšem subjektivní stížnost pacienta na nekvalitní spánek, časté probouzení, nespavost celkově a nedostatečné osvěžení spánkem. Ze specifitějších příznaků pak můžeme nalézt noční polyurii, která dále prohlubuje fragmentaci spánku a může být jediným vědomým nočním příznakem. Mezi méně konstantní stížnosti patří sucho v ústech nebo naopak nadměrné slinění s pocitem vlhka na polštáři (Betka et al. 2019).

Denní příznaky mohou být méně specifické a řada pacientů si jejich výskyt nutně nepropojí s chrápáním a nočními příznaky. Z hlediska kvality života a jeho ovlivnění nemocí jsou však zásadní, a právě jejich ústup je pacienty hodnocen jako hlavní přínos léčby. Základním příznakem je nadměrná denní spavost (Kline et al. 2023). Únava a následně časté usínání při monotónních činnostech (sledování televize, čtení, delší sezení bez vnějších podnětů, ale i monotónní práce také řízení) jsou subjektivně vnímány jako silně zatěžující a mají potenciál i ohrozit bezprostředně pacienta na životě (Betka et al. 2019). Pacienti s OSA mají až 8x vyšší riziko autonehody a neléčená OSA je důvodem k pozastavení řidičského oprávnění (Ludka et al. in Nevšímalová, Šonka et al. 2020). Mezi subtilnější ale konstantě přítomné denní příznaky patří poruchy koncentrace, zvýšená psychická podrážděnost, pokleslá nálada, pokles kognitivních funkcí a ztráta libida, popřípadě neschopnost dosáhnout erekce u mužů (Kline et al. 2023).

Především denní příznaky jsou bezprostředním důsledkem protrahované spánkové deprivace a mohou být přítomny u řady dalších spánkových, psychiatrických i somatických chorob. Proto je nutné při vyšetření pacienta pátrat cíleně po komplexní kombinaci denních i specifických nočních příznaků. Je taktéž velmi vhodné doplnit anamnézu pacienta o heteroanamnestické údaje od partnera se kterým pacient sdílí prostor ke spánku (Betka et al. 2019).

2.6 Diagnostika

Diagnostický proces OSA je v českých podmínkách velmi dobře standardizován a zahrnuje několik kroků.

2.6.1 Anamnéza a fyzikální vyšetření

Základem prakticky každého vyšetření v medicíně je podrobná anamnéza. U OSA je vhodné, zaměřit se na uvedené noční i denní příznaky, včetně projevů nemocí pozorovaných okolím. Další důležitý bod je zaměření se na nejčastěji se vyskytující komorbidity OSA a jejich obvykle obtížně dosažitelnou kompenzaci vlivem právě neléčené OSA. Mezi tyto choroby patří především arteriální hypertenze a diabetes mellitus 2. typu, v širším kontextu pak většina metabolických a kardiovaskulárních chorob (Bonsignore et al. 2019). Ve farmakologické anamnéze je pak vhodné věnovat pozornost všem lékům a volně prodejným preparátům

užívaným k podpoře spánku. V rodinné anamnéze se zaměřujeme na výskyt chrápání a OSA u příbuzných (Kryger et al. 2021).

Ve fyzikálním vyšetření se zaměřujeme především na zhodnocení celkového tělesného stavu a poté přistupujeme ke kvantifikaci specifických rizikových faktorů pro OSA. Je tedy nutné zjistit hmotnost a výšku pacienta, stanovit BMI a stupeň případné obezity. Následně doplňujeme obvody krku, pasu a boků a můžeme stanovit poměr pas/boky (Slouka et al. 2015). I přesto, že OSA je typicky spojena s centrálním typem obezity, ze studií vyplývá, že parametr, který nejtěsněji koreluje s tíží OSA je obvod krku a široký krátký krk je vysoce predisponující pro vznik OSA (Kline et al. 2023). Dalším důležitým hodnocením by měla projít dutina ústní a hltan. S výhodou se rutinně používá skórování dutiny ústní dle Mallampatiho, při kterém hodnotíme velikost prostoru mezi horní hranou jazyka a měkkým patrem. Pacient je požádán, aby maximálně otevřel ústa s protruzí jazyka. Skóre má čtyři stupně, stupeň I., kdy je vstup do hltanu dobře přehledný a lze vidět tonsilární fosy. Ve stupni II. se horní hrana jazyka dotýká uvuly a vidíme pouze horní části tonsilární lakun. Ve stupni III. Vidíme pouze malou část kraniálních části patrových oblouků a malou část kořene uvuly. Ve stupni IV. zakrývá jazyk kompletně patrové oblouky (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Vhodná je taktéž aspekce vstupu do dutiny nosní a případné deviace v této oblasti, které brání efektivnímu průtoku vzduchu. Dnes již rutinně se doplňuje ORL (otorhinolaryngologie) vyšetření v rámci diagnostického procesu, které doplní a případně odhalí anatomické varianty bránící průchodu vzduchu či reziduální adenoidní vegetaci v nosohltanu (Betka et al. 2019).

2.6.2 Zobrazovací metody a dotazníková šetření

Zobrazovací metody lze doplnit k ozřejvení hůře přístupných oblastí hltanu, především retrobazilingvální oblasti. Ze starších, běžné dostupných metod lze využít kranio-metrický RTG snímek lebky, z modernějších možností pak CT či MRI. Poslední modely MRI přístrojů pak umožňují i 3D rekonstrukce HCD, které umožňují precizně identifikovat místa zúžení. Další variantou je endoskopické vyšetření. Zde se s výhodou provádí endoskopie v umělém spánku, který ač není spánkem fyziologickým, poměrně přesně simuluje podmínky ve spánku a umožňuje tak ozřejmit poměry a místo obstrukce v HCD. Metoda se nazývá DISE – Drug Induced Sleep Endoscopy (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020).

Ke kvantifikaci subjektivní tíže OSA před diagnostickou polysomnografií (PSG) je v ČR dostupných několik validovaných dotazníků. Tím nejběžněji používaným zůstává Epworthská škála spavosti (ESS). ESS zachycuje tendenci pacienta spát v 8 běžných denních situacích na škále 0-3, kdy 0 znamená nikdy neusnu a 3 znamená vysoká pravděpodobnost usnutí. Hodnota 10 a více bodů se považuje za patologickou (Johns 1991). Z dalších jednoduchých a dostupných dotazníků lze jmenovat Berlínský dotazník (BQ) a škálu STOP – BANG, které na základě strukturovaných otázek hodnotí míru rizika přítomnosti OSA (Chung et al. 2016). Ve spánkové medicíně se pak využívá řada dalších dotazníků, které jsou obecněji zaměřeny na spánek a jeho kvalitu a u OSA mají spíše doplňkové využití (ISI – Index závažnosti insomnie, PSQI – Pittsburghský index kvality spánku aj.) (Kryger et al. 2021).

2.6.3 Polysomnografie

Polysomnografie je brána jako zlatý standard diagnostiky OSA. Při důvodném podezření na OSA se však dnes již pacienti rutinně vyšetřují respirační polygrafií. Respirační polygrafie nenesmá EEG, EMG svalů brady a končetin a EOG, která v základní diagnostice OSA a určení její tíže nejsou nutné. Polysomnografie s výše uvedenými modalitami je pak vyhrazena v nejasných a hraničních případech (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020, Kryger et al. 2021).

Respirační polygrafie zaznamenává proud vzduchu před ústy a nosem, případně také tlak ve vstupní části nosní dutiny, dýchací pohyby, EKG, srdeční frekvenci, saturaci krve kyslíkem a polohu těla nemocného pomocí kamery (Slouka et al. 2015). V českém prostředí se vyšetření provádí standardně za hospitalizace ve Spánkové laboratoři, výjimečně ambulantní formou. Pro potřeby diagnostiky OSA je respirační polygrafie dostačujícím vyšetřením, nicméně má tendenci podhodnocovat počet respiračních událostí a negativní výsledek nevylučuje přítomnost OSA zcela. Ideální je záznam celonoční, minimem pro diagnostiku je záznam o délce 6 hodin (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020).

Typickým nálezem je přerušení proudu vzduchu se zachovalým respiračním úsilím registrovaným pomocí pohybů hrudníku a břicha. Dýchací senzory registrují dále také paradoxní dýchací pohyby, kdy proti sobě nastává rozšíření obvodu hrudníku a zúžení obvodu břicha a naopak. Dalším typickým nálezem je pokles saturace, který je v časové souvislosti s apnoickou pauzou a nastává s časovým odstupem od začátku apnoe. Po probouzení reakci a

nádechu se saturace opět se s zpožděním vrací do fyziologických hodnot. Rozpětí poklesu saturace je 1-30 %, za patologický se obligátně považuje pokles o minimálně 4 %. V případě registrace spánku plnou polysomnografií dále nalézáme fragmentaci spánku s významnou redukcí N3 a REM spánku a dále četné probouzení reakce (Betka et al. 2019).

Základní parametry, které jsou výsledkem limitované či plné polysomnografie při diagnostice OSA, a slouží ke kvantifikaci nálezu jsou následující (dle Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020):

- AHI – apnoe/hypopnoe index, počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku, patologická hodnota je 5 a více.
- RDI – respirační disturbance index, počet dýchacích událostí za hodinu spánku, součet apnoe, hypopnoe a dále počet desaturací a respiračních událostí, které nejsou v souvislosti s apnoe či hypopnoe.
- T90% – doba strávená při saturaci pod 90 %, vyjadřuje se v procentech celkového spánku, je nespecifickým parametrem tíže OSA.
- ODI – počet desaturací za hodinu spánku.

Dle základního parametru, který nejtěsněji koreluje s tíží OSA, tj. AHI, dělíme OSA na lehkou (AHI 5-14), středně těžkou (AHI 15-29) a těžkou (AHI>30) (Pretl et al. 2014, Betka et al. 2019).

2.6.4 Screeningové metody

V ČR existuje řada jednoduchých screeningových metod a přístrojů k využití k monitoraci v domácím prostředí či za hospitalizace na lůžku mimo Spánkové laboratoře. Většina těchto přístrojů dokáže registrovat proud vzduchu pomocí nosní kanyly a saturaci krve kyslíkem. Negativní nález přítomnost OSA nevylučuje zcela, výhodou však je, že pozitivní nález i při všech limitacích přístrojů, umožňuje přesnější diferencially diagnostickou rozvahu a urychlení nastavení terapie OSA jako časté komorbidity (Kamasová et al. 2018).

2.6.5 Diagnostická kritéria

Diagnostická kritéria podle poslední revize ICSD-3 pro OSA umožňují stanovit diagnózu OSA při splnění kritérii A i B zároveň nebo kritérium ve skupině C.

Kritéria dle ICSD-3, 2014:

- Kritérium A: přítomnost jednoho nebo více následujících příznaků.
 - Denní spavost, neosvěžující spánek, únava nebo nespavost.
 - Pacient se budí zástavami dechu, lapáním po dechu nebo pocitem dušení.
 - Partnerem pozorované chrápání a/nebo apnoe v průběhu spánku.
 - Pacient má hypertenzi, poruchy nálady, kognitivní dysfunkce, ischemickou chorobu srdeční, cévní mozkovou příhodu, srdeční selhání, fibrilaci síní nebo diabetes mellitus 2. typu.
- Kritérium B: pět anebo více převážně obstrukčních dechových událostí za hodinu spánku při limitované polygrafii nebo polysomnografii. Za obstrukční dechová události se považují:
 - Obstrukční nebo smíšená apnoe
 - Hypopnoe
 - RERA – probouzecí reakce
- Kritérium C: 15 a více převážně obstrukčních dechových událostí (viz. výše) za hodinu spánku při limitované polygrafii nebo polysomnografii.

Z výše uvedených kritérií pro praxi vyplývá, že při přítomnosti typických denních a nočních příznaků a komorbidit stačí již AHI 5 ke stanovení diagnózy. Pokud pacientovi přítomnost apnoických pauz nepůsobí žádné subjektivní obtíže a nejsou již přítomny kardiovaskulární a metabolické komorbidity, je ke stanovení OSA potřeba AHI vyšší, tedy alespoň patnáct (Betka et al. 2019).

2.6.6 Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika OSA v první řadě zahrnuje vyloučení centrální spánkové apnoe a další stavy, které se projevují především nadměrnou denní spavostí. Zde řadíme narkolepsii, syndrom obezita-hypoventilace a nekvalitní noční spánek z jiných primárních příčin. Další důležitou diferenciálně diagnostickou jednotkou jsou patologické stavy vázané na REM spánek (apnoické pauzy mají maximum výskytu právě v REM fázi), tj. především poruchy chování vázané na REM. Důležitou vylučovací doložkou je taktéž prostá ronchopatie, která nebude ve vyšetření sdružena s poklesy saturace a chrápání bude pravidelné, bez diagnosticky potřebného množství apnoických pauz (Slouka et al. 2015, Kryger et al. 2021).

Další důležitou diferenciativně diagnostickou oblastí jsou stavy vedoucí k noční dušnosti. Je nutno vyloučit přítomnost chronické obstrukční plicní nemoci a asthma bronchiale či případných dalších restriktivních plicních onemocnění, které resultují v dušnost ve spánku. Z kardiiovaskulárních chorob je častou příčinou noční dušnosti srdeční selhání a angina pectoris. Častou příčinou noční dušnosti je také gastroezofageální refluxní choroba (Nesbitt et al. 2013, Kline et al. 2023).

Z psychiatrických nemocí je vhodné myslet na noční panické ataky v rámci panické poruchy. Zde je vhodné poznamenat, že určité procento pacientů s panickou poruchou může mít maximum příznaků a záchvatů centrováno do nočních hodin a jen minimální množství anxiózní symptomatologie přes den (Příhodová, Dostálová et al. 2023). Noční panické ataky mají typický intenzivní průběh a maximum výskytu je obvykle na přechodu NREM a REM spánku, kdy dochází fyziologicky ke kolísání tlaku a tepové frekvence. Toto kolísání je často podvědomě vyhodnoceno jako arytmie, což může spustit záchvat úzkosti u pacienta, který se v rámci úzkostné poruchy již primárně obává o svůj zdravotní stav. Panická ataka má pak svůj typický průběh, který právě může být spojen s dušností a pacient si může své subjektivní stížnosti dát do souvislosti s nekvalitním spánkem (Levitan et al. 2009). Další psychiatrickou jednotkou, která je velmi často sdružena s denní spavostí a nekvalitním nočním spánkem je depresivní porucha. Důležitou informací, která je i předmětem této disertace je fakt, že úzkostné i afektivní poruchy se mohou často vyskytovat společně s OSA a jejich propojení bude rozvedeno v příslušné kapitole (Vaněk et al. 2020). Další klinickou jednotkou vhodnou k zahrnutí do diferenciativně diagnostické rozvahy je posttraumatická stresová porucha, především pak s ní spojené noční můry s nadměrnou aktivací sympatiku, které vedou k fragmentaci spánku a dalším denním příznakům, kterou mohou být podobné jako u OSA (Colvonen et al. 2018). O specifickém vztahu mezi nočními můrami a OSA je pojednána v kapitole 6.2.

2.7 Terapie

Terapie OSA se dělí na konzervativní a chirurgickou.

2.7.1 Úprava životosprávy a behaviorální intervence

Základním pilířem každé léčby OSA je podrobná edukace o povaze onemocnění a snaha ovlivnit veškeré modifikovatelné rizikové faktory. Americká vodítka zdůrazňují nutnost podrobné edukace především o vážnosti choroby a dále o závažných komplikacích a příčinách úmrtí, které mohou v důsledku neléčené OSA nastat. Tato edukace by v případě volněji nastavených pravidel USA měla zahrnout i upozornění na nevhodnost řízení vozidel, vzhledem k výrazně vyšší nehodovosti u pacientů s neléčenou OSA. České postupy jsou v tomto mnohem striktnější a neléčená OSA je u nás důvodem k pozastavení řidičského oprávnění. Podmínkou jeho navrácení je pak dostatečná kompenzace onemocnění a adherence k léčbě (Quaseem et al. 2013, Kunisaki et al. 2018, Pretl et al. 2019).

V případě ideálně spolupracujícího pacienta je jednoznačně doporučeno zanechání kouření a pití alkoholu, především pak ve večerních hodinách. Alkohol mění architekturu spánku a svými myorelaxačními účinky vede ke snížení napětí svalstva hltanu. To následně zvyšuje počet a délku apnoických pauz (Issa et al. 1982, Kryger et al. 2021). Zanechání kouření má většinou tendenci se projevit s odstupem měsíců až let, neboť k regeneraci sliznice a dýchacích cest obecně dochází pozvolna (Rigotti et al. 2023). Zajímavostí ze zahraničních vodítek je taktéž doporučení, vyvarovat se medicínskému použití kanabisu, pro který dle amerických zdrojů neexistují žádné důkazy o případných benefitech (Ramar et al. 2018).

S pacientem je důležité probrat pravidla spánkové hygieny a upravit podmínky ke spánku v domácím prostředí. Pravidelná a dostatečná doba spánku ve vhodných podmínkách s pravidelným režimem vstávání a uléhání včetně volných dnů je nepodkročitelný základ. Tato edukace je někdy opomíjena v kontextu dalších léčebných intervencí, nicméně i pacienti s plně vyjádřenou OSA mohou mít řadu špatných spánkových návyků a věřit laickým představám o spánku a spánkovým mýtům. V případě potřeby existují i intervence k zajištění vhodné polohy ve spánku (OSA se zhoršuje v poloze na zádech), například speciální pyžama s kapsou na zádech, do které se vloží míček či jiné závaží, které brání ve spánku na zádech. Z pochopitelných důvodů je adherence k těmto intervencím velmi nízká (Eijsvogel et al. 2015, Tarraubella et al. 2018).

Ústřední nefarmakologickou intervencí je redukce hmotnosti spojená se zdravou životosprávou, úpravou jídelníčku a přiměřenou pohybovou aktivitou. Tělesná hmotnost je parametr, který nejtěsněji koreluje se závažností OSA a hodnotou AHI (Tuomilehto et al. 2009).

Tento vztah není jen logickou observací a klinickou zkušeností, ale je opakovaně a dostatečně verifikován řadou studií na dostatečném vzorku pacientů (Browman et al. 1984, Kuna et al. 2021, Georgoulis et al. 2022). Nutností je poznamenat, že dle provedených studií vede redukce hmotnosti k úplné remisi OSA jen v nízkém procentu případů. Nicméně i snížení závažnosti OSA vede k důležité redukci rizika smrti a komplikací (Tuomilehto et al. 2013).

Je proto nezbytné, aby vhodné nutriční a redukční intervence byly vyžadovány i u pacientů s nastavenou terapií CPAP či po chirurgické intervenci. S touto intervencí je pak spojeno i doporučení přiměřené pohybové aerobní aktivity. Aktivita by měla být doporučena odborníkem s přihlédnutím k fyzickým limitacím obezity, a zvláště v úvodu nemusí dosahovat vysoké intenzity (Andrade & Pedrosa 2016). Zde lze zmínit i práci provedenou přímo na našem pracovišti, kdy v randomizované studii pacienti s CPAP léčbou a oropharyngeální rehabilitací (2x týdně 60 minut) statisticky významně redukovali BMI, obvody krku, pasu a zlepšila se i funkční kapacita plic oproti skupině pacientů pouze léčených CPAP (Neumannová et al. 2018).

Oporu medicíny založené na důkazech má i cvičení nízké intenzity, které u obézních jedinců vede ke statisticky významnému snížení kardiovaskulární morbidita a mortality, což podporuje i závěr metaanalýzy 5 studií z roku 2014. Zajímavostí vyplývající z této metaanalýzy je fakt, že ve všech studiích došlo k statisticky významnému poklesu počtu respiračních událostí i přes fakt, že váha a BMI pacientů se změnilo minimálně (Iftikhar et al. 2014).

2.7.2 Terapie přetlakovým dýcháním

Zlatým standardem léčby OSA je terapie přetlakovým dýcháním (PAP – positive airway pressure) (Pretl et al. 2014, Kryger et al. 2021). Tato terapie přímo cílí na základní patofyziologickou podstatu vzniku OSA. Pomocí aplikace přetlaku do dýchacích cest funguje jako vzduchová dlaha, která drží dýchací cesty otevřené ve všech fázích dechového cyklu. Fyzikální princip zmíněný v kapitole o etiopatogenezi je pomocí PAP modifikován, dochází ke zvýšení intraluminálního tlaku, který tak po celou dobu noci převyšuje tlak okolní tkáň směřující ke kolapsu hltanu. Z hlediska efektivity terapie máme dnes více než dostatečnou oporu v kvalitně zpracovaných studiích. PAP terapie se opakovaně ukázala jako účinná v metaanalýzách včetně review v Cochrane databázi (Giles et al. 2008, Jordan et al. 2014, Labarca et al. 2018).

Výše uvedeným mechanismem PAP terapie výrazně snižuje, až zcela odstraňuje, respirační události všeho druhu, a tím vede k úlevě od základních příznaků OSA. Výhodou PAP terapie je i pozitivní dopad na kvalitu života pacientů, snížení denní spavosti a mikrosnánek (Martínez-García et al. 2015). Dále je prokázáno, že PAP terapie snižuje krevní tlak a glykémii a zlepšuje metabolické parametry (Yang et al. 2013, Patil et al. 2019). PAP terapie v observačních studiích opakovaně demonstruje snížení mortality pacientů s OSA, a tento pozitivní vliv je považován za prokázaný, i když dosud neexistuje randomizovaná kontrolovaná studie srovnávající mortalitu pacientů léčených a neléčených a důkazy tak zůstávají pouze nepřímé (Kryger et al. 2021).

V ČR je PAP terapie, především ve formě CPAP (kontinuální přetlak v dýchacích cestách), indikována a hrazena pojišťovnou u středně těžké a těžké OSA a před zahájením terapie by měl být pacient vyšetřen otorinolaryngologem (Pretl et al. 2013). Pro optimální fungování, které vede ke kompletnímu vymizení apnoe, hypopnoe i dalších respiračních a probouzení událostí je nutný dostatečný tlak vyjádřený v cm H₂O, který se v našich podmínkách zpravidla titruje za hospitalizace, která následuje po hospitalizaci diagnostické. Původně používaný proces titrace byl náročný pro pacienta i personál a zahrnoval titrování tlaku technikem v reálném čase, kdy postupným přidáváním tlaku přístroje docházelo u spícího pacienta postupně k přechodu apnoe do hypopnoe a následnému vymizení všech respiračních událostí. Pokud polysomnografický záznam následně prokázal normalizaci spánku ve všech parametrech (výjimkou je možná přechodná přítomnost rebound REM nebo NREM3 spánku), pacient byl propuštěn s daným tlakem do domácího prostředí. Zjednodušením a zlevněním tohoto procesu bylo zavedení autotitrujícího CPAPu, který je dnes již v našem prostředí standardem. Moderní CPAP přístroje zvládají registrovat výskyt apnoických a hypopnoických pauz a sami postupně zvyšovat tlak až do vymizení respiračních událostí. Přístroj je zároveň schopen tlak i snižovat, pokud registruje delší periodu bez výskytu patologických fenoménů a tím snadno udržovat tlak na co nejnižší účinné hladině (Ludka et al. in Nevšímalová, Šonka et al. 2020).

Velkou výhodou CPAP přístroje je i registrace parametrů účinnosti léčby, jako je zbytkové AHI (rAHI) a celkovou či průměrnou noční dobu užívání přístroje. Tyto parametry v kombinaci se subjektivním komfortem a zlepšením příznaků pacienta umožňují hodnotit efektivitu a adherenci léčby. Obecný usus udává, že efekt léčby je výborný při rAHI <5, jako dobrý při rAHI 5-10 a dostatečný, pokud i při nesplnění parametru rAHI <10 došlo k poklesu počtu respiračních událostí alespoň o 75% (Patil et al. 2019, Genzor et al. 2022). Za dostatečnou

hranici pro adherenci s léčbou většina studií považuje průměrné užití alespoň 4 hodiny za noc. Dle studií u přibližně 10 % pacientů může přetrvávat reziduální denní spavost i při dobré compliance a nízké hodnotě rAHI (Qaseem et al. 2013). V běžné praxi se po nastavení tlaku CPAPu kontroluje pacient za přibližně 2 měsíce po vydání přístroje a při dobré toleranci následně v ročních intervalech (Pretl et al. 2013). Ze zahraniční literatury stojí za zmínku, že především v USA se prosazuje užívání diagnostického protokolu, kdy v první polovině noci dochází k diagnostice OSA a pokud je stanovena, tak je druhá půlka noci rovnou využita k titraci tlaku CPAP (Qaseem et al. 2013).

Mezi základní kontraindikace použití CPAP patří komunikace dýchacích cest s dutinou lební, pneumocefalus, likvorea a fraktura báze lební. Mezi další kontraindikace patří rekurentní sinusitidy, mediotitidy, alergie na materiály přístroje, především masku a dále neschopnost či neochota přístroj obsluhovat a užívat (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). CPAP terapie je obecně velmi bezpečná a pacienti dobře snášená. Mezi nejčastější pozorované nežádoucí účinky při léčbě patří suchost sliznic HCD, kterou moderní přístroje dokáží korigovat přidáním zvlhčovače vzduchu a dále otlaky a dekubity při pevnějším usazení masky na obličeji (Rotty et al. 2021). Mezi vzácnější komplikace patří přístrojem forsírované polykání vzduchu do gastrointestinálního traktu (Quaseem et al. 2013). Z praktických implikací terapie jsou nejčastěji registrovány stížnosti na hluk přístroje ze strany pacienta a případně postelového partnera, dále probuzení způsobené tlakem masky na obličej (těchto probuzení je však vždy nesrovnatelně méně oproti původní OSA patologii) (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Technickou komplikací bývá únik vzduchu kolem masky, který však opět moderní přístroje dokáží registrovat a kvantifikovat. Odstranění úniku bývá otázkou správného výběru velikosti masky a dostatečného přítlaku pomocí upevňovacích postrojů na hlavě pacienta (Rotty et al. 2021). Dále je vhodné zmínit, že u 2-20 % pacientů užívajících CPAP dochází v úvodu ke vzniku centrální spánkové apnoe vyvolané léčbou (ang. Treatment emergent central sleep apnea). Mezi rizikové faktory patří především mužské pohlaví, vyšší vstupní a reziduální AHI a nižší BMI. Etiopatogeneze není dosud plně vysvětlena a klinicky přetrvává i na CPAP terapii denní spavost a neosvěžení spánkem. Většinově má centrální apnoe tendenci při pokračování léčby CPAP spontánně regredovat. Přibližně čtvrtina pacientů pak vyžaduje intervenci ve formě úpravy tlaků, ověření těsnosti masky, popřípadě převod na adaptivní servoventilaci (ASV) (Zhang et al. 2020).

Mezi další formy přetlakového dýchání, které mají své specifické indikace u OSA pacientů patří BPAP – dvojúrovňový přetlak v dýchacích cestách, ASV – adaptivní servoventilace, která se využívá především u centrální apnoe a dále BPAP s objemovou podporou, určený k léčbě hypoventilace a hyperkapnie. BPAP je vyhrazen k použití u pacientů s OSA a komorbiditou ve formě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) či nervosvalových onemocnění (myasthenia gravis aj.) (Kryger et al. 2021). BPAP zajišťuje jednak udržení otevřených dýchacích cest a jednak zvýšení minutového průtoku a tím celkové zlepšení ventilace. V režimu BPAP je tak v době inspiria tlak v dýchacích cestách vyšší a tím zajišťuje zvýšený průtok vzduchu a v expiria klesá a tím umožňuje dle fyzikálních zákonitostí výdech a na konci expiria udrží dýchací cesty otevřené (Betka et al. 2019, Kryger et al. 2021). BPAP je možné taktéž zvážit k užití při netoleranci nebo neúčinnosti CPAP ventilace, nicméně existuje jen velmi málo studií, které by přímo srovnávali tyto modalitty u běžné OSA a tyto limitovaná data neprokazují lepší efektu BPAP (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020).

2.7.3 *Farmakoterapie*

Z výše uvedeného přehledu etiopatogeneze plyne, že farmakoterapie hraje v léčbě OSA pouze marginální roli a žádný ze zkoušených preparátů na tonizaci svalů HCD či lokální přípravky na zvýšení povrchového napětí sliznice neprokázal efekt ve studiích (Randerath et al. 2011). Specifická farmakoterapie tudíž neexistuje, v obecné části se pak u OSA zaměřujeme na terapii vedlejších nálezů jako je chronická rhinitis a další chronické infekty HCD, neboť dobrá sanace HCD je důležitá pro jejich průchodnost a tím i pro efekt především PAP terapie, ale i fyziologického dýchání ve spánku (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020).

Z literatury lze zmínit, že v randomizovaných studiích byly zkoušeny preparáty, které zvyšují respirační úsilí přímo i nepřímo (teophyllin, acetazolamid), léky, které zvyšují napětí stěny HCD a tím zabraňují kolapsu (desipramin), antimuskarinové preparáty (oxybutinin) a inhibitory reuptake noradrenalinu (atomoxetin). Žádný z těchto léků neprokázal efekt na počet respiračních událostí a noční či denní příznaky OSA (Mason et al. 2013, Eskandari et al. 2018, Taranto-Montemurro et al. 2019, Altree et al. 2023). Zajímavostí je zkoušený kanabinoid dronabinol, který ve fázi II klinického testování vedl k statisticky významnému poklesu AHI, nicméně nevedl k poklesu nadměrné denní spavosti, ani ke zlepšení denních příznaků. Tento náález opět obnovil odbornou diskuzi nad významem AHI a jeho změn při zkoumání efektu

léčby. Lék je aktuálně ve fázi III klinického testování a žádná ze světových autorit aktuálně nedoporučuje léčbu kanabinoidy u OSA (Carley et al. 2018).

Zcela recentní studie na vzorku 56 pacientů prokázala efekt inhibitoru karboanhydrázy sulthiamu. Lék původně používaný jako antikonvulzivum ve studii z roku 2022 vedl k statisticky významnému poklesu v AHI i počtu respiračních událostí celkově, nicméně jedná se zatím o ojedinělou práci s nutností dalších replikací (Hedner et al. 2022).

Důležité paradigma léčby pacientů s OSA je revize chronické medikace. Vzhledem k četným komplikacím a komorbiditám OSA jsou pacienti často léčeni řadou preparátů, které mohou vykazovat interakce anebo mohou mít přímý vliv na patologii OSA (Kryger et al. 2021). Obecně je dobré se vyvarovat či vysadit preparáty s myorelaxačním účinkem a lékům vedoucím k snížení aktivity dechového centra v mozku. V tomto smyslu nejčastěji v klinické praxi používanou skupinu tvoří benzodiazepiny, které by měli být u všech pacientů s OSA vysazeny (Wang et al. 2019). Podobně starší generace hypnotik nejsou vhodné a zhoršují příznaky OSA. V případě nutnosti (potřeba spánek iniciovat, probouzecké reakce spojená s prvními apnoemi na začátku spánku, která vyústí v neschopnost usnout) lze využít hypnotik 3. generace – zolpidem, zoopiclón, popřípadě sedativních antidepresiv – trazodon, mirtazapin (Carter & Eckert 2021).

2.7.4 Ortodontické aparáty

Užívanou léčebnou modalitou jsou i snímací ortodontické aparáty (protraktory), užívané po dobu spánku. Jedná se o aparát, který se nasazuje na horní a dolní čelisti a obě části jsou spojeny elastickým systémem, který je na mandibule ukotven dorzálně a na maxilární části ventrálně. Ukotvení a elastický tah pak směřuje k předsunutí dolní čelisti, což při celkovém poklesu svalového tonu ve spánku vede k udržení volného dýchacího prostoru v HCD pomocí oddělení kořene jazyka a měkkého patra od zadní stěny hltanu (Ferguson et al. 2006). Protraktor udržuje pootvřená ústa a facilituje tak nádech i výdech. Jedná se o ve studiích ověřenou a účinnou terapii, užívání protraktorů vede k snížení frekvence respiračních událostí, vede ke snížení nadměrné denní spavosti a snižuje počet desaturací v krvi. Vliv na mortalitu pacientů s OSA nebyl dosud zkoumán (Schwartz et al. 2018, Trzepizur et al. 2021).

Nevýhodou protraktorů je nutnost dobré sanace chrupu a pevný závěs zubů pacienta. Při nevhodné indikaci může docházet k uvolnění zubů, vzhledem k aplikované tahu především v dolní čelisti. Proto by pacienti s protraktorem měli být častěji sledováni zubním lékařem nebo

ortodontistou. Mezi další nevýhody patří zátěž temporomandibulárního kloubu, který je vyvolán aplikovaným tahem. Protraktory jsou více užívány v americkém prostředí, v našich podmínkách jsou indikovány v terapii mírné až střední tíže OSA, pokud není indikován CPAP nebo jej pacient netoleruje (Lim et al. 2004, Betka et al. 2019).

2.7.5 Elektrofyziologická léčba

Pomocí implantovaného podkožního neurostimulátoru lze indukovat aktivaci musculus genioglossus a tím dochází k jeho tonizaci a rozšíření retroglosického prostoru. Přístroj je umístěn do podklíčku a obsahuje dvě elektrody, stimulační, která je podkožím na krku vedena do oblasti mandibuly a zde je zanořena do cílové oblasti stimulace a snímací elektrodu, která je umístěna v 4. mezižebním prostoru a snímá pohyby dýchacích svalů. Tato funkce je potřebná k synchronizaci elektrostimulace s nádechem, sval tedy není stimulován trvale. Efektivita léčby je prokázána opakovaně ve studiích a je doporučena u pacientů u kterých selhali ostatní modalita léčby, především pak CPAP (Maurer et al. 2012, Kent et al. 2020).

Z novější literatury lze uvést testování neuromuskulární elektroterapie k neinvazivní stimulaci svalů jazyka. Studie vycházejí z dobře etablované fyzioterapeutické techniky využívající transkutánní elektrickou stimulaci k aktivizaci, zlepšení funkce a tonizaci dysfunkční či neaktivních skeletálních svalů (Kotecha et al. 2021). Autoři postulují předpoklad, že svaly jazyka jsou histologicky stejné jako skeletální svalstvo, a tudíž jejich stimulace by mohla vést ke zlepšení funkčnosti a zvýšení tonu svalů jazyka a tím ke zmírnění OSA (Kotecha et al. 2021, Baptista et al. 2021). V nejnovější a největší dosud publikované studii používali pacienti speciálně sestavený stimulátor 20 minut denně po dobu šesti týdnů. Na vzorku 115 pacientů prokázali dobrý efekt elektrostimulace na prosté chrápání a taky mírnou OSA. Došlo ke statisticky významnému poklesu AHI, denní spavosti a ke zlepšení subjektivní kvality spánku. Je zde však nutné poznamenat několik limitací, studie nebyla prospektivní, placebem kontrolovaná a zaslepená. A v neposlední řadě je taky vhodné zmínit, že absolutní změna AHI, byť statisticky významná, je poměrně malá (Pokles z 6,85 na 5,03, $p < 0,001$) (Baptista et al. 2021).

2.7.6 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba OSA je obecně považována za druhou linii léčby v případě selhání, či nemožností použití méně invazivní terapie, především CPAPu (Li 2005). Ve výjimečných případech je léčbou primární a kauzální při anatomických anomáliích. To je v přímém kontrastu s OSA u dětí, kde naopak bývá chirurgické odstranění hypertrofovaných nosních tonzil hlavní terapeutickou modalitou (Chen et al. 2023). Taktéž v dospělosti je nejčastější primárně chirurgicky korigovatelnou anomálií tonsilární hypertrofie krčních mandlí či přetrvávající patrová a nosní tonsilární vegetace (Kryger et al. 2021).

Úspěšnost chirurgické léčby se dle literatury pohybuje kolem 60 %, což je značný rozdíl oproti účinnosti CPAP, která ve vybraných studiích dosahuje až 95% remise apnoických pauz (Carvalho et al. 2012, Schwartz et al. 2018). Na druhou stranu má chirurgická léčba řadu nesporných výhod. Při úspěšném zásahu je jednorázová a nezatěžuje pacienta obsluhou a logistikou přístroje CPAP. Další výhodou je, že ze strany pacienta nevyžaduje trvalou adherenci, ale pouze absolvování operace. Většina i úspěšných chirurgických intervencí však nevede ke kompletní eliminaci apnoe a hypopnoe (AHI=0) (Carvalho et al. 2012, Ludka et al. in Nevšímalová, Šonka et al. 2020). Dostačujícím cílem je snížení hodnoty AHI z hlediska závažnosti do nižší kategorie a tím snížení celková rizika především kardiovaskulárních komplikací. Všechny chirurgické intervence směřují různými technikami, v různých místech horních cest dýchacích, ke stejnému cíli a tím je rozšíření a udržení otevřeného vzduchovodu spojující vnější svět s plícemi. Z praktického hlediska se dělí podle místa operace a podle radikality (Carvalho et al. 2012).

Nos a nosohltan – zde se terapie nejčastěji soustředí na obnovení nosní průchodnosti. I když výsledky studií poukazují na fakt, že průchodnost vzduchu nosní dutinou nesnižuje hodnotu AHI, nespornou výhodou obnovení průtoku vzduchu nosem je možnost využití nazální masky CPAPu s výsledným zvýšením adherence a snížením potřebného tlaku (Bican et al. 2010). Nejčastějším zákrokem je v této oblasti septoplastika prováděná v celkové anestezii s následnou pooperační nosní tamponádou. V samotné nosní dutině jsou pak prováděny endoskopické výkony s cílem snesení případných polypů, řešení chronické sinusitis či redukce hypertrofovaných choan. Redukce zbytnělých struktur je zpravidla prováděna laserem či radiofrekvenční ablací (Mickelson 2016). Jak již bylo zmíněno v úvodu, v nosohltanu je, především u dětí, ale i u části dospělých, nejčastější příčinou obstrukce adenoidní vegetace a její odstranění je zpravidla vyřešeno adenotomií (Tan et al. 2013).

Velofaryngeální oblast – Do této oblasti, vymezené horní části orofaryngu, měkkým patrem s patrovými oblouky a laterální stěnami faryngu, směřuje největší část chirurgických výkonů. Z hlediska OSA jsou zde klíčové struktury na které intervence cílí – měkké patro, patrové oblouky, uvula a patrové tonzily. Tyto struktury jsou zpravidla díky vibracím ve spánku zodpovědné za ronchopatii a zároveň jsou u pacientů s OSA zpravidla přítomny varianty, které disponují k uzavěru dýchacích cest (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Nálezem typickým pro pacienty s OSA je prodloužení měkkého patra, pokles patrových oblouků, hypertrofie uvuly a patrových tonzil (Carvalho et al. 2012).

Chirurgické intervence v této oblasti cílí na základní patofyziologický mechanismus vzniku OSA a směřují tedy k redukci měkkých tkání a vyztužení, či zpevnění HCD, což ve výsledku umožňuje volné proudění vzduchu (Li 2005). I v této oblasti lze výkony provádět s minimálně invazivně, ale výjimkou nejsou ani rozsáhlé resekční výkony. Indikace a provedení bývá v kompetenci specialisty v oboru ORL (Hanák 2022).

Uvulopalatofaryngoplastika (UPPP) – jedná se o jednu z nejdéle používaných chirurgických intervencí, konkrétně od roku 1981 (Fujita et al. 1981). Ve své nejčastější formě se jedná o parciální resekci měkkého patra a uvuly, částečně odstranění patrových oblouků a bilaterální tonzilektomii. Jedná se o poměrně rozsáhlý výkon v celkové anestezii, který vyžaduje dlouhé hojení a je spojen s hospitalizací v řádech dní. V literatuře existuje celá řada modifikací a variant vyhrazených u specifických anatomických poměrů, všeobecný trend směřuje k nižší invazivitě a snaze o co nejvíc fyziologické poměry po zákroku (Sheen & Abduleef 2021). Výkon je využíván zejména u lehké a střední OSA, zvláště v případech, kdy nelze využít CPAP nebo je prominujícím etiologickým prvkem OSA anatomická abnormalita. Efektivita byla potvrzena metaanalýzou, kde průměrný pokles AHI krátkodobě byl 46,1 % a dlouhodobě 44 % v zahrnutých studiích (He et al. 2019).

Radiofrekvenční ablace (RFITT) – jedná se o techniku spočívající v cílené redukci tkáně měkkého patra řízenou aplikací termální energie. Důsledkem je koagulační nekróza tkáně a výsledná jizva má menší objem než původní tkáň, čímž odstraní překážku v HCD. Mezi výhody zákroku patří menší invazivita a bolestivost (nedochází k zásadnímu porušení a odstranění sliznice), nevýhodou je menší množství redukované tkáně oproti UPPP. S výhodou se využívá u ronchopatie (Farrar et al. 2008, Kryger et al. 2021).

Laserová uvuloplastika (LAUP) – principem intervence je laserové odstranění uvuly a vytváření zářezů v laterálních částech patrových oblouků. Díky snížení objemu měkkých tkání a jizvení patrových oblouků dochází ke zpevnění oblasti měkkého patra. Nevýhodou zákroku je především výrazná bolestivost daná velikostí ranné plochy. Výhodou je menší invazivita a možnost provedení zákroku ambulantně bez celkové anestézie. V praxi je LAUP využíván především u lehkých forem OSA, které nejsou indikovány k léčbě CPAPem a u prosté ronchopatie (Wischhusen et al. 2019).

Retrobazilingvální oblast – Podobně jako další struktury má i kořen jazyka svou významnou úlohu v etiologii uzávěru HCD vedoucích k vzniku OSA. Význam oblasti báze jazyka dle literatury stoupá s tíží OSA, u lehké OSA hraje významné zúžení retrobazilingválního prostoru roli asi u 50% pacientů, u těžké OSA je zúžení významné u všech pacientů (Jacobowitz et al. 2006, Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020). Dalším faktorem jsou celkové rozměry jazyka a také fakt, že část svalů jazyka není ukotvena ke kosti, ale k ostatním svalovým skupinám a tyto svaly mají rozhodující vliv na výsledný tvar jazyka. Operativa v této oblasti je složitější z hlediska provedení a náročnosti výkonů a je často ponechána jako ultimum refugium u těžké OSA při nemožnosti použití CPAP (Koutsourelakis et al. 2012). Všeobecným principem operace je zvětšení retrolingválního prostoru dvěma způsoby, redukcí hmoty kořene jazyka nebo zpevněním tuhosti jazyka, tak aby nedocházelo k uzávěru oblasti. Existuje široká škála použitelných technik dle individuální dispozice pacienta, nelze tedy užívat jeden výkon univerzálně. Výkony se dělí na reпозиční a resekční dle cíle operace (Vicini et al. 2014).

Reposisiční výkony – směřují k fixaci svalů jazyka nebo jazylky. V případě úpravy závěsu jazyka se užívá submukózní fixace svalů kořene jazyka k vnitřní stěně mandibuly s následným zpevněním jazyka i díky jizvení v okolí fixačního materiálu. Další variantou je ventrokaudální posun jazylky a její následná fixace k štítné chrupavce. Tato metoda je jednou z nejčastěji používaných v retrolingvální oblasti. Používá se zejména při zjištění, že vznik patologické obstrukce u pacientů s OSA je zcela v oblasti kořene jazyka. V případě, že se na vzniku obstrukce podílí více etází HCD, může být výkon součástí víceúrovňového chirurgického zákroku (Li & Lee 2009). Výkon není vhodný pro pacienty s extrémní obezitou pro obtížnost preparace jazylky a pro pacienty, jejichž anatomická vzdálenost mezi jazylkou a štítnou chrupavkou je malá již před výkonem (Kryger et al. 2021). Další možností je předsunutí hlavního svalu jazyka, musculus genioglossus. Výkon je spojen s vyřezáním části čelisti, na kterou se sval upíná a její předsunutí a tím zvětšení prostoru za kořenem jazyka. Takto náročný výkon je však spojen s

vyšším rizikem komplikací a dnes se používá velmi sporadicky (Richard et al. 2007, Tsou et al. 2021).

Resekční výkony – nejčastějším výkonem v oblasti je radiofrekvenční ablace kořene jazyka. Opět se pomocí vpichů elektrod používá termálně indukovaná koagulační nekróza k redukci hypertrofie kořene jazyka. Výkon bývá často sdružen s UPPP a je spojen s rizikem poškození cévního a nervového svazku jazyka při nevhodném provedení (Tsou et al. 2021). Moderním přístupem s rychlým rozvojem je použití transorální endoskopické chirurgie, která umožňuje provedení potřebné resekce s využitím přirozeného přístupu skrze ústní dutiny. Tímto odpadá nutnost porušit kožní kryt a další struktury v oblasti krku, což výrazně snižuje procento pooperačních komplikací. Endoskopické nástroje se využívají například k vytěti svaloviny podslizničně v mediální oblasti jazyka (Vicini et al. 2014). Další možností je endoskopická tonzilektomie při hypertrofii lingvální tonzily (Richard et al. 2007). Nejmodernější variantou je pak využití robotické mikrochirurgie, která umožňuje precizní výkony s velmi malou invazivitou a rychlým pooperačním zotavením. I zde se uplatňuje transorální přístup, který respektuje anatomické poměry (Tsou et al. 2021). V současnosti je hlavní překážkou rozšíření těchto postupů především pořizovací a provozní náklady (Tsou et al. 2021). V případě selhání méně invazivních metod lze provést resekci kořene i ze zevního přístupu suprahyoidně. Vzhledem k nutnosti zajištění pacienta tracheostomií a vyššímu riziku poranění nervově cévního svazku v oblasti jsou tyto výkony vyhrazeny jen v krajních případech při selhání veškerých ostatních méně invazivních možností terapie (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020).

Maxilomandibulární posun – tato technika vede k posunu obou čelistí směrem dopředu. Posunutá čelisti je nutné fixovat v cílové oblasti pomocí plotének, kterou jsou v místě fixace ponechány trvale. Výkon je rezervován především pro případy deformity v oblasti horní a dolní čelisti a jeho provedení vedeno ke změně tvaru a vzhledu obličeje (Riley et al. 1990). Díky takto zásadní intervenci (mění se poměry ve více etážích HCD – retrolingvální a velofaryngeální prostory má výkon vysokou účinnost, ve studiích srovnatelnou s léčbou CPAPem, což bylo potvrzeno i recentní metanalýzou (Trindade et al. 2023). Provádí jej maxilofaciální chirurg, přecházet by měla pečlivá indikace, ortodontická příprava a magnetická rezonance k jednoznačnému ozřejmění poměrů (Kryger et al. 2021).

Další výkony v oblasti dýchacích cest – oblast epiglottis, laryngu a trachey je příčinou OSA zřídka. V indikovaných případech se využívá fixace, parciální či totální resekce epiglottis (Salamanca et al. 2019).

Jedinou metodou se 100% účinností je tracheostomie. Tato metoda díky vynechání oblasti zodpovědné za etiologii OSA vede k okamžitému vyřešení problému. Je však sdružená s invazivitou a výraznými omezeními kvality života. Je proto ponechána jako úplně poslední možnost při vyčerpání všech ostatních terapeutických modalit (Camacho et al. 2014). Česká literatura však akcentuje otázku, zda by u pacientů ve vysokém riziku kardiovaskulární mortality a morbidit, u kterých není možnost využít jiný chirurgický zákrok a netolerují přetlakové dýchání, mohla být tracheostomie účinným a okamžitým řešením (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020).

2.8 Somatické komorbidity a význam obstrukční spánkové apnoe

Obstrukční spánková apnoe byla první z poruch spánku, kterou se na základě extenzivního a metodicky dobře ukotveného výzkumu podařilo propojit s řadou tělesných chorob. Dnes již není pochyb o tom, že OSA je rizikový faktor, etiopatogenetický činitel a nepříznivý prognostický prvek u všech dále zmíněných skupin chorob. Z hlediska vývoje spánkové medicíny jako oboru a jeho relevance pro každodenní klinickou praxi tak OSA sehrála nezastupitelnou úlohu (Bonsignore et al. 2019).

2.8.1 *Obstrukční spánková apnoe a kardiovaskulární choroby obecně*

Kardiovaskulární choroby (KVO) jsou nejčastější příčinou úmrtí v České republice. Je jim připisováno až 40 % ze všech zemřelých za kalendářní rok (Havlasová 2017). Moderní kardiologie se věnuje nejenom terapii KVO, ale vzhledem k enormní zátěži, kterou pro populaci znamenají se zabývá také hledáním rizikových faktorů a prevencí KVO (Stewart et al. 2017). Zdravý a plnohodnotný spánek je nedílnou součástí zdravého životního stylu. Je tedy logický předpoklad, že jeho fragmentace a opakované narušení vedou k riziku rozvoje KVO (Wolk et al. 2005).

Epidemiologická data udávají, že v klinické populaci pacientů s KVO je OSA 2-4 x častější ve srovnání s běžným populačním průměrem (Tietjens et al. 2019). Při zaměření se na jednotlivé

choroby je OSA nejčastěji zastoupena v subpopulaci pacientů trpících hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční (ICHS), arytmiemi a cévní mozkovou příhodou (Kasai et al. 2011, Ou et al. 2023, Redline et al. 2023, Mohamed et al. 2023). U těchto chorob je klinickými studiemi potvrzeno, že komorbidní OSA zhoršuje mortalitu a morbiditu a je tedy považována za preventabilní a léčitelný rizikový faktor (Kasai et al. 2011, Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020, Kryger et al. 2021). Studiemi opakovaně replikován je efekt přetlakového dýchání na celkovou morbiditu a mortalitu, předpokládá se i hlubší efekt například na stabilizaci a zpomalení progresu aterosklerózy, dalším prokázaným efektem je pokles krevního tlaku (Drager et al. 2011, Martínez-García et al. 2013). Přesto i v dnešní době zůstává velká řada pacientů neléčená (literatura odhaduje, že 85 % osob trpících OSA nikdy nepodstoupí léčbu) a OSA je tak často i při jednoznačné přítomnosti rizikových faktorů v diagnostické rozvaze opomenuta (Young et al. 2009).

Patogeneze KVO u OSA je komplexní. Předpokládá se, že opakované uzávěry HCD resultující v rekurentní hypoxémii a aktivaci vegetativního nervového systému, vedou k endoteliální dysfunkci, aktivaci vazokativních substancí, oxidativnímu stresu a systémovému zánětu (Atkeson et al. 2009, Salman et al. 2020). Opakované probouzení reakce, vzestup nitrohruďního tlaku a dysbalance krevních plynů způsobují aktivaci sympatického vegetativního systému, což vede k zvýšení krevního tlaku a periferní vazokonstrikci (Feng et al. 2012). V průběhu apnoických pauz tedy krevní tlak může dosahovat poměrně vysokých hodnot (Arnaud et al. 2020). Výsledná sympatická aktivace přetrvává i ve dne a vede k postupnému rozvoji hypertenze. Zvýšený systémový krevní tlak pak zpětnovazebně zvyšuje zátěž srdeční svaloviny, která musí pracovat proti vyšším tlakům a tím také stoupá její spotřeba kyslíku (Salman et al. 2020).

Zkoumána je také role systémové zánětu, který podle některých autorů může být klíčem k pochopení propojení OSA s většinou komorbidit (Calvin et al. 2009). U pacientů s OSA jsou opakovaně prokázány zvýšené zánětlivé parametry (CRP, IL-6, IL-4) (Nadeem et al. 2013). Plně prozkoumán vznik a role zánětu u OSA není, nicméně subklinický zánět je spojován s řadou interních i psychických chorob a jeho vliv při vzniku komorbidit OSA je pravděpodobně nezanedbatelný (Hatipoğlu & Rubinstein 2003).

2.8.2 *Obstrukční spánková apnoe a hypertenze*

Epidemiologická data popisují, že až 70% pacientů s těžkou OSA má současně hypertenzi a z druhé strany až 40 % pacientů s hypertenzí má neléčenou OSA (Salman et al. 2020). V subpopulaci farmakorezistentní hypertenze je OSA přítomna až u 94% pacientů a je tedy nejčastější příčinou sekundární hypertenze a nedostatečné odpovědi na antihypertenzní medikaci (Pedrosa et al. 2014). Na základě těchto dat je OSA považována za významný rizikový faktor rozvoje hypertenze, zvláště u dospělých v produktivním věku (její význam klesá od 60 let věku). Pacienti s nově vzniklou hypertenzí a přítomnými rizikovými faktory by měli být rutinně vyšetřováni na přítomnost OSA. Jedna z identifikovaných známek poukazujících na přítomnost či budoucí rozvoj OSA je absence nočního poklesu krevního tlaku (Ludka et al. in Nevšimalová, Šonka et al. 2020).

Vzhledem k nejednotné metodologii studií zkoumajících vliv terapie CPAP na hypertenzi není jednoznačně prokázáno, že by docházelo k úplné korekci hypertenzi při léčbě OSA. Nicméně dostupné metaanalýzy udávají statisticky významné snížení krevního tlaku na léčbě CPAP (Varounis et al. 2014, Labarca et al. 2021). Jedním z předpokládaných důvodů je nevratnost změn krevního řečiště při dlouhodobé přítomnosti neléčené OSA (Labarca et al. 2021). Je však nezbytné léčit obě choroby zároveň, jinak je pacient zatížen výrazně vyšším rizikem předčasného úmrtí (Kryger et al. 2021).

2.8.3 *Obstrukční spánková apnoe a ischemická choroba srdeční*

Prevalence OSA u pacientů s ICHS (ischemická choroba srdeční) přesahuje 60 %. Největší soubor je v literatuře popsán na české populaci, kde je výskyt OSA u pacientů po akutním infarktu myokardu 66 % (Ludka et al. 2017). U pacientů s anginou pectoris je prevalence udávána 67%. Pacienti s OSA mají statisticky významně častěji ICHS oproti běžné populaci (Ludka et al. 2017). Vzhledem k zátěži, kterou KVO představují, je věnováno úsilí studiu všech rizikových faktor, mezi něž právem patří i OSA. Udávané odds ratio pro fatální kardiovaskulární příhodu u OSA je 2,9, pro nefatální 3,2 (Destors et al. 2014).

I v etiologii ICHS se předpokládá, že vlivem aktivace sympatického nervového systému, zánětlivé kaskády a metabolické a oxidačního stresu, dochází k urychlení aterosklerózy při současném zvýšení hladin krevních lipidů (Feng et al. 2012). Změny svědčící pro přítomnost ICHS jsou u pacientů s OSA detekovatelné v průběhu polysomnografického vyšetření ještě

před klinickým projevem nemoci. Podle dostupných studií je závislost tíže OSA a ICHS lineární (Luda et al. 2017). U ICHS jsou lépe etablovaná a dostupná data o vlivu terapie CPAP na morbiditu a mortalitu. Přetlakové dýchání vede ke snížení počtu nočních záchvatů angíny pectoris, normalizuje noční EKG záznam a celkově vede ke snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Dostupná data především z menších studií poukazují na příznivý vliv léčby CPAP i při manifestní ICHS a po infarktu myokardu (Marin et al. 2005, Guo et al. 2016).

2.8.4 Obstrukční spánková apnoe a metabolická onemocnění

Neléčená OSA zvyšuje hladiny krevních lipidů, především celkového cholesterolu a LDL cholesterolu, čímž vzniká výše uvedené proaterogenní prostředí. Menší studie potvrzují, že správná léčba OSA vede k poklesu krevních lipidů. Celkový efekt či úplná normalizace však dosud není prokázána (Adedayo et al. 2014).

Diabetes mellitus 2. typu je jednou z nejčastějších komorbidit OSA, výskyt se dle literatury uvádí kolem 50 % pacientů s neléčenou OSA. Zároveň je OSA velmi často přítomna u pacientů s diabetem, zde se dle prevalenční studií patientských populací udává široké rozmezí 20-80 % (West et al. 2006, Reutrakul & Mokhlesi et al. 2017). Fragmentace spánku a noční opakovaná hypoxie, podobně jako v případě KVO, spouští kaskádu dějů, které ovlivňují glukózový metabolismus. I zde se uplatní zánětlivá reakce, oxidativní stres, ale i snížená odpověď tkání na leptin a snížení hladin adiponektinu (Jehan et al. 2018). Společně s aktivací sympatické nervové soustavy a adrenokortikální osy tyto mechanismy vedou ke zvýšení inzulinové rezistence a zvýšení glykémie, které společně s dysfunkcí β – buněk pankreatu vyústí v rozvoj diabetu. Předpokládá se i opačný vztah. Diabetes a stravovací návyky u pacientů potencují rozvoj obezity a následně OSA (Jehan et al. 2018). I v případě diabetu lze najít studie, které prokazují, že při řádné terapii CPAP dochází k poklesu inzulinové rezistence a ke zlepšení glukózového metabolismu (Labarca et al. 2018).

2.9 Shrnutí

Obstrukční spánková apnoe je nejčastější poruchou dýchání ve spánku zastoupenou v populaci. Její prevalence v čase stoupá se stoupajícím zastoupením rizikových faktorů (zejména obezita a stárnutí populace). Její diagnostika a účinná terapie je důležitým imperativem moderní

spánkové medicíny, především kvůli častým a závažným komorbiditám se kterými je spojena. Právě propojení OSA s nemocemi srdce, plic a metabolickými chorobami vedlo k hlubšímu pochopení závažnosti problematiky a také mělo významnou úlohu v propojení spánkové medicíny s ostatními medicínskými obory.

3 Obstrukční spánková apnoe a kognitivní funkce

3.1 Definice

Kognitivní funkce jsou definovány jako vyšší funkce mozku, které jedinci umožňují poznávat své okolí a uvědomovat si sebe sama (Uhrová & Roth 2020). Do kognitivních funkcí se zařazují vědomí, paměť, pozornost, řeč, poznávací funkce, exekutivní funkce, praktické dovednosti a zrakově prostorové funkce. Plná shoda není na vědomí a vnímání, někteří autoři vnímají tyto domény jako nezbytné prostředky pro fungování kognitivních funkcí, nikoliv však jako jejich součást (Uhrová & Roth 2020).

Souvislost mezi OSA a poruchami kognitivních dysfunkcí je v literatuře skloňována poměrně často, studií zabývajících se etiopatogenezi je však poměrně málo. Je prokázáno, že prevalence kognitivních dysfunkcí se u pacientů s OSA zvyšuje s věkem a koreluje také s tělesnou hmotností (Vaněk et al. 2020). Je pozoruhodné, že mužští pacienti s OSA mají pomalejší pokles kognitivních funkcí (Jehan et al. 2016). Postiženo je několik domén kognitivních funkcí, zejména pozornost, exekutivní funkce a specifické podtypy paměti (Vaněk et al. 2020).

3.2 Potenciální patologické mechanismy spojující kognitivní dysfunkce a OSA

Opakované desaturace způsobené uzávěrem dýchacích cest provázených noční hypoxémií a hyperkapnií spolu s častým buzením spojeným s nadměrnou aktivací sympatiku a fragmentací spánku zhoršují oxysličení mozkové tkáně a regeneraci mozku (Lau et al. 2010, Castronovo et al. 2014, Dissanayake et al. 2021). Výsledkem je nedostatečná délka a hloubka spánku nezbytná pro správnou funkci mozku. Dlouhodobá noční hypoxie u OSA vede k aktivaci systémového zánětu, oxidačnímu stresu a endoteliální dysfunkci vedoucí k urychlení aterosklerózy mozkových tepen (Ryan & Bradley 2005, Burtscher et al. 2021).

Dalším předpokládaným spojovacím faktorem je obezita. Obezita je spojena jak s vyšším rizikem OSA, tak s vyšším rizikem kognitivních poruch (Schwartz et al. 2008). Studie naznačují, že obezita v raném až středním věku přímo ovlivňuje kognitivní funkce a zvyšuje pravděpodobnost rozvoje Alzheimerovy choroby a jiných typů demence (např. vaskulární) (Xu et al. 2011). Příkladem mohou být studie prokazující, že index tělesné hmotnosti (BMI) nepřímo úměrně koreluje přímo s výkonem v některých kognitivních doménách (verbální učení, epizodická paměť nebo pozornost) (Gunstad et al. 2006, Fergenbaum et al. 2009).

Poškození kognitivních funkcí však nelze vysvětlit pouze přítomností OSA nebo rekurentní hypoxie. V případě demence (vaskulární, ale i Alzheimerovy) bylo identifikováno několik rizikových faktorů, mezi něž se řadí kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, dyslipidémie nebo diabetes mellitus (Hugo & Ganguli 2014). Vyjmenované nemoci jsou velmi častou komorbiditou, jak je uvedeno v kapitole 1. Pro tyto nemoci je pak OSA buď přímý etiologický činitel anebo důvod jejich nedostatečné odpovědi na léčbu. Všechny uvedené metabolické a kardiovaskulární poruchy pak kromě OSA samotné vedou k další progresi aterosklerózy v cévním zásobení mozku. Výsledkem je poškození bílé hmoty a atrofie šedé hmoty, které může resultovat v kognitivní dysfunkci (Quaye et al. 2022)

Polsek et al. (2018) ve svém článku hledají společné patofyziologické mechanismy mezi OSA a morbus Alzheimer a předpokládají, že prodloužená a opakovaná aktivace neuronů přítomná jak u Alzheimerovy choroby, tak u OSA by mohla být základním patofyziologickým konceptem urychlujícím nástup kognitivní dysfunkce jak u OSA, tak u Alzheimerovy nemoci. K prokázání tohoto konceptu je zapotřebí další výzkum.

Důkaz o možné trvalosti a nevratnosti změn mozkové tkáně při neléčené OSA přináší studie Alchantis et al (2004). V magnetické rezonanční spektroskopii pacientů s OSA (22 jedinců) ve srovnání s deseti zdravými kontrolami našli autoři statisticky významné změny v metabolickém složení bílé hmoty ve frontálním kortexu subjektů s poruchou dýchání ve spánku. Pacienti s OSA měli nižší hladiny N-acetylaspartátu a cholinu. Autoři předpokládají, že repetitivní hypoxémie může podporovat ztrátu nebo dysfunkci axonů (léze bílé hmoty jsou považovány za korelát exekutivní dysfunkce) a tyto změny mohou být částečně ireverzibilní i přes účinnou léčbu CPAP.

Na kognitivních procesech se podílejí různé oblasti mozku, fokus výzkumu je nyní především frontální kortex a hippocampus (Uhrová & Roth 2020). Macey et al. (2018) prokázali u pacientů s OSA významné změny v objemu hipokampálního subikula, více vyjádřené u mužů. Na rozdíl od mužů, kde byly změny bilaterální, vykazovaly pacientky s OSA snížení objemu hlavy a ocasu pouze pravého hipokampu. Autoři proto předkládají teorii, že hipokampus vykazuje pohlavně specifické, s OSA související, objemové rozdíly, které mohou přispívat k rozdílu ve vyjádření symptomů OSA dle pohlaví. Zvýšení objemu naznačuje zánět a aktivaci glií, zatímco snížení objemu naznačuje dlouhodobé poškození neuronů; oba patologické nálezy mohou přispívat ke kognitivní dysfunkci u OSA (Macey et al. 2018).

Zajímavostí je předpokládaná komplexní souvislost mezi čichovou dysfunkcí, OSA a kognitivní dysfunkcí (Iannella et al. 2021, Dong et al. 2022). Jedinci s OSA běžně trpí čichovou dysfunkcí (Iannella et al. 2021). Ačkoli přesný mechanismus ještě není plně prozkoumán, zdá se, že čichová kůra je velmi citlivá na opakované hypoxie a desaturace. Jedinci s olfaktorickou dysfunkcí pak mají vyšší pravděpodobnost rozvoje kognitivní poruchy než jedinci bez olfaktorické dysfunkce (Dong et al. 2022).

3.3 Typy kognitivních dysfunkcí u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe

Jednotlivé domény jsou podrobně rozebrány v subkapitolách, hlavní prokázané deficity jsou u OSA v oblasti pozornosti, ve vybraných doménách paměti (především pracovní a epizodické) a v exekutivní funkcích. Většina verbálních funkcí zůstává intaktních. Studie zabývající se zrakově prostorovou orientací a psychomotorickým tempem přinášejí kontradiktorní nálezy (Vaněk et al. 2020).

3.3.1 Pozornost

Pozornost lze charakterizovat několika základními vlastnostmi – selektivitou, tenacitou a distribucí. Selektivita pozornosti umožňuje zaměřit se na podněty nebo je ignorovat podle jejich subjektivní důležitosti. Tenacita umožňuje udržet pozornost k danému podnětu po delší dobu. Distribuce pozornosti umožňuje zaměření pozornosti na několik úkolů současně (Lezak et al. 2004, Park et al. 2022)

Studie prokázaly, že pacienti s OSA vykazují horší výkon ve všech vyjmenovaných modalitách pozornosti (Beebe & Gozal 2002, Mazza et al. 2005, Ueno-Pardi et al. 2022). Dvě metaanalýzy potvrzují tyto závěry z jednotlivých studií (Bucks et al. 2013, Wang et al. 2020). Ve srovnání se zdravými kontrolami mají jedinci s OSA pomalejší reakce při zaměřené pozornosti. Pacienti s OSA udrží pozornost po kratší dobu oproti zdravým kontrolám. Častěji dělají chyby v situacích vyžadujících distribuci pozornosti, jako je např. řízení v simulátoru (Mazza et al. 2005, Wang et al. 2020). Jedním z patofyziologických předpokladů je, že celková úroveň bdělosti a spavosti, společně s poruchami pozornosti vede ke většině zbývajících kognitivních deficitů (Verstraeten et al. 2004, Bucks et al. 2013).

3.3.2 *Exekutivní funkce*

Exekutivní funkce jsou definovány jako komplexní procesy mozku směřující pomocí smysluplné činnosti k dosažení stanovených cílů. Exekutivní funkce představují mnoho různých kognitivních schopností, jako je plánování a iniciace činností, mentální flexibilita, behaviorální inhibice, plynulé uvažování a řešení problémů, seberegulace a přepínání mezi problémy, tzv. set shifting (Uhrová & Roth 2020).

Dvě recentní metaanalýzy potvrdily zhoršení exekutivních funkcí ve všech pěti subdoménách u pacientů s OSA: inhibice, set shifting, aktualizace/monitorování informací v pracovní paměti, vytváření nových informací a řešení problémů (Bucks et al. 2013, Vardanian & Ravdin 2022).

Schopnost zastavit naprogramovanou nebo aktuální reakci na podnět (inhibice)– je klíčová pro kognitivní zkoušky, jako je Stroopův test nebo úkoly Go-No-Go (Barkley 1997). Pacienti s OSA dělají v těchto testech více chyb a mají delší reakční doby oproti zdravým kontrolám. Studie z roku 2009 prokázala sníženou aktivaci struktur v cingulární, frontální a parietální oblasti, které jsou u zdravých kontrol aktivovány při testech pozornosti (Ayalon et al. 2009). Pacienti s těžkou OSA také vykazují více impulzivních chyb při kognitivních testech (Bedard et al. 1991, Beebe & Gozal 2002, Bucks et al. 2013, Lafrenière et al. 2022).

3.3.3 *Mentální flexibilita*

Mentální flexibilita je schopnost přejít od jednoho úkolu k druhému (Uhrová & Roth 2020). Pacienti s OSA v několika studiích využívajících Wisconsinův test třídění karet prokázali více perseverujících odpovědí než zdravé kontroly (Naëgelé et al. 1998, Redline et al. 1997, Stranks & Crowe 2016). V dalších studiích zkoumajících mentální flexibilitu bylo popsáno, že pacienti s OSA potřebovali k dokončení testů delší dobu a více kroků než zdravé kontrolní subjekty (Decary et al. 2000, Chokesuwattanaskul et al. 2021, Macchitella et al. 2021).

3.3.4 *Pracovní paměť*

Pracovní paměť je složkou kognitivních funkcí, která je charakterizována jako schopnost uchovávat, ovládat, revidovat a monitorovat znalosti potřebné pro rozsah úkolu (Miyake & Shah 1999).

Redline et al. (1997) zjistili, že pracovní paměť patří mezi nejčastěji poškozené kognitivní funkce u pacientů s OSA. Výzkumy využívající Digit Backward Test prokázaly, že pacienti s OSA měli v tomto úkolu horší výsledky ve srovnání se zdravými kontrolami (Redline et al. 1997, Naëgelé et al. 1998, Li et al. 2022, Franks et al. 2022).

3.3.5 Epizodická paměť

Taktéž epizodická paměť a její narušení byla zkoumána u jedinců s OSA. Epizodická paměť slouží k zapamatování verbální nebo vizuální informace v časoprostorovém rámci (Uhrová & Roth 2020). Úlohy, kterými se epizodická paměť testuje většinou cílí na okamžitou výbavnost, celkovou výbavnost na několik pokusů nebo učení, výbavnost s odstupem a rozpoznávací paměť. Příklady takových testů zahrnují učení a zapamatování si určitého počtu slov (např. Reyovy testy sluchově-verbálního učení, Kalifornské testy verbálního učení) (Rugg & Wilding 2000).

Metaanalýza z roku 2013 a review z roku 2021 na základě zahrnutých studií ukazují, že jedinci s OSA mají deficity epizodické paměti. Většina paměťových složek byla narušena, konkrétně pak okamžitá výbavnost i výbavnost s odstupem, učení i rozpoznávání (Wallace & Bucks 2013, Patel & Chong 2021). Naopak ve vizuospeciálních úlohách pacienti s OSA vykazovali zhoršení pouze v okamžité výbavnosti a výbavnosti s odstupem. V úlohách zaměřených na učení a rozpoznávání, vykazovali normální výsledky populačního průměru (Wallace & Bucks 2013). Současná koncepce doporučuje, aby tyto deficity nebyly připisovány pouze poruchám pozornosti při zvýšené únavě. Spíše se zde předpokládá komplexní souhra více faktorů. (Patel & Chong 2021, Seda & Han 2020, Benkirane et al. 2021).

3.3.6 Řešení problému

Výzkumy naznačují, že u pacientů s OSA je také zhoršeno řešení problémů (anglicky problem solving), které zahrnuje hodnocení situace a výběr činností k dosažení cíle (Lezak et al. 2004). V úkolu, který se obvykle používá k hodnocení tohoto aspektu výkonných funkcí, konkrétně u Tower Tasks (česky Hanojská věž nebo Londýnská věž) studie Naëgelé et al. (1998) prokázala, že pacienti s OSA vyžadují k vyřešení konkrétního úkolu více kroků ve srovnání s kontrolním souborem.

Ve verbální části exekutivních funkcí zahrnující rychlost mentálního zpracování, flexibilitu a schopnost syntetizovat informace, lze taktéž vysledovat pomalejší zpracování a horší flexibilitu a syntézu u pacientů s OSA oproti zdravým kontrolám. Opakovaně replikovaným zajímavým protikladem jsou intaktní jazykové dovednosti. (Bedard et al. 1991, Naëgelé et al. 1998, Ferini – Strambi et al. 2003, Sharma et al., 2010, Saconi et al., 2020).

3.3.7 *Motorické dysfunkce*

Úkoly zahrnující jemnou koordinaci pohybů a testující psychomotorické tempo, které se obvykle využívají ke zkoumání diskrétních motorických dysfunkcí nad rámec standardní schopnosti lokomoce (Aloia et al. 2004). Bedard et al. (1991), prokázaly u pacientů s OSA horší výkon v manuální obratnosti testované pomocí Purdue Pegboard testu. Současné teorie předpokládají, že koordinace jemné motoriky je více poškozena opakovanou hypoxémií, než fragmentací spánku (Aloia et al. 2004, Landry et al. 2016). Z dalších studií vyplývá, že pacienti s OSA mají celkově horší výsledky ve srovnání s kontrolami ve všech úkolech zahrnujících vizuomotorickou koordinaci (Aloia et al. 2004, Koo et al. 2020, Lee et al. 2022).

3.4 *Vliv terapie přetlakovým dýcháním na kognitivní dysfunkce*

Přestože terapie CPAP má příznivý vliv na některé kognitivních funkce, nedaří se jí plně obnovit všechny kognitivní domény na úroveň kontrolních souborů (Vardanian & Ravdin 2022). Samostatným problémem je pak adherence k léčbě, dle recentních studií je přibližně 20 % pacientů non-adherentních (Genzor et al. 2022, Avellan-Hietanen et al. 2022, Watach et al. 2021). Dle recentní studie z roku 2022 má však terapie CPAP velký význam i u adherentních jedinců s již přítomnou demencí a po léčbě dochází ke zlepšení kognitivních funkcí (Costa et al. 2022).

Metaanalýzy vlivu terapie CPAP prokázaly, že efekt léčby na obnovu exekutivních funkcí je pouze mírný až střední (Bucks et al. 2013, Wang et al. 2020). Jistota nepanuje ani ohledně délky a případné progresy či regrese efektu v čase. Jedna studie například prokázala zlepšení mentální flexibility a sémantické plynulosti u OSA po krátké intervenci CPAP (15 dní). Delší léčba (4 měsíce) nepřinesla další zlepšení testovaných exekutivních funkcí (Ferini-Strambi et al. 2003).

V jiné studii nedosáhli pacienti s OSA v testech mentální flexibility úrovně kontroly ani po tříměsíční léčbě (Lau et al. 2010).

Co se týče vlivu léčby na úroveň pozornosti a bdělosti, ani zde nepanuje definitivní shoda. Starší práce poukazovaly na to, že přibližně u 65 % pacientů došlo k statisticky významnému zlepšení pozornosti (Aloia et al. 2004). Recentní práce ovšem akcentují, že bez ohledu na výrazné zlepšení pozornosti, se pozornost nevrátí na úroveň před onemocněním (Fernandes et al. 2022). Tato zjištění naznačují, že hypoxémie a fragmentace spánku u OSA může také způsobit trvalé poškození v částech mozku potřebných pro aktivní pozornost (Lau et al. 2010).

Na základě uvedených výsledků studií jsme v našem přechozím výzkumu porovnávali výsledky kognitivních testů po jednom měsíci nepřetržité terapie CPAP, přičemž léčeni jedinci vykazovali statisticky významné zlepšení pozornosti a krátkodobé paměti. Naopak skupina pacientů s neléčenou OSA vykazovala během měsíce mírné statisticky nevýznamné zhoršení koncentrace a krátkodobé (Hobzová et al. 2017).

3.5 Vliv jiných terapeutických modalit na kognitivní funkce

Ueno-Pardi et al. zkoumali, zda má aerobní cvičení vliv na metabolismus glukózy a kognitivní funkce u jedinců s OSA. Když porovnávali intervenční skupinu s kontrolní skupinou pacientů bez aerobního cvičení, trénovaná skupina měla lepší zátěžovou kapacitu, nižší AHI, měla méně desaturací kyslíkem, a došlo ke zlepšení pozornosti a kognitivních funkcí (Ueno-Pardi et kol. 2022). Bughin et al. (2020) hodnotili účinek cvičení a edukace oproti samostatné edukaci na parametry závažnosti OSA v randomizované, kontrolované studii paralelního designu se 64 pacienty. Ve srovnání s pouze edukovanou skupinou vedlo cvičení k většímu snížení AHI. Autoři dále zjistili u skupiny aktivně cvičící statisticky významné snížení únavy a nespavosti, depresivních symptomů a redukci hmotnosti.

I když je velmi pravděpodobné, že pozitivní vliv na kognitivní funkce má i úspěšná chirurgická léčba, důkazů je poskrovnu (Pollicina et al. 2021). Lojander et al. (1999) v komparativní studii srovnávali CPAP a chirurgickou léčbu stran dopadu na kognitivní funkce. Výsledky prokázaly, že každá účinná terapie snížila ospalost a zlepšila výsledky v testu bdělosti a vizuální pozornosti. Avšak i tato studie neprokázala žádné další zlepšení kognitivního výkonu po dalších dvanácti měsících terapie (Lojander et al. 1999). Alkan et al. (2021) testovali kognitivní funkce

a bdělost u jedinců s OSA před a po chirurgické léčbě. Prokázali, že došlo k statisticky významnému snížení spavosti, zvýšení bdělosti a zlepšení selektivní pozornosti.

Mandibulární protraktory jsou účinným nástrojem u neobézních jedinců se špatnou tolerancí CPAP nebo s chirurgickými kontraindikacemi (Randerath et al. 2021). Důkazy o případném zlepšení kognitivních funkcí však chybí. Existuje pouze jedna prospektivní studie zahrnující 15 pacientů. V této studii došlo ke stasticky významnému poklesu AHI a k poklesu reakční doby v počítačovém testu, jiné kognitivní funkce nebyly testovány (Galic et al. 2016).

3.6 Shrnutí

Z výše uvedeného lze konstatovat, že je dobře etablován fakt, že kognitivní dysfunkce u pacientů s OSA je multimodální. Narušeny jsou především exekutivní funkce, paměť a pozornost. Někteří autoři atribují tyto dysfunkce kompletně vlivu nadměrné denní spavosti a ospalosti, vznikající na podkladě fragmentace spánku. Většina literatury však toto rozporuje a opírá se především o nálezy moderních zobrazovacích metod, které prokazují ireverzibilní změny v oblastech zodpovědných za exekutivní funkce. Dalším argumentem je opakovaně replikovaný fakt, že v provedených intervenčních studiích nedosahují pacienti s OSA ani po úspěšné léčbě kognitivní úrovně zdravé populace.

4 Obstrukční spánková apnoe a afektivní poruchy

Zdaleka největší pozornost v literatuře je věnována propojení OSA a afektivních poruch, především pak depresivní poruchy. Řádově méně je pak známo o propojení bipolární afektivní poruchy a OSA a prakticky neexistují data o OSA u trvalých poruch nálad.

4.1 Obstrukční spánková apnoe a depresivní porucha

Depresivní porucha je jedna z nejčastějších psychiatrických poruch postihující až 12 % dospělých na celém světě (Hasin et al. 2018). Depresivní porucha představuje velkou zátěž pro veřejné zdraví a řadí se na třetí místo mezi hlavními příčinami invalidity na celém světě (Malhi et al. 2018). Depresivní porucha je charakterizována alespoň dvěma nebo více týdny depresivní nálady a/nebo ztrátou zájmu a potěšení, spolu s dalšími příznaky včetně poruch spánku, úbytku hmotnosti a ztráty energie a libida, poruchami vůle. (APA 2013).

Nejčastěji popsané psychopatologické fenomény u OSA jsou depresivní symptomy nebo přímo depresivní porucha (Peppard et al 2006). Narušená architektura spánku negativně ovlivňuje stresový systém a zvyšuje tak pravděpodobně náchylnost jedinců s OSA k depresi (Meerlo et al. 2008). Na druhou stranu v řadě studií se spánková apnoe jako komorbidita vyskytuje častěji u pacientů s primární diagnózou depresivní poruchy ve srovnání s běžnou populací (Schröder & O'Hara 2005, Nasr et al. 2010, Pan et al. 2016). Je zde však často metodický problém, některé studie diagnostikují depresivní poruchu pouze na základě subjektivních dotazníků a nerozlišují mezi depresivními symptomy a depresivní poruchou per se. Proto také lze nalézt názory (především ve starší literatuře), že pacienti s OSA nevykazují klinicky významný stupeň deprese nebo vyšší skóre depresivních symptomů než zdravé kontroly nebo pacienti s jinými chronickými onemocněními (Klonoff et al. 1987, Lee 1990, Flemons & Tsai 1997).

4.1.1 Výskyt obstrukční spánkové apnoe a depresivní poruchy

Metaanalýza z roku 2015 zahrnula deset studií stran prevalence OSA u jedinců s depresivní poruchou – osm klinických a dvě populační studie. Prevalence se v těchto studiích pohybovala v širokém rozmezí od 0 % do 66 % a autoři metaanalýzy konstatovali, že většina zahrnutých studií měla vysoké riziko selekčního biasu (Gupta & Simpson 2015). V populačních studiích stojí za zmínku práce Sharafkhaneh et al. (2005), která v registrové kohortové studii identifikovala 118 105 pacientů s OSA a ve srovnání s pacienty v registru bez OSA prokázala

statisticky významný rozdíl v prevalenci afektivních poruch. Deprese se u pacientů s OSA vyskytovala v 21,8% případů. Další metaanalýza z roku 2016 srovnávala prevalenci OSA u pacientů s depresivní poruchou, bipolární poruchou a schizofrenií. I v této studii byla OSA častější u pacientů s depresivní poruchou a prevalence byla spočítána na 19,8% oproti celkové prevalenci OSA u pacientů se závažným duševním onemocněním, která činila 10,7 %. Celkový počet pacientů s duševním onemocněním v metaanalýze činil 570 121. (Stubbs et al. 2016).

Z prevalenčních studií stojících na straně sledující spojení OSA a deprese, lze spíše skepticky uvést studii Lee et al. (1990), která demonstrovala, že žádný z 60 pacientů s OSA nedosáhl diagnostických kritérií pro depresivní poruchu dle MKN-10. V jiném výzkumu u 112 pacientů s OSA korelovala závažnost deprese s věkem, indexem tělesné hmotnosti a parametry spánku ne však se závažností OSA (Bardwell et al. 1999). Podobně v kohortové studii 2271 pacientů vyšetřovaných pro podezření na OSA nebyla přítomnost OSA spojena s vyšším výskytem deprese (Pillar & Lavie 1998).

4.1.2 Etiopatogenetické propojení

Denní fungování pacientů s depresivní epizodou bývá narušeno ztrátou energie, únavou, depresivní náladou, ospalostí a poruchami koncentrace, což jsou hlavní příznaky afektivních poruch. Vzhledem k překryvu těchto příznaků s příznaky OSA může být OSA u pacientů s depresí snadno přehlédnuta (Deldin et al. 2006). Na druhé straně některé symptomy, které uvádějí pacienti s OSA, jako je anergie, anhedonie, hypoprosexie, snížené libido a kognitivní dysfunkce, se překrývají s depresivními příznaky, a dochází k podcenění depresivní poruchy u OSA pacientů (Vanek et al. 2020).

Jedním ze zkoumaných propojení je narušení architektury spánku. Aloia et al. (2005) prezentují, že závažnost OSA koreluje se skóre Beckova inventáře deprese, subjektivní ospalosti měřenou ESS a BMI. To by mohlo naznačovat, že sdíleným spojením mezi OSA a depresí je zhoršený spánek, což vede k překrývání symptomů. Dalším možným spojením mezi OSA a depresí by mohla být obezita. Podporujícím důkazem jsou existující studie se zvýšenou prevalencí deprese u obézních pacientů (Goldstein et al. 1996, Katon 2003, Tuna et al. 2023) a ve druhé kapitole podrobně vysvětlené propojení OSA a obezity. Třetím možným etiopatogenetickým propojením by mohla být role chronického subklinického zánětu jak u OSA, tak u depresivních pacientů. Existují důkazy o chronickém zánětu u OSA a jeho poklesu

po léčbě CPAP a studie potvrzují úlohu chronického zánětu u depresivních pacientů (Rawdin et al. 2013, Wang et al. 2015, Li et al. 2016).

Stran teorie o propojení skrze insomnií a narušený spánek její zastánci prezentují, že opakované apnoické pauzy, fragmentace spánku a aktivace neurovegetativního systému vede u OSA k dalším poruchám spánku a především nespavosti (Aloia et al. 2005). V literatuře je zároveň dobře etablovaný bidirekcionální vztah mezi nespavostí a depresí. U deprese jsou přítomné specifické poruchy spánku jako je předčasné ranní probuzení, prodloužení REM latence, snížené množství hlubokého N3 spánku a zvýšené zastoupení REM spánku (Tsuno et al. 2005). I zde lze nalézt souvislost s OSA, kdy v důsledku fragmentace spánku taktéž dochází k redukci hlubokého N3 spánku a dále zhoršení OSA při aktivním REM spánku (Khazaie et al. 2017). Podle některých studií existuje také vztah mezi nespavostí a obezitou, kdy přítomnost obezity vede k narušení spánku a jeho zkrácení i bez přítomnosti OSA (Crönlein 2016; Moreno-Vecino et al. 2017).

Druhým etiopatogenetickým propojením může být obezita. V kategorii morbidní obezita (BMI více než 40 kg/m²) se OSA vyskytuje až u 98 % pacientů (Valencia-Flores et al. 2000; Stanchina et al. 2004). Několik studií publikovalo zvýšenou prevalenci deprese mezi obézními subjekty i bez ohledu na přítomnost OSA (Black et al. 1992; Goldstein et al. 1996; Carpenter et al. 2000). Jedna teorie popisuje, že obézní lidé trpí nespokojeností s obrazem těla, diskriminací, pocitem viny z minulých neúspěchů při hubnutí a psychosociální úzkostí (Wooley & Garner 1991). Tato nespokojenost s tělesným obrazem pak částečně zprostředkovává vztah mezi depresí a obezitou (Sarwer et al. 1998, Friedman et al. 2002). Experimentální výzkumy také podporují toto chápání a ukazují, že změny v tělesném obraze doprovázené významným úbytkem hmotnosti jsou spojeny s významným poklesem depresivní nálady (Dixon et al. 2003).

Třetí teorie o propojujícím faktoru staví na důkazech o chronickém zánětu a jeho významu u obou poruch, ale přesné mechanismy vedoucí k oxidačnímu vzplanutí a výsledné zánětlivé kaskádě nejsou dosud jasné. Opakovaná hypoxie a reoxygenace u pacientů s OSA může vést ke vzniku reaktivních forem kyslíku (ROS) (Wang et al. 2015). Ty hrají pravděpodobně klíčovou roli v aktivaci zánětlivé reakce – aktivují více prozánětlivých cytokinů – např. tumor nekrotizující faktor, inter-leukin-6 (IL-6) a inter-leukin-8 (IL-8) prostřednictvím transkripčního faktoru nukleárního faktoru-KB (NF-KB) a aktivátorový protein. C-reaktivní protein je důkladně prostudovaný biomarker zánětu; je produkován jako odpověď na IL-6 (Sahlmann & Ströbel 2016). Několik studií potvrdilo korelaci mezi závažností OSA a hladinou CRP a

poklesem hladiny CRP po léčbě CPAP (Arter et al. 2004; Sharma et al. 2008; Guven et al. 2012). Podobně byl opakovaně potvrzen pokles TNF- α a IL-6 po léčbě CPAP (Wang et al. 2015; Li et al. 2016). Zajímavé je, že zvýšené hladiny prozánětlivých markerů byly nalezeny a replikovány také u obezity (Lamonaca et al. 2017; Zand et al. 2017), deprese (Liu et al. 2012; Al-Hakeim et al. 2015) a nespavosti (Irwin et al. 2015; Devine & Wolf 2016).

Na druhou stranu OSA může zhoršit závažnost symptomů u depresivní poruchy (Harris et al. 2009). Pacienti s komorbiditou těžké deprese a OSA udávali závažnější a delší epizody deprese (Schröder & O'Hara 2005). Některé studie se pokusily kvantifikovat sílu vztahů mezi nadměrnou spavostí, OSA a depresí. Tato šetření naznačují, že spíše než OSA je samotná deprese silněji spojena s nadměrnou denní spavostí (Bixler et al. 2005).

4.1.3 Vliv léčby OSA na depresivní symptomy

Pozornost výzkumu se soustředila i na pochopení, zda léčba CPAP ovlivňuje, či dokonce zmírňuje depresivní příznaky pacientů s OSA. Léčba CPAP zvyšuje subjektivní denní fungování a výkonnost v určitých doménách kognitivních testů – viz. kapitola 3. (Naegele et al. 1998, Ferini-Strambi et al. 2003, Lau et al., 2010). Zůstává však sporné, zda léčba CPAP zlepšuje příznaky deprese. V literatuře lze nalézt studie podporující obě varianty (Borak et al. 1996, Yu et al. 1999, Profant et al. 2003; Giles et al. 2006; Calik 2016; Argun Baris et al., 2016). Část studií prokázala, že přítomnost depresivní symptomatologie léčba pomocí CPAP neovlivnila a bylo nutné zasáhnout cílenou antidepresivní terapií (Muñoz et al. 2000, Giles et al. 2006). Další část studií demonstrovala, že depresivní symptomy se částečně zlepšily či úplně vymizely po léčbě CPAP (Sánchez et al. 2001; Means et al. 2003; Schwartz et al. 2005; Kawahara et al. 2005). Systematické review a metaanalýza z roku 2014 zahrnula 19 studií a konstatuje, že léčba CPAP vede ke zmírnění depresivních příznaků. Konstatuje však problematickou výraznou heterogenitu studií a fakt, že řada ze zahrnutých prací nerozlišují mezi subjektivně zkoumanými depresivní symptomy a objektivní diagnózou depresivní poruchy (Povitz et al. 2014).

Kritickou analýzou lze pravděpodobně přičíst část zlepšení v subjektivních dotazníkových šetřeních skutečnosti, že některé položky ve škálách použitých ve studiích (Beckova škála deprese nejčastěji) nespecificky popisují nejen symptomy deprese, ale i symptomy spánková apnoe (únava, ztráta energie, potíže s koncentrací, změny spánku) (Povitz et al. 2014, Vaněk et

al. 2020). Při podrobnějším pohledu na jednotlivé složky škál ve výše uvedených studiích, a i v naší práci z roku 2017 lze zjistit, že pacienti vykazovali zlepšení i v jiných oblastech, jako je pocit bezcennosti, podrážděnost, smutek, pesimismus, znechucení ze sebe a ztráta potěšení (Hobzová et al. 2017). Po léčbě došlo ve všech zmíněných oblastech k posunu. Zlepšení lze pravděpodobně vysvětlit především zvýšením kvality a množství spánku, který přináší relaxaci a dává možnost regenerace. Pacienti také uváděli zlepšení v partnerském a sexuálním životě a lepší výkon v zaměstnání (Povitz et al. 2014, Hobzová et al. 2017).

4.1.4 Léčba depresivních poruchy při komorbiditě s OSA

OSA může ovlivnit odpověď na farmakologickou léčbu deprese a také snižuje adherenci k léčbě antidepresivy (Harris et al. 2009; Waterman et al. 2015). Waterman et al. (2015) studovali 400 pacientů s depresivní poruchou a zjistili, že u pacientů s komorbidní OSA a depresivní poruchou byla 1,5krát nižší pravděpodobnost odpovědi na 12týdenní léčbu venlafaxinem než u pacientů s depresivní poruchou vyskytující se samostatně. Jak tricyklická antidepresiva (TCA), tak antidepresiva se selektivním inhibítorem zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) mohou dále snižovat efektivitu spánku u pacientů s OSA. Je prokázáno, že antidepresiva těchto skupin prodlužují REM latenci a potlačují REM spánek celkově (Smith et al. 2006).

Z asociačních studií vyplývá, že současné užívání antihypertenzních léků a antidepresiv zvyšuje pravděpodobnost diagnózy syndromu obstrukční spánkové apnoe (Farney et al. 2004). Pacient s OSA a komorbidní depresivní poruchou jsou zatíženi těžším průběhem obou chorob. Pacienti s OSA s závažnou depresí jsou jedinci s největší ospalostí a únavou během dne a nejnižší kvalitou života (Akashiba et al. 2002, Kjelsberg et al. 2005, Bardwell et al. 2007). Informace jsou nekonzistentní ohledně adherence k léčbě CPAP u depresivních pacientů. Ve studii 78 pacientů s OSA skóre depresivních příznaků nesouviselo s užíváním CPAP ani s celkovou adherencí (Wells et al. 2007). Avšak v jiné studii se 178 pacienty s OSA míra deprese souvisela s nízkou compliance s CPAP (Kjelsberg et al. 2005).

4.2 Obstrukční spánková apnoe a bipolární afektivní porucha

Celosvětová prevalence bipolární poruchy (BAP) je přibližně 1 až 4 % populace (Bebbington & Ramana 1995, Jain & Mitra 2022). BAP je závažná duševní porucha, která je čtvrtým

nejvýznamnějším přispěvatelem ke globální zátěži nemocí mezi psychiatrickými a neurologickými poruchami (Merikangas et al. 2011). Původní definice charakterizuje poruchu střídáním manických a depresivních epizod s různě dlouhými obdobími remise. Moderní koncepce doplňuje přetrvávající abnormality mezi epizodami. Mezi tyto abnormality se řadí kognitivní deficit, kardiovaskulární onemocnění, změněná spánková homeostáza a cirkadiánní dysregulace). Výsledkem je pohled na BAP jako na chronickou a multisystémovou poruchu (Leboyer et al., 2012).

Nesporně méně literatury lze nalézt o vztahu mezi OSA a bipolární afektivní poruchou. Systematické review a metaanalýza z roku 2016 však i u bipolární poruchy udává prevalenci OSA srovnatelnou s běžnou populací. Konkrétně v klinických studiích byla průměrná prevalence 24,5 % u 681 pacientů. I zde je však dle autorů nutné podotknout, že OSA je tedy u pacientů s BAP velmi běžnou komplikací, kterou je nutné vzít do diagnosticko-terapeutické rozvahy (Stubbs et al. 2016). Novější práce zabývající se rizikem výskytu OSA u pacientů se stabilizovanou BAP prokázala, že 22 % ze vzorku 144 pacientů se nacházelo ve vysokém riziku OSA a celkově až 87,8 % pacientů s BAP s nacházelo ve všech subkategoriích rizika (Geoffroy et al. 2019). V lineární regresivní analýze se jako významný prediktor rizika OSA objevilo především BMI, ovšem stejně důležitým prediktorem byly depresivní symptomy, což opět nabízí diskusi nad těsnějším propojením především depresivní poruchy a OSA (Geoffroy et al. 2019).

Z hlediska terapeutických intervencí u komorbidní BAP a OSA bylo v literatuře popsáno 5 kazuistik, ve kterých nově nastavená terapie CPAP indukovala u pacientů s BAP v remisi novou epizodu onemocnění. Čtyřmi subjekty byli muži a manická epizoda se rozvinula po 2–4 týdnech používání CPAP. Jedna kazuistika ženy popsala CPAP indukovanou epizodu smíšenou a psychotickou. Standardní terapie antipsychotiky a stabilizátory nálady byla u všech pacientů účinná, u některých však následovalo ukončení terapie CPAP. (Gupta & Simpson 2015). Dle dostupné literatury dosud neexistuje studie, která by se systematicky na větším vzorku pacientů zabývala CPAP terapií, adherencí a jejím vlivem na pacienty s BAP.

4.3 Obstrukční spánková apnoe a trvalé poruchy nálady

Metaanalýza z roku 2015 zmiňuje pouze jednu existující studii, zabývající se prevalencí OSA u dystymie. Prevalence ve studii byla 60%, nicméně vzhledem k tomu, že vzorek tvořilo

pouhých pět pacientů, v souladu s metaanalýzou lze konstatovat, že zobecnění této prevalence nelze provést (Gupta & Simpson 2015). Je zde však nutné poznamenat, že v řadě studií uvedených v kapitole o depresivní poruše, je dystymie velmi často řazena do skupiny depresivních poruch, a tak se předpokládá, že prevalence je v této skupině vyšší oproti běžné populaci (Gupta & Simpson 2015). Intervenční studie sledující přímý vliv léčby na OSA na dystymii a vice versa nejsou v současné literatuře k dispozici.

4.4 Shrnutí

Nejpodrobněji zkoumaný vztah mezi OSA a psychiatrickými poruchami nacházíme u depresivní poruchy. Současná literatura se shoduje, že u pacientů s OSA je vyšší výskyt depresivních příznaků, a to nejen pro částečný překryv s příznaky OSA. Předpokládá se na základě dostupných dat, že také OSA je častější u pacientů s depresivní poruchou ve srovnání s běžnou populací. Toto je v kontrastu s bipolární poruchou, kde se prevalence OSA pohybuje na úrovni běžné populace. Etiopatogeneticky se zvažuje vliv subklinického zánětu, obezity a insomnie. Uzavřená není dosud ani diskuse kolem vlivu terapií OSA na depresivní poruchu a vice versa. Výsledky studií nejsou konzistentní a díky metodologickým rozdílům neumožňují definitivní odpověď. Nicméně z dosud publikovaných výsledků vyplývá, že terapie CPAP u pacientů vede k parciální regresi depresivních symptomů, a to i těch symptomů, které se nepřekrývají se základní symptomatologií OSA. Terapie depresivní poruchy má na patologii OSA pouze malý vliv, sekundárním problémem je pak případné zhoršení OSA díky přírůstku hmotnosti, který antidepressivní medikace může způsobit. Zároveň komorbidní OSA může dle dostupných dat bránit léčbě depresivních poruchy a snižovat účinek psychofarmak na cestě za dosažením remise. Z výše uvedeného vyplývá potřeba a nutnost léčby obou klinických entit paralelně a multidisciplinárně.

5 Obstrukční spánková apnoe a psychotické poruchy

Největší množství dostupných dat a literatury lze najít o propojení OSA a schizofrenie, která tvoří zároveň největší část psychotických onemocnění a patří k nejzávažnějším psychickým onemocněním. O propojení ostatních psychotických poruch a OSA je v literatuře pouze minimální množství informací.

5.1 Obstrukční spánková apnoe a schizofrenie

Schizofrenie je závažné psychiatrické onemocnění, jehož jádrovým znakem je narušení kontaktu s realitou (Hosák & Hrdlička 2015). Toto narušení se projevuje epizodickými či chronicky přítomnými psychotickými příznaky, které zahrnují poruchy vnímání, formální a obsahové poruchy myšlení. Tato skupina příznaků, které patří k nejnápadnějším se nazývá pozitivní symptomy. Klinický obraz schizofrenie pak doplňují příznaky negativní, afektivní a kognitivní. Bývá spojena s poruchami sociálního a pracovního fungování (Hosák & Hrdlička 2015). Je to jedna z nejvíce invalidizujících a ekonomicky nejkatastrofičtějších nemocí. Světová zdravotnická organizace zařadila schizofrenii mezi 10 nejčastějších nemocí přispívajících ke globální zátěži nemocí (Charlson et al. 2016).

Tělesné zdraví a systematická snaha o jeho zachování u pacientů se závažným duševním onemocněním, zejména schizofrenií je v popředí zájmu moderní psychiatrie. I v českém prostředí jsou vypracovány rozsáhlé doporučené postupy stran sledování somatického zdraví u pacientů se schizofrenií (Masopust et al. 2022). Kardiovaskulární onemocnění způsobuje u lidí se schizofrenií zkrácení délky života o 16–18 let (Laursen 2011). Obstrukční spánková apnoe (OSA) může přispívat k této zátěži skrze mechanismy popsané v první kapitole. Zvýšená míra obezity, částečně dána i vedlejšími účinky léků (Galletly et al. 2012, Mitchell et al. 2013), kouření tabáku (Zhang et al. 2012), konzumace alkoholu (Moore et al. 2012) a sedativ (Galletly et al. 2012, Hammoudeh et al. 2020) může zvýšit riziko rozvoje OSA u lidí se schizofrenií.

Velmi častým problémem u pacientů se schizofrenií zůstává poddiagnostikovanost OSA. Na tomto fenoménu se podílí řada proměnných. Poruchy spánku, denní ospalost a kognitivní poruchy jsou velmi často považovány za jádrové negativní symptomy nebo vedlejší účinky léků a OSA tak často není ani přítomna v komplexní rozvaze o pacientovi (Myles et al. 2016). Problematická zůstává i informovanost psychiatrické veřejnosti o existenci OSA, přestože

například Americká psychiatrická asociace doporučuje u pacientů s rizikovými faktory po přítomnosti OSA aktivně pátrat pomocí screeningových metod (Braitman 2018). Dalším specifickým problémem OSA u schizofrenie je vysoká míra stigmatizace této skupiny pacientů (Hosák & Hrdlička 2015).

Dle metaanalýzy z roku 2016 se prevalence OSA u pacientů se schizofrenií pohybovala v širokém rozmezí 13,5 % až 57,1 % ve čtyřech zahrnutých studiích. Autoři metaanalýzy konstatují, že se studie velmi liší v diagnostických kritériích. Všechny zahrnuté studie byly v riziku selekčního biasu. Riziko bylo dáno buď vyloučením již diagnostikovaných pacientů s OSA, Další studie měly vstupní kritéria ve formě nízkého BMI, které vede k podcenění prevalence anebo vyšší věku kohorty, které vede k přecenění prevalence (Myles et al. 2016). Taktéž review Gupta & Simpson (2015) zahrnuje pouze dvě klinické studie prevalence vedoucí k podobně širokému rozmezí 0,73 % až 48 %. I zde jedna studie měla tendenci podcenit prevalenci, protože zahrnuje všechny pacienty psychiatrického oddělení a druhá studie pro změnu přeceníla prevalenci, protože zkoumán byl pouze vzorek pacientů se schizofrenií odeslaných k vyšetření spánku. Z populačních studií lze nalézt pouze jedinou studii z registrů pojišťoven v USA, kde byla prevalence OSA u všech pacientů s psychotickými poruchami 4,52 % (Sharafkhaneh et al. 2005). Sharafkhaneh et al. (2005) dále srovnávali prevalenci OSA u subjektů se schizofrenií s pacienty bez schizofrenie a uvedli relativní riziko vzniku OSA 1,49 oproti běžné populaci. I zde však metaanalýza z roku 2016 konstatuje, že studie pravděpodobně reálné riziko podhodnocuje skrze metodologické nesrovnalosti. Celkově tyto široké rozmezí a vysoké riziko zkreslení demonstrují relativně malé množství dostupných dat stran prevalence OSA u psychotických onemocnění.

Studie mapující potenciální rizikové faktory, na které se psychiatr může zaměřit u pacientů se schizofrenií prokázaly, že se pacienti se schizofrenií neliší oproti běžné populaci. Anderson et al. (2012) uvedli, že věk a obvod krku pozitivně korelovaly s AHI. Jako rizikové faktory pak uvedli mužské pohlaví (OR = 21,9) a BMI > 25 (OR 36,1). Podobné závěry prokázal také Winkelman (2001), který identifikoval jako rizikové faktory mužské pohlaví (OR = 5,76) věk (OR = 1,03) a BMI (OR = 1,14). Takahashi et al. (1998) se zabývali korelací mezi OSA a terapií schizofrenie a neprokázali souvislost mezi dávkou antipsychotické medikace a tíží OSA, nicméně v závěrech své studie uvádějí pozitivní korelaci mezi tíží OSA a medikací hypnotiky v podskupině žen. Dosud žádné studie nezkoumaly korelaci mezi OSA a kvalitou života, tíží symptomů, kognitivních funkcí nebo sociálních a pracovních funkcí u pacientů se schizofrenií.

Na základě dostupných informací o kognitivní dysfunkci u pacientů s OSA bez schizofrenie lze předpokládat, že neléčená OSA může výrazným způsobem přispívat k zhoršení poruch pozornosti, denní spavosti a tímto zhoršovat negativní a kognitivní příznaky schizofrenie, nicméně reálná data tuto hypotézu potvrzující v současné době k dispozici nejsou (Myles et al. 2016).

I přes poměrně významnou snahu o problematice obstrukční spánkové apnoe u pacientů se schizofrenií informovat jak psychiatrickou, tak somatickou část odborné veřejnosti, faktem zůstává, že data o efektivitě léčby OSA u pacientů se schizofrenií do nedávna prakticky neexistovala, z výše uvedených důvodů. Přitom v literatuře je dostupných několik kazuistik, které v průběhu posledních dvaceti let prezentovaly slibné výsledky. Hiraoka & Yamada (2013) demonstrovali, že úspěšná terapie CPAP vedla u pacienta se schizofrenií a OSA k redukcí tíže pozitivních příznaků. Karanti & Landén (2007) dokonce předkládají kazuistiku, ve které úspěšná léčba OSA vedla k vymizení na léčbu rezistentních psychotických příznaků pacienta. Další kazuistiky pak přinesly očekávatelné zlepšení kvality spánku. Nicméně také v těchto kazuistikách bylo z psychiatrického hlediska důležité, že úspěšná terapie CPAP vedla i k redukcí tíže negativních příznaků, které jsou stále v části psychiatrické společnosti vnímány jako terapeuticky obtížně ovlivnitelné (Bottlender & Möller 1999, Sugishita et al. 2010, Seeman 2014).

Podobně i na našem pracovišti jsme ve spolupráci se Spánkovou laboratoří publikovali kazuistiku pacienta s OSA a schizofrenií. Jednalo se o 43letého muže, který se pro schizofrenii léčil 10 let. Jako vedlejší účinek antipsychotické medikace v průběhu léčby přibral 30 kg a okolí si začalo všimnout hlasitého chrápání a apnoických pauz. Sám pacient začal vnímat nad rámec běžných limitací schizofrenie nadměrnou denní spavost a neschopnost udržet pozornost v práci. Ošetřující lékař jej poslal do spánkové laboratoře a byla mu diagnostikována těžká OSA (AHI 34,1). Byla indikována léčba CPAP, která byla zprvu komplikována reziduální paranoiditou (pacient podezíral servisního technika firmy dodávající CPAP přístroje), situace byla s pacientem opakovaně podpůrně probrána a veškeré části léčby s ním srozumitelně probrány. Byl dále léčen kognitivně behaviorální psychoterapií (modul zaměřený na psychózy) a následně pacient souhlasil s nastavením CPAP terapie, ze které okamžitě profitoval. Došlo u něj k redukcí hmotnosti, snížení závažnosti negativní symptomatologie a ospalosti. Během katamnézy začal pacient znovu pracovat a referoval výrazné zlepšení kvality života. (Vaněk et al. 2022).

Z větších studií lze nalézt práci Myles et al. (2019), která zařadila osm pacientů s těžkou OSA (AHI>30) a schizofrenií léčenou clozapinem. Pacientům po diagnostice polysomnografem byla nabídnuta terapie CPAP. Šest z osmi pacientů souhlasilo a během šesti měsíců terapie došlo ke statisticky významnému zlepšení v kognitivních funkcích, zlepšila se architektura spánku směrem k normálnímu nálezů a léčení pacienti taktéž prokázali statisticky významnou redukci hmotnosti.

Nejnovější a zároveň v současnosti největší intervenční studie u pacientů se schizofrenií je práce Giles et al. (2022). Jedná se o retrospektivní studii případů a kontrol zahrnující 554 pacientů s OSA, z toho 165 pacientů s psychotickým onemocněním, 82 psychiatrických pacientů užívajících antipsychotika z nepsychotické indikace a 307 nepsychiatrických pacientů s OSA. Studie se zabývala hypotézou, zda existuje rozdíl v užívání CPAP a adherenci k léčbě u pacientů se schizofrenií. Dále hodnotila efektivitu terapie a celkovou spolupráci jednotlivých skupin. Autoři považovali za podstatné zařadit do studie také skupinu psychiatrických pacientů s jinou než psychotickou chorobou, avšak užívající antipsychotika. Tento krok zdůvodnili především tím, že antipsychotická léčba a její účinky na pacienta jsou důležitým confounding faktorem. Výsledky prokázali, že pacienti se schizofrenií vykazovali nejtěžší závažnost OSA na počátku léčby a v průměru absolvovali menší počet kontrol oproti zbylým dvěma skupinám. Podstatný je však fakt, že v žádném jiném parametru se pacienti se schizofrenií oproti kontrolním skupinám nelišili a vykazovali velmi dobrou adherenci a odpověď na léčbu na úrovni nepsychiatrických kontrol. Zajímavým zjištěním je informace, že pacienti se schizofrenií a pacienti medikující antipsychotika užívali v průměru CPAP déle než pacienti z nepsychiatrické skupiny. Toto autoři přisuzují sedativnímu vlivu antipsychotické medikace a dá se konstatovat, že tento nezamýšlený nežádoucí účinek paradoxně může přispívat k vyšší adherenci k léčbě CPAP (Giles et al. 2022).

5.2 Obstrukční spánková apnoe a ostatní psychotické poruchy

Metaanalýza z roku 2015 identifikovala jen jedinou studii zabývající se prevalencí OSA u pacientů se schizoafektivní poruchou, která udala u neselektovaných pacientů poměrně nízkou prevalenci 3,2 % na vzorku 93 pacientů. Ve skupině psychotických onemocnění obecně pak jedna klinická studie, pravděpodobně zatížená selekčním bias udávala 48 % výskyt OSA a populační studie 4,52 % výskyt OSA u všech pacientů s psychotickými poruchami (Sharafkhaneh et al. 2005, Gupta & Simpson 2015). Aktuálně neexistuje studie, zabývající se

OSA u poruchou s bludy či akutní psychotickou poruchou. Neexistují také dostupná dat stran intervence u OSA u těchto pacientů.

5.3 Shrnutí

Z dostupných dat a literatury vyplývá, že OSA u schizofrenie je z různých příčin poddiagnostikovaná, opomíjená, a přitom velmi častá komorbidita. I přes velice limitované důkazy lze však usuzovat, že OSA je i u pacientů se závažným psychotickým onemocněním léčitelná a přetlakové dýchání CPAP je u pacientů použitelné a účinné.

6 Obstrukční spánková apnoe a neurotické poruchy

6.1 Obstrukční spánková apnoe a panická porucha

Panická porucha (PD) je definována opakujícími se epizodami těžké úzkosti a strachu z umírání, ztráty duševního zdraví nebo ztráty kontroly s typickým vegetativním doprovodem. Somatické symptomy PD se manifestují především symptomy z aktivace sympatického systému, jako jsou palpitace, pocení, tlak na hrudi a vertigo (APA 2013). Záchvat paniky vzniká náhle bez asociace s nějakou konkrétní situací. Vnímaná náhodnost epizod vede k anticipační úzkosti. Panická porucha je u některých pacientů spojena s agorafobií (Kamarádová et al. 2016). Celoživotní prevalence izolovaných záchvatů paniky je 23 až 33,7 %, zatímco prevalence PD se v běžné populaci pohybuje mezi 1,5 a 5,1 % (Bandelow & Micheaelis 2015, Auerbach et al. 2018). Lze ovšem vysledovat vyšší prevalenci PD 16% u pacientů s morbidní obezitou (BMI – nad 40) (Barbuti et al. 2022). Již starší práce poukazovaly na fakt, že respirační události během spánku při OSA mohou vyvolat noční záchvaty paniky (Stein et al. 1995).

6.1.1 Prevalence panické poruchy u pacientů s OSA

Velká kohortová studie Sharafkhaneh et al. (2005) prokázala, že prevalence úzkosti u pacientů s OSA byla přibližně dvakrát vyšší než v běžné populaci. Úroveň symptomů úzkosti u pacientů s OSA koreluje především s nedostatkem spánku a následnou denní únavou a méně s noční hypoxií nebo AHI (Yue et al. 2003). Jiná studie z roku 2005 udala komorbidní duševní poruchu u 22 % pacientů s OSA z toho 3 % pacientů měla panickou poruchu a 12 % trpělo nediferencovanou úzkostí (DeZee et al. 2005). Lucchini et al. (2012) zjistili komorbidní panickou poruchu a OSA u specifické populace v pomáhajících profesích, zasahující po teroristickém útoku z 11. září. Podíváme-li se na věc z druhé strany, musíme konstatovat, že dosud neexistují studie o prevalenci OSA u pacientů s panickou poruchou.

6.1.2 Mechanismy spojené s komorbiditou

Recentní studie se na komorbiditu OSA a panické poruchy či úzkostných poruch dívají prizmatem příčiny a následku. Předpokládá, že chronický stres organismu při poruchách dýchání ve spánku (SDB) resultuje v nespavost a následnou úzkostnou poruchu (Gold et al. 2016). Tuto teorii podkládají výzkumem, ve kterém byli pacienti hodnoceni z hlediska

hyperarousalu organismu, fyzických příznaků aktivace sympatického nervového systému a stresové reakce, pomocí validovaného dotazníku. Pacienti také absolvovali pravidelné sebehodnocení ospalosti a únavy. U pacientů s OSA byla prokázána významně zvýšená úroveň sebehodnocení tělesného hyperarousalu (zvýšená úroveň stresu). V intervenční části studie byla léčba CPAP spojena se snížením hyperarousalu. Autoři dospěli k závěru, že OSA sdílí patofyziologickou dráhu chronické stresové aktivace s patologickou úzkostí a tato aktivace je následně důvodem ospalosti a únavy u pacientů s OSA i panickou poruchou (Gold et al. 2016). Na tuto práci navázal Amdo et al. (2016) s hypotézou, že prevalence a tíže somatických příznaků úzkosti a nespavosti u pacientů s poruchou dýchání ve spánku koreluje s hyperarousalem a příznaky zvýšeného tonu sympatického nervového systému. Do studie bylo zařazeno 150 pacientů s OSA. Autoři prokázali, že dotazníkem zjištěná hodnota hyperarousalu byla podstatně vyšší u žen než u mužů. Skóre významně pozitivně korelovalo s mírou prevalence somatických syndromů, úzkosti a nespavosti. Ženy měly vyšší prevalenci somatických projevů a úzkosti než muži, zatímco jejich úroveň nespavosti byly srovnatelné. (Amdo et al. 2016).

Hlubší zkoumání potenciální souvislosti mezi behaviorální hyperventilací při panické poruše a spánkovou apnoe (zvažována je ovšem většinou centrální etiologie) by mohlo být zajímavé, ale chybí systematické studie. Několik autorů popsalo kazuistiky s centrální spánkovou apnoe, spojenou s epizodami behaviorální volní hyperventilace v rámci diagnózy PD (Pevernagie et al. 2012, Johnston et al. 2015). Tato zjištění korespondují s metaanalýzou, která potvrzuje, že subjekty s panickou poruchou mají zvýšenou minutovou ventilaci a sníženou koncentraci HCO_3^- . To může vést k nestabilitě ventilačního centra a zvýšenému riziku vzniku centrální apnoe. (Grassi et al. 2013).

Podobně jako u afektivních poruch i v neurotickém spektru je jeden ze zvažovaných mechanismů propojení obezita. (Ahlberg et al. 2002). Obezita může vytvořit základ pro začarovaný kruh, kdy neurotické onemocnění a jeho léčba resultuje v přírůstek hmotnosti, tím zvyšuje riziko OSA, která následně zhoršuje duševní obtíže pacienta (Schwartz et al. 2008).

6.1.3 CPAP léčba OSA a panická porucha

V literatuře existuje poměrně limitované množství důkazů o vlivu terapie CPAP na komorbidní panickou poruchu. Lze nalézt několik kazuistik, které popisují velmi výrazný efekt CPAP, který

u pacientů vedl k úplnému vymizení jak OSA, tak panických atak bez nutnosti farmakologické intervence (Enns et al. 1995, Trajanovic et al. 2005).

Systematické důkazy o účinnosti intervence CPAP na symptomy panické poruchy byly hodnoceny pouze v jedné otevřené studii a jedné randomizované kontrolované studii (Edlund et al. 1991, Takaesu et al. 2012). Edlund et al. (1991) popsali výsledky CPAP terapie u 16 subjektů s PD a OSA v otevřené studii. Uvedli, že CPAP vedl u většiny těchto subjektů k úplné remisi panických záchvatů. V diskusi autoři předkládají úvahu, že obstrukční spánková apnoe je u některých pacientů přímou příčinou panické poruchy. Takaesu et al. (2012) zkoumali účinnost CPAP u subjektů s PD a OSA v randomizované průřezové studii využívající shamový CPAP pro kontrolní skupinu. Studii prezentuje poměrně robustní metodiku, kdy pacienti skórovali frekvenci záchvatů a míru úzkosti před zahájením léčby. Poté byli randomizováni do skupiny léčené CPAPem a skupiny kontrolní, která spala s falešným CPAPem bez přítomnosti účinného tlaku v dýchacích cestách po dobu 1 měsíce. Výsledkem bylo u léčené skupiny výrazné snížení frekvence panických atak a celkové skóre úzkosti a spotřeby alprazolamu ve srovnání s výchozími hodnotami a kontrolní skupinou. Úplná remise záchvatů však pozorována nebyla (Takaesu et al. 2012). Recentní práce Hyun et al. (2019) zjistila zvýšenou míru non-adherence k CPAP u pacientů s OSA a komorbidní panickou poruchou. Non-adherentní pacienti pak vykazovali setrvalou míru úzkosti bez tendence ke zlepšení.

6.2 Obstrukční spánková apnoe a ostatní poruchy neurotického spektra

O vztahu OSA k ostatní úzkostným a stresovým poruchám neexistují systematické důkazy. Studie věnující se míře úzkosti u pacientů s OSA velmi často nezohledňují charakter úzkostné poruchy a používají pouze subjektivní formuláře k hodnocení závažnosti úzkostných projevů (Garbarino et al. 2020).

Jedinou výjimku v tomto spektru tvoří posttraumatická stresová porucha (PTSD), u které lze nalézt několik studií, které zkoumají propojení PTSD s OSA. Většina těchto prací pochází ze Spojených států amerických a velmi častým vzorkem jsou soubory válečných veteránů. I zde proto studie zahrnuté v metaanalýze z roku 2015 prezentují široké rozpětí prevalence. Z populačních studií válečných veteránů byla komorbidní OSA přítomna u 42,7 až 50 % pacientů s PTSD. Ve studiích ve všeobecné populaci byla prevalence s mnohem širším rozptylem a OSA se vyskytovala u 0,7 až 50 % pacientů s OSA (Gupta & Simpson 2015).

Z hlediska terapeutické intervence lze nalézt 4 studie zabývající se vlivem CPAP terapie na OSA a PTSD. Tyto studie se však ve většině případů zabývají především adharencí k terapii. Výsledky prokazují, že pacienti s větším množstvím nočních můr a nižší denní spavostí mají celkově nižší adharenci ve srovnání se souborem bez PTSD (Krakow et al. 2000, El-Solh et al. 2010, Collen et al. 2012, Gharaibeh et al. 2013). Polovina tohoto zjištění je v souladu s pracemi zabývajícími se všeobecně adharencí k CPAP, neboť non-adherence je ve velkém procentu případů dána právě nižší závažností denních příznaků (Genzor et al. 2022).

Zajímavější je však zjištění stran nočních můr. Několik linií důkazů naznačuje, že OSA může být potenciálně spojena s vyšší frekvencí nočních můr (Collen et al. 2012, BaHammam & Almeneessier 2019). Zahrnutí somatosenzorických podnětů do snů bylo replikováno v několika klasických studiích (Berger 1963, Rechtschaffen & Foulkes 1964, Koulack 1969). Pacienti, trpící spánkovou paralýzou, a nočním pocením, pociťují tyto příznaky častěji ve svých snech (MacFarlane & Wilson 2006). Ve starších studiích pacienti s OSA hlásili snové události, kdy byli pohřbeni pod pískem, byli pod vodou a nemohli se vynořit, nebo se pokusili křičet a nevyšel žádný zvuk (Van der Kolk et al. 1984). Šance na zachování vzpomínky na sen se zvyšuje s jeho nápadností – čím je sen novější, bizarnější, intenzivnější na emoce nebo zážitky (Kuiken & Sikora 1993, Zadra & Donderi 2000). Z novějších prací Carrasco et al. (2006) v malé studii, 20 pacientů oproti 17 zdravým kontrolám, ukázali, že vybavování si snů u pacientů s těžkým OSAS v REM spánku bylo stejně časté jako u zdravých kontrol, ale sny pacientů měly výraznější emocionální náboj a byly subjektivně delší.

Na druhou stranu při kvantitativních analýzách Hicks et al. (2002) nenašli žádnou korelaci mezi ronchopatií a četností nočních můr. MacFarlane & Wilson (2006) nezjistili zvýšený výskyt snů o dušení a uškrcení u pacientů se spánkovou apnoe. Schredl et al. (2009) ve studii pacientů s těžkou OSA zjistili, že hodnota respiračního indexu (RDI) negativně koreluje s uváděnou frekvencí snů a vzpomínáním na noční můry. Pagel & Vann (1995) zaznamenali snížení frekvence vybavování snů u pacientů s OSA a v pozdější práci ze stejné spánkové laboratoře autoři uvedli, že jedinci, kteří si absolutně nedokáží vybavovat sny, mají větší pravděpodobnost OSA (Pagel 2003). Ve studii Pagel & Kwiatkowski (2010), se vzorkem 400 pacientů, jedinci s vyšším AHI hlásili noční můry méně často, což poukazuje na možnost, že těžká OSA může potlačit vybavování si nočních můr. Se zvyšováním AHI procento účastníků s častými opakujícími se nočními můrami lineárně klesalo. V další práci využívající noční polysomnografii ve spánkové laboratoři, byly sny a noční můry významně nižší u subjektů s

AHI > 15 (Pagel & Shocknasse 2007). Lze však nalézt i studie poukazující na opačný trend, v práci Fishera et al. (2011), pacienti s AHI > 15 hlásili více nočních můr než zdravé kontroly.

Snížení frekvence nočních můr může nastat mimo jiné vlivem suprese REM spánku, která je přítomna u těžké OSA. Fragmentace spánku dále může vést k snížení kognitivní retence nočních můr. K tomuto dochází nezávisle na frekvenci nočních můr. Výše uvedená studie Pagel & Kwiatkowski (2010) ukazuje, že těžší forma OSA má výraznější negativní dopad na vzpomínání na noční můry a na vybavování snů obecně. Autoři nabízejí vysvětlení, že snížení frekvence vybavování si nočních můr by mohlo být potenciálně sekundárním účinkem nadměrné denní spavosti. Tuto tezi podporuje studie, která prokázala, že pacienti, kteří více trpí nadměrnou denní spavostí, uvádějí nižší frekvenci nočních můr (Hicks et al. 2002). Kromě toho jedinci s kratší latencí spánku vykazují nižší frekvenci vybavování si snů v testu mnohočetné latence spánku, což podporuje hypotézu, že EDS spojená s OSA přispívá k nižší frekvenci nočních můr (Myers & Pagel 2001). Denní ospalost však není konstantně přítomna u všech pacientů s OSA, viz. Kapitola 2 (Young et al. 1993).

6.2.1 Léčba nočních můr u OSA

Studie z posledních dvaceti let ukázaly, že noční můry obecně lze léčit několika kognitivně-behaviorálními způsoby (Spoormaker et al. 2006). V případě nočních můr u OSA, bylo prokázáno snížení frekvence nočních můr během léčby CPAP (Holley et al. 2020). Starší studie prezentovala na menším vzorku pacientů (n=14), že jedinci s opakující se noční můrou, u kterých byla diagnostikována OSA na základě screeningu apnoe, zaznamenali při léčbě CPAP významné zlepšení kvality spánku, snížení počtu nočních můr a zlepšení denního fungování. (Krakow et al. 2000). Carrasco et al. (2006) v intervenční části prokázali, že vysoká frekvence nočních můr se po léčbě CPAP snížila. Intervenční studie u pacientů s PTSD a OSA jako vedlejší nálezní také reportují snížení frekvence nočních můr při léčbě CPAP (Orr et al. 2017, El Solh et al. 2017, Ullah et al. 2017). Terapie CPAP v uvedených studiích významně snížila jak EDS, tak průměrný počet nočních můr za týden. El-Solh et al. (2017) studovali 47 veteránů s PTSD a OSA. Doba užití CPAP byla vyhodnocena jako jediný významný prediktor subjektivního zmírnění symptomů PTSD a snížení skóre v dotazníku o frekvenci a stresu z nočních můr. Podobně ve studii Ullah et al. (2017) byly pacienti sledováni po dobu šesti měsíců užívání CPAP. Léčba vedla ke snížení četnosti nočních můr. Ojedinelá studie z roku 2017 pak ukázala, že veteráni s PTSD a OSA s léčbou CPAP profitovali z psychoterapie cílené na PTSD

příznaky více, než veteráni s PTSD a OSA bez léčby CPAP. Autoři diskutují, že přítomnost neléčené komorbidní OSA by mohla být jedním z hlavních faktorů selhání psychoterapeutické léčby u PTSD (Mesa et al. 2017).

6.3 Shrnutí

Existuje poměrně málo výzkumem jasně podložených informací o propojení úzkostných a stresových poruch s OSA. Nejvíce informací máme o propojení panické poruchy s OSA. Ukazuje se, že OSA může být spouštěčem i komorbiditou u panické poruchy a noční příznaky mohou exacerbovat panickou poruchu. Z několika málo kazuistik a dvou studií lze také usuzovat, že pacienti s komorbiditou PD a OSA profitují výrazně z léčby metodou CPAP, která příznivě ovlivňuje i úzkostnou symptomatologii. Problematickým zůstává propojení OSA a úzkostných poruch mimo PD a úzkosti jako příznaku obecně. Řada studií sledujících prevalenci pracovala pouze se subjektivními dotazníky a nebyla vedena psychiatrem. Proto jsou výsledky výrazně heterogenní a obtížně generalizovatelné. I zde lze však vysledovat příznivý efekt CPAP léčby na úzkostné příznaky a pravděpodobně vyšší prevalenci OSA u pacientů s úzkostnými poruchami a vice versa.

Ve skupině poruch indukovaných stresem máme k dispozici pouze data o propojení OSA a PTSD, především díky řadě studií na veteránech americké armády. I zde výsledky naznačují nutnost komplexního přístupu k léčbě obou nemocí. Denní i noční příznaky OSA totiž mohou mít negativní vliv na efektivitu psychoterapie u PTSD. A na druhou stranu příznaky PTSD mohou výrazným způsobem zasahovat do léčby OSA a resultovat v non-adherenci se všemi důsledky. Jako komplexní se jeví propojení nočních můr a OSA. Zde souhrn literatury naznačuje, že lehčí formy OSA jsou zatíženy vyšší frekvencí nočních můr s pravděpodobně specificky podloženým obsahem (především téma dušení). U těžké OSA pak studie paradoxně prokazují nižší výskyt nočních můr ve srovnání s zdravými kontrolami. Tento fenomén je pravděpodobně dán částečně supresí REM fáze a částečně kognitivní dysfunkcí se zhoršením funkcí paměti a pozornosti.

Do budoucna je potřeba dalšího a extenzivnější výzkumu v oblasti komorbidit úzkostných a stresových poruch a OSA. Další vhodnou oblastí pro výzkum je pak vzájemné ovlivnění obou entit léčbou.

7 Cíle experimentální části práce a hypotézy

7.1 Cíle práce

Hlavním cílem výzkumné části práce bylo zjistit, zda má terapie přetlakovým dýcháním CPAP pozitivní dlouhodobý vliv na kognitivní funkce u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe. Dalším cílem práce bylo zjištění vlivu terapie CPAP na depresivní a úzkostné příznaky doprovázející obstrukční spánkovou apnoe. Vedlejším cílem bylo zjištění faktorů, které hrají roli v závažnosti kognitivní dysfunkce, depresivních a úzkostných příznaků a faktorů, které ovlivňují jejich zlepšení po léčbě CPAP.

7.2 Hypotézy

V souladu s cíli výzkumu byly formulovány základní hypotézy k ověření pomocí výzkumu. V poznámce pod čarou jsou uvedeny studie na základě, kterých byly hypotézy formulovány. Hypotéza I je testována v průřezové části studie. Hypotézy II a III jsou testovány v prospektivní longitudinální části studie.

Hypotéza I: Komorbidita a parametry OSA a jejich vliv na psychopatologii

- Nulová hypotéza: Závažnost psychopatologie a kognitivní dysfunkce není ovlivněna parametry OSA a komorbiditami.¹
- Alternativní hypotéza: Závažnost psychopatologie a kognitivní dysfunkce koreluje se závažností OSA a přítomností komorbidit.²

Hypotéza II: Vliv terapie CPAP na kognitivní funkce

- Nulová hypotéza: Kognitivní výkon pacientů s OSA po 1 roce léčby CPAP měřený pomocí kognitivních testů bude stejný.³
- Alternativní hypotéza: Kognitivní výkon pacientů s OSA po 1 roce léčby CPAP měřený pomocí kognitivních testů bude u pacientů adherentních k léčbě zlepšen. U non-adherentních pacientů zůstane stejný nebo se zhorší.⁴

¹ Hypotéza má oporu ve studiích Lee 1990, Flemons & Tsai (1997), Harris et al. (2009).

² Hypotéza má oporu ve studiích Aloia et al. (2005), Wang et al. (2015) a Jehan et al. (2016).

³ Hypotéza má oporu ve studiích Montplaisir et al. (1992), Salorio et al. (2002) a metaanalýze Kylstra et al. (2013).

⁴ Hypotéza má oporu ve studiích Meurice et al. (1996), Ferini-Strambi et al. (2003), metaanalýze Lau et al. (2010) a naší předchozí práci Hobzová et al. (2017).

Hypotéza III: Vliv terapie CPAP na depresivní a úzkostné příznaky

- Nulová hypotéza: Depresivní a úzkostné příznaky u pacientů s OSA po 1 roce léčby CPAP budou na stejné úrovni.⁵
- Alternativní hypotéza: Depresivní a úzkostné příznaky u pacientů s OSA po 1 roce budou u adherentních pacientů nižší oproti vstupním hodnotám. U non-adherentních pacientů budou na srovnatelné nebo vyšší hladině.⁶

⁵ Hypotéza má oporu ve studiích Barnes et al. (2004), Giles et al. (2006) a Calik (2016).

⁶ Hypotéza má oporu ve studii Iacono Isidoro et al. (2016), v metaanalýze Povitz et al. (2014) a v naší předchozí práci Hobzová et al. (2017).

8 Metodika

8.1 Uspořádání studie

Studie se skládá z části průřezové a prospektivní. V průřezové části byli všichni pacienti zařazení do studie podrobeni psychometrickému vyšetření, MINI interview, byla získána data o tíži OSA a demografická data včetně komorbidit. Tato data byla využita ke korelační průřezové analýze. Průřezová analýza je provedena v bodě nastavování pacientů na léčbu CPAP při hospitalizaci před započítáním samotné léčby.

Prospektivní část studie pak zahrnuje pacienty, kteří docházeli v průběhu sledování po dobu 1 roku na ambulantní kontroly a buď užívali CPAP přístroj a byly tedy řádně léčeni anebo se pouze účastnili kontrol a léčbu CPAP netolerovali nebo odmítli. Adherentní pacienti tedy tvoří prospektivní intervenční část a non-adherentní pacienti prospektivní kontrolní soubor limitované velikosti.

8.2 Soubor

Soubor tvořilo 81 pacientů léčených pro OSA ve Spánkové laboratoři Kliniky plicních chorob a tuberkulózy ve Fakultní nemocnici Olomouc. V době zařazení do studie měli pacienti již OSA diagnostikovánu v rámci předchozí hospitalizace a byli přijati do Spánkové laboratoře k titraci tlaku při terapii CPAP. Pacienti byli osloveni při přijetí k hospitalizaci na základě zařazovacích a vylučovacích kritérií (viz. Tabulka 1: Zařazovací a vylučovací kritéria v souboru pacientů). Konsekutivní pacienti Spánkové laboratoře byli do studie nabíráni v letech 2019-2022. Nabírání pacientů do studie zpomalila epidemiologická opatření v rámci pandemie COVID-19, kdy během dvou vln byla Spánková laboratoř jako neakutní péče uzavřena.

Zařazovacími kritérii byla přítomnost OSA indikované k léčbě CPAP dle českých doporučených postupů, tj. středně těžká až těžká OSA ($AHI > 15$), věk 18-70 let a písemný souhlas s účastí (Pretl et al. 2013). Diagnóza OSA byla stanovena somnologem na základě limitované polygrafie a péče o pacienty se v ničem nelišila od běžné praxe. Vylučovacími kritérii byla přítomnost závažné duševní poruchy (psychotické a afektivní poruchy sensu lato, organické psychické poruchy včetně mentální retardace, akutní suicidální syndrom). Přítomnost těchto poruch byla zkoumána jednak z anamnestických dat pacienta a dále byla přítomnost poruchy vyloučena pomocí psychiatrického vyšetření lékařem se specializovanou působností v

oboru psychiatrie a pomocí dotazníku M.I.N.I (The Mini-International Neuropsychiatric Interview) verze 5.0.0. Dalšími vylučovacími kritérii byla přítomnost OSA léčitelné chirurgickou intervencí, odmítnutí CPAP léčby pacientem na začátku terapie a indikace k jiným režimům přetlakové ventilace (BiPAP, ASV) a užívání veškerých psychofarmak.

Při zařazování do studie nehrála roli somatická komorbidita pacientů a užívání jiných léků než psychofarmak. Přehled kritérii je shrnut v následující tabulce:

Tabulka 1: Zařazovací a vylučovací kritéria v souboru pacientů

Zařazovací kritéria:
Středně těžká až těžká obstrukční spánková apnoe (definovaná jako index apnoe-hypopnoe >15)
Obě pohlaví
Věk od 18 do 70 let
Písemný souhlas se studií
Vylučovací kritéria:
Těžká celoživotní psychiatrická porucha
Organické poruchy mozku
Mentální retardace
Akutní sebevražedný syndrom
Chirurgicky léčitelná příčina OSA
Počáteční odmítnutí terapie CPAP
Indikace k dalším režimům přetlakové terapie

8.3 Vyšetření pacientů

Pacienti, kteří po informování o charakteru studie souhlasili s účastí, podepsali informovaný souhlas. Vyšetření spánku byla provedena pomocí respirační spánkové polygrafie (Easyscreen/Alice 6LDe). Do studie jsme z vyšetření zařadili následující parametry: index apnoe/hypopnoe (AHI), počet desaturací za hodinu (ODI), průměrná saturace a doba strávená pod 90% saturací. Denní spavost byla hodnocena pomocí Epworthovy škály spavosti. U všech pacientů bylo provedeno antropometrické vyšetření včetně měření obvodu krku, hrudníku a pasu, byla změřena hmotnost a výška; vypočítal se index tělesné hmotnosti a odebrala se anamnéza komorbidních poruch a byl proveden základní laboratorní screening s odběrem krevního obrazu, mineralogramu, ledvinných a jaterních funkcí, glykémie na lačno a CRP.

8.4 Psychometrické metody a dotazníky

- **BDI-II** (Beck Depression Inventory, Beckova škála deprese, druhé vydání; Storch et al., 2004) – Škála zahrnuje 21 položek popisujících symptomy deprese – pacienti vybírají vnímané symptomy a jejich závažnost během posledního týdne. Vnitřní konzistence dotazníku je vyšší u psychiatrické populace ($\alpha = 0,86$) než u běžné populace ($\alpha = 0,81$) (Storch et al. 2004). Českou verzi přeložili Preiss a Vacíř (1999). V české verzi jsou hodnoty výsledného skóre deprese následující: 0–13 minimální nebo žádná deprese, 14–19 mírná deprese, 20–28 střední deprese a 29–63 těžká deprese. Ptáček et al. (2016) provedli psychometrickou standardizaci pro českou populaci (Cronbachova alfa=0,92).
- **BAI** (Beck Anxiety Inventory, Beckova stupnice úzkosti) zahrnuje 21 položek se čtyřbodovou Likertovou škálou, kterou pacient používá k hodnocení závažnosti symptomů úzkosti za poslední týden. Celkové skóre tvoří součet 21 položek. Nejnižší skóre je 0 bodů a nejvyšší 63 bodů. Standardizované mezní hodnoty jsou 0-9 normální až minimální úzkost; 10-18 mírná až středně závažná úzkost; 19-29 střední až těžká úzkost; 30-63 závažná úzkost. Kamarádová et al. (2015) provedli validaci BAI pro českou populaci. Dotazník vykazuje vynikající vnitřní konzistenci (Cronbachova alfa = 0,92).
- **d2-Test** je vnitřně konzistentní a přesný neuropsychologický kognitivní test pro měření pozornosti, přesnosti, rychlosti a kvality vizuálního skenování při rozlišování podobných vizuálních podnětů. (Bates a Lemay 2004). Test vyžaduje, aby účastníci

přeškrtnli jakékoli písmeno „d“ se dvěma značkami nad nebo pod ním v libovolném pořadí při dodržení časového limitu 20 sekund na jeden řádek znaků. Celkově pacient prochází 14 řádků obsahující písmena d a p s různým počtem značek. Test měří selektivní pozornost a celkovou schopnost koncentrace (Brickenkamp et al. 2000). Na základě recentní studie zabývající se výběrem výsledných hodnot d2 testu, které vykazují nejvyšší reliabilitu jsme vybrali dvě hodnoty jako primární k porovnání změny ve výkonu. První hodnotou je čisté skóre (celkový počet písmen, které pacient prošel, mínus počet chyb) a procento chyb (celkový počet chyb vynásoben 100 a děleno celkovým počtem písmen, které pacient prošel). Tyto dvě hodnoty vykazují nejvyšší reliabilitu a homogenitu (Steinborn et al. 2018).

- **TMT** (Trial-making test, Test Cesty) je neuropsychologická metoda testující vizuální skenování a pracovní paměť. TMT má část A a B. Pacient musí nakreslit čáru spojující 24 po sobě jdoucích čísel (část A), v druhém případě čáru spojující čísla a písmena vzestupně podle hodnoty a abecedy (část B). Obě části testují pozornost, pracovní paměť a vizuoprostorovou koordinaci. Část A dále informuje o úrovni psychomotorického tempa, část B dále testuje vyšší exekutivní funkce, flexibilitu a schopnost přepínat mezi úkoly. Test je standardizován mezinárodními normami. Primárním zkoumanou veličinou v naší studii je výkon měřený v sekundách dle mezinárodního standardu (Bowie a Harvey 2006). České normy provedli a standardizovali Bezdíček et al. (2012).
- **VFT** (Verbal fluency test, test verbální fluence) je neuropsychologický test měřící verbální kognitivní funkce (Lezak et al. 2012). Pacient má jednu minutu na to, aby vyjmenoval co nejvíce slov v dané sémantické kategorii nebo slov začínajících daným písmenem. Test se používá k hodnocení kognitivních poruch u neurodegenerativních nemocí v klinických podmínkách a verbálních dovedností a lexikálního vyhledávání v neklinických podmínkách. (Federmeier et al. 2010, Zhao et al. 2014). Ve standardizované české verzi testu byla pacientům dáována písmena N, K a P po jedné minutě. Primární měřenou veličinou ve studii byl celkový počet unikátních slov (Nikolai et al. 2018).
- **EES** – (Epworthská škála spavosti) – Standardizovaná škála zachycující pravděpodobnost usnutí v osmi každodenních situacích za poslední týden. Nadměrná denní ospalost je přítomna při skóre 10 a více (Johns 1991). Vnitřní konzistence dotazníku je adekvátní v populaci pacientů (Cronbach alfa= 0,86) (Kendzierska et al. 2014).

- **MINI** (Mini International Neuropsychiatric Interview) je standardizovaný diagnostický rozhovor zahrnující diagnostická kritéria pro psychiatrické poruchy podle DSM-IV a MKN-10 (Sheehan et al. 1998). Psychometrické vlastnosti rozhovoru jsou akceptovatelné k vyloučení přítomnosti psychotické, afektivní a neurotické poruchy (Amorim 2000).

8.5 Statistická analýza

Pro zpracování dat byl použit software SPSS 24.0 a Prism (GraphPad PRISM verze 5.0; <http://www.graphpad.com/prism/prism.htm>) a G*Power (Faul et al. 2007). Použité statistické postupy zahrnují deskriptivní statistiku pro průměr, směrodatné odchylky a charakter distribuce dat. Normální distribuce kvantitativních parametrů byla testována pomocí Shapiro-Wilkova testu. Rozdíly mezi výsledky vypočtenými na začátku a na konci léčby byly stanoveny parametrickými nebo neparametrickými párovými t-testy, případně více než dvou měření byly použita repeated measures ANOVA pro parametrická data a Friedmanův test pro neparametrická data. Vztahy mezi proměnnými byly porovnány pomocí korelačních koeficientů (Pearsonovým koeficientem pro parametrická data a Spearmanovým neparametrickým korelačním koeficientem, případně pomocí Mann-Whitney U testu, v případě binárních proměnných pomocí nepárového t-testu). Mnohočetná lineární regrese metodou stepwise forward selection byla použita pro vyhledání významných prediktorů dosažených hodnot psychometrických testů a jejich změny po léčbě. Výsledky byly považovány za významné, když byly p-hodnoty menší než 0,05. Pro získané výsledky byla vypočtena standardizovaná velikost efektu (Cohenovo d) s rozdělením (0,2-0,5): malá velikost efektu; (0,5-0,8) střední velikost efektu; (0,8<) velká velikost efektu (Fritz et al. 2012). Pro určení síly vztahu mezi proměnnými v rámci korelačních koeficientů jsme použili Cohenův model síly korelace (1988): velmi slabý vztah (0,00-0,09); slabý vztah (0,09-0,29), středně silný vztah (0,30-0,49) a silný vztah (0,50-1,00).

8.6 Etické aspekty

Studie se řídila nejnovější Helsinskou deklarácí a Guidelines pro správnou klinickou praxi (GAWMA 2014). Návrh studie a písemný souhlas schválila etická komise Lékařské fakulty Univerzity Olomouc a Fakultní nemocnice Olomouc (č. schválení 12/19). Po úplném vysvětlení

účelu a průběhu studie byl od všech subjektů získán písemný informovaný souhlas a účastníci nebyli za svou účast finančně odměněni.

8.7 Průběh studie

Konsekutivní pacienti s podezřením na OSA byli na doporučení praktických lékařů a specialistů standardně vyšetřeni ve Spánkové laboratoři Fakultní nemocnice Olomouc. Při diagnostickém pobytu byla somnologem stanovena diagnóza OSA, její tíže a byly změřeny a odebrány parametry popsané v kapitolách 8.3 a 8.4. Následně byli pacienti pozváni k hospitalizaci k titraci tlaků přístroje CPAP a k nastavení terapie v domácím prostředí. Titrace CPAP byla prováděna na přístroji auto CPAP (Dreamstation Auto CPAP, Phillips Respironics, USA) po dobu tří nocí podle českých doporučených postupů (Pretl et al. 2013). Na začátku této hospitalizace byli pacienti osloveni výzkumníkem a byli rámcově seznámeni s charakterem studie. Pokud dal pacient verbální souhlas, byl proveden základní anamnestický pohovor zaměřený na zařazovací a vylučovací kritéria (viz. Tabulka 1: Zařazovací a vylučovací kritéria v souboru pacientů). V případě, že pacient naplnil kritéria pro zařazení, byl seznámen s protokolem studie podrobně a podepsal informovaný souhlas.

Po zařazení každý pacient vyplnil dotazníky BAI a BDI a pomocí strukturovaného interview MINI byla vyloučena aktuální přítomnost afektivní, psychotické či neurotické poruchy. Následně každý z pacientů podstoupil d2 test, Test cesty A a B a Test verbální fluence. Následující vyšetření byla koordinována s běžnou ambulantní péčí o pacienty OSA s CPAP v ČR. Pacienti při kontrole po dvou měsících užívání CPAP vyplnili dotazníky BAI a BDI stran aktuální přítomnosti depresivních a úzkostných příznaků a dále dotazník ESS pro zjištění EDS. Z přístroje CPAP byla získána data o průměrné době užití za noc a reziduální AHI.

Při ambulantní kontrole po roce léčby CPAP byla znovu provedena baterie testů (d2 test, Test cesty A a B a Test verbální fluence) a dotazníky (BAI, BDI, MINI a ESS). Dále byly zjištěny údaje o průměrném užití CPAP za noc a reziduální AHI. Obě provedení kognitivních testů probíhaly v klidném prostředí v zvlášť určené místnosti s každým pacientem zvlášť, s maximálním vyloučením rušivých vlivů. U každého pacienta byl proveden shodný postup, aby byly zajištěny stejné podmínky pro obě provedení. Adherence v rámci doby užití CPAP byla stanovena v souladu s Americkou akademií spánkové medicíny (AASM) jako více než čtyři hodiny léčby CPAP za noc (Sawyer et al. 2011).

9 Výsledky

9.1 Průřezová část studie

9.1.1 Popis souboru

Do studie bylo zařazeno 81 pacientů s OSA (56 mužů, 25 žen). Studii dokončilo 67 pacientů, z toho 59 pacientů bylo adherentních v terapii CPAP. Osm pacientů dokončilo design studie a absolvovali plánované kontroly, ale neužívali CPAP přístroj v domácím prostředí. Data non-adherentních pacientů, i když omezená malým vzorkem k zobecnění, byla použita jako kvazi kontrolní skupina. Non-adherentní pacienti nedostávali žádnou další terapii. Čtrnáct pacientů tvoří dropout, nejčastější důvod byly omezení způsobené pandemií COVID-19 a uzavření Spánkové laboratoře FNOL jako neakutní péče.

Deskriptivní data celého souboru pacientů popisuje

Tabulka 2: Vstupní deskriptivní data souboru. Průměrný věk pacientů byl $54,9 \pm 9,9$ let. Průměrné BMI se pohybovalo v pásmu těžké obezity ($BMI > 30$). Z biochemických dat se pacienti jako celý soubor pohybovalo v pásmu zvýšené glykémie nalačno a byl u nich přítomen subklinický zánět měřený pomocí CRP. Subjektivní denní spavost měřená ESS byla mírná, za patologii je považována hodnota nad 10. Naproti tomu průměrná hodnota AHI odpovídá stádiu těžké spánkové apnoe. S tím souvisí i průměrný počet desaturací (ODI). Pacienti v průměru trávili více než čtvrtinu spánku v saturaci pod 90 % a taktéž celonoční průměrná saturace byla v celém souboru jen těsně nad 90 %.

Z psychometrických dat byl výkon pacientů v Testu cesty v části A dle původních používaných Reitanových norem v pásmu normálu (Reitan 19921). Z dostupných normativních dat stratifikovaných dle věku v největším souboru v literatuře z roku 2004 je výkon pacientů horší oproti populační normě, která pro věkovou skupinu 45-54 let je $31,7 \pm 9,93$ sekund a pro věkovou skupinu 55-59 je $35,1 \pm 10,9$ sekund (Tombaugh 2004). Výkon v Testu cesty v části B je pak dle Reitanových norem taktéž v pásmu normálu. Dle Tombaugh (2004) je pak výkon pod normativním průměrem, který je pro věkovou skupinu 45-54 let $63,76 \pm 14,4$ sekund. Pro věkovou skupinu 55-59 let je pak průměrný výkon $78,8 \pm 19,0$ sekund.

Tabulka 2: Vstupní deskriptivní data souboru⁷

<i>Veličina</i>	<i>Soubor pacientů(n=81)</i>
Věk	54,9 ± 9,9
BMI	37,3 ± 7,2
CRP (mg/l)	4,6 ± 6,1
Glykémie (mmol/l)	6,2 ± 2,0
ESS	8,6 ± 4,1
AHI	49,8 ± 23,6
ODI	62,4 ± 56,2
t90%	27,5 ± 28,1
Průměrná saturace O ₂	90,5 ± 4,1
BDI-II	9,1 ± 7,4
BAI	8,4 ± 6,7
Test cesty A (sekundy)	34,0 ± 9,2
Test cesty B (sekundy)	81,6 ± 28,7
Test verbální fluence (počet slov)	45,6 ± 14,2
d2 Test – celkový výkon (počet znaků)	311,4 ± 95,3
d2 Test – procento chyb (%)	18,3 ± 13,7

⁷ Legenda: AHI – apnoe/hypopnoe index; ODI – oxygen desaturation index; t90 – doba spánku strávená pod saturací 90 %; CRP – C-reaktivní protein; BMI – body mass index; ESS – Epworth Sleepiness Scale.

9.1.2 Korelační analýza

Korelační analýza byla provedena jednobodově na začátku sledování pro všechny pacienty zařazené do studie. Byla provedena korelační analýza hodnot BAI, BDI-II, TMT-A, TMT-B, počet slov a d2-CV a d2-% chyb se spánkovými parametry OSA (ESS, AHI, ODI, t90% a průměrná saturace), biologickými parametry (věk, BMI, glykémie a CRP) a dále byla provedena analýza souboru dle komorbidit OSA s hypertenzí a diabetem.

Korelační analýza depresivních příznaků měřených BDI prokázala slabou pozitivní korelaci s BMI (Pearson $r=0,295$, $p=0,007$), slabou pozitivní korelaci s CRP (Pearson $r=0,249$, $p=0,029$), slabou pozitivní korelaci s ODI (Spearman $r=0,234$, $p=0,03$) a slabou negativní korelaci s průměrnou noční saturací (Spearman $r=-0,259$, $p=0,02$). Míra depresivních příznaků nekorelovala s žádnou hodnotou z psychometrických testů ani s ostatními parametry spánku a demografickými daty.

Korelační analýza úzkostných příznaků měřených BAI prokázala slabou pozitivní korelaci s BMI (Pearson $r=0,233$, $p=0,03$). Z parametrů spánkového vyšetření BAI slabě negativně s průměrnou noční saturací (Spearman $r=-0,207$, $p=0,02$). Na hranici statistické významnosti je pak slabá pozitivní korelace s dobou spánku pod 90 % saturace (Spearman $r=0,207$, $p=0,06$). Míra úzkostných příznaků nekorelovala s žádnou měřenou hodnotou v kognitivních testech ani s dalšími demografickými údaji.

Výkon pacientů v části Testu cesty A středně silně pozitivně koreloval s věkem (Pearson $r=0,369$, $p=0,001$). Výkon pacientů v Testu cesty B středně silně pozitivně koreloval taktéž s věkem (Pearson $r=0,312$, $p=0,005$). Obě tyto korelace v souladu s populační normou prokazují, že čím vyšší věk měl pacient s OSA na počátku studie, tím horší byl jeho výkon měřený v sekundách. Žádnou další významnou korelaci s psychometrickými hodnotami, parametry spánku či demografickými daty v obou částech Testu Cesty jsme neprokázali.

Výkon v počtu slov v Testu verbální fluence neprokázal žádnou statisticky významnou korelaci s žádnou z demografických, psychometrických ani spánkových veličin. Zajímavostí je, že na rozdíl od ostatních kognitivních testů, výkon v Testu verbální fluence nekoreloval ani s věkem.

Výkon pacientů v d2 testu jsme rozdělili na dvě části. Celkový výkon v testu statisticky významně negativně středně silně koreloval s věkem (Pearson $r=-0,395$, $p=0,0001$), čím

vyšší byl věk pacienta tím nižší byl jeho celkový výkon v testu. **Dále byla prokázána přítomnost statisticky významné středně silné negativní korelace celkového výkonu se vstupní hodnotou glykémie pacientů (Pearson $r = -0,417$, $p < 0,0001$).** Druhou studovanou veličinou bylo procento chyb v d2 Testu. **Taktéž procento chyb prokázalo statisticky významnou, ale pozitivní, středně silnou korelaci s věkem (Spearman $r = 0,365$, $p < 0,001$).** Korelace s věkem jsou opět v souladu s normativními daty z populace, čím vyšší je vstupní věk probanda, tím vyšší procentuální chybovost vykazuje. **Procentuální chybovost dále vykazuje slabou statisticky významnou pozitivní korelaci s dobou spánku pod 90 % saturace (Spearman $r = 0,277$, $p < 0,01$) a slabou negativní statisticky významnou korelaci s průměrnou noční saturací (Spearman $r = -0,232$, $p = 0,03$).** Podobně jako v případě BAI tedy pacienti s větším podílem spánku stráveným ve spánku v hyposaturaci vykazují vyšší chybovost. Korelační analýzu shrnuje Tabulka 3: Korelační analýza psychometrických dat, biologických dat a spánkových parametrů.

Tabulka 3: Korelační analýza psychometrických dat, biologických dat a spánkových parametrů⁸

	Věk	BMI	CRP	Gly	ESS	AHI	ODI	t90	Prům.Sat.
BAI	0,042 ^P	0,233^{P*}	0,221 ^P	0,195 ^P	0,197 ^P	-0,102 ^P	0,156 ^S	0,207^{S+}	-0,242^{S*}
BDI-II	-0,164 ^P	0,295^{P**}	0,249^{P*}	0,117 ^P	0,170 ^P	0,010 ^P	0,234^{S*}	0,186 ^S	-0,259^{S*}
TMT-A	0,369^{P**}	-0,003 ^P	-0,040 ^P	0,215 ^P	-0,148 ^P	0,059 ^P	0,076 ^S	0,032 ^S	-0,076 ^S
TMT-B	0,312^{P**}	0,024 ^P	0,134 ^P	0,122 ^P	-0,126 ^P	0,086 ^P	0,082 ^S	0,141 ^S	-0,158 ^S
TVF	-0,110 ^P	0,084 ^P	0,061 ^P	0,059 ^P	0,158 ^P	0,001 ^P	0,10 ^S	-0,015 ^S	-0,055 ^S
d2test CV	-0,395^{P***}	-0,014 ^P	-0,098 ^P	-0,417^{P***}	0,143 ^P	0,058 ^P	0,033 ^S	-0,009 ^S	0,020 ^S
d2test-%ch	0,365^{P***}	0,188 ^P	0,210 ^P	0,221 ^P	-0,063 ^P	0,023 ^P	0,165 ^S	0,277^{S**}	-0,232^{S*}

Při interkorelační analýze psychometrických dat pacientů s OSA byla zjištěna silná pozitivní korelace BDI-II s BAI (Pearson $r = 0,58$, $p < 0,0001$). Míra úzkostných a depresivních příznaků nekorelovala s žádnou měřenou veličinou výkonu v kognitivních testech. Výkon v části A významně silně koreloval s výkonem v části B Testu cesty (Pearson $r = 0,541$, $p < 0,001$). S výkonem v Testu cesty A pak dále významně negativně koreloval celkový výkon v d2 Testu (Pearson $r = -0,494$, $p < 0,001$) a pozitivně procento chybovosti v d2 Testu (Pearson $r = 0,392$, p

⁸ Legenda: BAI – Beckův inventář úzkosti; BDI-II – Beckova škála deprese; TMT-A – Testy cesty A; TMT-B – Testy cesty B; TVF – Test verbální fluence; d2test CV – celkový výkon v d2 Testu; d2Test %ch – procento chyb v d2 Testu; BMI – body mass index; AHI – apnoe/hypopnoe index; ODI – oxygen desaturation index; t90 – doba spánku strávená pod saturací 90 %; CRP – C-reaktivní protein; ESS – Epworth Sleepiness Scale.
P – Pearsonovo r, S – spearmanovo r, +p < 0,07, * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

<0,001). Taktéž výkon v Části B Testu cesty významně negativně koreloval s celkovým výkonem v d2 Testu (Pearson $r = -0,390$, $p < 0,001$) a významně pozitivně s procentem chyb v d2 Testu (Pearson $r = 0,314$, $p = 0,004$). Statisticky významná je dále pozitivní korelace celkového výkonu v d2 Testu s výkonem v Testu verbální fluence (Pearson $r = 0,291$, $p = 0,008$) a negativní středně silná korelace výkonu v Testu verbální fluence s procentem chybovosti v d2 Testu (Pearson $r = -0,23$, $p = 0,03$). Výsledky interkorelace psychometrických dat shrnuje Tabulka 4: Interkorelační analýza psychometrických dat.

Tabulka 4: Interkorelační analýza psychometrických dat⁹

	BAI	BDI-II	TMT-A	TMT-B	TVF	d2 Test CV	d2 Test %ch
BAI	X	0,583^{***}	0,049 ^P	0,08 ^P	0,014 ^P	-0,032 ^P	0,167 ^P
BDI-II	0,583^{***}	X	-0,063 ^P	-0,083 ^P	-0,058 ^P	0,054 ^P	0,03 ^P
TMT-A	0,049 ^P	-0,063 ^P	X	0,541^{***}	-0,178 ^P	-0,494^{***}	0,392^{***}
TMT-B	0,08 ^P	-0,083 ^P	0,541^{***}	X	-0,201 ^P	-0,39^{***}	0,314^{***}
TVF	0,014 ^P	-0,058 ^P	-0,178 ^P	-0,201 ^P	X	0,291^{***}	-0,23[*]
d2test CV	-0,032 ^P	0,054 ^P	-0,494^{***}	-0,39^{***}	0,291^{***}	X	-0,441^{***}
d2test %ch	0,167 ^P	0,03 ^P	0,392^{***}	0,314^{***}	-0,23[*]	-0,441^{***}	X

Při průřezové analýze souboru stran komorbidit byly zahrnuty dvě nejčastější somatické jednotky komorbidní s OSA, hypertenze a diabetes mellitus 2. typu. Diabetes se vyskytoval u 20 pacientů z 81. **Pacienti s komorbidní DM vykazovali statisticky významně horší výsledky v Testu Cesty B (nepárový t-test, $t = -3,01$, $df = 57$, $p = 0,004$), rozdíl ve výkonu v Testu Cesty A byl na hranici statistické významnosti (nepárový t-test, $t = -1,95$, $df = 34$, $p = 0,06$). Statisticky významně horší byl také celkový výkon v d2 Testu (nepárový t-test, $t = 3,98$, $df = 39$, $p = 0,0001$) u pacientů s DM. Dále byl prokázán statistický trend v procentu chyb v d2 Testu (nepárový t-test, $t = -1,87$, $df = 24$, $p = 0,07$). Data shrnuje Tabulka 5: Rozdíly v psychometrických hodnotách OSA pacientů s a bez DM. Statisticky významně rozdílné hodnoty jsou graficky znázorňuje Obrázek 1: Graf srovnání výkonu v Testu Cesty B u OSA pacientů s a bez DM a Obrázek 2: Graf srovnání celkového výkonu v d2 testu u OSA pacientů s a bez DM.**

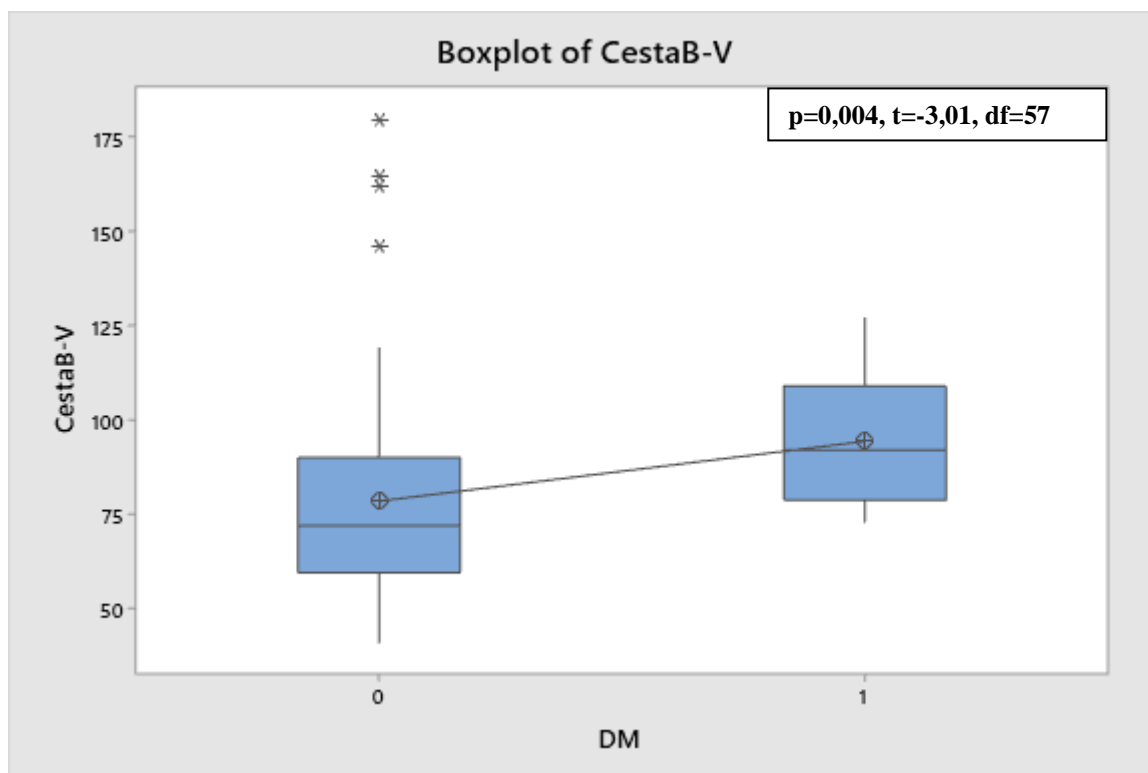
⁹ Legenda: BAI – Beckův inventář úzkosti; BDI-II – Beckova škála deprese; TMT-A – Testy cesty A; TMT-B – Testy cesty B; TVF – Test verbální fluence; d2test CV – celkový výkon v d2 Testu; d2Test %ch – procento chyb v d2 Testu.

P – Pearsonovo r, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Tabulka 5: Rozdíly v psychometrických hodnotách OSA pacientů s a bez DM¹⁰

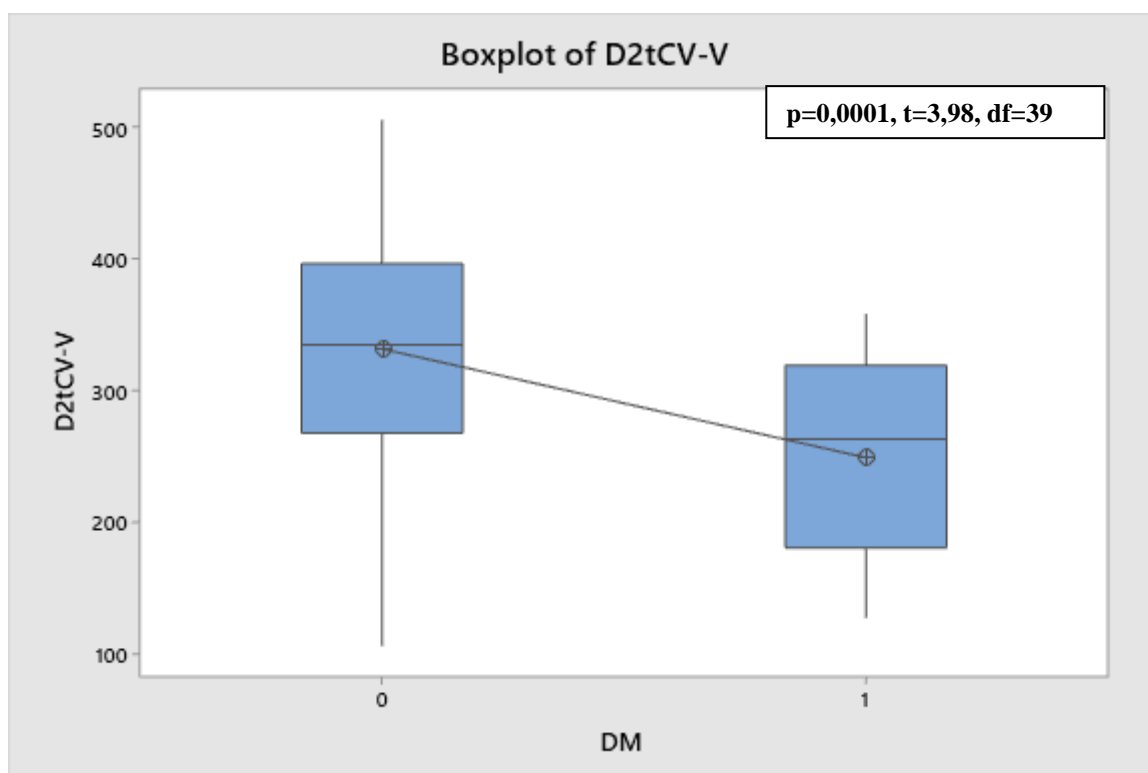
Psychometrická veličina	Pacienti s OSA a DM (n=20)	Pacienti s OSA bez DM (n=61)	Statistická analýza (nepárový t-test)
BAI	11,8 ± 8,2	8,2 ± 7,0	n.s., t=-1,72, df=28
BDI-II	10,0 ± 10,0	7,9 ± 5,2	n.s., t=-0,91, df=22
TMT-A	37,4 ± 8,7	32,9 ± 9,3	p=0,06, t=-1,95, df=34
TMT-B	94,35 ± 16,6	78,3 ± 29,1	p=0,004, t=-3,01, df=57
TVF	49,4 ± 14,9	44,3 ± 13,8	n.s., t=-1,87, df=24
d2 test – CV	249,35 ± 75,9	331,7 ± 92,6	p=0,0001, t=3,98, df=39
d2 test - % chyb	24,3 ± 17,9	16,3 ± 11,5	p=0,07, t=-1,87, df=24

Obrázek 1: Graf srovnání výkonu v Testu Cesty B u OSA pacientů s a bez DM



¹⁰ Legenda: BAI – Beckův inventář úzkosti; BDI-II – Beckova škála deprese; TMT-A – Testy cesty A; TMT-B – Testy cesty B; TVF – Test verbální fluence; d2test CV – celkový výkon v d2 Testu; d2Test %ch – procento chyb v d2 Testu.

Obrázek 2: Graf srovnání celkového výkonu v d2 testu u OSA pacientů s a bez DM

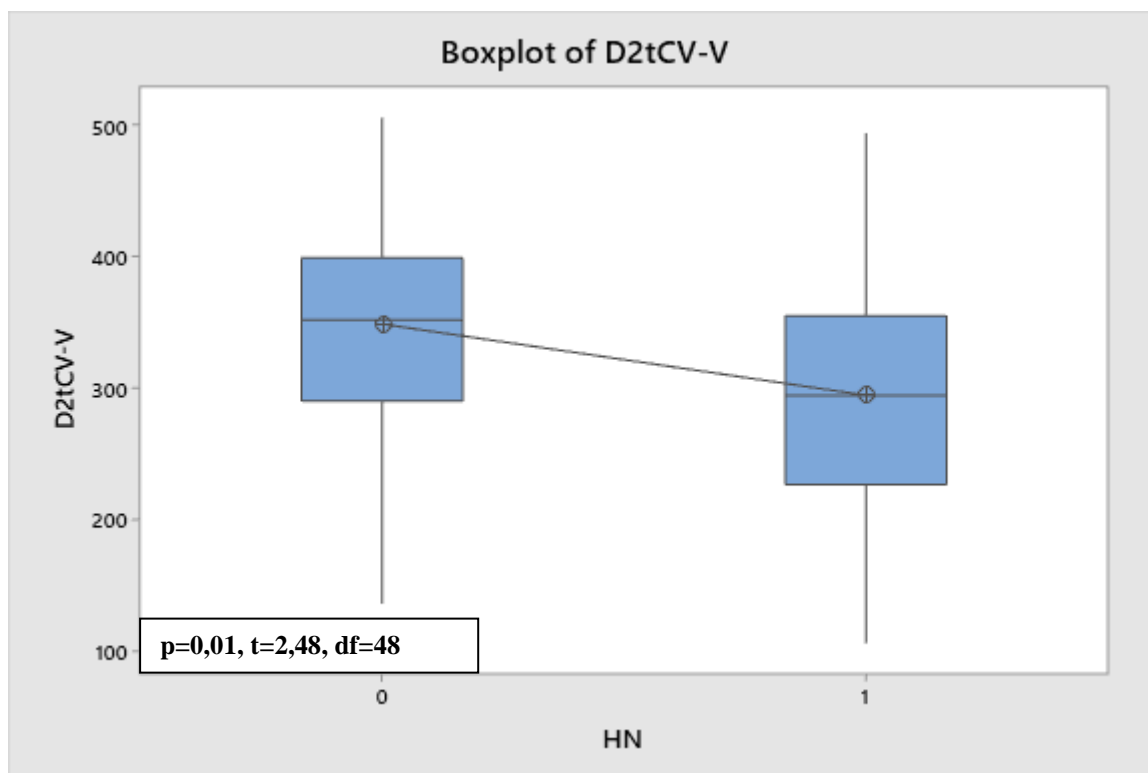


Hypertenze se vyskytovala u 56 pacientů a oproti skupině bez hypertenze ($n=25$) měla skupina s hypertenzí statisticky významně vyšší glykémii (Mann Whitney U test, $U=369$, $p=0,002$) a čas strávený v saturaci pod 90 % (Mann Whitney U test, $U=486$, $p=0,02$). Z psychometrických dat vykazovali **pacienti s hypertenzí statisticky významně horší celkový výkon v d2 testu (nepárový t-test, $t=2,43$, $df=79$, $p=0,01$) a významně vyšší procentuální chybovost (nepárový t-test $t=2,32$, $df=79$, $p=0,02$)**. Statistický trend byl prokázán v horším výkonu pacientů s HN v Testu cesty A (nepárový t-test, $t=0,63$, $df=53$, $p=0,06$). Naopak výkon v Testu cesty B a ve verbální fluenci se významně nelišil u obou skupin. Výsledky porovnání shrnuje Tabulka 6: Rozdíly v psychometrických hodnotách OSA pacientů s a bez HN a Obrázek 3: Graf srovnání celkového výkonu v d2 testu u OSA pacientů s a bez HN a Obrázek 4: Graf srovnání procentuální chybovosti v d2 testu u OSA pacientů s a bez HN.

Tabulka 6: Rozdíly v psychometrických hodnotách OSA pacientů s a bez HN¹¹

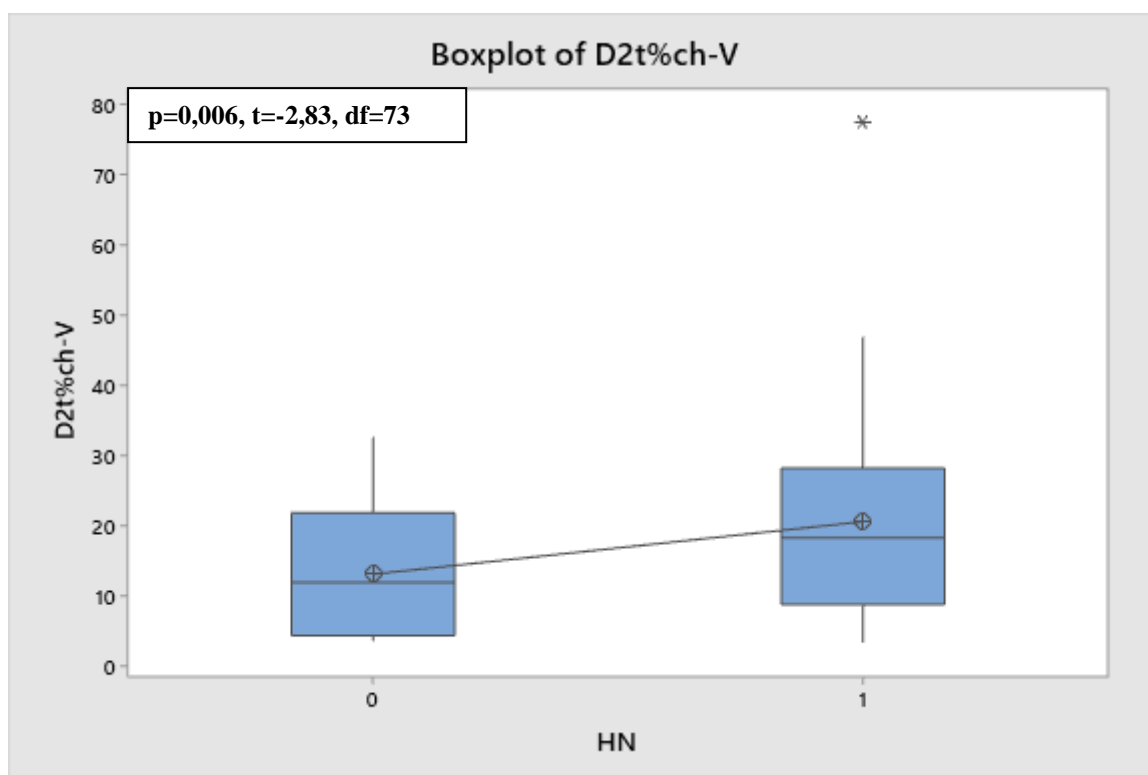
Psychometrická veličina	Pacienti s OSA a HN (n=56)	Pacienti s OSA bez HN (n=25)	Statistická analýza (nepárový t-test)
BAI	9,6 ± 7,5	8,0 ± 7,2	n.s., t=-0,86, df=47
BDI-II	8,1 ± 5,2	9,1 ± 9,3	n.s., t=0,52, df=30
TMT-A	35,2 ± 9,5	31,3 ± 8,1	p=0,06, t=-1,91, df=53
TMT-B	85,4 ± 27,1	75,6 ± 27,2	n.s., t=-1,49, df=46
TVF	45,5 ± 14,7	45,7 ± 13,3	n.s., t=0,07, df=50
d2 test – CV	294,7 ± 93,9	348,8 ± 89,0	p=0,01, t=2,48, df=48
d2 test - % chyb	20,0 ± 15,0	13,1 ± 8,6	p=0,006, t=-2,83, df=73

Obrázek 3: Graf srovnání celkového výkonu v d2 testu u OSA pacientů s a bez HN



¹¹ Legenda: BAI – Beckův inventář úzkosti; BDI-II – Beckova škála deprese; TMT-A – Testy cesty A; TMT-B – Testy cesty B; TVF – Test verbální fluence; d2test CV – celkový výkon v d2 Testu; d2Test %ch – procento chyb v d2 Testu.

Obrázek 4: Graf srovnání procentuální chybovosti v d2 testu u OSA pacientů s a bez HN



9.1.3 Regresní analýza

Pro psychometrická data souboru byla provedena vícenásobná regresní analýza metodou stepwise forward k ozřejmění, které z parametrů spánku a biologických dat predikují psychometrické výsledky. Jako nezávislé proměnné vstupovaly věk, BMI, CRP, glykémie, ESS, AHI, ODI, t90%, průměrná saturace, přítomnost komorbidní HN a DM.

Stepwise forward regresní analýza se závislou proměnnou BAI a nezávislými proměnnými věk, BMI, CRP, glykémie, ESS, AHI, ODI, t90%, průměrná saturace, přítomnost komorbidní HN a DM, prokázala, že **pouze subjektivní nadměrná denní spavost hodnocená ESS pozitivně predikovala výslednou mírou úzkosti hodnocenou BAI u OSA pacientů ($\beta= 0,39$, $t= 2,04$, $df=74$, $adjusted R^2 = 0,09$, $p=0,04$).**

Stepwise forward regresní analýza se závislou proměnnou BDI-II a nezávislými proměnnými věk, BMI, CRP, glykémie, ESS, AHI, ODI, t90%, průměrná saturace, přítomnost komorbidní HN a DM, prokázala, že **čas strávený v saturaci pod 90 % (t90%) pozitivně predikoval výslednou míru depresivních příznaků hodnocenou BDI-II ($\beta = 0,07$, $t=3,04$, $df = 75$, $adjusted R^2= 0,09$, $p=0,003$).**

Stepwise forward regresní analýza se závislou proměnnou výkon v Testu cesty A a nezávislými proměnnými věk, BMI, CRP, glykémie, ESS, AHI, ODI, t90%, průměrná saturace, přítomnost komorbidní HN a DM, prokázala, že **pouze věk pozitivně predikoval výsledek v testu ($\beta = 0,33$, $t=3,29$, $df = 75$, $\text{adjusted } R^2 = 0,11$, $p=0,002$)**. Žádná z nezávislých proměnných neprokázala statisticky významnou predikce pro výkon v Testu cesty B a výkon v Testu verbální fluence.

Stepwise forward regresní analýza se závislou proměnnou Celkový výkon v d2 Testu A a nezávislými proměnnými věk, BMI, CRP, glykémie, ESS, AHI, ODI, t90%, průměrná saturace, přítomnost komorbidní HN a DM, prokázala, že **významnými negativními prediktory výsledku jsou věk ($\beta = 2,95$, $t=-3,11$, $\text{adjusted } R^2 = 0,12$, $p=0,003$) a glykémie ($\beta=-17,32$, $t=-3,74$, $\text{adjusted } R^2 = 0,12$, $p < 0,001$)**. V případě procenta chyb v d2 testu byl jediným pozitivním prediktorem skóre chybovosti věk ($\beta=0,46$, $t=3,18$, $\text{adjusted } R^2 = 0,10$, $p=0,002$). VIF (variance inflation faktor) pro všechny provedené analýzy měl hodnotu 1, což indikuje absenci multikolinearity mezi proměnnými.

9.2 Prospektivní část studie

9.2.1 Popis souboru

Ve skupině adherentních pacientů ($n=59$) byl průměrný věk $55,1 \pm 10,3$. Průměrné BMI je v pásmu těžké obezity. Vyšetření spánkových parametrů prokázalo subjektivní nadměrnou denní spavost měřenou pomocí ESS v hodnotě $8,7 \pm 3,9$. Za striktní patologii je považována hodnota 10 a více. Z objektivních spánkových parametrů bylo průměrné AHI v pásmu těžké spánkové apnoe. Vysoký byl taktéž průměrný počet desaturací za hodinu spánku ($65,3 \pm 64,2$). Průměrná saturace v průběhu noci byla $90,5 \pm 4 \%$. Doba spánku strávená pod saturací 90 % vyjádřené v procentech spánku byla v adherentní skupině před zahájením léčby $26,7 \pm 27,42$ pacientů v adherentní skupině trpělo hypertenzí a 9 pacientů diabetem. Z biochemických parametrů bylo hladina glykémie nalačno nad normou a hladina CRP (C-reaktivní protein, marker zánětu) byla na úrovni subklinického zánětu.

Ve skupině non-adherentních pacientů ($n=8$) byl průměrný věk $51,2 \pm 10,6$. Průměrné BMI bylo taktéž v pásmu těžké obezity a tímto se non-adherentní pacienti nelišili od adherentní skupiny. Subjektivní nadměrná denní spavost měřená ESS byla mírně nižší oproti adherentní skupině. Průměrné AHI bylo taktéž v pásmu těžké OSA, opět však nižší než v případě adherentní

skupiny. Průměrné ODI bylo $41,3 \pm 9,9$. Průměrná noční saturace byla $92,7 \pm 1,5$ a průměrná doba spánku strávená v saturaci pod 90 % byla $11,9 \pm 12,9$. I ostatní spánkové parametry tak v non-adherentní skupině vykazují nižší průměry oproti skupině adherentní. Pět pacientů trpělo hypertenzí a jeden pacient měl diabetes mellitus. Z biochemických parametrů byla průměrná glykémie nalačno na horní hranici normy a průměrné CRP bylo statisticky významně nižší než u adherentní skupiny (Man-Whitney U test, $p=0,001$).

V rámci analýzy dat byly vstupní data adherentních a non-adherentních pacientů pro longitudinální sledování porovnány, zda jsou vzorky statisticky srovnatelné. Obě skupiny se nelišily v zastoupení pohlaví, průměrném věku a výskytu hypertenze a diabetu (Fischerův přesný test, n.s.). Obě skupiny se nelišily statisticky významně v parametrech spánku (AHI, ODI, $t90$, průměrná saturace). **Statisticky významně se obě skupiny liší pouze v již zmíněné hodnotě CRP, kdy non-adherentní pacienti mají CRP nižší (Man-Whitney U test, $p=0,001$).** V psychometrických vstupních parametrech není statisticky významný rozdíl v BDI, BAI, parametrech d2 testu ani verbální fluence. **Oba soubory se však statisticky významně liší ve výkonu Testu cesty A, kdy adherentní skupiny dosahuje horšího vstupního výkonu (Man-Whitney U test, $p=0,03$).** Deskriptivní data prospektivního souboru se statistickým srovnáním studií jsou popisuje Tabulka 7: Deskriptivní data longitudinální části .

Tabulka 7: Deskriptivní data longitudinální části ¹²

	CPAP adherentní pacienti (n=59)	CPAP non-adherentní pacienti (n=8)	Statistické srovnání (Man-Whitney U test)
Věk	55,1 ± 10,3	51,2 ± 10,6	n.s.
BMI	37,1 ± 7,0	34,4 ± 6,8	n.s.
CRP	4,2 ± 3,1	1,1 ± 0,3	p=0,001
Glykémie	6,4 ± 2,2	5,6 ± 0,9	n.s.
ESS	8,7 ± 3,9	6,1 ± 4,3	n.s.
AHI	51,7 ± 24,3	39,3 ± 12,1	n.s.
ODI	65,3 ± 64,2	41,3 ± 9,9	n.s.
t90%	26,7 ± 27,1	11,9 ± 12,9	n.s.
Průměrná saturace	90,5 ± 4,0	92,7 ± 1,5	n.s.
BAI	8,8 ± 7,5	6,7 ± 6,3	n.s.
BDI-II	7,7 ± 5,2	7,5 ± 5,1	n.s.
TMT-A	34,8 ± 9,8	27,3 ± 6,3	p=0,03
TMT-B	81,3 ± 29,5	77,1 ± 19,5	n.s.
TVF	44,7 ± 13,2	47,1 ± 20,8	n.s.
d2 Test - CV	308,7 ± 96,2	338,4 ± 124,2	n.s.
d2 Test - % chyb	18,67 ± 14,2	15,5 ± 10,3	n.s.

Ve skupině adherentních pacientů jsme pozorovali statisticky významné zlepšení parametrů OSA. Subjektivní denní spavost měřená ESS signifikantně poklesla z **8,7 ± 3,9 na 4,2 ± 2,3** po dvou měsících a dále poklesla na **3,2 ± 2,4 na kontrole po 1 roce léčby (Friedmanův test, F=77,61, df=2, p <0,0001)**. Taktéž objektivní sledovaný parametr OSA v podobě AHI se

¹² Legenda: AHI – apnoe/hypopnoe index; ODI – oxygen desaturation index; t90% - doba spánku strávená pod saturací 90 %; CRP – C-reaktivní protein; BMI – body mass index; ESS – Epworth Sleepiness Scale; BAI – Beckův inventář úzkosti; BDI-II – Beckova škála deprese; TMT-A – Testy cesty A; TMT-B – Testy cesty B; TVF – Test verbální fluence; d2test CV – celkový výkon v d2 Testu; d2Test %ch – procento chyb v d2 Testu.

statisticky významně snížil z 51,7 + 24,3 vstupně na 4,3 ± 5,7 po dvou měsících a dále na 3,3 ± 3,5 po jednom roce léčby (RM-ANOVA, F=244,82, df=2, p <0,001). Adherentní skupina byla úspěšně léčena a reziduální parametry AHI byly dostatečně nízké. Vstupní hodnota AHI u non-adherentních pacientů byla 39,3 + 12,1. V non-adherentní skupině však pacienti neuzívali nebo netolerovali léčbu CPAP, data o reziduálním AHI tedy nejsou k dispozici. V rámci subjektivního hodnocení pomocí ESS byla vstupní hodnota non-adherentních pacientů 6,1 ± 4,3, po dvou měsících došlo k poklesu na hodnotu 3,8 ± 3,2 a po 1 roce se hodnota ESS zvýšila na 4,6 ± 2,9. Tyto změny však nebyly statisticky významné (Friedmanův test, F=3,6, df=2, n.s.).

9.2.2 Depresivní příznaky

Subjektivní tíže vnímaných depresivních příznaků posuzována stupnicí BDI-II a jejich změna byla hodnocena ve třech bodech sledování. Tyto body byly vstupně před započítáním léčby, po dvou měsících léčby CPAP a po jednom roce léčby (což je v souladu s běžným intervalem péče o pacienty se CPAP ve Spánkové laboratoři FNOL).

V případě CPAP adeherentní skupiny pacientů byla na začátku léčby hodnota BDI-II 7,7 ± 5,2, což odpovídá minimální/lehké míře deprese (dle původní metodiky je cut-off 11 bodů). Na kontrole po 2 měsících léčby byla hodnota BDI-II 4,2 ± 4,4. Po 1 roce léčby jsme pozorovali hodnotu BDI-II velice podobnou hodnotě po 2 měsících léčby, tj. 4,4 ± 4,4. **Mezi hodnotami je statisticky významný rozdíl (RM-ANOVA, F=16,72, df=2, p <0,0001).**

Při podrobnější analýze pomocí Bonferroniho mnohočetného srovnávacího testu je hodnota BDI-II vstupně ve srovnání s hodnotou po dvou měsících léčby statisticky významně nižší (p <0,001, Cohenovo d=0,63) a stejně tak je statisticky významně nižší při srovnání vstupní hodnoty a hodnoty po jednom roce léčby (p <0,001, Cohenovo d=0,61). Při porovnání hodnot dvou měsíců a jednoho roku léčby statisticky významná změna není (p > 0,05). Lze tedy sledovat trend, kdy ihned po zahájení léčby dojde ke statisticky významnému snížení depresivních příznaků na nižší hladinu a tato v průběhu další léčby dále neklesá, efekt léčby se však udrží dlouhodobě.

Ve skupině non-adherentních pacientů byla průměrná hodnota BDI-II na počátku léčby 7,5 ± 5,1. Tato hodnota se statisticky významně nelišila od vstupní hodnoty BDI-II v adeherentní skupině. Po 2 měsících sledování byla průměrná hodnota 3,6 ± 5,5 a po 1 roce sledování byla

hodnota $3,1 \pm 4,9$ ($p < 0,01$). **Mezi hodnotami je statisticky významný rozdíl (RM-ANOVA, $F=4,69$, $df=2$, $p=0,02$).**

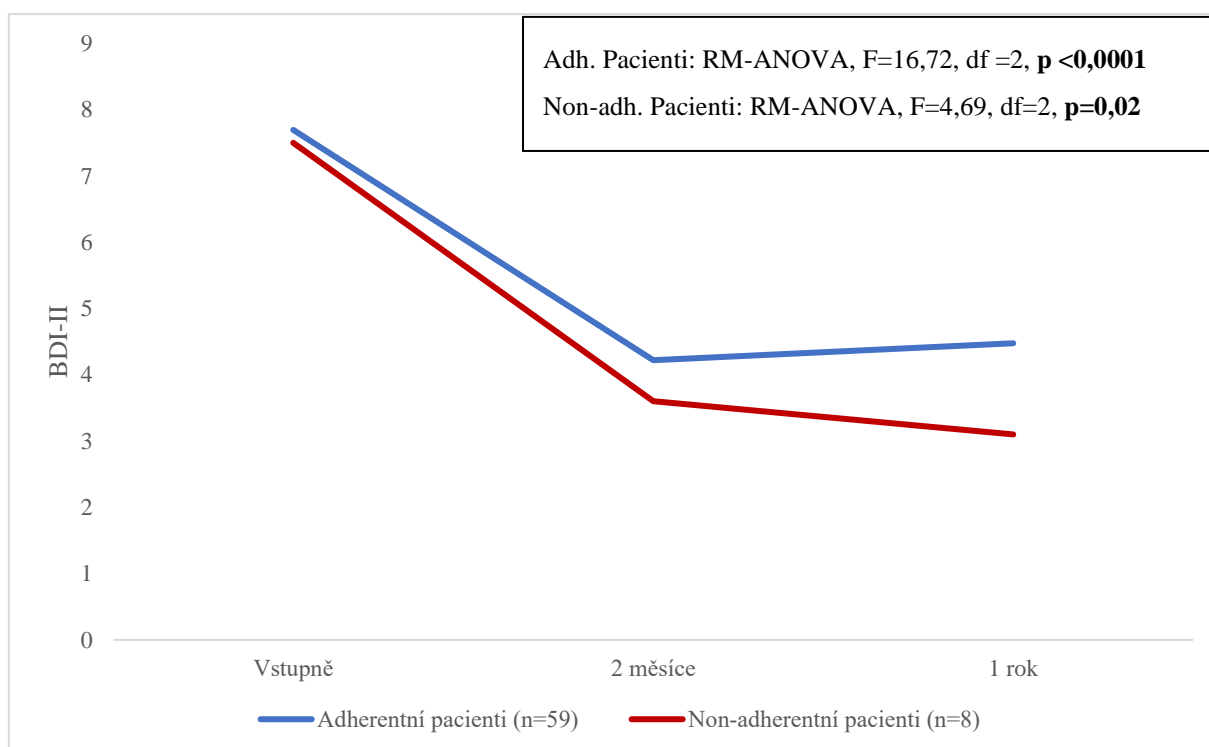
Při podrobnější analýze pomocí Bonferroniho mnohočetného srovnávacího testu je změna mezi vstupní hodnotou a hodnotu po 2 měsících na hranici statistické významnosti ($p=0,053$, Cohenovo $d=0,67$) a rozdíl mezi vstupní hodnotou a hodnotou BDI-II po 1 roce sledování je statisticky významný ($p < 0,01$, Cohenovo $d=0,96$). Rozdíl mezi hodnotou po dvou měsících a jednom roce statisticky významný není (n.s.). Taktéž ve skupině non-adherentních pacientů tedy sledujeme trend, kdy dojde ke snížení příznaků po začátku sledování a efekt se udrží i v průběhu jednoho roku. Data shrnuje Tabulka 8: Vývoj depresivních a úzkostných příznaků v průběhu studie a graficky znázorňuje Obrázek 5: Graf vývoje hodnoty BDI-II u adherentní a non-adherentní skupiny.

Tabulka 8: Vývoj depresivních a úzkostných příznaků v průběhu studie ¹³

	CPAP adherentní skupina (n=59) Vstupně	CPAP adherentní skupina (n=59) 2 měsíce léčby	Hodnota p	Velikost účinku (Cohenovo d)	CPAP adherentní skupina (n=59) 1 rok léčby	Hodnota p	Velikost účinku (Cohenovo d)
BDI-II	7,7 + 5,2	4,2 ± 4,4	<0,001	0,63	4,4 ± 4,5	<0,001	0,61
BAI	8,8 + 7,5	5,4 ± 5,5	<0,001	0,71	5,3 ± 5,4	<0,001	0,59
	CPAP non-adherentní skupina (n=8) Vstupně	CPAP non-adherentní skupina (n=8) 2 měsíce sledování	Hodnota p	Velikost účinku (Cohenovo d)	CPAP non-adherentní skupina (n=8) 1 rok sledování	Hodnota p	Velikost účinku (Cohenovo d)
BDI-II	7,5 + 5,1	3,6 + 5,5	0,053	0,67	3,1 + 4,9	<0,01	0,96
BAI	6,7 + 6,3	8,2 + 6,2	>0,1	0,21	5,0 + 2,9	>0,1	0,27

¹³ Legenda: CPAP – Continous positive airway pressure; BAI – Beckův inventář úzkosti; BDI-II – Beckova škála deprese.

Obrázek 5: Graf vývoje hodnoty BDI-II u adherentní a non-adherentní skupiny



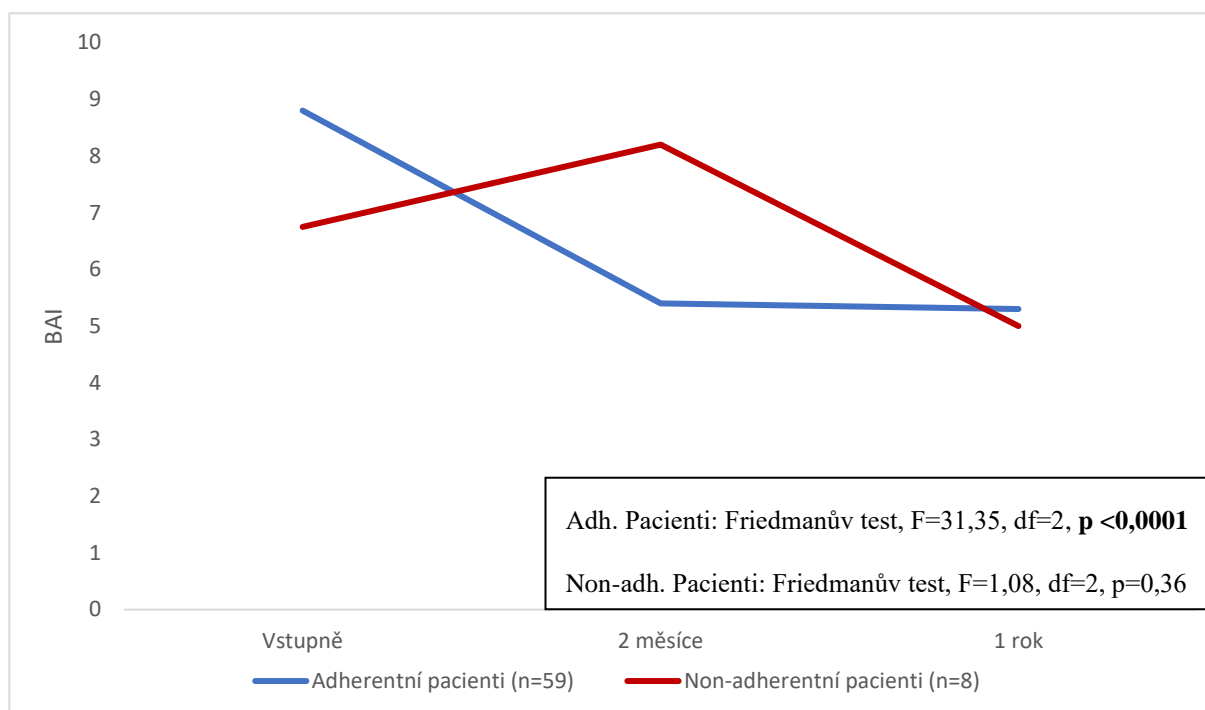
9.2.3 Úzkostné příznaky

Taktéž přítomnost závažné úzkostné poruchy byla vyloučena MINI pohovorem se zařazenými pacienty do studie. Tíže subjektivních příznaků úzkosti byla hodnocena pomocí BAI, pacienti nebyli léčeni psychofarmaky. Stejně jako v případě BDI-II byla hodnota BAI sledována ve třech bodech, vstupně, po dvou měsících léčby/sledování a po jednom roce léčby/sledování.

V adherentní skupině byla hodnota BAI vstupně $8,8 \pm 7,5$, což odpovídá subklinické hodnotě anxiety (Za patologickou se považuje úzkost od hodnoty 17 a více). Po dvou měsících terapie došlo k poklesu hodnoty BAI na $5,4 \pm 5,5$ a po jednom roce léčby tento byla průměrná hodnota BAI $5,3 \pm 5,4$. **Mezi hodnotami je statisticky významný rozdíl (Friedmanův test, F=31,35, df=2, p <0,0001)**. Při podrobnější analýze pomocí Dunnova mnohočetného srovnávacího testu docházíme podobně jako v případě BDI-II k zjištění, že statisticky významný rozdíl je mezi hodnotou BAI vstupně a po dvou měsících léčby (p <0,001, Cohenovo d= 0,71) a mezi vstupní hodnotou a hodnotou po jednom roce léčby (p <0,001, Cohenovo d=0,59). Srovnání BAI po dvou měsících a jednom roce léčby nebylo statisticky významně rozdílné (n.s.). Podobně jako v případě BDI i u BAI můžeme sledovat trend poklesu po zahájení léčby a udržení tohoto poklesu po jednom roce léčby na podobné hladině.

V non-adherentní skupině byla hodnota BAI vstupně $6,7 \pm 6,3$. Tato hodnota je nižší než v adherentní skupině, ale není statisticky významně rozdílná. Po dvou měsících sledování hodnota BAI vzrostla na $8,2 \pm 6,2$. Po jednom roce sledování klesla hodnota BAI na $5,0 \pm 2,9$. Žádná z těchto změn není statisticky významná (Friedmanův test, $F=1,08$, $df=2$, n.s.), statisticky významné nejsou ani dílčí srovnání. Přehled vývoje úzkostných příznaků shrnuje Tabulka 8: Vývoj depresivních a úzkostných příznaků v průběhu studie a graficky znázorňuje Obrázek 6: Graf vývoje hodnoty BAI u adherentní a non-adherentní skupiny.

Obrázek 6: Graf vývoje hodnoty BAI u adherentní a non-adherentní skupiny



9.2.4 Test cesty – část A

V části A se měřil výkon pacientů v sekundách, což byla primární posuzovaná veličina. Adherentní skupina pacientů měla průměrný výkon vstupně $34,8 \pm 9,8$ sekund. Po jednom roce léčby byl průměrný výkon $34,6 \pm 9,6$ sekund. **Hodnota výkonu pacientů se významně nezměnila, čemuž odpovídá statistika (Studentův párový t-test, $t=0,15$, $df=58$, $p=0,87$, Cohenovo $d=0,02$).** Výkon v obou měřeních je v pásmu normy při stratifikaci dle věku, kdy průměr pro věkovou skupinu 55-59 v největším dostupném souboru je 35 sekund (Tombaugh 2004).

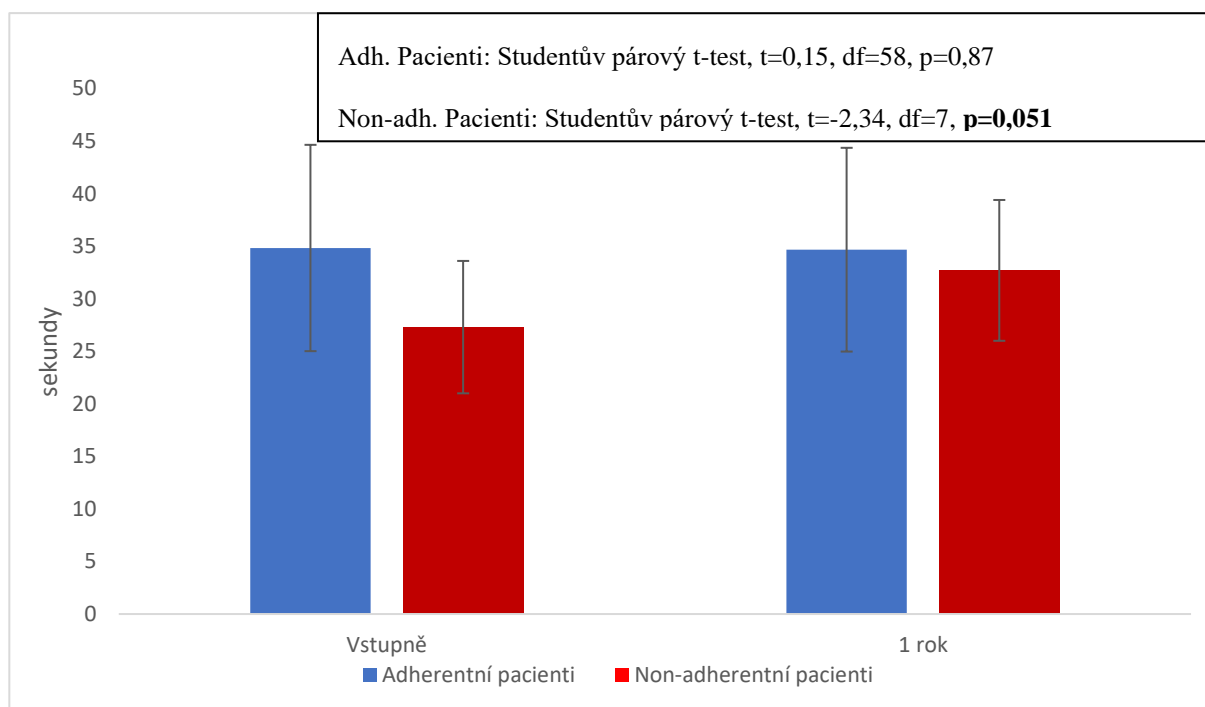
V non-adherentní skupině je vstupní hodnota části A $27,3 \pm 6,3$ sekund a po jednom roce sledování observujeme zhoršení výkonu $32,7 \pm 6,7$ sekund. **Toto zhoršení je na hraně statistické významnosti (Studentův párový t-test, $t=-2,34$, $df=7$, $p=0,051$, Cohenovo $d=0,83$).** Průměr výkonu v pásmu normy ve skupině 45-54 let, odpovídající průměrnému věku non-adherentní skupiny je 31 sekund. Vstupně tedy pacienti oproti mediánu normy vykazovali lepší výkon, po jednom roce neléčené OSA se pak jejich výkon dostal pod průměr normy (Tombaugh 2004). Výkon pacientů v Testu cesty A shrnuje Tabulka 9: Výkon pacientů v kognitivních testech – souhrn a Obrázek 7: Graf výkonu adherentních a non-adherentních pacientů v TMT-A.

Tabulka 9: Výkon pacientů v kognitivních testech – souhrn ¹⁴

	CPAP adherentní skupina (n=59) Vstupně	CPAP adherentní skupina (n=59) 1 rok léčby	Hodnota p	Velikost efektu (Cohenovo d)
TMT-A (s)	34,8 ± 9,8	34,6 ± 9,6	n.s.	0,02
TMT-B (s)	81,3 ± 29,5	70,7 ± 19,1	p<0,01	0,39
TVF	44,7 ± 13,2	49,4 ± 15,3	p<0,01	0,41
d2 test CV	308,7 ± 96,2	350,5 ± 102,9	p<0,001	0,50
d2 test % ch	18,67 ± 14,2	16,5 ± 12,3	n.s. (p=0.16)	0,19
	CPAP non-adherentní skupina (n=8) Vstupně	CPAP non-adherentní skupina (n=8) 1 rok sledování	Hodnota p	Velikost efektu (Cohenovo d)
TMT-A (s)	27,3 ± 6,3	32,7 ± 6,7	p=0,051	0,83
TMT-B (s)	77,1 ± 19,5	70,8 ± 16,4	n.s.	0,31
TVF	47,1 ± 20,8	49,5 ± 19,3	n.s.	0,25
d2 test CV	338,4 ± 124,2	354,5 ± 82,2	n.s.	0,18
d2 test % ch	15,5 ± 10,3	25,6 ± 15,4	p<0,01	1,11

¹⁴ Legenda: CPAP – Continous positive airway pressure; TMT-A – Testy cesty A; TMT-B – Testy cesty B; TVF – Test verbální fluence; d2test CV – celkový výkon v d2 Testu; d2Test %ch – procento chyb v d2 Testu.

Obrázek 7: Graf výkonu adherentních a non-adherentních pacientů v TMT-A

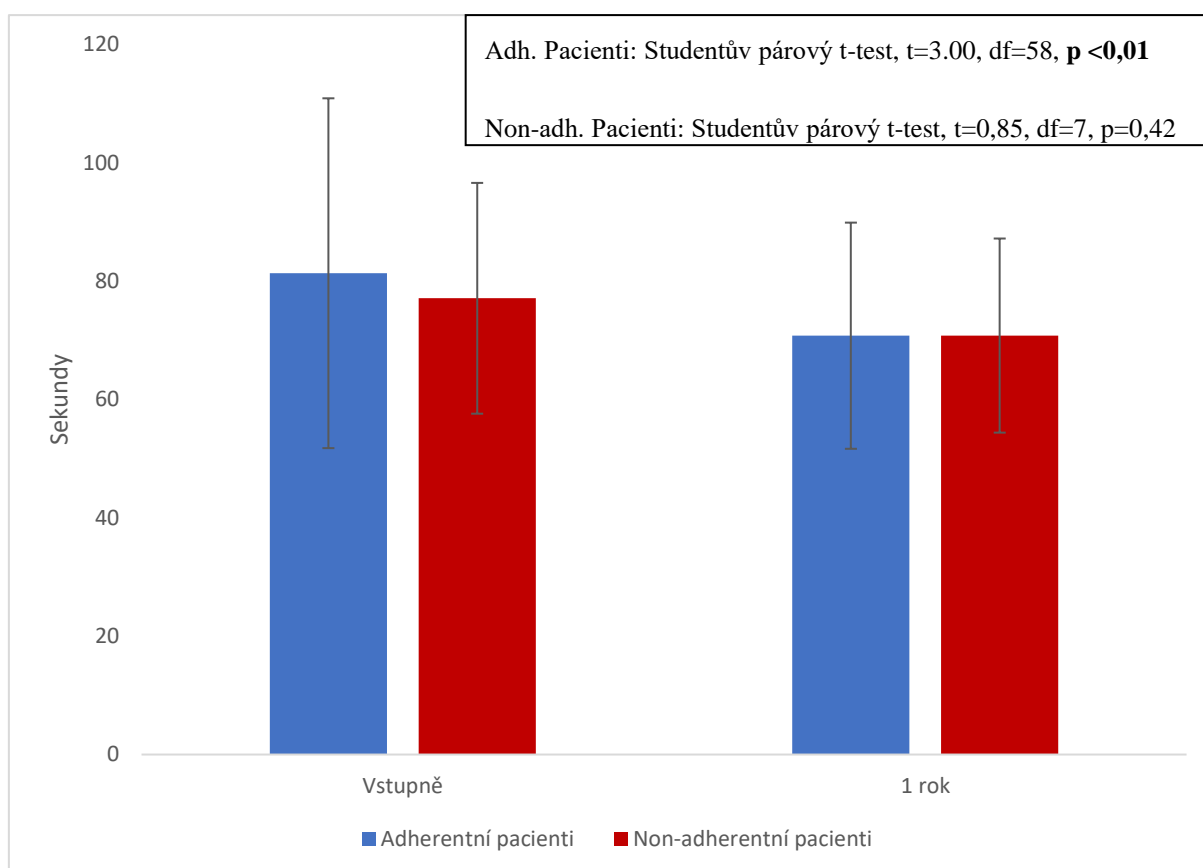


9.2.5 Test cesty – část B

Taktéž v části B byla primární posuzovaná veličina výkon pacientů v sekundách. Adherentní skupina měla vstupně průměrný výkon $81,3 \pm 29,5$ sekund. **Po jednom roce léčby došlo k statisticky významnému zlepšení výkonu na průměr $70,7 \pm 19,1$ sekund (Studentův párový t-test, $t=3,00$, $df=58$, $p < 0,01$, Cohenovo $d = 0,39$).** Průměr normálního výkonu ve skupině 45-54 je 63 sekund (Tombaugh 2004). Ve srovnání s normální populací byl tedy výkon adherentních pacientů vstupně podprůměrný, a i přes statisticky významné zlepšení nedosáhnul populační normy.

V non-adherentní skupině byl vstupní výkon pacientů v části B $77,1 \pm 19,5$ sekund. Po jednom roce sledování došlo k statisticky nevýznamnému zlepšení výkonu na $70,8 \pm 16,4$ sekundy (Studentův párový t-test, $t=0,85$, $df=7$, $p=0,42$, Cohenovo $d=0,31$). Průměr normy pro skupinu 45-54 let je 63 sekund (Tombaugh 2004). Obě hodnoty jsou tedy taktéž pod průměrem zdravé populace. Výkon pacientů před a po léčbě v Testu cesty B shrnuje výše Tabulka 9: Výkon pacientů v kognitivních testech – souhrn a následující Obrázek 8: Graf výkonu adherentních a non-adherentních pacientů v TMT-B.

Obrázek 8: Graf výkonu adherentních a non-adherentních pacientů v TMT-B



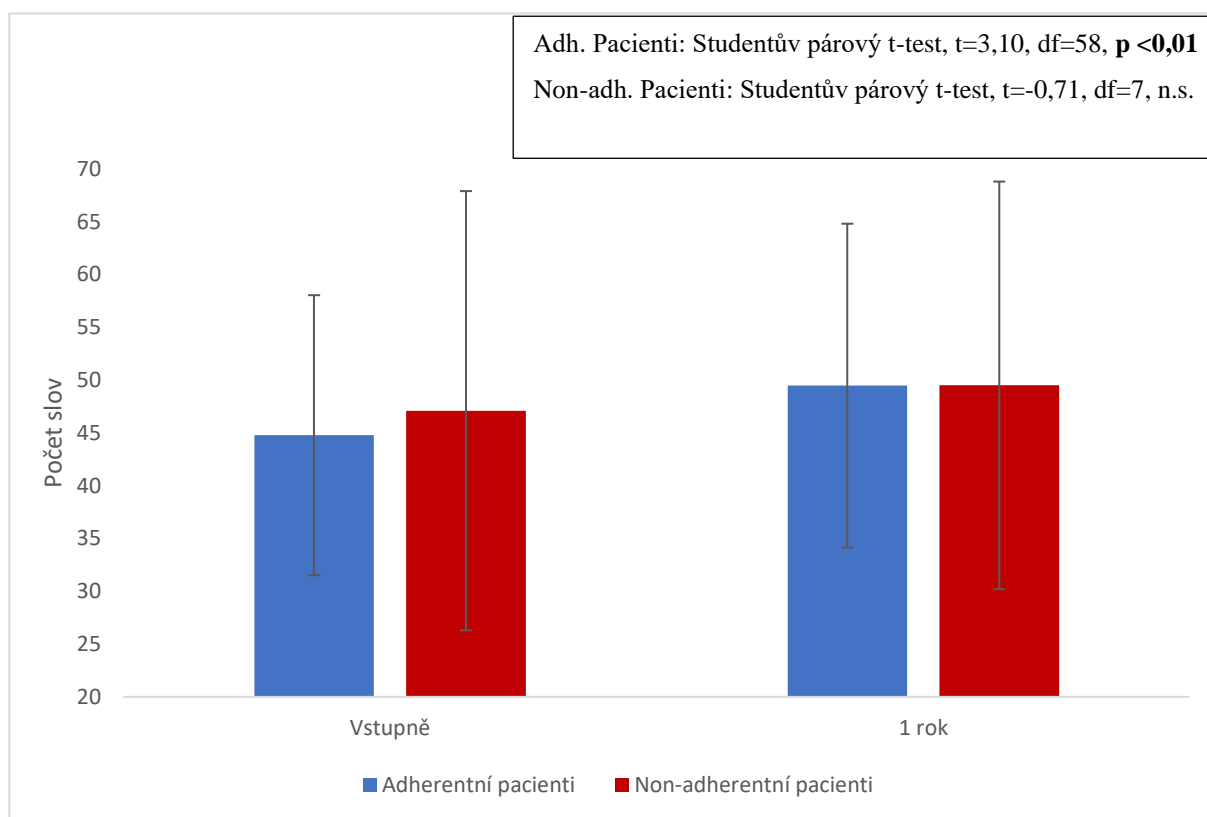
9.2.6 Verbální fluence

Primární hodnocenou veličinou byl počet unikátních slov za daný časový limit. Ve skupině adherentních pacientů byl vstupně před léčbou **průměrný počet slov $44,7 \pm 13,2$. Po jednom roce léčby došlo k statisticky významnému zlepšení na průměrný počet slov $49,4 \pm 15,3$ (Studentův párový t-test, $t=3,10$, $df=58$, $p < 0,01$, Cohenovo $d=0,41$). V českém prostředí lze nalézt aktuálně normativní tabulky na největším souboru pacientů v práci Nikolai et al. (2018), které stratifikují výsledky zdravé populace pomocí percentilu. 50. percentil odpovídá výkonu v počtu 42 slov. Výkon před léčbou pak odpovídá kategorii percentilu 50-69, výkon po léčbě kategorii percentilu 69-84 (Nikolai et al. 2018). Je však důležité poznamenat, že tato aktuálně největší česká normativní studie zařazovala pacienty nad 59 let. Ke srovnání byla tudíž vybrána nejnižší věková kategorie ve studii 60-75 let. Využíváme tedy aproximaci vzhledem k průměrnému věku u adherentního souboru.**

Ve skupině non-adherentní pacientů průměrný počet slov vstupně $47,1 \pm 20,8$ a po jednom roce sledování byl počet slov $49,5 \pm 19,3$. Tato změna nebyla statisticky významná (Studentův

párový t-test, $t=-0,71$, $df=7$, n.s., $p= 0,49$). Podobně jako u adherentní skupiny i zde se průměr výsledku pohybuje v pásmu 69-84 percentilu normativní tabulky a výkon je tedy na počátku o něco vyšší než v adherentní skupině a na konci srovnatelný. V non-adherentní skupině je však aproximace k normativním datům větší, protože průměrný věk non-adherentních pacientů je nižší. Výkon v TVF shrnuje výše Tabulka 9: Výkon pacientů v kognitivních testech – souhrn a následující Obrázek 9: Graf výkonu adherentních a non-adherentních pacientů v TVF.

Obrázek 9: Graf výkonu adherentních a non-adherentních pacientů v TVF



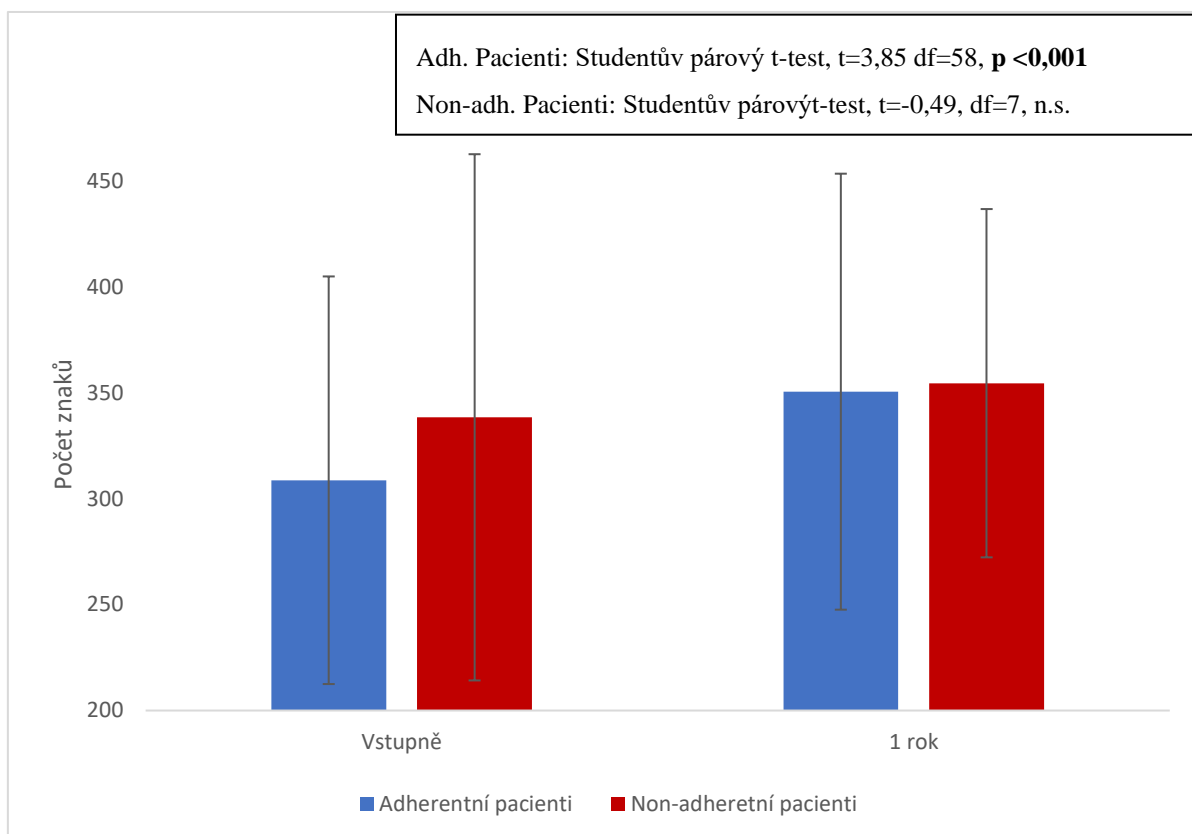
9.2.7 d2 test

Primárně hodnocenými veličinami v d2 testu byly celkový výkon (CV) a procento chyb (%Ch). Ve skupině adherentních pacientů byl průměrný vstupní výkon $308,7 \pm 96,2$ znaků. Vstupní procento chyb bylo $18,67 \pm 14,28$ %. **Po jednom roce léčby jsme pozorovali statisticky významné zlepšení výkonu na $350,5 \pm 102,9$ (Studentův párový t-test, $t=3,85$ $df=58$, $p < 0,001$, Cohenovo $d = 0,50$).** Dále došlo k statisticky nevýznamnému snížení procenta chyb na $16,5 \pm 12,3$ % (Studentův párový t-test, $t=1,39$, $df=58$, n.s., $p=0,16$). Normativní data jsou

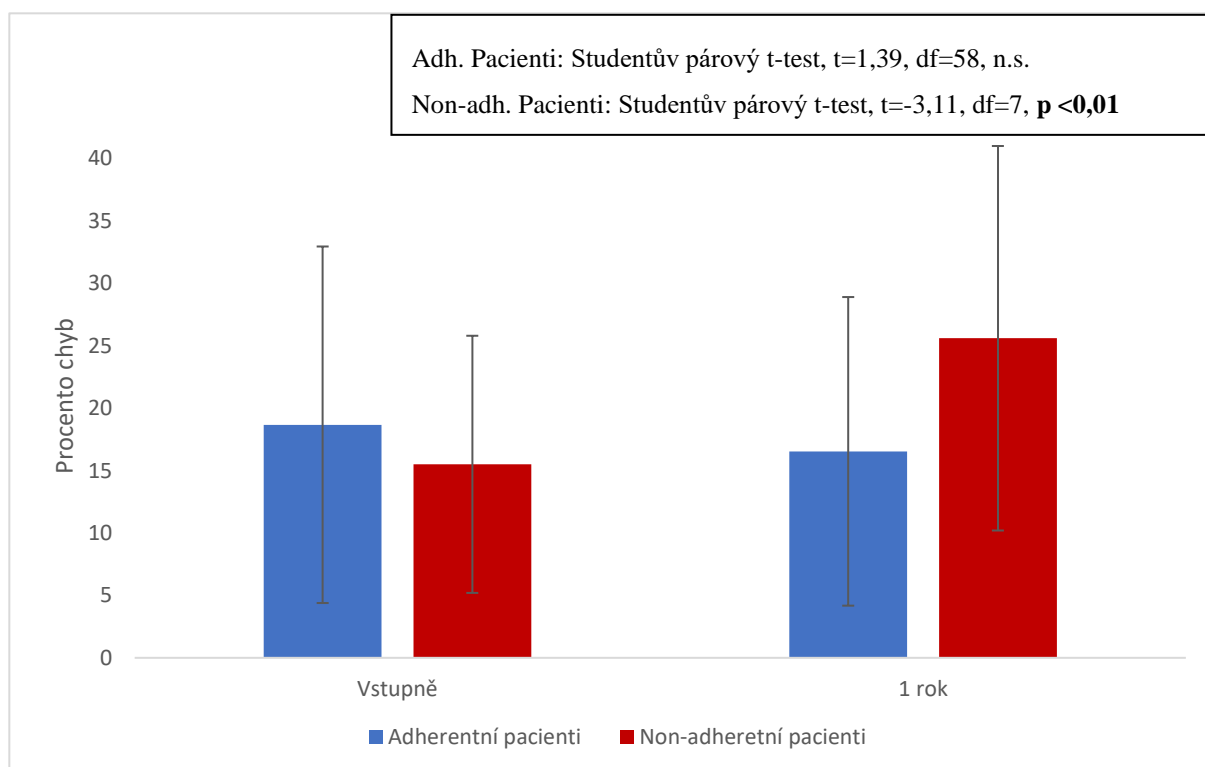
rozdělena percentilově a pro věkovou kategorii 50-59 let odpovídá vstupní CV adherentních pacientů 38. percentilu (CV 305-312) a procentuální chybovost méně než 10. percentilu (10. percentil odpovídá 17,8 % chyb). Data po roce pak v CV odpovídají 58. percentilu (CV 345-352) a procentuální chybovost se pohybuje mezi 10. a 25. percentilem (10. percentil: 17,8 %, 25. percentil: 12,6 %) (Brickenkamp et al. 2000).

Ve skupině non-adherentních pacientů byla průměrná vstupní hodnota celkového výkonu $338,4 \pm 124,2$ znaků a procento chyb $15,5 \pm 10,3$ %. Po jednom roce sledování byla hodnota celkového výkonu pacientů $354,5 \pm 82,2$ a tato změna nebyla statisticky významná (Studentův párový t-test, $t=-0,49$, $df=7$, n.s., $p=0,31$). **Došlo však k statisticky významnému zhoršení v procentu chyb na $25,6 \pm 15,4$ % (Studentův párový t-test, $t=-3,11$, $df=7$, $p < 0,01$, Cohenovo $d=1,11$).** Vstupní průměrný výkon pacientů odpovídá 54. percentilu (CV 337-344) a procento chyb je mezi 10. a 25. percentilem. Po jednom roce průměrný výkon odpovídá percentilu 61. (CV 353-360), naproti tomu procento chyb se dostalo pod 10. percentil (Brickenkamp et al. 2000). Výsledky obou skupin pacientů v d2 testu znázorňují Obrázek 10: Graf celkového výkonu u adherentních a non-adherentních pacientů v d2 Testu a Obrázek 11: Graf chybovosti u adherentních a non-adherentních pacientů v d2 Testu. Výše uvedená Tabulka 9: Výkon pacientů v kognitivních testech – souhrn shrnuje výkon obou skupin pacientů v použitých kognitivních testech.

Obrázek 10: Graf celkového výkonu u adherentních a non-adherentních pacientů v d2 Testu



Obrázek 11: Graf chybovosti u adherentních a non-adherentních pacientů v d2 Testu



9.2.8 Korelační a regresní analýza změny po léčbě

U adherentních pacientů byla provedena korelační analýza změny spánkových parametrů (ESS a AHI) psychometrických parametrů (BDI-II, BAI, TMT-A, TMT-B, TVF, d2 test CV a d2 % chyb) se vstupními daty. Dále byla provedena regresní analýza metodou stepwise forward, kdy jako závislá proměnná vždy vstupovala změna výše vyjmenovaných parametrů a nezávislé proměnné byly věk, BMI, CRP, glykémie, ESS, AHI, ODI, t90%, průměrná saturace, přítomnost komorbidní HN a DM.

Pro změnu ESS jsme prokázali statisticky významnou slabou pozitivní korelaci s BMI (Pearson $r = 0,284$, $p < 0,02$), středně silnou pozitivní korelaci s ODI (Pearson $r = 0,33$, $p = 0,006$) a středně silnou pozitivní korelaci s t90% (Pearson $r = 0,479$, $p < 0,001$) a středně silnou negativní korelaci s průměrnou saturací (Pearson $r = -0,477$, $p < 0,001$). V regresní analýze jsme odhalili pouze jediný významný prediktor změny ESS a to průměrnou saturaci ($\beta = 0,23$, $t = 2,09$, $df = 58$, adjusted $R^2 = 0,14$, $p < 0,05$). Změna AHI středně silně pozitivně koreluje s BMI (Pearson $r = 0,326$, $p = 0,007$) a silně negativně s průměrnou saturací (Pearson $r = -0,609$, $p < 0,001$). V regresní analýze byl jako významný prediktor potvrzena průměrná saturace ($\beta = -0,54$, $t = 2,50$, $df = 58$, adjusted $R^2 = 0,45$, $p < 0,05$).

Pro změnu BDI-II jsme prokázali slabou pozitivní statisticky významnou korelaci s ODI (Pearson $r = 0,252$, $p = 0,04$) a slabou pozitivní korelaci s t90% (Pearson $r = 0,288$, $p = 0,01$). Pro změnu BAI jsme neprokázali žádnou statisticky významnou korelaci. V regresní analýze jsme neprokázali žádný významný prediktor změny BAI ani BDI-II.

V případě Testu cesty jsme pro změnu výkonu v obou subtěstech prokázali pouze slabou pozitivní korelaci s věkem (TMT-A: Pearson $r = 0,246$, $p = 0,04$; TMT-B: Pearson $r = 0,252$, $p = 0,03$), tedy stejnou korelaci jako při vstupní průřezové analýze. V regresní analýze jsme neodhalili žádný významný prediktor změny pro žádnou část Testu cesty.

Pro změnu výkonu v Testu verbální fluence jsme neprokázali žádnou statisticky významnou korelaci ani statisticky významný prediktor změny. **Pro změnu v celkovém výkonu v d2 Testu jsme prokázali statisticky významnou pozitivní korelaci s věkem (Pearson $r = 0,363$, $p = 0,003$), na hraně statistické významnosti pak byla pozitivní korelace změny v celkovém výkonu s přítomností HN (Pearson $r = 0,226$, $p = 0,06$).** Pro celkový výkon jsme neprokázali žádný statisticky významný prediktor v regresní analýze. **Pro změnu v procentuální chybovosti jsme taktéž zjistili statisticky významnou pozitivní korelaci s věkem (Pearson**

$r=0,271$, $p=0,02$) a věk byl také jediný statisticky významný prediktor změny v regresní analýze ($\beta= 0,34$, adjusted $R^2 =0,34$, $p<0,05$).

9.3 Vyjádření k hypotézám na základě výsledků

Na základě získaných výsledků lze k formulovaným hypotézám shrnout následující:

Hypotéza I: Komorbidity a parametry OSA a jejich vliv na psychopatologii

- Nulová hypotéza: Závažnost psychopatologie a kognitivní dysfunkce není ovlivněna parametry OSA a komorbiditami.
- Alternativní hypotéza: Závažnost psychopatologie a kognitivní dysfunkce koreluje se závažností OSA a přítomností komorbidit.

Závažnost depresivních příznaků u pacientů s OSA pozitivně koreluje s biologickými parametry BMI, CRP, v rámci spánkových parametrů pozitivně s ODI a negativně s průměrnou saturací. Úzkostné příznaky korelují taktéž pozitivně s BMI a negativně s průměrnou noční saturací. Výkon v kognitivním testu pozornosti koreloval pozitivně s glykemií a celková procentuální chybovost v testu pozitivně koreluje s dobou spánku v saturaci pod 90 %. V případě, že pacienti s OSA měli komorbidní diabetes, vykazovali statisticky významně horší výsledky v testu pozornosti, vyšší procentuální chybovost a pomalejší časovaný výkon v testu cesty. Stejně tak pacienti s OSA a komorbidní hypertenzí vykazovali významně horší výkon a procentuální chybovost v testu pozornosti a časový výkon v subtestu A Testu cesty. Doplnujícím nálezem je fakt, že žádný z parametrů biologických, spánkových ani přítomnost komorbidit neovlivňuje výkon pacientů v testu verbální fluence. Na základě výše uvedeného tedy nulovou hypotézu zamítáme a parciálně přijímáme alternativní hypotézu pro přítomnost komorbidit a vybrané parametry spánku (především noční saturace) a biologické parametry (CRP, glykémie, BMI).

Hypotéza II: Vliv terapie CPAP na kognitivní funkce

- Nulová hypotéza: Kognitivní výkon pacientů s OSA po 1 roce léčby CPAP měřený pomocí kognitivních testů bude stejný.

- Alternativní hypotéza: Kognitivní výkon pacientů s OSA po 1 roce léčby CPAP měřený pomocí kognitivních testů bude u pacientů adherentních k léčbě zlepšen. U non-adherentních pacientů zůstane stejný nebo se zhorší.

U pacientů adherentních k léčbě došlo po jednom roce léčby CPAP k statisticky významnému zlepšení v subtestu B Testu cesty, statisticky významnému zlepšení ve verbální fluence a celkovém výkonu v testu pozornosti. Statistický trend jsme pozorovali v snížení procentuální chybovosti. Non-adherentní pacienti prokázali statisticky významné zhoršení v procentuální chybovosti v testu pozornosti, ostatní změny v kognitivních testech nebyly statisticky významné. Na základě výsledků tedy zamítáme nulovou hypotézu. Přijímáme parciálně alternativní hypotézu pro některé kognitivní domény (pozornost, pracovní paměť, exekutivní funkce, verbální funkce) u adherentních pacientů. U non-adherentních pacientů alternativní hypotézu přijímáme plně.

Hypotéza III: Vliv terapie CPAP na depresivní a úzkostné příznaky

- Nulová hypotéza: Depresivní a úzkostné příznaky u pacientů s OSA po 1 roce léčby CPAP budou na stejné úrovni.
- Alternativní hypotéza: Depresivní a úzkostné příznaky u pacientů s OSA po 1 roce budou u adherentních pacientů nižší oproti vstupním hodnotám. U non-adherentních pacientů budou na srovnatelné nebo vyšší hladině.

V rámci sledování došlo po zahájení léčby CPAP u adherentních pacientů k statisticky významnému poklesu jak depresivních, tak úzkostných příznaků po dvou měsících léčby a tato nižší hladina se udržela v obou doménách po jednom roce léčby. V non-adherentní skupině došlo k statisticky významnému poklesu depresivních příznaků, naopak úzkostné příznaky neprokázaly statisticky významnou změnu. Nulovou hypotézu tedy na základě těchto výsledků taktéž zamítáme a přijímáme alternativní hypotézu v plném znění pro adherentní pacienty a parciálně pro non-adherentní pacienty.

10 Diskuse

Cílem studie bylo prozkoumat u pacientů s OSA vztah mezi léčbou CPAP, kognitivními funkcemi a mírou depresivních a úzkostných příznaků před a po léčbě. Většina stanovených alternativních hypotéz se potvrdila parciálně nebo plně. V rámci diskuse se vyjádříme k jednotlivým hypotézám a shrneme naše výsledky ve srovnání s dostupnou literaturou.

10.1 Vliv parametrů OSA a komorbidit na psychiatrické příznaky a kognitivní výkon

Ve studii jsme prokázali, že depresivní a úzkostné parametry korelují s biologickými parametry a tíží OSA. Pacienti před léčbou CPAP vykazovali subklinické, nicméně nenulové hladiny úzkostných a depresivních příznaků. Průměrné skóre symptomů deprese hodnocené pomocí BDI-II bylo relativně nízké a nedosahovalo prahu pro klinicky relevantní depresi. Pacienti však skórovali v dotaznících i příznaky deprese, které se nepřekrývají s příznaky OSA (tj. jednotlivé otázky týkající se úrovně energie a kvality spánku). Toto zjištění je v souladu s řadou studií, které prokázaly, že OSA pacienti systematicky vykazují vyšší míru depresivních příznaků ve srovnání s běžnou populací. V metaanalýze z roku 2020 byla souhrnná průměrná prevalence depresivních příznaků ze studií OSA pacientů 35 % (Garbarino et al. 2020). V našem souboru pak zcela bez depresivních příznaků byl vstupně pouze 1 pacient z 81 a průměrná vstupní hodnota souboru (n=81) BDI-II byla 9,1 (SD:7,4). Starší review literatury z roku 2007 zahrnuje studie, které k diagnostice deprese a depresivních příznaků využívaly přímo BDI-II (Saunamäki & Jehkonen 2007). Zde zahrnutá studie Aloia et al. (2005) reportovala na vzorku 93 pacientů průměrnou hodnotu BDI-II 11 a 33 % pacientů skórovalo v pásmu lehké až těžké deprese. Schwartz et al. (2005) zařadili vzorek 50 pacientů, z toho 31 užívalo v době studie antidepressivní medikaci. Průměrné skóre BDI-II u pacientů užívajících léky bylo 5,6; u pacientů bez léků pak 3,2. Ve studii Barnes et al. (2004) bylo u 114 pacientů průměrné skóre BDI-II 9,2, což je hodnota odpovídající našim výsledkům. Podobně ve studii Means et al. (2003) bylo v menším souboru 39 pacientů průměrné skóre BDI-II 9,6 a ve studii Vandeputte a De Weerd (2003), která zkoumala depresivní příznaky u všech spánkových poruch byla hodnota BDI-II u pacientů s OSA průměrně 10,0. Ve starší studii Borak et al. (1996) byla průměrná hodnota BDI-II 7,5 (SD: 7,8) na menším vzorku pacientů (n=20) a depresivní příznaky byly v jakékoliv formě přítomny u 55 % pacientů. Taktéž v naší předchozí studii z roku 2017, která zkoumala krátkodobý vliv terapie CPAP na depresivní příznaky byla průměrná vstupní hodnota BDI-II 11,4 (SD: 6,5) u léčených pacientů a v kontrolním souboru byla 10,8 (SD 5,8). V novější

korelační studii Tom et al. (2018) bylo průměrné BDI-II skóre 6,2 (SD: 7,2). Výše uvedený výčet studií ukazuje, že vstupní hodnoty BDI-II v naší studii byly srovnatelné s hodnotami v literatuře. Velkou limitací většiny studií v dostupné literatuře je nevyužití objektivních metod diagnostiky. Uvedené studie využívají pouze sebehodnotící dotazníky a často nerozlišují mezi klinickou jednotkou deprese a depresivními příznaky. Toto jsme se snažili reflektovat v naší studii, kde každý pacient vstupně absolvoval MINI diagnostický pohovor a přítomnost afektivní poruchy byla vylučujícím kritériem, stejně jako užívání psychofarmak. Prezentované výsledky jsou tedy očištěné depresivní symptomy bez komorbidit a vlivu jiné než CPAP terapie.

V průřezové analýze jsme prokázali, že míra depresivních příznaků pozitivně korelovala s CRP a BMI, čím vyšší tedy byla vstupní hodnota subklinického zánětu a obezity, tím vyšší skóre depresivních příznaků pacienti vykazovali. Jak již bylo uvedeno v teoretickém úvodu, existuje několik prací, které prokázaly pozitivní korelaci mezi tíží OSA a hladinou CRP (Arter et al. 2004; Sharma et al. 2008; Guven et al. 2012). V souladu s naším zjištěním je také aktuálně největší metaanalýza zkoumající hladiny CRP a subklinický zánět u deprese. Tato práce z roku 2019 zahrnuje 13 541 pacientů s depresí a 155 728 kontrol a prokázala, že pacienti s depresí měli CRP nad 1 mg/l v 58 % a 27 % pacientů mělo hladinu odpovídající subklinickému zánětu (nad 3 mg/l) (Osimo et al. 2019). Na základě našich zjištění a dostupné literatury lze tedy konstatovat, že neléčená OSA facilituje rozvoj subklinického zánětu a míra tohoto zánětu pak koreluje s mírou depresivních příznaků. Zajímavým doplňujícím nálezem této rozvahy je pak statisticky významný rozdíl v CRP mezi CPAP adherentními a non-adherentními pacienty. Pacienti s léčbou adherentní (n=59) vstupně vykazovali hladiny odpovídající subklinickému zánětu (nad 3 mg/l), naopak non-adherentní pacienti měli hladiny jen těsně nad hranicí elevace nad 1 mg/l. Adherentní pacienti pak vykazovali závažnější tíži spánkové apnoe a subjektivní příznaky, byť žádný z těchto rozdílů nedosáhl statistické významnosti. Naopak v míře depresivních příznaků se skupiny pacientů nelišily.

V rámci spánkových parametrů pak míra depresivních příznaků prokázala významnou pozitivní korelaci s ODI, a naopak negativní korelaci s průměrnou saturací. Čím nižší byla průměrná saturace při nočním sledování a čím více desaturací za hodinu spánku u pacientů proběhlo, tím více depresivních symptomů vykazovali. V regresní analýze se pak doba spánku strávená v saturacích pod 90 % prokázala jako statistický významný prediktor tíže depresivních příznaků. V naší studii tedy míra depresivity souvisí spíše s okysličením krve a hypoxií v průběhu spánku než s počtem apnoických a hypopnoických pauz (BDI-II nekorelovalo s AHI). Tato zjištění

jsou v souladu se studií Yosunkaya et al. (2016), kde autoři prokázali pozitivní korelaci mezi mírou depresivity (měřenou taktéž pomocí BDI-II), kvalitou života a dobou spánku strávenou v saturacích pod 90 %. Naopak studie Alomri et al. 2021 neprokázala žádnou korelaci mezi depresivními symptomy a hypoxií u OSA pacientů. Prokázala však, že depresivní symptomy byly nezávislým rizikovým faktorem pro míru kognitivního postižení a EDS predikovala míru depresivních příznaků (Alomri et al. 2021). Taktéž ve starší práci z roku 2004 korelovala míra depresivních příznaků s celkovou kvalitou spánku, a nikoliv s mírou noční hypoxie (Naismith et al. 2004). Podobně také ve studii z roku 2010 korelovala míra depresivních příznaků především s kvalitou spánku měřenou pomocí PSQI. Limitující zde je fakt, že ze spánkových parametrů využili autoři pouze AHI, které s BDI-II nekorelovalo ani v naší studii (Macey et al. 2010).

Vstupní hodnota úzkostných příznaků hodnocených BAI byla 8,4 (SD:6,7) a zcela bez úzkostných symptomů byly 2 z 81 pacientů. To odpovídá pásmu mírné úzkosti, a i v případě úzkostných příznaků byla přítomnost konkrétní neurotické poruchy vyloučena pomocí MINI interview. Při srovnání se zmíněnou recentní metaanalýzou vykazovali naši pacienti vyšší míru úzkostných příznaků, neboť v zmíněná práci byla souhrnná prevalence úzkostných příznaků 32 % (Garbarino et al. 2020). Při podrobnějším srovnání studií, které využívaly podobnou metodiku lze nalézt například práci Asghari et al. (2012), kde vstupní hodnota BAI byla 12,0 (SD:10,3), tudíž vyšší oproti námi zjištěným hodnotám. Naproti tomu ve studii Li et al. (2016) byla vstupní hodnota BAI u pacientů léčených CPAP 8,5 (SD:8,2), tedy velmi podobná naším zjištěním. V novější studii Tom et al. 2018, která se zabývala také korelací mezi symptomy OSA a neuropsychiatrickými příznaky byla průměrná hodnota BAI 6,2 (SD:7,2). Další studie z roku 2019 pak prokázala, že pacienti užívající CPAP měli nižší hodnoty BAI 13,5 (SD: 12,8) oproti pacientům netolerujícím CPAP (BAI 22,2; SD:10,5), což dávají autoři do přímé souvislosti s adherencí. To je kontrastní oproti našim výsledkům, kdy se adherentní a non-adherentní skupiny pacientů statisticky významně v úzkostných příznacích nelišily a naopak non-adherentní skupina měla dokonce o něco nižší průměrné skóre BAI (6,7, SD: 6,3). V zobrazovací studii zkoumající metabolické změny insulárního kortexu u OSA pacientů byla vstupní hodnota BAI 12,8 (SD:13,1), tedy vyšší oproti námi zjištěným hodnotám. Podobně jako v případě depresivních příznaků lze i ve studiích zkoumajících úzkostné příznaky u OSA pacientů nejčastěji nalézt škálu subjektivních dotazníků bez doplňující objektivní metodologie. V naší studii jsou úzkostné příznaky OSA pacientů tedy taktéž očištěny o vliv případné komorbidní neurotické poruchy a její léčby.

V průřezové vstupní analýze prokázaly úzkostné příznaky velmi těsnou provázanost s depresivními příznaky. Z biologických parametrů pozitivně korelovalo BAI s BMI, a tedy pacienti s vyšší mírou obezity vykazovali vyšší míru úzkosti. Ze spánkových parametrů taktéž BAI prokázalo významnou negativní korelaci s průměrnou noční saturací a pozitivní korelaci s dobou spánku v saturaci pod 90 % na hranici statistické významnosti. I v případě úzkostných příznaků je tedy zřejmé, že nejvíce souvisí především s přítomností noční hypoxie a závisí na kvalitě okysličení krve ovlivněné přítomností OSA. Doplněním korelační analýzy je pak zjištění v regresní analýze, že jediným významným prediktorem výsledné hodnoty úzkosti byla subjektivní spavost hodnocená ESS a tato dokázala vysvětlit pouze 9 % výsledné hodnoty BAI. Při srovnání s dostupnou světovou literaturou lze nalézt studii Rezaeitalab et al. (2014), která prokázala, že těžká OSA byla spojena se statisticky významně vyšší mírou úzkosti oproti mírné OSA, hodnoceno pomocí parametru AHI. Starší studie Borak et al. (1996) prokázala významnou korelaci mezi AHI a úzkostí. Naopak studie Macey et al. (2010) na 49 pacientech neprokázala žádnou korelaci mezi úzkostnými příznaky a AHI. Autoři studie v diskusi konstatují, že podobně jako předchozí korelační studie, nenalezli asociaci mezi úzkostnými a depresivními příznaky a AHI. Zde je vhodné poznamenat, že toto je i v souladu s našimi nálezy, neboť ani v naší studii AHI nekorelovalo významně s BAI. Avšak v naší studii jsme korelační analýzu doplnili o další spánkové parametry a podobně jako u BDI lze vysledovat silné propojení se saturačními parametry. Toto předkládané propojení pak dále potvrzuje interkorelační analýza, která prokázala silnou korelaci mezi samotným BAI a BDI-II. Již zmíněná studie Tom et al. (2018) pracovala s biometrickými parametry (obvod krku, pasu a BMI) a do spánkových parametrů zahrnula také nejnižší naměřenou noční saturaci, avšak ani tento parametr ve studii s 59 subjekty nekoreloval s BAI. Velice zajímavé a relevantní zjištění k našemu výzkumu pak přináší velmi recentní studie Alkilinc et al. (2023) která v souladu s naším nálezem prokázala statisticky významnou korelaci hodnoty BAI s časem stráveným v saturaci pod 90 % na vzorku 80 pacientů. Tato studie pak v kontrastu s naší prací našla i slabou pozitivní korelaci BAI s AHI. Autoři této studie pak v diskusi navrhují využít právě data o hypoxii, a především pak t90% jako prediktor tíže přidružených úzkostných příznaků. S tímto závěrem se můžeme ztotožnit, ačkoliv v našem případě je korelace s t90% pouze na hranici statistické významnosti, výsledky však doplňuje prezentovaná významná negativní korelace s průměrnou saturací. Větší asociační studie z roku 2015 prokázala pomocí regresní analýzy na 655 v souladu s našimi závěry, že subjektivní denní spavost hodnocená ESS byla významným prediktorem výsledné hodnoty BAI. Další statisticky zjištěné významné prediktory byly ženské

pohlaví a nižší vzdělání. Avšak ani tato studie s větším počtem respondentů neprokázala významnou korelaci či predikci stran AHI ani respiračních indexů (Lee et al. 2015).

Úzkostné ani depresivní příznaky neprokázaly žádnou další významnou korelaci či predikci s biologickými parametry a neprokázaly ani souvislost s přítomností komorbidit. V interkorelační analýze jsme pak našli pouze středně silnou zmíněnou souvislost mezi úzkostnými a depresivními příznaky. Toto zjištění je v souladu, s již zmíněnou korelační studií Lee et al. (2015) a starší studií Borak et al. (1996), které taktéž prokázaly silnou korelaci mezi úzkostnými a depresivními příznaky u OSA pacientů. Úzkostné ani depresivní příznaky nekorelovaly s žádným z výkonů v kognitivních testech.

Výkon v Testu cesty, konkrétně v části A prokázala významnou pozitivní korelaci s věkem. Čím vyšší věk pacienta s OSA tím pomalejší výkon v testu, což je v souladu s běžnou populační normou, která taktéž při stratifikaci dle věku prokazuje zhoršující se výkon se stoupajícím věkem (Tombaugh 2004). Věk také zůstal i jako statisticky významný prediktor výsledného výkonu v regresní analýze. Výkon v Testu cesty A pak byl významně determinován přítomností komorbidit. Pacienti s OSA a komorbidní hypertenzí či diabetem dosahovali významně horších výkonu v Části A. V souladu s našimi výsledky studie Yu et al. (2012) uvedla, že výkon v Části A nekoreloval s tíží OSA. Podobně novější studie Bilyukov et al. (2018) neprokázala žádnou statisticky významnou korelaci s tíží OSA pro TMT-A. Tyto nálezy jsou v souladu s přehledovou studií Saunamaki a Jehkonen (2007). Žádná ze studií zahrnutých do přehledu neprokázala zásadní deficit ve výkonu a významnější souvislost s tíží OSA v TMT-A. V recentní studii Parker et al. (2023) byla prokázána statisticky významná asociace výkonu v TMT-A s AHI a průměrnou saturací v rámci základní analýzy dat, po adjustaci na věk však tyto korelaci a statistickou významnost pozbyly. Horší výkon v TMT-A byl spojen s větším zastoupením N1 spánku, zatímco lepší výsledky byly spojeny se vyšším zastoupením N3 spánku.

Část B Testu cesty významně pozitivně korelovala taktéž pouze s věkem, a tato korelace se neukázala jako významný prediktor výkonu v regresní analýze. V interkorelační analýze souvisel významně výkon v Části B pouze s výkonem v Části A, což je očekávatelný výsledek v souvislosti s vnitřní konzistencí testu. S jinými psychometrickými daty jsme korelaci neprokázali. Výkon v Části B byl však u OSA pacientů významně ovlivněn přítomností komorbidit. Na rozdíl od Části A však výkon v Části B souvisel významně pouze s přítomností diabetu, nikoliv s přítomností hypertenze. Test cesty je používán při posuzování kognitivních

schopností pacientů s OSA již poměrně dlouhou dobu. Výsledky jsou však v dostupných studiích stále kontradiktorní. Studie Beddard et al. (1991) a Gelir et al. (2014) prokázaly horší výkon u pacientů s OSA ve srovnání se zdravými kontrolami. Na druhou stranu Lee et al (1991) a Verstraeten et al. (2004) neprokázali rozdíl ve výkonu v části B mezi pacienty s OSA a kontrolami. Z korelačních studií můžeme zmínit studii Idiaquez et al. (2014), která na vzorku 53 pacientů prokázala statisticky významnou korelaci výkonu Části B s AHI a ODI u těžké OSA. To je v rozporu s našimi daty, kdy v našem vzorku se tyto korelace nepotvrdily. Werli et al. (2016) neprokázali ve své studii žádnou statisticky významnou korelaci spánkových a psychometrických parametrů s Částí B u OSA pacientů. Z recentní literatury je vhodné zmínit zjištění studie Parker et al. (2023), která prokázala v základní analýze korelaci mezi výkonem v TMT-B a AHI, avšak po adjustaci na věk tato asociace pozbyla významnosti. Velmi recentní studie Parker et al. (2023) na vzorku 477 pacientů prokázala významnou asociaci mezi horším výkonem v Části B a denzitou spánkových vřeten v N3 stádiu.

Zajímavým zjištěním je absolutní nezávislost výsledného výkonu v Testu verbální fluence u pacientů s OSA. Tento test neprokázal žádnou významnou korelaci s žádným z biologických ani spánkových parametrů (včetně věku). Nekoreloval taktéž ani s přítomností komorbidit a žádný ze sledovaných parametrů nedosáhl statistické významnosti ani v regresní analýze. Jako incidentální tedy hodnotíme jedinou statisticky významnou pozitivní korelaci s celkovým výkonem v d2 Testu. Z literatury lze zmínit recentní zobrazovací studii Park et al. (2022), která pomocí funkční magnetické rezonance prokázala statisticky významnou korelaci mezi výkonem ve verbální fluence a funkční konektivitou klidové sítě u OSA pacientů. Pacienti také ve studii vykázali horší výkon oproti zdravým kontrolám. V souladu s našimi výsledky studie Shpirer et al. (2012) neprokázala na vzorku 40 pacientů žádnou statisticky významnou korelaci verbální fluence se spánkovými parametry. V souladu s naším nálezem a podobně jako v případě TMT-B diskuse stran efektu OSA na verbální fluence a obecně verbální kognitivní funkce není uzavřena. Review Saunamaki a Jehkonen (2007) zahrnuje 10 studií, které testovaly verbální fluenci, z toho 5 ukázalo, že se výkon neliší mezi OSA pacienty a kontrolami a 5 studií ukázalo, že OSA pacienti vykazovali horší výkon oproti zdravým kontrolám. Také novější metaanalýza Kylstra et al. (2013), prokázala, že verbální fluence vykazuje poměrně výraznou rezilienci k vlivu OSA na případné zhoršení výkonu, kdy základní vstupní výkon pacientů nebyl ovlivněn žádným studovaným parametrem.

Jako nejcitlivější k vlivu různých biologických a spánkových parametrů u OSA pacientů se ukázal jejich výkon v d2 Testu zaměřeném na pozornost a schopnost rozlišení vizuálních podnětů. Celkový očištěný výkon prokázal negativní korelaci s věkem a silnou negativní korelaci s glykémií. Čím vyšší věk a nižší glykémie, tím hůře byli schopni se pacienti soustředit na výkon v testu. Tyto dvě korelace zůstaly statisticky významné i v regresní analýze a společně predikovaly 25 % výsledného výkonu. Celkový výkon byl dále statisticky významně horší u pacientů s komorbidní HN i DM. Podíváme-li se dále na procentuální chybovost, ta podobně jako celkový výkon prokázala významnou pozitivní korelaci s věkem, tj. čím vyšší věk, tím vyšší chybovost. Opět lze konstatovat, že korelace s věkem odpovídá stratifikaci norem dostupných k d2 Testu a potvrzuje vnitřní konzistenci testu i na naší populaci. Zajímavější je významná pozitivní korelace s dobou spánku v saturaci pod 90 % a negativní korelace s průměrnou saturací. Podobně jako v případě úzkostných příznaků se tedy zdá, že vyšší procento chyb souvisí s hyposaturací ve spánku a více souvisí s okysličením krve, a ne s počtem apnoických pauz za hodinu spánku. Taktéž přítomnost hypertenze a diabetu významně zvyšovala chybovost pacientů v testu. V regresní analýze se však jako významný prediktor udržel pouze věk pacienta. Na rozdíl od našich výsledků, Rouleau et al. (2002) při testování pacientů pomocí d2 Testu, neprokázali žádnou korelaci se spánkovými a respiračními veličinami. Ve starší německé studii Kotterba et al. (1997) autoři reportují, že 23 z 40 pacientů skórovali v d2 Testu v pásmu patologie. To odpovídá i našim výsledkům, kdy vstupní výkon odpovídá 38. percentilu normativních tabulek (Brickenkamp et al. 2000). V navazující práci Kotterba et al. (1998) využili baterii testů na počítači u OSA pacientů. Jedna část se zaměřovala na testování selektivní pozornost a schopnost dělení pozornosti, což testuje i v naší studii užitý d2 Test. Autoři prokázali, že pozornost byla nejvíce korelovala s dobou spánku pod 90 % a průměrnou saturací. Tento závěr je v souladu s našimi výsledky. Macchitella et al. (2021) zjistili, že skóre ESS koreluje s výsledky u úkolů náročných na setrvalou pozornost, ale kupodivu ne u úkolů vyžadujících rozdělenou pozornost. Autoři předpokládají, že ospalost hraje mnohostrannou roli v kognitivní výkonnosti pacientů s OSA. Taktéž recentní metaanalýza Seda et al. (2020) podporuje naše výsledky zjištěním, že pozornost a schopnost jejího udržení jsou nejčastěji narušené kognitivní funkce. Naše studie dále prokazuje, že jak celkový výkon v testu, tak i množství chyb, které pacient udělá, je ovlivněno nejenom jeho věkem, ale souvisí významně se spánkovými parametry (především saturací) a je ovlivněno přítomností komorbidit. Vzhledem ke komplexnosti problematiky je otázkou, zda by při diagnostice OSA a následném posuzování řídičského oprávnění, neměl být rutinní součástí vyšetření test

pozornosti, podobně jako se již v řadě Spánkových laboratoří stal rutinní součástí vyšetření screening depresivních příznaků.

10.2 Vliv terapie CPAP na kognitivní funkce

Prospektivní část studie dokončilo 67 pacientů, z toho 59 bylo po 1 rok adekvátně léčeno přetlakovým dýcháním CPAP více než 4 hodiny každou noc. Tato data byla zaznamenána samotným přístrojem. Osm pacientů CPAP nepoužívalo, ale bylo ochotných absolvovat protokol studie a posloužili tak jako malý kontrolní soubor. Vstupně se pacienti nelišili významně v žádném spánkovém parametru, jediný významný rozdíl bylo vyšší CRP u adherentních pacientů a z psychometrických veličin dosahovali non-adherentní pacienti lepšího výsledku v TMT-A.

V TMT-A adherentní pacienti po roce léčby nedoznali zlepšení ani zhoršení výkonu, naopak jejich průměrný výkon byl na vteřinu stejný a tento výsledek se pohyboval v pásmu normy pro věkovou skupinu. V non-adherentní skupině naopak došlo ke zhoršení a původně lepší výkon non-adherentních pacientů byl po jednom roce srovnatelný s výkonem adherentních pacientů. Tato změna byla na hraně statistické významnosti. V kontrastu naopak výkon adherentních pacientů v TMT-B se statisticky významně zlepšil a původně podprůměrný výkon sice po jednom roce léčby nedosahoval populační normy, ale výrazně se jí přiblížil. V non-adherentní skupině jsme po roce pozorovali mírné zrychlení výkonu v testu, nicméně dle statistické analýzy se tato změna neblíží ani statistické významnosti, ani statistickému trendu. Jednou z hypotéz vysvětlujících rozdíl v efektu léčby CPAP na výkon v jednotlivých částech je, že v příslušných částech jsou testovány různé kognitivní domény. Obě části hodnotí vizuoprostorovou koordinaci a pozornost. Část A pak navíc hodnotí psychomotorické tempo, zatímco Část B hodnotí vyšší kognitivní funkce, schopnost přechodu mezi úkoly („shifting“) a mentální flexibilitu (Tombaugh 2004). Další vysvětlení rozdílných výsledků může být ve faktu že Část A je oproti Části B lehčí, je u ní snadněji dosaženo stropového efektu ve výkonu a je proto méně ovlivněna přítomností OSA. Tuto hypotézu podporuje skutečnost, že výsledky v Části A na rozdíl od Části B v naší studii jsou v rámci norem pro příslušnou věkovou skupinu (Tombaugh 2004). V souladu s našimi nálezy Gelir et al. (2014) popsali, že pacienti s OSA se ve výkonu TMT-A nelišily od zdravých kontrol, na rozdíl od výkonu v TMT-B, kde zdravé kontroly vykazovaly lepší výsledky, než pacienti s OSA. Stran vlivu léčby CPAP dostupná literatura přináší smíšené výsledky. Meurice et al. (1996) prezentovali zlepšení v obou částech

TMT. Montplaisir et al. (1992) publikoval nulovou změnu v TMT-B po léčbě CPAP. Již zmíněná největší metaanalýza Kylstra et al. (2013), která zahrnovala 533 pacientů s OSA a 497 kontrol a v souladu s našimi výsledky udává, že ve studiích nedošlo ke zlepšení v TMT-A, a naopak došlo k malému, ale statisticky významnému zlepšení v TMT-B. Z hlediska longitudinálního sledování lze uvést, že většina zahrnutých studií byla spíše krátkodobého charakteru, s intervalem druhého provedení kognitivních testů jeden týden až šest měsíců. Naopak v kontrastu k našim výsledkům studie Ferini-Strambi et al. (2003) prokázala, že po patnácti dnech léčby CPAP došlo ke zlepšení v TMT-A i TMT-B. Po čtyřech měsících léčby CPAP již nedošlo k žádnému dalšímu pokroku. Většina uvedených studií prováděla kognitivní testování po léčbě CPAP ve velmi krátkém intervalu po nasazení léčby. Část popsaného účinku lze tedy přičíst efektu opakování testu a retenci informací o provedení testu. Toto jsme se v naší studii snažili limitovat právě delší follow-up periodou, která minimalizuje možnost retence testových informací. V rámci doplňující korelační a regresní analýzy zaměřené na změnu v TMT po léčbě jsme prokázali pouze slabou pozitivní korelaci s věkem v obou částech. Neodhalili jsme žádný významný prediktor změny. Nicméně i tato informace může být užitečná pro klinickou praxi, neboť prokazuje, že čím vyšší věk pacienta vstupně, tím výraznějšího zlepšení ve výkonu dosáhl. Je tedy předmětná úvaha, že především starší pacienti více profitují z restorativního vlivu CPAP na kognitivní funkce.

V Testu verbální fluence byly adherentní pacienti před léčbou statisticky nevýznamně horší oproti non-adherentním pacientům (v průměru o tři slova). Po jednom roce léčby CPAP adherentní skupina dosáhla statisticky významného zlepšení v průměru o pět slov a dostala se tak výrazně nad 50. percentil normativních dat pro českou populaci (Nikolai et al. 2018). Non-adherentní skupina nedosáhla statisticky významného zlepšení po jednom roce sledování, ale nedošlo u ní ani ke zhoršení výkonu. Literatura opět přináší kontradiktorní výsledky. Ve výzkumu z roku 2011 Bawden et al. prezentovali, že pacienti s OSA se v testech verbální plynulosti neliší od zdravých kontrol. Na druhou stranu Salorio et al. (2002) zjistili významně horší výkon ve verbální plynulosti u subjektů s OSA ve srovnání se zdravými kontrolami. Je zajímavé, že jak review Saunamaki a Jehkonen (2007), tak metaanalýza Kylstra et al. (2013) neprokázali žádný vliv CPAP na verbální funkce v rámci zahrnutých studií. To je v rozporu s našimi výsledky, které ukázaly malý, ale statisticky významný vliv terapie CPAP na počet slov, která si pacienti vybaví. Naše výsledky jsou tedy v tomto v rámci dostupné literatury velmi ojedinělé. V souladu s našimi výsledky lze nalézt starší studii Montplaisir et al. (1992), ve které byla verbální plynulost měřena Wechslerovou škálou inteligence dospělých. Autoři uvedli

zlepšení verbálních funkcí u subjektů léčených CPAP. Podobně jako v první části studie, kde verbální fluence neprokázala žádné významné korelace, také v korelační a regresní analýze po léčbě jsme neodhalili žádnou významnou korelaci ani prediktor změny ve výkonu v testu. Z našich dat lze tedy usuzovat, že verbální funkce jsou u pacientů s OSA poměrně málo ovlivněny tíží OSA a biologickými parametry, a i když jsme prokázali zlepšení po léčbě, zůstává otázkou, s čím toto zlepšení souvisí a zda je lze přičíst právě vlivu CPAP terapie.

V d2 testu pozornosti se adherentní pacienti významně zlepšili v celkovém výkonu (skóre rychlosti) a pozorovali jsme statisticky nevýznamné snížení procentuální chybovosti, které směřovalo k statistickému trendu. Nárůst výkonu byl po léčbě takřka 12 % a posunul původně podprůměrný vstupní výkon pacientů nad 50. percentil normativních tabulek. (Brickenkamp et al. 2000). Ve skupině non-adherentních pacientů byl celkový výkon po roce sledování srovnatelný a vstupně dosahoval statisticky nevýznamně vyšší úroveň ve srovnání s adherentními pacienty. U non-adherentních pacientů však došlo k velmi významnému zhoršení procentuální chybovosti, která po roce léčby dosáhla více než 25 % z původních 15,5 %. Tyto výsledky odpovídají výkonu pod 10. percentilem normativních dat. Z literatury lze uvést studii Kotterba et al. (1998) ve které většina z 31 pacientů s OSA dosahovala patologických výsledků v d2 Testu. Dále Rouleau et al. (2002) taktéž prokázal nižší procedurální rychlost u pacientů s OSA ve srovnání se zdravými kontrolami. Naopak v kontrastu s naší studií udával procentuální chybovost pacientů 11,3 %, což je méně, než vstupně chybovali pacienti v naší studii. Parciálně souladu s našimi výsledky je studie Lau et al. (2010), kde autoři prokázali mírné zlepšení celkového výkonu měřeného v d2 Testu po osmi týdnech léčby CPAP. Neprokázali však zlepšení v procentuální chybovosti. Taktéž naše předchozí práce Hobzová et al. (2017), je pouze parciálně v souladu s našimi nálezy. V této naší studii pacienti s OSA vykazovali statisticky významné zlepšení ve výkonu i v procentuální chybovosti po jednom měsíci léčby CPAP. Jednou z hypotéz vysvětlující tento rozdíl je opět fakt, že naše předchozí studie prováděla druhé kolo testování již po 4 týdnech, Lau et al. (2010) po 2 měsících a předložená práce po 1 roce. Je zde tedy velmi rozdílný interval testování a lze spekulovat, že retenci informací o testu a efekt opakování bude vyšší po jednom měsíci ve srovnání s intervalem jeden rok. Druhou možností v rozporu se zjištěním Lau et al. (2010) je, že procentuální chybovost by dosáhla statisticky významného zlepšení na větším vzorku pacientů, protože směrem k statistickému trendu se vypočtená hodnota $p=0,16$ přibližovala. Dostupné review Saunamaki a Jehkonen (2007) a metaanalýza Kylstra et al. (2013) v souladu s našimi nálezy udává, že zahrnuté studie zkoumající efekt CPAP na kognitivní funkce prokázali významný efekt na pozornost a její

subdomény. Nevýhodou těchto přehledových článků je fakt, že pouze jedna práce ze zařazených studií použila v metodice přímo d2 Test, a tak nám neposkytují možnost přímého srovnání, ale pouze komparaci efektu na testovanou kognitivní funkci. Z novějších prací lze vybrat studii Aaronson et al. (2016), která na specifické subpopulaci pacientů s OSA po cévní mozkové příhodě prokázala statisticky významné zlepšení pozornosti měřené právě d2 Testem. Autoři bohužel nespecifikují, které z hodnot d2 Testu vykázaly zlepšení. Taktéž recentní studie D'Rozario et al. (2022) prokázala zlepšení pozornosti po šesti měsících léčby CPAP. V regresní a korelační analýze zaměřené na změnu ve výkonu po jednom roce léčby jsme prokázali významnou pozitivní korelaci s věkem v celkovém výkonu a věk byl také významný prediktor změny v procentuální chybovosti. Lze tedy podobně jako v případě TMT cestu postulovat, že čím vyšší vstupní věk pacienta před léčbou CPAP, tím více profituje ze zkoumaného efektu na kognitivní funkce.

10.3 Vliv terapie CPAP na úzkostné a depresivní příznaky

Depresivní a úzkostné příznaky na rozdíl od kognitivních testů byly hodnoceny v průběhu sledování třikrát. Vstupně, poté na kontrolním vyšetření po dvou měsících léčby, které je určeno k posouzení funkčnosti, tolerance a efektivity CPAP terapie. Třetí měření proběhlo po roce léčby/sledování společně s kognitivními testy. Již zmíněnou předností studie ve srovnání s většinou dostupných studií je fakt, že pacienti nebyli paralelně léčeni na počátku ani v průběhu studie pomocí psychofarmak a přítomnost komorbidní psychiatrické poruchy byla vyloučena strukturovaným interview.

Po dvou měsících léčby jsme zaznamenali statisticky významný pokles depresivních symptomů a tento pokles se udržel i po 1 roce léčby. Část tohoto poklesu lze pravděpodobně připsat skutečnosti, že některé položky BDI-II se překrývají s příznaky spánkové apnoe (únava, hypoenergie, poruchy koncentrace a změny spánku). O tomto překryvu se diskutuje i v současné literatuře (Vaněk et al. 2020). Přesto se pacienti zlepšili i u specifitějších symptomů, jako jsou depresivní kognice a symptomy nálady. Paralelně v non-adherentní skupině jsme však observovali taktéž pokles depresivních symptomů, a to na hranici statistické významnosti po 2 měsících ($p=0,053$) a statisticky významně po roce sledování ($p < 0,01$). V korelační analýze změny jsme, podobně jako v původní průřezové analýze odhalili, že změna BDI-II koreluje pozitivně s ODI a t90%. Jinými slovy, čím horší byly parametry související se saturací vstupně,

tím větší byl pokles depresivních symptomů po léčbě. Žádný z těchto parametrů však nebyl významný prediktor změny v regresní analýze.

Pokles depresivity u non-adherentních je obtížně vysvětlitelný vzhledem k absenci léčby u non-adherentní skupiny. Jedna z hypotéz uvažuje vliv nejistoty na depresivní příznaky. Nejistota a s ní spojená beznadějnost jsou fenomény, které byly ve studiích spojeny s přítomností a prohloubením depresivní symptomatologie (Miranda et al. 2008, Carleton et al. 2012). Vstupně byli pacienti hodnoceni ve fázi, kdy byli čerstvě informováni o přítomnosti OSA, potřebě jejich léčby a byly jim vysvětleny symptomy choroby, jejichž příznaky mohli vnímat měsíce až roky před diagnostikou. Pacienti s OSA jsou pro své nápadné dechové pauzy v okolí často vystaveni v období před samotnou diagnostikou strachu z udušení, který je umocněn reakcí blízkého okolí (Edmonds et al. 2012). Ačkoliv je OSA zatížena řadou potenciálně fatálních komplikací, pacienti jsou edukováni, že tyto komplikace přicházejí s délkou nemoci bez léčby a že k udušení ve spánku u nich nedojde. Dále jsou pacienti informováni o dalších možnostech léčby v případě netolerance CPAP. Proto se domníváme, že dostatek informací o nemoci a možnostech léčby mohou vést k poklesu nejistoty a beznaděje, a tím ve výsledku k poklesu depresivních symptomů v BDI-II.

Druhou hypotézou zahrnující do úvahy limity studie je změna biologických parametrů a tím nepřímo změna spánkových parametrů. Po jednom roce sledování/léčby nebyli pacienti znovu zvaženi, nemáme také k dispozici aktuální odběry. Jak již bylo nastíněno v teoretickém úvodu, v případě redukce hmotnosti dochází k poklesu AHI a zlepšení saturace krve, což je v literatuře dokumentovaný jev (Tuomilehto et al. 2013). Tuto hypotézu podporují závěry z průřezové části studie, kde míra BDI-II koreluje právě pozitivně s BMI a negativně s průměrnou saturací.

V literatuře lze nalézt studie, které podporují i vyvracejí vliv léčby CPAPem na depresivní symptomy. Většina těchto studií se však zabývá především krátkodobým efektem CPAP, jak potvrzuje review Saunamaki a Jehkonen (2007), kde byl medián osm týdnů sledování u 27 zahrnutých studií, které v jakékoliv formě studovaly efekt CPAP na depresivní příznaky. Autoři samotní se pak zaměřují podrobněji na studie, které sledovaly pacienty se CPAP déle než tři měsíce. Zahrnuli tedy sedm studií, z toho pět umožňuje přímé srovnání, neboť autoři studií použili k měření BDI-II. Sanchez et al. (2001) a Means et al. (2003) v souladu s našimi výsledky prokázali výrazný pokles depresivity po 3 měsících léčby CPAP. Naopak Barnes et al. (2004) v placebem kontrolované studii neprokázali pokles BDI po 3 měsících léčby, ale prokázali pokles v dotazníku Profile of mood states. Podobně také Munoz et al. (2000) neprokázal

významný pokles depresivity hodnocený po třech měsících a jednom roce léčby. Taktéž starší již zmíněná studie Borak et al. (1996) neprokázala pokles depresivity po třech měsících a jednom roce léčby. Zahrnuté studie, až na Barnesovu et al. (2004), nebyly placebem kontrolované. V souladu s našimi výsledky je naše předchozí práce Hobzová et al. (2017), ve které pacienti vykazovali statisticky významné zlepšení symptomů deprese po jednom měsíci CPAP.

Metaanalýza Povitz et al. (2014) zahrnula 17 randomizovaných kontrolovaných studií a konstatuje, že CPAP má pozitivní vliv na depresivní symptomy v závislosti na jejich tíži. Autoři spočítali průměrnou změnu pro stupnici BDI-II na základě užívání CPAP a uvádějí, že u pacientů skórujících v pásmu klinicky relevantní deprese dochází v průměru k poklesu o 13,8 bodů. U pacientů se subklinickými příznaky deprese, čemuž odpovídá i naše kohorta, dochází k poklesu v průměru o 2,15 bodů. Tato změna je menší než v naší studii, kde je pokles o 3,5 bodu. Autoři konstatují, že vliv CPAP je tedy výraznější u depresivnějších pacientů s OSA. Zajímavostí je, že autoři zahrnuli také 5 studií zkoumajících vliv mandibulárních protraktorů a také tyto prokázaly malý, ale statisticky významný pozitivní vliv na depresivitu (Povitz et al. 2014).

Pokud se podíváme obecněji na vliv léčby CPAP na depresivitu měřenou dalšími stupnicemi mimo BDI-II, systematické review a metaanalýza Gupta et al. (2016) zahrnula 31 studií a konstatuje, že léčba CPAP vede k poklesu depresivity se střední velikostí efektu. Autoři nicméně konstatují, že většina zahrnutých studií má střední a vyšší riziko bias. V podrobnější analýze CPAP léčba samostatně sice prokazuje středně velký efekt, ale v přímém srovnání s orálním placebem je tento efekt mitigován na pouze mírný. Při srovnání se sham PAP přístroji, či mandibulárními protraktory, je pak rozdíl v účinnosti nulový, na rozdíl od účinnosti u AHI, kde samozřejmě CPAP léčba dosahuje nejlepších výsledků (Gupta et al. 2016). Velmi recentní metaanalýza Fu et al. (2023) zahrnula 17 studií se CPAP (celkem 1931 pacientů) a taktéž konstatuje, že CPAP léčba má středně velký pozitivní efekt na snížení depresivity dle zahrnutých studií. V souladu s parametry naší studie autoři konstatují, že k dosažení efektu na depresivitu je potřeba čtyři a více hodin CPAP za noc (Fu et al. 2023). Na druhou stranu taktéž recentní analýza Mok et al. (2020) dvou randomizovaných kontrolovaných studií udává, že tříměsíční léčba CPAP neměla vliv na celkovou míru depresivity 126 pacientů. Avšak i v této studii autoři uvádějí, že u adherentních pacientů s vyšším skóre depresivity došlo k poklesu po léčbě (Mok et al. 2020). Většina autorů dostupné literatury tedy v tuto chvíli nepovažuje diskusi

o vlivu CPAP na symptomy deprese za uzavřenou a zdůrazňují potřebu metodologicky dobře ukotvených randomizovaných kontrolovaných studií.

U symptomů úzkosti měření BAI jsme pozorovali u skupiny adherentních pacientů podobný trend jako v případě BDI-II. Po dvou měsících terapie došlo k statisticky významnému poklesu úzkostných příznaků a tato nižší hladina se udržela i po jednom roce léčby. Naopak ve skupině non-adherentních jsme po dvou měsících zaznamenali vzestup úzkostných příznaků a po jednom roce pokles, avšak žádná z těchto změn nebyla statisticky významná a ani se neblížila významnosti ve formě trendu. Oproti BDI-II jsme pro BAI neprokázali v korelační a regresní analýze změny po léčbě žádný významný prediktor ani korelaci.

V literatuře lze na rozdíl od depresivních příznaků najít mnohem menší množství studií zabývajících se vlivem léčby OSA na úzkostné příznaky. Saunamaki a Jehkonen (2007) ve svém review uvádějí, že do roku 2007 byly dostupné pouze 4 studie, které se zabývaly vlivem CPAP léčby delší než 3 měsíce na úzkostné příznaky. Ve studiích Borak et al. (1996) a Munoz et al. (2000) léčba CPAP neměla žádný vliv na přítomnost úzkostných příznaků. Naopak Kingshott et al. (2000) prokázal statisticky významný pokles úzkostných příznaků po 6 měsících léčby. Sanchez et al. (2001) prokázali zajímavou dynamiku, kdy po jednom měsíci léčby byly úzkostné příznaky beze změny, ale po třech měsících došlo k statisticky významnému poklesu. Vzhledem k tomu, že první bod hodnocení v naší studii je po dvou měsících léčby a již zde je přítomen statisticky významný pokles, nabízí se úvaha, že k případnému poklesu úzkostných příznaků vlivem léčby CPAP dochází někde mezi 1.-3. měsícem léčby. Novější metaanalýza Povitz et al. (2014) se vlivem léčby CPAP na úzkost nezabývala. Další zmíněná metaanalýza Gupta et al. (2016) zahrnuje 12 studií zabývajících se vlivem léčby CPAP na úzkostné příznaky a konstatuje, že léčba má pouze velmi mírný vliv na úzkostné symptomy. V diskuzi však autoři opět zdůrazňují, že většina studií má výrazné riziko bias a taktéž nejsou randomizované a placebem kontrolované. Z velmi recentní literatury lze citovat studii Zamzam et al. (2023), která prokázala pokles úzkostných příznaků (hodnocených Hamiltonovou škálou úzkosti) na vzorku 40 pacientů po tříměsíční léčbě CPAP. Podobně jako v případě depresivních příznaků nepovažují autoři většiny studií diskusi kolem vlivu CPAP na symptomy úzkosti za uzavřenou.

Ačkoliv je naše studie otevřenou prospektivní studií s velmi malým kontrolním souborem non-adherentních pacientů, díky doplnění diagnostiky o objektivní metodu diagnostického

interview a vyřazení pacientů léčených psychofarmaky předkládá výsledky přímého vlivu CPAP na úzkostné příznaky s maximální snahou o redukci confounding faktorů.

10.4 Silné stránky a limitace studie

Naše studie představuje první longitudinální studii v klinické populaci OSA pacientů v České republice. Zároveň předkládá delší periodu sledování, než je většinový průměr studií na dané téma. Většina výzkumů studovala buď krátkodobý účinek léčby CPAP nebo efekt do šesti měsíců. Výhodou naší studie je tedy možnost odpovědět na otázku, zda je pozitivní dopad léčby CPAP na kognitivní funkce, příznaky deprese a úzkosti dlouhodobý. Další výhodou délky sledování je redukce retence informací o testu a minimalizace efektu opakovaného testování. Tento efekt je častým problémem studií s krátkým intervalem CPAP léčby, neboť se pacienti mohou zlepšit na základě předchozích znalostí testu. Další předností studie je doplnění subjektivních dotazníků o objektivní metodu neuropsychiatrického interview a vstupní kritéria vylučující přítomnost psychiatrické poruchy a psychiatrické léčby. To umožňuje sledovat efekt léčby CPAP na neurokognitivní, afektivní a úzkostné příznaky s maximální snahou o redukci confounding faktorů. Poslední předností je objektivní údaj o adherenci pacientů měřeným samotným přístrojem CPAP, který nám umožnil jasné rozdělení pacientů na adherentní a non-adherentní.

Studie má několik důležitých limitací, které je vhodné adresovat. Hlavní a první limitací je absence dostatečné velké kontrolní skupiny, která by parametry a závažností OSA odpovídala kohortě s léčbou. Díky sledování adherence jsme mohli odlišit neadherentní pacienty a vytvořit kvazi-kontrolní skupinu, která je však velmi malá (pouze osm pacientů) a tudíž její výsledky umožňují jen omezenou generalizaci a nedosahují statistické významnosti v řadě parametrů. Na tento problém naráží mnoho studií v této oblasti, protože nelze ponechávat záměrně pacienty se středně těžkou a těžkou OSA bez léčby po delší dobu. Neléčená OSA je spojená se závažnou morbiditou a mortalitou a je tedy eticky a morálně nemožné zdržovat pacientům léčbu po řádné diagnostice. V naší předchozí práci z roku 2017 jsme měli kontrolní skupinu stejné závažnosti na čekací listině na CPAP po dobu jednoho měsíce. Delší období bez léčby jsou však eticky neomluvitelné. Dalším důležitým omezením je skutečnost, že polysomnografická spánková studie nebyla použita pro potvrzení diagnózy OSA a účinnosti léčby CPAP. V diagnostickém postupu byla použita respirační polygrafie a účinnost CPAP léčby byla hodnocena prostřednictvím parametrů reziduálního AHI nepřímou. Tato limitace může vést ke zkreslení

účinnosti terapie u adherentních pacientů a ovlivnit tak jejich dosažené výsledky. Ruku v ruce s tím jde další limitace ve formě chybějících biologických parametrů po roce léčby/sledování, které by usnadnily provedení korelační a regresní analýzy po léčbě. Dalším omezením s ohledem na zobecnitelnost je, že kohorta pacientů není stratifikována podle věku, sociálního zázemí a vzdělání. Tyto proměnné mohou ovlivnit výkon především v kognitivních testech. Dalším omezením vycházejícím přímo z designu studie je použití škál sebehodnotících škál pro měření depresivity a úzkosti. Tyto škály spoléhají na introspekci účastníků a jejich motivaci být ve svých odpovědích upřímní. Limitací je také absence dotazníku kvality spánku (vyjma škály ESS) a kvality života.

Závěrem lze také uvést limitaci ve formě počtu účastníků a absence předem provedené Power analýzy. To nám znemožňuje uvést, zda je počet účastníků reprezentativní ke zobecnění na celou populaci OSA pacientů. Zde je vhodné doplnit, že do průběhu studie negativně zasáhla pandemie COVID-19, která způsobila uzavření Spánkové laboratoře na řadu měsíců a znemožnila tak nábor dalších pacientů do studie. Druhým důsledkem pandemie byl také zvýšený drop-out sledovaných pacientů, kteří se v řadě případů odmítli ve sledované periodě dostavit na kontrolu a jejich chybějící data mohla ovlivnit výsledky.

11 Závěr

Obstrukční spánková apnoe je v populaci častá nemoc, jejíž výskyt se v čase zvyšuje a v praxi se tak velmi často setkává s problematikou duševních onemocnění. Předložená studie si dala za cíl prozkoumat vztah mezi obstrukční spánkovou apnoe a příznaky depresivity, úzkosti a kognitivním výkonem. Snahou bylo podívat se na tuto problematiku pohledem oboru psychiatrie a doplnit současné vědění o další poznatky. Studie se proto snažila zabývat čistě vlivem samotné terapie CPAP na vyjmenované domény se snahou vyloučit komorbidní poruchy a psychiatrickou léčbu.

V průřezové části studie byla odhalena řada významných faktorů, které korelují s depresivními a úzkostnými příznaky a také s výkonem v kognitivních testech. Na základě stanovených hypotéz bylo prokázáno, že depresivní a úzkostné příznaky u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe souvisejí s biologickými parametry, komorbidními onemocněními a také s parametry saturace krve v době spánku. Taktéž výkon pacientů v kognitivních testech je ovlivněn přítomností komorbidit, biologickými parametry a vybranými parametry spánku. Výjimku v tomto směru tvořily verbální kognitivní funkce, které nebyly ovlivněny žádným ze sledovaných parametrů.

V longitudinální části studie byli pacienti po dobu jednoho roku sledováni a na základě adherence rozděleni do dvou skupin. Adherentní skupina po roce sledování prokázala jednoznačné zlepšení v komplexních kognitivních úlohách náročných především na pozornost a exekutivní funkce. Naopak jako stacionární se ukázal nález u jednodušších kognitivních úloh, které se zdají být méně ovlivněny přítomností OSA. Opět zajímavým nálezem bylo zlepšení pacientů ve verbálních dovednostech, které je v dostupné literatuře ojedinělé. Non-adherentní skupina nevykázala významné změny s výjimkou výrazného zhoršení chybovosti v testech pozornosti.

V longitudinální části studie byl dále sledován vliv terapie CPAP na depresivní a úzkostné příznaky. V případě depresivních příznaků je výsledkem ročního sledování pokles u adherentních i non-adherentních pacientů, který je dále rozveden v kapitole Diskuse. V rámci úzkostných příznaků jsme prokázali pozitivní vliv CPAP léčby na úzkostnou symptomatologii, což je nález, který patří k menšině v dostupné literatuře. V non-adherentní k významnému poklesu úzkostných nedošlo.

V praktické a klinické rovině předložené výsledky opětovně zdůrazňují potřebu sledování pacientů s obstrukční spánkovou apnoe z hlediska přítomnosti psychiatrických příznaků a kognitivního výkonu. Tyto dvě domény mohou mít výrazný dopad na kvalitu života pacientů a jejich každodenní fungování. V akademické a výzkumné rovině předložené výsledky zdůrazňují potřebu navazujícího výzkumu. V ideálním případě je potřeba pokračovat multicentrickými randomizovanými kontrolovanými studiemi k potvrzení či vyvrácení závěrů předložené studie a dalšímu rozšíření současné úrovně poznání. Nezbývá než konstatovat, že psychiatrická problematika u obstrukční spánkové apnoe zůstává komplexním tématem a výzvou jak pro obor somnologie, tak pro psychiatrii v 21. století.

12 Literatura

- Aaronson, J. A., Hofman, W. F., van Bennekom, C. A., van Bezeij, T., van den Aardweg, J. G., Groet, E., Kylstra, W. A., & Schmand, B. (2016). Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cognitive and Functional Outcome of Stroke Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 12(4), 533–541. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5684>
- Acikalin, R. M. (2019). PAP adherence in obstructive sleep apnea. Effects of anxiety and depression scores on adherence to PAP treatment. *B-ENT*, 15(2), 101-106.
- Adedayo, A. M., Olafiranye, O., Smith, D., Hill, A., Zizi, F., Brown, C., & Jean-Louis, G. (2014). Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 18(1), 13–18. <https://doi.org/10.1007/s11325-012-0760-9>
- Ahlberg, A. C., Ljung, T., Rosmond, R., McEwen, B., Holm, G., Akesson, H. O., & Björntorp, P. (2002). Depression and anxiety symptoms in relation to anthropometry and metabolism in men. *Psychiatry research*, 112(2), 101–110. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(02\)00192-0](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00192-0)
- Akashiba, T., Kawahara, S., Akahoshi, T., Omori, C., Saito, O., Majima, T., & Horie, T. (2002). Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 122(3), 861–865. <https://doi.org/10.1378/chest.122.3.861>
- Al-Hakeim, H. K., Al-Rammahi, D. A., & Al-Dujaili, A. H. (2015). IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF α proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation. *Journal of affective disorders*, 182, 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.044>
- 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. *The European respiratory journal*, 24(6), 980–986. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00127603>
- 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. *The European respiratory journal*, 24(6), 980–986. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00127603>
- Alkan, U., Nachalon, Y., Weiss, P., Ritter, A., Feinmesser, R., Gilat, H., & Bachar, G. (2021). Effects of surgery for obstructive sleep apnea on cognitive function and driving performance. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 25(3), 1593–1600. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02285-w>
- Alkilinc, E., Ilgazli, A. H., Boyaci, H., Basyigit, I., Argun Baris, S., & Ozgun, S. (2023). The use of the CT90 value in predicting anxiety in OSA: could it be a useful parameter?. *European review for medical and pharmacological sciences*, 27(11), 5097–5104. https://doi.org/10.26355/eurrev_202306_32626
- Aloia, M. S., Arnedt, J. T., Davis, J. D., Riggs, R. L., & Byrd, D. (2004). Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *Journal of the*

International Neuropsychological Society: JINS, 10(5), 772–785.
<https://doi.org/10.1017/S1355617704105134>

Aloia, M. S., Arnedt, J. T., Smith, L., Skrekas, J., Stanchina, M., & Millman, R. P. (2005). Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine*, 6(2), 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.09.003>

Alomri, R. M., Kennedy, G. A., Wali, S. O., Ahejaili, F., & Robinson, S. R. (2021). Differential associations of hypoxia, sleep fragmentation, and depressive symptoms with cognitive dysfunction in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 44(4), zsa213. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa213>

Altree, T. J., Aishah, A., Loffler, K. A., Grunstein, R. R., & Eckert, D. J. (2023). The norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine alone reduces obstructive sleep apnea severity: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 19(1), 85–96. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10256>

Amdo, T., Hasaneen, N., Gold, M. S., & Gold, A. R. (2016). Somatic syndromes, insomnia, anxiety, and stress among sleep disordered breathing patients. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 20(2), 759–768. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1296-6>

American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3)*. AASM Resour Libr, 281, 2313.

American Psychiatric Association (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR)*, Washington, DC.

American Psychiatric Association, D., & American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (Vol. 5, No. 5)*. Washington, DC: American psychiatric association.

Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 22, 106-115.

Ancoli-Israel, S., Klauber, M. R., Stepnowsky, C., Estline, E., Chinn, A., & Fell, R. (1995). Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 152(6 Pt 1), 1946–1949. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.6.8520760>

Anderson, K. N., Waton, T., Armstrong, D., Watkinson, H. M., & Mackin, P. (2012). Sleep disordered breathing in community psychiatric patients. *The European Journal of Psychiatry*, 26(2), 86-95.

Andrade, F. M., & Pedrosa, R. P. (2016). The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia*, 42(6), 457–464. <https://doi.org/10.1590/S1806-3756201600000156>

Argun Baris, S., Tuncel, D., Ozerdem, C., Kutlu, H., Onyilmaz, T., Basyigit, I., Boyaci, H., & Yildiz, F. (2016). The effect of positive airway pressure therapy on neurocognitive functions, depression and anxiety in obesity hypoventilation syndrome. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 11, 35. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0071-2>

Arnaud, C., Bochaton, T., Pépin, J. L., & Belaidi, E. (2020). Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Archives of cardiovascular diseases*, 113(5), 350–358. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.01.003>

Arter, J. L., Chi, D. S., M, G., Fitzgerald, S. M., Guha, B., & Krishnaswamy, G. (2004). Obstructive sleep apnea, inflammation, and cardiopulmonary disease. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 9, 2892–2900. <https://doi.org/10.2741/1445>

Asghari, A., Mohammadi, F., Kamrava, S. K., Tavakoli, S., & Farhadi, M. (2012). Severity of depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 269(12), 2549–2553. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-1942-6>

Atkeson, A., Yeh, S. Y., Malhotra, A., & Jelic, S. (2009). Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Progress in cardiovascular diseases*, 51(5), 351–362. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.08.002>

Auerbach, R. P., Mortier, P., Bruffaerts, R., Alonso, J., Benjet, C., Cuijpers, P., Demyttenaere, K., Ebert, D. D., Green, J. G., Hasking, P., Murray, E., Nock, M. K., Pinder-Amaker, S., Sampson, N. A., Stein, D. J., Vilagut, G., Zaslavsky, A. M., Kessler, R. C., & WHO WMH-ICS Collaborators (2018). WHO World Mental Health Surveys International College Student Project: Prevalence and distribution of mental disorders. *Journal of abnormal psychology*, 127(7), 623–638. <https://doi.org/10.1037/abn0000362>

Avellan-Hietanen, H., Aalto, T., Maasilta, P., Ask, O., & Bachour, A. (2022). Adherence to CPAP therapy for sleep apnea in patients aged over 70 years old. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 26(1), 325–331. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02398-w>

BaHammam, A. S., & Almeneessier, A. S. (2019). Dreams and Nightmares in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Review. *Frontiers in neurology*, 10, 1127. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01127>

Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(3), 327–335. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>

Baptista, P. M., Martínez Ruiz de Apodaca, P., Carrasco, M., Fernandez, S., Wong, P. Y., Zhang, H., Hassaan, A., & Kotecha, B. (2021). Daytime Neuromuscular Electrical Therapy of Tongue Muscles in Improving Snoring in Individuals with Primary Snoring and Mild Obstructive Sleep Apnea. *Journal of clinical medicine*, 10(9), 1883. <https://doi.org/10.3390/jcm10091883>

Barbuti, M., Brancati, G. E., Calderone, A., Fierabracci, P., Salvetti, G., Weiss, F., Carignani, G., Santini, F., & Perugi, G. (2022). Prevalence of mood, panic and eating disorders in obese patients referred to bariatric surgery: patterns of comorbidity and relationship with body mass index. *Eating and weight disorders : EWD*, 27(3), 1021–1027. <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01236-y>

Bardwell, W. A., Ancoli-Israel, S., & Dimsdale, J. E. (2007). Comparison of the effects of depressive symptoms and apnea severity on fatigue in patients with obstructive sleep apnea: a

replication study. *Journal of affective disorders*, 97(1-3), 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.06.013>

Bardwell, W. A., Berry, C. C., Ancoli-Israel, S., & Dimsdale, J. E. (1999). Psychological correlates of sleep apnea. *Journal of psychosomatic research*, 47(6), 583–596. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(99\)00062-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(99)00062-8)

Barnes, M., McEvoy, R. D., Banks, S., Tarquinio, N., Murray, C. G., Vowles, N., & Pierce, R. J. (2004). Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 170(6), 656–664. <https://doi.org/10.1164/rccm.200311-1571OC>

Bates, M. E., & Lemay, E. P., Jr (2004). The d2 Test of attention: construct validity and extensions in scoring techniques. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 10(3), 392–400. <https://doi.org/10.1017/S135561770410307X>

Bawden, F. C., Oliveira, C. A., & Caramelli, P. (2011). Impact of obstructive sleep apnea on cognitive performance. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 69(4), 585–589. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000500003>

Bebbington, P., & Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 30(6), 279–292. <https://doi.org/10.1007/BF00805795>

Bédard, M. A., Montplaisir, J., Richer, F., & Malo, J. (1991). Nocturnal hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest*, 100(2), 367–370. <https://doi.org/10.1378/chest.100.2.367>

Beebe, D. W., & Gozal, D. (2002). Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *Journal of sleep research*, 11(1), 1–16. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2002.00289.x>

Benjafield, A. V., Ayas, N. T., Eastwood, P. R., Heinzer, R., Ip, M. S. M., Morrell, M. J., Nunez, C. M., Patel, S. R., Penzel, T., Pépin, J. L., Peppard, P. E., Sinha, S., Tufik, S., Valentine, K., & Malhotra, A. (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet. Respiratory medicine*, 7(8), 687–698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)

Benkirane, O., Neu, D., Schmitz, R., Dehon, H., Mairesse, O., & Peigneux, P. (2021). Reversible Verbal Memory Integration Deficits in Obstructive Sleep Apnoea. *Psychologica Belgica*, 61(1), 131–144. <https://doi.org/10.5334/pb.1035>

Berger, R. J. (1963). Experimental modification of dream content by meaningful verbal stimuli. *The British Journal of Psychiatry*, 109(463), 722–740. <https://doi.org/10.1192/bjp.109.463.722>

Betka, J., Kubíčková, J., Klozar, J., Šonka, K., & Chrobok, V. (2019). Poruchy dýchání ve spánku. *Tobiáš*.

Bezdicek, O., Motak, L., Axelrod, B. N., Preiss, M., Nikolai, T., Vyhnalek, M., Poreh, A., & Ruzicka, E. (2012). Czech version of the Trail Making Test: normative data and clinical utility. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 27(8), 906–914. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs084>

- Bican, A., Kahraman, A., Bora, I., Kahveci, R., & Hakyemez, B. (2010). What is the efficacy of nasal surgery in patients with obstructive sleep apnea syndrome?. *The Journal of craniofacial surgery*, 21(6), 1801–1806. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3181f40551>
- Bijl, R. V., Ravelli, A., & van Zessen, G. (1998). Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 33(12), 587–595. <https://doi.org/10.1007/s001270050098>
- Billings, M. E., Gold, D., Szpiro, A., Aaron, C. P., Jorgensen, N., Gassett, A., Leary, P. J., Kaufman, J. D., & Redline, S. R. (2019). The Association of Ambient Air Pollution with Sleep Apnea: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Annals of the American Thoracic Society*, 16(3), 363–370. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201804-248OC>
- Bilyukov, R. G., Nikolov, M. S., Pencheva, V. P., Petrova, D. S., Georgiev, O. B., Mondeshki, T. L., & Milanova, V. K. (2018). Cognitive Impairment and Affective Disorders in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Frontiers in psychiatry*, 9, 357. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00357>
- Bixler, E. O., Vgontzas, A. N., Lin, H. M., Calhoun, S. L., Vela-Bueno, A., & Kales, A. (2005). Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(8), 4510–4515. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0035>
- Black, D. W., Goldstein, R. B., & Mason, E. E. (1992). Prevalence of mental disorder in 88 morbidly obese bariatric clinic patients. *The American journal of psychiatry*, 149(2), 227–234. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.2.227>
- Bonsignore, M. R., Baiamonte, P., Mazzuca, E., Castrogiovanni, A., & Marrone, O. (2019). Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 14, 8. <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0172-9>
- Borak, J., Cieślicki, J. K., Koziej, M., Matuszewski, A., & Zieliński, J. (1996). Effects of CPAP treatment on psychological status in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Journal of sleep research*, 5(2), 123–127. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1996.d01-60.x>
- Borak, J., Cieślicki, J., Szelenberger, W., Wilczak-Szadkowska, H., Koziej, M., & Zieliński, J. (1994). Psychopathological characteristics of the consequences of obstructive sleep apnea prior to and three months after CPAP. *Psychiatria polska*, 28(3 Suppl), 33–44.
- Bottlender, R., & Möller, H. J. (1999). Negative symptoms due to sleep apnea syndrome in a patient with a delusional disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 14(6), 352. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(99\)00155-8](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(99)00155-8)
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature protocols*, 1(5), 2277–2281. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.390>
- Braitman, D. V. (2018). Screening for sleep apnea in psychiatry. *American Journal of Psychiatry Residents' Journal*.
- Brickenkamp, R., Zillmer, E., & Balcar, K. (2000). *Test pozornosti d2*. Praha: Hogrefe-Tescentrum sro.

- Browman, C. P., Sampson, M. G., Yolles, S. F., Gujavarty, K. S., Weiler, S. J., Walsleben, J. A., Hahn, P. M., & Mitler, M. M. (1984). Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest*, 85(3), 435–438. <https://doi.org/10.1378/chest.85.3.435>
- Bucks, R. S., Olaithe, M., & Eastwood, P. (2013). Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology* (Carlton, Vic.), 18(1), 61–70. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x>
- Bughin, F., Desplan, M., Mestéjanot, C., Picot, M. C., Roubille, F., Jaffuel, D., Mercier, J., Jaussent, I., & Dauvilliers, Y. (2020). Effects of an individualized exercise training program on severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a randomised controlled trial. *Sleep medicine*, 70, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.02.008>
- Burtscher, J., Mallet, R. T., Burtscher, M., & Millet, G. P. (2021). Hypoxia and brain aging: Neurodegeneration or neuroprotection?. *Ageing research reviews*, 68, 101343. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101343>
- Calik M. W. (2016). Treatments for Obstructive Sleep Apnea. *Journal of clinical outcomes management : JCOM*, 23(4), 181–192.
- Calvin, A. D., Albuquerque, F. N., Lopez-Jimenez, F., & Somers, V. K. (2009). Obstructive sleep apnea, inflammation, and the metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*, 7(4), 271–278. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0093>
- Camacho, M., Certal, V., Brietzke, S. E., Holty, J. E., Guilleminault, C., & Capasso, R. (2014). Tracheostomy as treatment for adult obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*, 124(3), 803–811. <https://doi.org/10.1002/lary.24433>
- Carleton, R. N., Mulvogue, M. K., Thibodeau, M. A., McCabe, R. E., Antony, M. M., & Asmundson, G. J. (2012). Increasingly certain about uncertainty: Intolerance of uncertainty across anxiety and depression. *Journal of anxiety disorders*, 26(3), 468–479. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2012.01.011>
- Carley, D. W., Prasad, B., Reid, K. J., Malkani, R., Attarian, H., Abbott, S. M., Vern, B., Xie, H., Yuan, C., & Zee, P. C. (2018). Pharmacotherapy of Apnea by Cannabimimetic Enhancement, the PACE Clinical Trial: Effects of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, 41(1), zsx184. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx184>
- Carpenter, K. M., Hasin, D. S., Allison, D. B., & Faith, M. S. (2000). Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: results from a general population study. *American journal of public health*, 90(2), 251–257. <https://doi.org/10.2105/ajph.90.2.251>
- Carrasco, E., Santamaria, J., Iranzo, A., Pintor, L., De Pablo, J., Solanas, A., Kumru, H., Martínez-Rodríguez, J. E., & Boget, T. (2006). Changes in dreaming induced by CPAP in severe obstructive sleep apnea syndrome patients. *Journal of sleep research*, 15(4), 430–436. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2006.00553.x>
- Carter, S. G., & Eckert, D. J. (2021). Effects of hypnotics on obstructive sleep apnea endotypes and severity: Novel insights into pathophysiology and treatment. *Sleep medicine reviews*, 58, 101492. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101492>

- Carvalho, B., Hsia, J., & Capasso, R. (2012). Surgical therapy of obstructive sleep apnea: a review. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 9(4), 710–716. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0141-x>
- Castronovo, V., Scifo, P., Castellano, A., Aloia, M. S., Iadanza, A., Marelli, S., Cappa, S. F., Strambi, L. F., & Falini, A. (2014). White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep*, 37(9), 1465–1475. <https://doi.org/10.5665/sleep.3994>
- Collen, J. F., Lettieri, C. J., & Hoffman, M. (2012). The impact of posttraumatic stress disorder on CPAP adherence in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 8(6), 667–672. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2260>
- Colvonen, P. J., Straus, L. D., Stepnowsky, C., McCarthy, M. J., Goldstein, L. A., & Norman, S. B. (2018). Recent Advancements in Treating Sleep Disorders in Co-Occurring PTSD. *Current psychiatry reports*, 20(7), 48. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0916-9>
- Copps, B., Yu, C., Sylvestre, J. D., Segal, M., Looper, K., & Rej, S. (2015). Obstructive sleep apnea: underdiagnosed in older adults with severe mental illness?. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 19(4), 1407–1408. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1164-4>
- Costa, Y. S., Lim, A. S. P., Thorpe, K. E., Colelli, D. R., Mitchell, S., Masellis, M., Lam, B., Black, S. E., & Boulos, M. I. (2023). Investigating changes in cognition associated with the use of CPAP in cognitive impairment and dementia: A retrospective study. *Sleep medicine*, 101, 437–444. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.11.037>
- Crönlein T. (2016). Insomnia and obesity. *Current opinion in psychiatry*, 29(6), 409–412. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000284>
- Décary, A., Rouleau, I., & Montplaisir, J. (2000). Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep*, 23(3), 369–381.
- Dedhia, R. C., Strollo, P. J., & Soose, R. J. (2015). Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Past, Present, and Future. *Sleep*, 38(6), 899–906. <https://doi.org/10.5665/sleep.4736>
- Deldin, P. J., Phillips, L. K., & Thomas, R. J. (2006). A preliminary study of sleep-disordered breathing in major depressive disorder. *Sleep medicine*, 7(2), 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.06.005>
- Destors, M., Tamisier, R., Baguet, J. P., Levy, P., & Pepin, J. L. (2014). Morbidité cardiovasculaire associée au syndrome d'apnée obstructive du sommeil [Cardiovascular morbidity associated with obstructive sleep apnea syndrome]. *Revue des maladies respiratoires*, 31(4), 375–385. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2013.12.003>
- Devine, J. K., & Wolf, J. M. (2016). Integrating nap and night-time sleep into sleep patterns reveals differential links to health-relevant outcomes. *Journal of sleep research*, 25(2), 225–233. <https://doi.org/10.1111/jsr.12369>
- DeZee, K. J., Hatzigeorgiou, C., Kristo, D., & Jackson, J. L. (2005). Prevalence of and screening for mental disorders in a sleep clinic. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 1(2), 136–142.

- Dissanayake, H. U., Bin, Y. S., Ucak, S., de Chazal, P., Sutherland, K., & Cistulli, P. A. (2021). Association between autonomic function and obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep medicine reviews*, 57, 101470. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101470>
- Dixon, J. B., Dixon, M. E., & O'Brien, P. E. (2003). Depression in association with severe obesity: changes with weight loss. *Archives of internal medicine*, 163(17), 2058–2065. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.17.2058>
- Drager, L. F., Polotsky, V. Y., & Lorenzi-Filho, G. (2011). Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*, 140(2), 534–542. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2223>
- D'Rozario, A. L., Hoyos, C. M., Wong, K. K. H., Unger, G., Kim, J. W., Vakulin, A., Kao, C. H., Naismith, S. L., Bartlett, D. J., & Grunstein, R. R. (2022). Improvements in cognitive function and quantitative sleep electroencephalogram in obstructive sleep apnea after six months of continuous positive airway pressure treatment. *Sleep*, 45(6), zsac013. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac013>
- Edlund, M. J., McNamara, M. E., & Millman, R. P. (1991). Sleep apnea and panic attacks. *Comprehensive psychiatry*, 32(2), 130–132. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(91\)90004-v](https://doi.org/10.1016/0010-440x(91)90004-v)
- Edmonds, J. C., Yang, H., King, T. S., Sawyer, D. A., Rizzo, A., & Sawyer, A. M. (2015). Claustrophobic tendencies and continuous positive airway pressure therapy non-adherence in adults with obstructive sleep apnea. *Heart & lung : the journal of critical care*, 44(2), 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2015.01.002>
- Eijsvogel, M. M., Ubbink, R., Dekker, J., Oppersma, E., de Jongh, F. H., van der Palen, J., & Brusse-Keizer, M. G. (2015). Sleep position trainer versus tennis ball technique in positional obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 11(2), 139–147. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4460>
- Eisele, D. W., Schwartz, A. R., & Smith, P. L. (2003). Tongue neuromuscular and direct hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea. *Otolaryngologic clinics of North America*, 36(3), 501–510. [https://doi.org/10.1016/s0030-6665\(02\)00178-0](https://doi.org/10.1016/s0030-6665(02)00178-0)
- El-Solh, A. A., Ayyar, L., Akinnusi, M., Relia, S., & Akinnusi, O. (2010). Positive airway pressure adherence in veterans with posttraumatic stress disorder. *Sleep*, 33(11), 1495–1500. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.11.1495>
- El-Solh, A. A., Vermont, L., Homish, G. G., & Kufel, T. (2017). The effect of continuous positive airway pressure on post-traumatic stress disorder symptoms in veterans with post-traumatic stress disorder and obstructive sleep apnea: a prospective study. *Sleep medicine*, 33, 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.12.025>
- Enns, M. W., Stein, M., & Kryger, M. (1995). Successful treatment of comorbid panic disorder and sleep apnea with continuous positive airway pressure. *Psychosomatics*, 36(6), 585–586. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(95\)71620-6](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(95)71620-6)
- Eskandari, D., Zou, D., Grote, L., Hoff, E., & Hedner, J. (2018). Acetazolamide Reduces Blood Pressure and Sleep-Disordered Breathing in Patients With Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official*

publication of the American Academy of Sleep Medicine, 14(3), 309–317.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.6968>

Farney, R. J., Lugo, A., Jensen, R. L., Walker, J. M., & Cloward, T. V. (2004). Simultaneous use of antidepressant and antihypertensive medications increases likelihood of diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 125(4), 1279–1285.
<https://doi.org/10.1378/chest.125.4.1279>

Farrar, J., Ryan, J., Oliver, E., & Gillespie, M. B. (2008). Radiofrequency ablation for the treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *The Laryngoscope*, 118(10), 1878–1883.
<https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31817d9cc1>

Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/bf03193146>

Federmeier, K. D., Kutas, M., & Schul, R. (2010). Age-related and individual differences in the use of prediction during language comprehension. *Brain and language*, 115(3), 149–161.
<https://doi.org/10.1016/j.bandl.2010.07.006>

Feng, J., Zhang, D., & Chen, B. (2012). Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 16(2), 283–294.
<https://doi.org/10.1007/s11325-011-0519-8>

Fergenbaum, J. H., Bruce, S., Lou, W., Hanley, A. J., Greenwood, C., & Young, T. K. (2009). Obesity and lowered cognitive performance in a Canadian First Nations population. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 17(10), 1957–1963. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.161>

Ferguson, K. A., Cartwright, R., Rogers, R., & Schmidt-Nowara, W. (2006). Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*, 29(2), 244–262.
<https://doi.org/10.1093/sleep/29.2.244>

Ferini-Strambi, L., Baietto, C., Di Gioia, M. R., Castaldi, P., Castronovo, C., Zucconi, M., & Cappa, S. F. (2003). Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain research bulletin*, 61(1), 87–92. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(03\)00068-6](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(03)00068-6)

Fernandes, M., Mari, L., Chiaravalloti, A., Paoli, B., Nuccetelli, M., Izzi, F., Giambrone, M. P., Camedda, R., Bernardini, S., Schillaci, O., Mercuri, N. B., Placidi, F., & Liguori, C. (2022). 18F-FDG PET, cognitive functioning, and CSF biomarkers in patients with obstructive sleep apnoea before and after continuous positive airway pressure treatment. *Journal of neurology*, 269(10), 5356–5367. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11182-z>

Fisher, S., Lewis, K. E., Bartle, I., Ghosal, R., Davies, L., & Blagrove, M. (2011). Emotional content of dreams in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients and sleepy snorers attending a sleep-disordered breathing clinic. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 7(1), 69–74.

Flemons, W. W., & Tsai, W. (1997). Quality of life consequences of sleep-disordered breathing. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 99(2), S750–S756.
[https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70123-4](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70123-4)

FOULKES, D., & RECHTSCHAFFEN, A. (1964). PRESLEEP DETERMINANTS OF DREAM CONTENT: EFFECT OF TWO FILMS. *Perceptual and motor skills*, 19, 983–1005. <https://doi.org/10.2466/pms.1964.19.3.983>

Franks, K. H., Rowsthorn, E., Nicolazzo, J., Boland, A., Lavale, A., Baker, J., Rajaratnam, S. M. W., Cavuoto, M. G., Yiallourou, S. R., Naughton, M. T., Hamilton, G. S., Churilov, L., Lim, Y. Y., & Pase, M. P. (2023). The treatment of sleep dysfunction to improve cognitive function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep medicine*, 101, 118–126. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.10.021>

Friedman, K. E., Reichmann, S. K., Costanzo, P. R., & Musante, G. J. (2002). Body image partially mediates the relationship between obesity and psychological distress. *Obesity research*, 10(1), 33–41. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.5>

Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *Journal of experimental psychology. General*, 141(1), 2–18. <https://doi.org/10.1037/a0024338>

Fu, W., Li, L., Zhang, S., Liu, S., & Liu, W. (2023). Effects of CPAP and Mandibular Advancement Devices on depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 10.1007/s11325-023-02829-w. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11325-023-02829-w>

Fujita, S., Conway, W., Zorick, F., & Roth, T. (1981). Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 89(6), 923–934. <https://doi.org/10.1177/019459988108900609>

Galic, T., Bozic, J., Pecotic, R., Ivkovic, N., Valic, M., & Dogas, Z. (2016). Improvement of Cognitive and Psychomotor Performance in Patients with Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea Treated with Mandibular Advancement Device: A Prospective 1-Year Study. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 12(2), 177–186. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5480>

Galletly, C., Castle, D., Dark, F., Humberstone, V., Jablensky, A., Killackey, E., Kulkarni, J., McGorry, P., Nielssen, O., & Tran, N. (2016). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 50(5), 410–472. <https://doi.org/10.1177/0004867416641195>

Garbarino, S., Bardwell, W. A., Guglielmi, O., Chiorri, C., Bonanni, E., & Magnavita, N. (2020). Association of Anxiety and Depression in Obstructive Sleep Apnea Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Behavioral sleep medicine*, 18(1), 35–57. <https://doi.org/10.1080/15402002.2018.1545649>

GBD 2019 Mental Disorders Collaborators (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet. Psychiatry*, 9(2), 137–150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)

Gelir, E., Başaran, C., Bayrak, S., Yağcıoğlu, S., Budak, M. T., Fırat, H., & Urgan, P. (2014). Electrophysiological assessment of the effects of obstructive sleep apnea on cognition. *PloS one*, 9(2), e90647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090647>

General Assembly of the World Medical Association (2014). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*, 81(3), 14–18.

Genzor, S., Prasko, J., Vanek, J., Asswad, A. G., Nadjarpour, S., & Sova, M. (2022). Adherence of obstructive sleep apnoea syndrome patients to positive airway pressure therapy - 10-year follow-up. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 166(4), 441–446. <https://doi.org/10.5507/bp.2021.041>

Geoffroy, P. A., Micoulaud Franchi, J. A., Maruani, J., Philip, P., Boudebese, C., Benizri, C., Yeim, S., Benard, V., Brochard, H., Leboyer, M., Bellivier, F., & Etain, B. (2019). Clinical characteristics of obstructive sleep apnea in bipolar disorders. *Journal of affective disorders*, 245, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.096>

Georgoulis, M., Yiannakouris, N., Kechribari, I., Lamprou, K., Perraki, E., Vagiakis, E., & Kontogianni, M. D. (2022). Dose-response relationship between weight loss and improvements in obstructive sleep apnea severity after a diet/lifestyle interventions: secondary analyses of the "MIMOSA" randomized clinical trial. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 18(5), 1251–1261. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9834>

Gharaibeh, K., Tamanna, S., Ullah, M., & Geraci, S. A. (2013, February). Effect of continuous positive airway pressure therapy on nightmares in patients with post-traumatic stress disorder and obstructive sleep apnea. In *JOURNAL OF INVESTIGATIVE MEDICINE* (Vol. 61, No. 2, pp. 480-481). 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.

Giles, J. J., Ling, I., McArdle, N., Bucks, R. S., Cadby, G., Singh, B., Morgan, V. A., Gabriel, L., & Waters, F. (2022). Obstructive Sleep Apnea Is Treatable With Continuous Positive Airway Pressure in People With Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. *Schizophrenia bulletin*, 48(2), 437–446. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab100>

Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B. J., White, J., Wright, J., & Cates, C. J. (2006). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD001106. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001106.pub2>

Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B., White, J., Wright, J. J., Cates, C. J., & Cochrane Airways Group. (2008). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008(4).

Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B., White, J., Wright, J. J., & Cates, C. J. (2006). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).

Gold, M. S., Amdo, T., Hasaneen, N., & Gold, A. R. (2016). Somatic arousal and sleepiness/fatigue among patients with sleep-disordered breathing. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 20(2), 749–758. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1294-8>

- Goldstein, L. T., Goldsmith, S. J., Anger, K., & Leon, A. C. (1996). Psychiatric symptoms in clients presenting for commercial weight reduction treatment. *The International journal of eating disorders*, 20(2), 191–197. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(199609\)20:2<191::AID-EAT10>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199609)20:2<191::AID-EAT10>3.0.CO;2-6)
- Grassi, M., Caldirola, D., Vanni, G., Guerriero, G., Piccinni, M., Valchera, A., & Perna, G. (2013). Baseline respiratory parameters in panic disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 146(2), 158–173. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.034>
- Gunstad, J., Paul, R. H., Cohen, R. A., Tate, D. F., & Gordon, E. (2006). Obesity is associated with memory deficits in young and middle-aged adults. *Eating and weight disorders : EWD*, 11(1), e15–e19. <https://doi.org/10.1007/BF03327747>
- Guo, J., Sun, Y., Xue, L. J., Huang, Z. Y., Wang, Y. S., Zhang, L., Zhou, G. H., & Yuan, L. X. (2016). Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 20(3), 965–974. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1319-y>
- Gupta, M. A., & Simpson, F. C. (2015). Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 11(2), 165–175. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4466>
- Gupta, M. A., Simpson, F. C., & Lyons, D. C. (2016). The effect of treating obstructive sleep apnea with positive airway pressure on depression and other subjective symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 28, 55–68. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.07.002>
- Guven, S. F., Turkkani, M. H., Ciftci, B., Ciftci, T. U., & Erdogan, Y. (2012). The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 16(1), 217–221. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0492-2>
- Hammoudeh, S., Al Lawati, H., Ghuloum, S., Iram, H., Yehya, A., Becetti, I., Al-Fakhri, N., Ghabrash, H., Shehata, M., Ajmal, N., Amro, I., Safdar, H., Eltorki, Y., & Al-Amin, H. (2020). Risk Factors of Metabolic Syndrome Among Patients Receiving Antipsychotics: A Retrospective Study. *Community mental health journal*, 56(4), 760–770. <https://doi.org/10.1007/s10597-019-00537-y>
- Hanák, J., Rottenberg, J., & Gál, B. (2022). Cílená chirurgická léčba obstrukční spánkové apnoe. *Česká a Slovenská Neurologie a Neurochirurgie*, 85(2).
- Harris, M., Glozier, N., Ratnavadivel, R., & Grunstein, R. R. (2009). Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep medicine reviews*, 13(6), 437–444. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2009.04.001>
- Hasin, D. S., Sarvet, A. L., Meyers, J. L., Saha, T. D., Ruan, W. J., Stohl, M., & Grant, B. F. (2018). Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA psychiatry*, 75(4), 336–346. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>

Hatipoğlu, U., & Rubinstein, I. (2003). Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 70(6), 665–671. <https://doi.org/10.1159/000075218>

Havlasová, G. (2017). Analýza faktorů onemocnění a úmrtnosti na kardiovaskulární choroby.

He, M., Yin, G., Zhan, S., Xu, J., Cao, X., Li, J., & Ye, J. (2019). Long-term Efficacy of Uvulopalatopharyngoplasty among Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 161(3), 401–411. <https://doi.org/10.1177/0194599819840356>

Hedner, J., Stenlöf, K., Zou, D., Hoff, E., Hansen, C., Kuhn, K., Lennartz, P., & Grote, L. (2022). A Randomized Controlled Clinical Trial Exploring Safety and Tolerability of Sulthiame in Sleep Apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 205(12), 1461–1469. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2043OC>

Hicks, R. A., Fortin, E., & Brassington, G. S. (2002). Arousability and dreaming. *Dreaming*, 12, 135-139.

Hiraoka, T., & Yamada, N. (2013). Treatment of psychiatric symptoms in schizophrenia spectrum disorders with comorbid sleep apnea syndrome: a case report. *Seishin Shinkeigaku Zasshi= Psychiatria et Neurologia Japonica*, 115(2), 139-146.

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 endocrinology letters*, 38(3), 145–153.

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 endocrinology letters*, 38(3), 145–153.

Holley, A., Shaha, D., Costan-Toth, C., Slowik, J., Robertson, B. D., Williams, S. G., Terry, S., Golden, D., Andrada, T., Skeete, S., Sheikh, K., Butler, G., & Collen, J. F. (2020). A randomized, placebo-controlled trial using a novel PAP delivery platform to treat patients with OSA and comorbid PTSD. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 24(3), 1001–1009. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01936-x>

Hosák, L., & Hrdlička, M. (2015). *Psychiatrie a pedopsychiatrie*. Charles University in Prague, Karolinum Press.

Hugo, J., & Ganguli, M. (2014). Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in geriatric medicine*, 30(3), 421–442. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001>

Hyun L, Jahyeon Cho, 0912 Obstructive Sleep Apnea Management on Panic Disorder Outcome, *Sleep*, Volume 42, Issue Supplement_1, April 2019, Pages A366–A367, <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz067.910> (conference abstract)

Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., Diminic, S., Stockings, E., Scott, J. G., McGrath, J. J., & Whiteford, H. A. (2018). Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia:

Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia bulletin*, 44(6), 1195–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>

Chen, Y., Xu, J., Yin, G., & Ye, J. (2023). Effectiveness and safety of (adeno) tonsillectomy for pediatric obstructive sleep apnea in different age groups: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 69, 101782. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101782>

Chirinos, J. A., Gurubhagavatula, I., Teff, K., Rader, D. J., Wadden, T. A., Townsend, R., Foster, G. D., Maislin, G., Saif, H., Broderick, P., Chittams, J., Hanlon, A. L., & Pack, A. I. (2014). CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine*, 370(24), 2265–2275. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306187>

Chokesuwattanaskul, A., Chirakalwasan, N., Jaimchariyatam, N., Pitakvej, N., Sarutikriangkri, Y., Chunharas, C., Phanthumchinda, K., & Likitjaroen, Y. (2021). Associations between hypoxia parameters in obstructive sleep apnea and cognition, cortical thickness, and white matter integrity in middle-aged and older adults. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 25(3), 1559–1570. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02215-w>

Chung, F., Abdullah, H. R., & Liao, P. (2016). STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 149(3), 631–638. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0903>

Idiaquez, J., Santos, I., Santin, J., Del Rio, R., & Iturriaga, R. (2014). Neurobehavioral and autonomic alterations in adults with obstructive sleep apnea. *Sleep medicine*, 15(11), 1319–1323. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.05.030>

Iftikhar, I. H., Kline, C. E., & Youngstedt, S. D. (2014). Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung*, 192(1), 175–184. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9511-3>

Irwin, M. R., Olmstead, R., Breen, E. C., Witarama, T., Carrillo, C., Sadeghi, N., Arevalo, J. M., Ma, J., Nicassio, P., Bootzin, R., & Cole, S. (2015). Cognitive behavioral therapy and tai chi reverse cellular and genomic markers of inflammation in late-life insomnia: a randomized controlled trial. *Biological psychiatry*, 78(10), 721–729. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.01.010>

Issa, F. G., & Sullivan, C. E. (1982). Alcohol, snoring and sleep apnea. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 45(4), 353–359. <https://doi.org/10.1136/jnnp.45.4.353>

Jacobowitz O. (2006). Palatal and tongue base surgery for surgical treatment of obstructive sleep apnea: a prospective study. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 135(2), 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.03.029>

Jain, A., & Mitra, P. (2022). Bipolar affective disorder. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.

Jehan, S., Auguste, E., Zizi, F., Pandi-Perumal, S. R., Gupta, R., Attarian, H., Jean-Louis, G., & McFarlane, S. I. (2016). Obstructive Sleep Apnea: Women's Perspective. *Journal of sleep medicine and disorders*, 3(6), 1064.

Jehan, S., Myers, A. K., Zizi, F., Pandi-Perumal, S. R., Jean-Louis, G., & McFarlane, S. I. (2018). Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Epidemiology and pathophysiologic insights. *Sleep medicine and disorders : international journal*, 2(3), 52–58.

Johns M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>

Johnston, T. P., Tam-Williams, J., Schmandt, M., Patel, A. C., Cleveland, C., Coste, F., & Kemp, J. S. (2015). Behavioral Hyperventilation and Central Sleep Apnea in Two Children. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 11(4), 487–489. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4612>

Jordan, A. S., McSharry, D. G., & Malhotra, A. (2014). Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet (London, England)*, 383(9918), 736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60734-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60734-5)

Kamarádová, D., Látalová, K., & Praško, J. (2016). *Panická porucha*. Grada Publishing.

Kamaradova, D., Prasko, J., Latalova, K., Panackova, L., Svancara, J., Grambal, A., Sigmundova, Z., Ociskova, M., Bares, V., Cakirpaloglu, S., Jelenova, D., Kasalova, P., Kovacsova, A., & Vrbova, K. (2015). Psychometric properties of the Czech version of the Beck Anxiety Inventory - comparison between diagnostic groups. *Neuro endocrinology letters*, 36(7), 706–712.

Kamasová, M., Václavík, J., Kociánová, E., & Táborský, M. (2018). Obstrukční spánková apnoe v ambulantní péči-jak na to?. *Cor et Vasa*, 60(3), e274-e280.

Karanti, A., & Landén, M. (2007). Treatment refractory psychosis remitted upon treatment with continuous positive airway pressure: a case report. *Psychopharmacology bulletin*, 40(1), 113–117.

Kasai, T., & Bradley, T. D. (2011). Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(2), 119–127. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.08.627>

Katon W. J. (2003). Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biological psychiatry*, 54(3), 216–226. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00273-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00273-7)

Kendzerska, T. B., Smith, P. M., Brignardello-Petersen, R., Leung, R. S., & Tomlinson, G. A. (2014). Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. *Sleep medicine reviews*, 18(4), 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.08.002>

Kent, D. T., Chio, E. G., Weiner, J. S., Heiser, C., Suurna, M. V., & Weidenbecher, M. (2022). A Noninferiority Analysis of 3- vs 2-Incision Techniques for Hypoglossal Nerve Stimulator Implantation. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 167(1), 197–202. <https://doi.org/10.1177/01945998211062150>

Kessler R. C. (2000). Psychiatric epidemiology: selected recent advances and future directions. *Bulletin of the World Health Organization*, 78(4), 464–474.

- Kezirian, E. J., Boudewyns, A., Eisele, D. W., Schwartz, A. R., Smith, P. L., Van de Heyning, P. H., & De Backer, W. A. (2010). Electrical stimulation of the hypoglossal nerve in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep medicine reviews*, 14(5), 299–305. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.10.009>
- Khazaie, H., Veronese, M., Noori, K., Emamian, F., Zarei, M., Ashkan, K., Leschziner, G. D., Eickhoff, C. R., Eickhoff, S. B., Morrell, M. J., Osorio, R. S., Spiegelhalter, K., Tahmasian, M., & Rosenzweig, I. (2017). Functional reorganization in obstructive sleep apnoea and insomnia: A systematic review of the resting-state fMRI. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 77, 219–231. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.013>
- Kingshott, R. N., Vennelle, M., Hoy, C. J., Engleman, H. M., Deary, I. J., & Douglas, N. J. (2000). Predictors of improvements in daytime function outcomes with CPAP therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 161(3 Pt 1), 866–871. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.3.9905053>
- Kjelsberg, F. N., Ruud, E. A., & Stavem, K. (2005). Predictors of symptoms of anxiety and depression in obstructive sleep apnea. *Sleep medicine*, 6(4), 341–346. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.02.004>
- Kline, L. R., Collop, N., & Finlay, G. (2023). Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Uptodate. com* [Internet].
- Klonoff, H., Fleetham, J., Taylor, D. R., & Clark, C. (1987). Treatment outcome of obstructive sleep apnea. Physiological and neuropsychological concomitants. *The Journal of nervous and mental disease*, 175(4), 208–212. <https://doi.org/10.1097/00005053-198704000-00003>
- Koo, D. L., Kim, H. R., Kim, H., Seong, J. K., & Joo, E. Y. (2020). White matter tract-specific alterations in male patients with untreated obstructive sleep apnea are associated with worse cognitive function. *Sleep*, 43(3), zsz247. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz247>
- Kotecha, B., Wong, P. Y., Zhang, H., & Hassaan, A. (2021). A novel intraoral neuromuscular stimulation device for treating sleep-disordered breathing. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 25(4), 2083–2090. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02355-7>
- Kotterba, S., Rasche, K., Widdig, W., Duscha, C., Blombach, S., Schultze-Werninghaus, G., & Malin, J. P. (1998). Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *Journal of the neurological sciences*, 159(1), 45–50. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(98\)00131-2](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(98)00131-2)
- Kotterba, S., Widdig, W., Duscha, C., & Rasche, K. (1997). Ereigniskorrelierte Potentiale und neuropsychologische Untersuchungen bei Schlafapnoepatienten [Event related potentials and neuropsychological studies in sleep apnea patients]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 51 Suppl 3, 712–715.
- Koulack D. (1969). Effects of somatosensory stimulation on dream content. *Archives of general psychiatry*, 20(6), 718–725. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1969.01740180102010>
- Koutsourelakis, I., Safiruddin, F., Ravesloot, M., Zakyntinos, S., & de Vries, N. (2012). Surgery for obstructive sleep apnea: sleep endoscopy determinants of outcome. *The Laryngoscope*, 122(11), 2587–2591. <https://doi.org/10.1002/lary.23462>

Krakow, B., Lowry, C., Germain, A., Gaddy, L., Hollifield, M., Koss, M., Tandberg, D., Johnston, L., & Melendrez, D. (2000). A retrospective study on improvements in nightmares and post-traumatic stress disorder following treatment for co-morbid sleep-disordered breathing. *Journal of psychosomatic research*, 49(5), 291–298. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(00\)00147-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(00)00147-1)

Kryger, M. H., Roth, T., & Goldstein, C. A. (2021). *Kryger's Principles and Practice of Sleep Medicine*.

Kuiken, D., & Sikora, S. (1993). The impact of dreams on waking thoughts and feelings. *The functions of dreaming*, 419-476.

Kuna, S. T., Reboussin, D. M., Strotmeyer, E. S., Millman, R. P., Zammit, G., Walkup, M. P., Wadden, T. A., Wing, R. R., Pi-Sunyer, F. X., Spira, A. P., Foster, G. D., & Sleep AHEAD Research Subgroup of the Look AHEAD Research Group (2021). Effects of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Severity. Ten-Year Results of the Sleep AHEAD Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 203(2), 221–229. <https://doi.org/10.1164/rccm.201912-2511OC>

Kunisaki, K. M., Greer, N., Khalil, W., Koffel, E., Koeller, E., MacDonald, R., & Wilt, T. J. (2018). Provider Types and Outcomes in Obstructive Sleep Apnea Case Finding and Treatment: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*, 168(3), 195–202. <https://doi.org/10.7326/M17-2511>

Kushida, C. A. (2007). *Obstructive sleep apnea*. CRC Press.

Kylstra, W. A., Aaronson, J. A., Hofman, W. F., & Schmand, B. A. (2013). Neuropsychological functioning after CPAP treatment in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 17(5), 341–347. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.09.002>

Labarca, G., Reyes, T., Jorquera, J., Dreyse, J., & Drake, L. (2018). CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *The clinical respiratory journal*, 12(8), 2361–2368. <https://doi.org/10.1111/crj.12915>

Labarca, G., Schmidt, A., Dreyse, J., Jorquera, J., Enos, D., Torres, G., & Barbe, F. (2021). Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 58, 101446. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101446>

Lafrenière, A., Lina, J. M., Hernandez, J., Bouchard, M., Gosselin, N., & Carrier, J. (2023). Sleep slow waves' negative-to-positive-phase transition: a marker of cognitive and apneic status in aging. *Sleep*, 46(1), zsac246. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsac246>

Lamonaca, P., Prinzi, G., Kisialiou, A., Cardaci, V., Fini, M., & Russo, P. (2017). Metabolic Disorder in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: Towards a Personalized Approach Using Marine Drug Derivatives. *Marine drugs*, 15(3), 81. <https://doi.org/10.3390/md15030081>

Landry, S., O'Driscoll, D. M., Hamilton, G. S., & Conduit, R. (2016). Overnight Motor Skill Learning Outcomes in Obstructive Sleep Apnea: Effect of Continuous Positive Airway Pressure. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 12(5), 681–688. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5794>

- Lau, E. Y., Eskes, G. A., Morrison, D. L., Rajda, M., & Spurr, K. F. (2010). Executive function in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 16(6), 1077–1088. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000901>
- Laursen T. M. (2011). Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophrenia research*, 131(1-3), 101–104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.008>
- Leboyer, M., Soreca, I., Scott, J., Frye, M., Henry, C., Tamouza, R., & Kupfer, D. J. (2012). Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease?. *Journal of affective disorders*, 141(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.12.049>
- Lee S. (1990). Depression in sleep apnea: a different view. *The Journal of clinical psychiatry*, 51(7), 309–310.
- Lee, M. H., Lee, S. K., Kim, S., Kim, R. E. Y., Nam, H. R., Siddiquee, A. T., Thomas, R. J., Hwang, I., Yoon, J. E., Yun, C. H., & Shin, C. (2022). Association of Obstructive Sleep Apnea With White Matter Integrity and Cognitive Performance Over a 4-Year Period in Middle to Late Adulthood. *JAMA network open*, 5(7), e2222999. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.22999>
- Lee, S. A., Han, S. H., & Ryu, H. U. (2015). Anxiety and its relationship to quality of life independent of depression in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of psychosomatic research*, 79(1), 32–36. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.01.012>
- Lechner, M., Breeze, C. E., Ohayon, M. M., & Kotecha, B. (2019). Snoring and breathing pauses during sleep: interview survey of a United Kingdom population sample reveals a significant increase in the rates of sleep apnoea and obesity over the last 20 years - data from the UK sleep survey. *Sleep medicine*, 54, 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.08.029>
- Levitan, M. N., & Nardi, A. E. (2009). Nocturnal panic attacks: clinical features and respiratory connections. *Expert review of neurotherapeutics*, 9(2), 245–254. <https://doi.org/10.1586/14737175.9.2.245>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.
- Li K. K. (2005). Surgical therapy for adult obstructive sleep apnea. *Sleep medicine reviews*, 9(3), 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2005.01.004>
- Li, H. Y., & Lee, L. A. (2009). Relocation pharyngoplasty for obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*, 119(12), 2472–2477. <https://doi.org/10.1002/lary.20634>
- Li, J., Yan, W., Yi, M., Lin, R., Huang, Z., & Zhang, Y. (2023). Efficacy of CPAP duration and adherence for cognitive improvement in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 27(3), 973–982. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02687-y>
- Li, K. K., Kushida, C., Powell, N. B., Riley, R. W., & Guilleminault, C. (2000). Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *The Laryngoscope*, 110(10 Pt 1), 1689–1693. <https://doi.org/10.1097/00005537-200010000-00022>

- Li, Y. Y., Mazarakis, T., Shen, Y. C., Yang, M. C., Chang, E. T., & Wang, H. M. (2016). Anxiety and depression are improved by continuous positive airway pressure treatments in obstructive sleep apnea. *International journal of psychiatry in medicine*, 51(6), 554–562. <https://doi.org/10.1177/0091217417696737>
- Lim, J., Lasserson, T. J., Fleetham, J., & Wright, J. (2006). Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2006(1), CD004435. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004435.pub3>
- Liu, Y., Ho, R. C., & Mak, A. (2012). Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *Journal of affective disorders*, 139(3), 230–239. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.003>
- Lojander, J., Kajaste, S., Maasilta, P., & Partinen, M. (1999). Cognitive function and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of sleep research*, 8(1), 71–76. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1999.00141.x>
- Lucchini, R. G., Crane, M. A., Crowley, L., Globina, Y., Milek, D. J., Boffetta, P., & Landrigan, P. J. (2012). The World Trade Center health surveillance program: results of the first 10 years and implications for prevention. *Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia*, 34(3 Suppl), 529–533.
- Ludka, O., Stepanova, R., Vyskocilova, M., Galkova, L., Mikolaskova, M., Belehrad, M., Kostalova, J., Mihalova, Z., Drozdova, A., Hlasensky, J., Gacik, M., Pudilova, L., Mikusova, T., Fischerova, B., Sert-Kuniyoshi, F., Somers, V. K., Spinar, J., & Kara, T. (2014). Sleep apnea prevalence in acute myocardial infarction--the Sleep Apnea in Post-acute Myocardial Infarction Patients (SAPAMI) Study. *International journal of cardiology*, 176(1), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.020>
- Macey, P. M., Prasad, J. P., Ogren, J. A., Moiyadi, A. S., Aysola, R. S., Kumar, R., Yan-Go, F. L., Woo, M. A., Albert Thomas, M., & Harper, R. M. (2018). Sex-specific hippocampus volume changes in obstructive sleep apnea. *NeuroImage. Clinical*, 20, 305–317. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.027>
- Macey, P. M., Woo, M. A., Kumar, R., Cross, R. L., & Harper, R. M. (2010). Relationship between obstructive sleep apnea severity and sleep, depression and anxiety symptoms in newly-diagnosed patients. *PloS one*, 5(4), e10211. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010211>
- MacFarlane, J. G., & Wilson, T. L. (2006). A relationship between nightmare content and somatic stimuli in a sleep-disordered population: A preliminary study. *Dreaming*, 16(1), 53.
- Macchitella, L., Romano, D. L., Marinelli, C. V., Toraldo, D. M., Arigliani, M., De Benedetto, M., & Angelelli, P. (2021). Neuropsychological and socio-cognitive deficits in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 43(5), 514–533. <https://doi.org/10.1080/13803395.2021.1944609>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet (London, England)*, 392(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Malhi, G. S., Outhred, T., Hamilton, A., Boyce, P. M., Bryant, R., Fitzgerald, P. B., Lyndon, B., Mulder, R., Murray, G., Porter, R. J., Singh, A. B., & Fritz, K. (2018). Royal Australian and

New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *The Medical journal of Australia*, 208(4), 175–180. <https://doi.org/10.5694/mja17.00659>

Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E., & Agusti, A. G. (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet (London, England)*, 365(9464), 1046–1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7)

Martínez-García, M. A., Capote, F., Campos-Rodríguez, F., Lloberes, P., Díaz de Atauri, M. J., Somoza, M., Masa, J. F., González, M., Sacristán, L., Barbé, F., Durán-Cantolla, J., Aizpuru, F., Mañas, E., Barreiro, B., Mosteiro, M., Cebrián, J. J., de la Peña, M., García-Río, F., Maimó, A., Zapater, J., Spanish Sleep Network (2013). Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*, 310(22), 2407–2415. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281250>

Martínez-García, M. Á., Chiner, E., Hernández, L., Cortes, J. P., Catalán, P., Ponce, S., Diaz, J. R., Pastor, E., Vigil, L., Carmona, C., Montserrat, J. M., Aizpuru, F., Lloberes, P., Mayos, M., Selma, M. J., Cifuentes, J. F., Muñoz, A., & Spanish Sleep Network (2015). Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. *The European respiratory journal*, 46(1), 142–151. <https://doi.org/10.1183/09031936.00064214>

Mason, M., Cates, C. J., & Smith, I. (2015). Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *The Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD011090. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011090.pub2>

Mason, M., Welsh, E. J., & Smith, I. (2013). Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, (5), CD003002. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003002.pub3>

Masopust, J., Kopeček, M., & Protopopová, D. (2022). Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Anders M, Uhlíková P, Doubek P. Doporučené postupy psychiatrické péče.

Maurer, J. T., Van de Heyning, P., Lin, H. S., Baskin, J., Anders, C., Hohenhorst, W., & Woodson, B. T. (2012). Operative technique of upper airway stimulation: an implantable treatment of obstructive sleep apnea. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 23(3), 227-233.

Means, M. K., Lichstein, K. L., Edinger, J. D., Taylor, D. J., Durrence, H. H., Husain, A. M., Aguillard, R. N., & Radtke, R. A. (2003). Changes in depressive symptoms after continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 7(1), 31–42. <https://doi.org/10.1007/s11325-003-0031-x>

Meerlo, P., Sgoifo, A., & Suchecki, D. (2008). Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep medicine reviews*, 12(3), 197–210. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.07.007>

Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Medina-Mora, M. E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J. E., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum

disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of general psychiatry*, 68(3), 241–251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>

Mesa, F., Dickstein, B. D., Wooten, V. D., & Chard, K. M. (2017). Response to Cognitive Processing Therapy in Veterans With and Without Obstructive Sleep Apnea. *Journal of traumatic stress*, 30(6), 646–655. <https://doi.org/10.1002/jts.22245>

Meurice, J. C., Marc, I., & Sériès, F. (1996). Efficacy of auto-CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 153(2), 794–798. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.2.8564134>

Mickelson S. A. (2016). Nasal Surgery for Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Otolaryngologic clinics of North America*, 49(6), 1373–1381. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2016.07.002>

Miranda, R., Fontes, M., & Marroquín, B. (2008). Cognitive content-specificity in future expectancies: role of hopelessness and intolerance of uncertainty in depression and GAD symptoms. *Behaviour research and therapy*, 46(10), 1151–1159. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.05.009>

Mitchell, A. J., Vancampfort, D., Sweers, K., van Winkel, R., Yu, W., & De Hert, M. (2013). Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 39(2), 306–318. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr148>

Miyake A., Shah P.(1999). *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. United Kingdom: Cambridge University Press.

Mohamed, B., Yarlagadda, K., Self, Z., Simon, A., Rigueiro, F., Sohooli, M., Eisenschenk, S., & Doré, S. (2023). Obstructive Sleep Apnea and Stroke: Determining the Mechanisms Behind their Association and Treatment Options. *Translational stroke research*, 10.1007/s12975-023-01123-x. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s12975-023-01123-x>

Mok, Y., Melehan, K. L., Phillips, C. L., Yee, B. J., Miller, C., Grunstein, R. R., Bartlett, D., Liu, P. Y., Wong, K. K., & Hoyos, C. M. (2020). Does CPAP treat depressive symptoms in individuals with OSA? An analysis of two 12-week randomized sham CPAP-controlled trials. *Sleep medicine*, 73, 11–14. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.021>

Montplaisir, J., Bédard, M. A., Richer, F., & Rouleau, I. (1992). Neurobehavioral manifestations in obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep*, 15(6 Suppl), S17–S19. https://doi.org/10.1093/sleep/15.suppl_6.s17

Moore, E., Mancuso, S. G., Slade, T., Galletly, C., & Castle, D. J. (2012). The impact of alcohol and illicit drugs on people with psychosis: the second Australian National Survey of Psychosis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 46(9), 864–878. <https://doi.org/10.1177/0004867412443900>

Moreno-Vecino, B., Arija-Blázquez, A., Pedrero-Chamizo, R., Gómez-Cabello, A., Alegre, L. M., Pérez-López, F. R., González-Gross, M., Casajús, J. A., Ara, I., & EXERNET Group (2017). Sleep disturbance, obesity, physical fitness and quality of life in older women:

- EXERNET study group. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 20(1), 72–79. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1264934>
- Muñoz, A., Mayoralas, L. R., Barbé, F., Pericás, J., & Agustí, A. G. (2000). Long-term effects of CPAP on daytime functioning in patients with sleep apnoea syndrome. *The European respiratory journal*, 15(4), 676–681. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.15d09.x>
- Myers, P., & Pagel, J. F. (2001, April). The effects of daytime sleepiness and sleep onset REMS period (SORP) on reported dream recall. In *Sleep* (Vol. 24, pp. A183-A183). 6301 BANDEL RD, STE 101, ROCHESTER, MN 55901 USA: AMER ACAD SLEEP MEDICINE.
- Myles, H., Myles, N., Antic, N. A., Adams, R., Chandratilleke, M., Liu, D., Mercer, J., Vakulin, A., Vincent, A., Wittert, G., & Galletly, C. (2016). Obstructive sleep apnea and schizophrenia: A systematic review to inform clinical practice. *Schizophrenia research*, 170(1), 222–225. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.014>
- Myles, H., Myles, N., Coetzer, C. L. C., Adams, R., Chandratilleke, M., Liu, D., Mercer, J., Vakulin, A., Vincent, A., Wittert, G., & Galletly, C. (2018). Cognition in schizophrenia improves with treatment of severe obstructive sleep apnoea: A pilot study. *Schizophrenia research. Cognition*, 15, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2018.09.001>
- Nadeem, R., Molnar, J., Madbouly, E. M., Nida, M., Aggarwal, S., Sajid, H., Naseem, J., & Loomba, R. (2013). Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 9(10), 1003–1012. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3070>
- Naegele, B., Pepin, J. L., Levy, P., Bonnet, C., Pellat, J., & Feuerstein, C. (1998). Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep*, 21(4), 392–397. <https://doi.org/10.1093/sleep/21.4.392>
- Naismith, S., Winter, V., Gotsopoulos, H., Hickie, I., & Cistulli, P. (2004). Neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: differential effects of sleep quality, hypoxemia and subjective sleepiness. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 26(1), 43–54. <https://doi.org/10.1076/jcen.26.1.43.23929>
- Nasr, S., Wendt, B., & Kora, S. (2010). Increased incidence of sleep apnea in psychiatric outpatients. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 22(1), 29–32.
- Neoh, M. J. Y., Carollo, A., Lim, M., Dimitriou, D., & Esposito, G. (2023). A Scientometric Review of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *Applied Sciences*, 13(2), 753.
- Nesbitt, A. D., Kosky, C. A., & Leschziner, G. D. (2013). Insular seizures causing sleep-related breathlessness. *Lancet (London, England)*, 382(9906), 1756. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61997-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61997-2)
- Neumannova, K., Hobzova, M., Sova, M., & Prasko, J. (2018). Pulmonary rehabilitation and oropharyngeal exercises as an adjunct therapy in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep medicine*, 52, 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.03.022>
- Nevšimalová, S., & Šonka, K. (2020). *Poruchy spánku a bdění, třetí vydání*. Maxdorf.

- Nikolai, T., Bezdicek, O., Markova, H., Stepankova, H., Michalec, J., Kopecek, M., Dokoupilova, M., Hort, J., & Vyhnaek, M. (2018). Semantic verbal fluency impairment is detectable in patients with subjective cognitive decline. *Applied neuropsychology. Adult*, 25(5), 448–457. <https://doi.org/10.1080/23279095.2017.1326047>
- Ociskova, M., Prasko, J., Kupka, M., Marackova, M., Latalova, K., Cinculova, A., Grambal, A., Kasalova, P., Krnacova, B., Kubinek, R., Sigmundova, Z., Tichackova, A., & Vrbova, K. (2017). Psychometric evaluation of the Czech Beck Depression Inventory-II in a sample of depressed patients and healthy controls. *Neuro endocrinology letters*, 38(2), 98–106.
- Orr, J. E., Smales, C., Alexander, T. H., Stepnowsky, C., Pillar, G., Malhotra, A., & Sarmiento, K. F. (2017). Treatment of OSA with CPAP Is Associated with Improvement in PTSD Symptoms among Veterans. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 13(1), 57–63. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6388>
- Osimo, E. F., Baxter, L. J., Lewis, G., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2019). Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychological medicine*, 49(12), 1958–1970. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>
- Ou, Y. H., Tan, A., & Lee, C. H. (2023). Management of hypertension in obstructive sleep apnea. *American journal of preventive cardiology*, 13, 100475. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2023.100475>
- Pagel J. F. (2003). Non-dreamers. *Sleep medicine*, 4(3), 235–241. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(02\)00255-1](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(02)00255-1)
- Pagel, J. F., & Kwiatkowski, C. (2010). The nightmares of sleep apnea: nightmare frequency declines with increasing apnea hypopnea index. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 6(1), 69–73.
- Pagel, J. F., & Shocknesse, S. (2007). Dreaming and insomnia: Polysomnographic correlates of reported dream recall frequency. *Dreaming*, 17(3), 140.
- Pagel, J. F., & Vann, B. (1995). Polysomnographic correlates of reported dreaming: Negative correlation of RDI with dreaming effects on waking activity. In *APSS Abstracts (Vol. 51)*.
- Pan, M. L., Tsao, H. M., Hsu, C. C., Wu, K. M., Hsu, T. S., Wu, Y. T., & Hu, G. C. (2016). Bidirectional association between obstructive sleep apnea and depression: A population-based longitudinal study. *Medicine*, 95(37), e4833. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004833>
- Park, H. R., Cha, J., Joo, E. Y., & Kim, H. (2022). Altered cerebrocerebellar functional connectivity in patients with obstructive sleep apnea and its association with cognitive function. *Sleep*, 45(1), zsab209. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab209>
- Park, H. R., Cha, J., Joo, E. Y., & Kim, H. (2022). Altered cerebrocerebellar functional connectivity in patients with obstructive sleep apnea and its association with cognitive function. *Sleep*, 45(1), zsab209. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab209>
- Park, S. H., Bae, W. Y., Kim, S., Kim, Y. G., Yun, Y. B., Lee, H. G., Kim, B. J., & Kim, J. H. (2023). Parameters affecting improvement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients. *American journal of otolaryngology*, 44(1), 103683. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103683>

Parker, J. L., Appleton, S. L., Adams, R. J., Melaku, Y. A., D'Rozario, A. L., Wittert, G. A., Martin, S. A., Catcheside, P. G., Lechat, B., Teare, A. J., Toson, B., & Vakulin, A. (2023). The association between sleep spindles and cognitive function in middle-aged and older men from a community-based cohort study. *Sleep health*, S2352-7218(23)00068-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2023.03.007>

Patel, A., & Chong, D. J. (2021). Obstructive Sleep Apnea: Cognitive Outcomes. *Clinics in geriatric medicine*, 37(3), 457–467. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.04.007>

Patil, S. P., Ayappa, I. A., Caples, S. M., Kimoff, R. J., Patel, S. R., & Harrod, C. G. (2019). Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 15(2), 335–343. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7640>

Pedrosa, R. P., Drager, L. F., Gonzaga, C. C., Sousa, M. G., de Paula, L. K., Amaro, A. C., Amodeo, C., Bortolotto, L. A., Krieger, E. M., Bradley, T. D., & Lorenzi-Filho, G. (2011). Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 58(5), 811–817. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788>

Peppard, P. E., Szklo-Coxe, M., Hla, K. M., & Young, T. (2006). Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Archives of internal medicine*, 166(16), 1709–1715. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.16.1709>

Peppard, P. E., Young, T., Barnet, J. H., Palta, M., Hagen, E. W., & Hla, K. M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology*, 177(9), 1006–1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>

Pevernagie, D., Mariman, A., Vandenbussche, N., Tobbac, E., Overeem, S., Delesie, L., Janssen, H., & Vogelaers, D. (2012). Behavioural hyperventilation as a novel clinical condition associated with central sleep apnoea: a report of three cases. *Sleep medicine*, 13(10), 1317–1320. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.08.007>

Pillar, G., & Lavie, P. (1998). Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index. *Chest*, 114(3), 697–703. <https://doi.org/10.1378/chest.114.3.697>

Pollicina, I., Maniaci, A., Lechien, J. R., Iannella, G., Vicini, C., Cammaroto, G., Cannavici, A., Magliulo, G., Pace, A., Cocuzza, S., Di Luca, M., Stilo, G., Di Mauro, P., Bianco, M. R., Murabito, P., Bannò, V., & La Mantia, I. (2021). Neurocognitive Performance Improvement after Obstructive Sleep Apnea Treatment: State of the Art. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*, 11(12), 180. <https://doi.org/10.3390/bs11120180>

Polsek, D., Gildeh, N., Cash, D., Winsky-Sommerer, R., Williams, S. C. R., Turkheimer, F., Leschziner, G. D., Morrell, M. J., & Rosenzweig, I. (2018). Obstructive sleep apnoea and Alzheimer's disease: In search of shared pathomechanisms. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 86, 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.004>

Povitz, M., Bolo, C. E., Heitman, S. J., Tsai, W. H., Wang, J., & James, M. T. (2014). Effect of treatment of obstructive sleep apnea on depressive symptoms: systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 11(11), e1001762. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001762>

Preiss, M., Vacir K. (1999). Beckova sebesposuzovací škála depresivity pro dospělé–BDI-II [Beck Self-Report Depression Scale for Adults–BDI-II].

Preiss, M., Vacír K. (1999). Beckova sebesposuzovací škála depresivity pro dospělé. BDI-II [Beck self-rate scale for depression for adults]. Příručka. Brno: Psychodiagnostika.

Pretl, M. (2019). Obstrukční spánková apnoe s nadměrnou denní spavostí jako rizikový faktor usnutí při řízení ve světle zdravotní způsobilosti řídit motorová vozidla. *Neurologie pro praxi*, 20(5), 373-376.

Pretl, M., Hobzová, M., Honnerová, M., Lněnička, J., Novák, V., Sedlák, V., & Šonka, K. (2013). Indikační kritéria pro léčbu poruch dýchání ve spánku pomocí přetlaku v dýchacích cestách u dospělých. Dokument České společnosti pro výzkum spánku a spánkovou medicínu. *Neurologie pro praxi*, 14(1), 38-41.

Profant, J., Ancoli-Israel, S., & Dimsdale, J. E. (2003). A randomized, controlled trial of 1 week of continuous positive airway pressure treatment on quality of life. *Heart & lung : the journal of critical care*, 32(1), 52–58. <https://doi.org/10.1067/mhl.2003.8>

Příhodová, I., & Dostálová, S. (2023). Spánková medicína v kazuistikách. 2. vydání. EEZY Publishing.

Ptáček, R., Raboch, J., Vňuková, M., Hlinka, J., & Anders, M. (2016). BECKOVA ŠKÁLA DEPRESE BDI-II-STANDARDIZACE A V YUŽITÍV PRAXI. *Ceská a Slovenská Psychiatrie*, 112(6).

Punjabi N. M. (2008). The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), 136–143. <https://doi.org/10.1513/pats.200709-155MG>

Qaseem, A., Holty, J. E., Owens, D. K., Dallas, P., Starkey, M., Shekelle, P., & Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians (2013). Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, 159(7), 471–483. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-7-201310010-00704>

Quaye, E., Galecki, A. T., Tilton, N., Whitney, R., Briceño, E. M., Elkind, M. S. V., Fitzpatrick, A. L., Gottesman, R. F., Griswold, M., Gross, A. L., Heckbert, S. R., Hughes, T. M., Longstreth, W. T., Jr, Sacco, R. L., Sidney, S., Windham, B. G., Yaffe, K., & Levine, D. A. (2023). Association of Obesity With Cognitive Decline in Black and White Americans. *Neurology*, 100(2), e220–e231. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201367>

Ramar, K., Rosen, I. M., Kirsch, D. B., Chervin, R. D., Carden, K. A., Aurora, R. N., Kristo, D. A., Malhotra, R. K., Martin, J. L., Olson, E. J., Rosen, C. L., Rowley, J. A., & American Academy of Sleep Medicine Board of Directors (2018). Medical Cannabis and the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 14(4), 679–681. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7070>

Randerath, W. J., Verbraecken, J., Andreas, S., Bettega, G., Boudewyns, A., Hamans, E., Jalbert, F., Paoli, J. R., Sanner, B., Smith, I., Stuck, B. A., Lacassagne, L., Marklund, M., Maurer, J. T., Pepin, J. L., Valipour, A., Verse, T., Fietze, I., & European Respiratory Society task force on non-CPAP therapies in sleep apnoea (2011). Non-CPAP therapies in obstructive

sleep apnoea. *The European respiratory journal*, 37(5), 1000–1028. <https://doi.org/10.1183/09031936.00099710>

Randerath, W., Verbraecken, J., de Raaff, C. A. L., Hedner, J., Herkenrath, S., Hohenhorst, W., Jakob, T., Marrone, O., Marklund, M., McNicholas, W. T., Morgan, R. L., Pepin, J. L., Schiza, S., Skoetz, N., Smyth, D., Steier, J., Tonia, T., Trzepizur, W., van Mechelen, P. H., & Wijkstra, P. (2021). European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 30(162), 210200. <https://doi.org/10.1183/16000617.0200-2021>

Rawdin, B. J., Mellon, S. H., Dhabhar, F. S., Epel, E. S., Puterman, E., Su, Y., Burke, H. M., Reus, V. I., Rosser, R., Hamilton, S. P., Nelson, J. C., & Wolkowitz, O. M. (2013). Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. *Brain, behavior, and immunity*, 31, 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.11.011>

Redline, S., & Tishler, P. V. (2000). The genetics of sleep apnea. *Sleep medicine reviews*, 4(6), 583–602. <https://doi.org/10.1053/smr.2000.0120>

Redline, S., Azarbarzin, A., & Peker, Y. (2023). Obstructive sleep apnoea heterogeneity and cardiovascular disease. *Nature reviews. Cardiology*, 20(8), 560–573. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00846-6>

Redline, S., Tishler, P. V., Hans, M. G., Tosteson, T. D., Strohl, K. P., & Spry, K. (1997). Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 155(1), 186–192. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.1.9001310>

Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test: Manual for administration and scoring*. Reitan Neuropsychology Laboratory.

Reutrakul, S., & Mokhlesi, B. (2017). Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*, 152(5), 1070–1086. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>

Rezaeitalab, F., Moharrari, F., Saberi, S., Asadpour, H., & Rezaeitalab, F. (2014). The correlation of anxiety and depression with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(3), 205–210.

Rigotti, N. A., Rennard, S., & Daughton, D. (2023). Overview of smoking cessation management in adults. UpToDate.

Richard, W., Kox, D., den Herder, C., van Tinteren, H., & de Vries, N. (2007). One stage multilevel surgery (uvulopalatopharyngoplasty, hyoid suspension, radiofrequent ablation of the tongue base with/without genioglossus advancement), in obstructive sleep apnea syndrome. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 264(4), 439–444. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0182-z>

Riley, R. W., Powell, N. B., & Guilleminault, C. (1990). Maxillary, mandibular, and hyoid advancement for treatment of obstructive sleep apnea: a review of 40 patients. *Journal of oral*

and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 48(1), 20–26. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(90\)90174-z](https://doi.org/10.1016/0278-2391(90)90174-z)

Rotty, M. C., Suehs, C. M., Mallet, J. P., Martinez, C., Borel, J. C., Rabec, C., Bertelli, F., Bourdin, A., Molinari, N., & Jaffuel, D. (2021). Mask side-effects in long-term CPAP-patients impact adherence and sleepiness: the InterfaceVent real-life study. *Respiratory research*, 22(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01618-x>

Rouleau, I., Décary, A., Chicoine, A. J., & Montplaisir, J. (2002). Procedural skill learning in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 25(4), 401–411.

Rugg, M. D., & Wilding, E. L. (2000). Retrieval processing and episodic memory. *Trends in cognitive sciences*, 4(3), 108–115. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01445-5](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01445-5)

Ryan, C. M., & Bradley, T. D. (2005). Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 99(6), 2440–2450. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00772.2005>

Saconi, B., Yang, H., Watach, A. J., & Sawyer, A. M. (2020). Coping Processes, Self-Efficacy, and CPAP Use in Adults With Obstructive Sleep Apnea. *Behavioral sleep medicine*, 18(1), 68–80. <https://doi.org/10.1080/15402002.2018.1545651>

Sahlmann, C. O., & Ströbel, P. (2016). Pathophysiologie der Entzündung [Pathophysiology of inflammation]. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine*, 55(1), 1–6.

Salamanca, F., Leone, F., Bianchi, A., Bellotto, R. G. S., Costantini, F., & Salvatori, P. (2019). Surgical treatment of epiglottis collapse in obstructive sleep apnoea syndrome: epiglottis stiffening operation. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 39(6), 404–408. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N0287>

Salman, L. A., Shulman, R., & Cohen, J. B. (2020). Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Current cardiology reports*, 22(2), 6. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1257-y>

Salorio, C. F., White, D. A., Piccirillo, J., Duntley, S. P., & Uhles, M. L. (2002). Learning, memory, and executive control in individuals with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 24(1), 93–100.

Sánchez, A. I., Buela-Casal, G., Bermúdez, M. P., & Casas-Maldonado, F. (2001). The effects of continuous positive air pressure treatment on anxiety and depression levels in apnea patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 55(6), 641–646. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2001.00918.x>

Sarwer, D. B., Wadden, T. A., & Foster, G. D. (1998). Assessment of body image dissatisfaction in obese women: specificity, severity, and clinical significance. *Journal of consulting and clinical psychology*, 66(4), 651–654. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.66.4.651>

Saunamäki, T., & Jehkonen, M. (2007). A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta neurologica Scandinavica*, 115(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00744.x>

- Saunamäki, T., & Jehkonen, M. (2007). Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta neurologica Scandinavica*, 116(5), 277–288. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00901.x>
- Sawyer, A. M., Gooneratne, N. S., Marcus, C. L., Ofer, D., Richards, K. C., & Weaver, T. E. (2011). A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep medicine reviews*, 15(6), 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.01.003>
- Seda, G., & Han, T. S. (2020). Effect of Obstructive Sleep Apnea on Neurocognitive Performance. *Sleep medicine clinics*, 15(1), 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2019.10.001>
- Seeman M. V. (2014). Diagnosis and treatment of sleep apnoea in women with schizophrenia. *Journal of mental health (Abingdon, England)*, 23(4), 191–196. <https://doi.org/10.3109/09638237.2013.869572>
- Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in psychology*, 5, 772. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00772>
- Shapiro, G. K., & Shapiro, C. M. (2010). Factors that influence CPAP adherence: an overview. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 14(4), 323–335. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0391-y>
- Sharafkhaneh, A., Giray, N., Richardson, P., Young, T., & Hirshkowitz, M. (2005). Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep*, 28(11), 1405–1411. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.11.1405>
- Sharma, H., Sharma, S. K., Kadiravan, T., Mehta, M., Sreenivas, V., Gulati, V., & Sinha, S. (2010). Pattern & correlates of neurocognitive dysfunction in Asian Indian adults with severe obstructive sleep apnoea. *The Indian journal of medical research*, 132, 409–414.
- Sharma, S. K., Mishra, H. K., Sharma, H., Goel, A., Sreenivas, V., Gulati, V., & Tahir, M. (2008). Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep medicine*, 9(2), 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.02.004>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 20, 22–57.
- Sheen, D., & Abdulateef, S. (2021). Uvulopalatopharyngoplasty. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 33(2), 295–303. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2021.01.001>
- Shpirer, I., Elizur, A., Shorer, R., Peretz, R. B., Rabey, J. M., & Khaigrekht, M. (2012). Hypoxemia correlates with attentional dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 16(3), 821–827. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0582-1>
- Schredl, M., & Schmitt, J. (2009). Dream recall frequency and nightmare frequency in patients with sleep-disordered breathing. *Somnologie*, 13(1).

- Schröder, C. M., & O'Hara, R. (2005). Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Annals of general psychiatry*, 4, 13. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-4-13>
- Schwab R. J. (1996). Properties of tissues surrounding the upper airway. *Sleep*, 19(10 Suppl), S170–S174. https://doi.org/10.1093/sleep/19.suppl_10.170
- Schwartz, A. R., Patil, S. P., Laffan, A. M., Polotsky, V., Schneider, H., & Smith, P. L. (2008). Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), 185–192. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-137MG>
- Schwartz, A. R., Patil, S. P., Squier, S., Schneider, H., Kirkness, J. P., & Smith, P. L. (2010). Obesity and upper airway control during sleep. *Journal of Applied Physiology*, 108(2), 430–435.
- Schwartz, D. J., Kohler, W. C., & Karatinos, G. (2005). Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*, 128(3), 1304–1309. <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1304>
- Schwartz, M., Acosta, L., Hung, Y. L., Padilla, M., & Enciso, R. (2018). Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 22(3), 555–568. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1590-6>
- Silvestri, C., Carpita, B., Cassioli, E., Lazzeretti, M., Rossi, E., Messina, V., Castellini, G., Ricca, V., Dell'Osso, L., Bolognesi, S., Fagiolini, A., Voller, F., & Mental Disorders Study group (2023). Prevalence study of mental disorders in an Italian region. Preliminary report. *BMC psychiatry*, 23(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04401-4>
- Slouka, D., Holoubková, J., & Frei, J. (2015). Obstrukční syndrom spánkové apnoe. *Syndrom spánkové apnoe*. Plzeň: Euroverlag, 55-71.
- Smith, I. E., & Shneerson, J. M. (1995). Is the SF 36 sensitive to sleep disruption? A study in subjects with sleep apnoea. *Journal of sleep research*, 4(3), 183–188. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1995.tb00167.x>
- Spoormaker, V. I., Schredl, M., & van den Bout, J. (2006). Nightmares: from anxiety symptom to sleep disorder. *Sleep medicine reviews*, 10(1), 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2005.06.001>
- Stein, M. B., Millar, T. W., Larsen, D. K., & Kryger, M. H. (1995). Irregular breathing during sleep in patients with panic disorder. *The American journal of psychiatry*, 152(8), 1168–1173. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.8.1168>
- Steinborn, M. B., Langner, R., Flehmig, H. C., & Huestegge, L. (2018). Methodology of performance scoring in the d2 sustained-attention test: Cumulative-reliability functions and practical guidelines. *Psychological assessment*, 30(3), 339–357. <https://doi.org/10.1037/pas0000482>
- Stewart, J., Manmathan, G., & Wilkinson, P. (2017). Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM cardiovascular disease*, 6, 2048004016687211. <https://doi.org/10.1177/2048004016687211>

Storch, E. A., Roberti, J. W., & Roth, D. A. (2004). Factor structure, concurrent validity, and internal consistency of the Beck Depression Inventory-Second Edition in a sample of college students. *Depression and anxiety*, 19(3), 187–189. <https://doi.org/10.1002/da.20002>

Stranks, E. K., & Crowe, S. F. (2016). The Cognitive Effects of Obstructive Sleep Apnea: An Updated Meta-analysis. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 31(2), 186–193. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv087>

Stubbs, B., Vancampfort, D., Veronese, N., Solmi, M., Gaughran, F., Manu, P., Rosenbaum, S., De Hert, M., & Fornaro, M. (2016). The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 197, 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.060>

Sugishita, K., Yamasue, H., & Kasai, K. (2010). Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea improved negative symptoms in a patient with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 64(6), 665. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02146.x>

Sunwoo, J. S., Hwangbo, Y., Kim, W. J., Chu, M. K., Yun, C. H., & Yang, K. I. (2018). Prevalence, sleep characteristics, and comorbidities in a population at high risk for obstructive sleep apnea: A nationwide questionnaire study in South Korea. *PloS one*, 13(2), e0193549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193549>

Takaesu, Y., Inoue, Y., Komada, Y., Kagimura, T., & Imori, M. (2012). Effects of nasal continuous positive airway pressure on panic disorder comorbid with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine*, 13(2), 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.016>

Takahashi, K. I., Shimizu, T., Sugita, T., Saito, Y., Takahashi, Y., & Hishikawa, Y. (1998). Prevalence of sleep-related respiratory disorders in 101 schizophrenic inpatients. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 52(2), 229–231. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1998.tb01046.x>

Tan, H. L., Gozal, D., & Kheirandish-Gozal, L. (2013). Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nature and science of sleep*, 5, 109–123. <https://doi.org/10.2147/NSS.S51907>

Taranto-Montemurro, L., Messineo, L., Sands, S. A., Azarbarzin, A., Marques, M., Edwards, B. A., Eckert, D. J., White, D. P., & Wellman, A. (2019). The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 199(10), 1267–1276. <https://doi.org/10.1164/rccm.201808-1493OC>

Tarraubella, N., Sánchez-de-la-Torre, M., Nadal, N., De Batlle, J., Benítez, I., Cortijo, A., Urgelés, M. C., Sanchez, V., Lorente, I., Lavega, M. M., Fuentes, A., Clotet, J., Llorca, L., Vilo, L., Juni, M. C., Juarez, A., Gracia, M., Castro-Grattoni, A. L., Pascual, L., Minguez, O., Barbé, F. (2018). Management of obstructive sleep apnoea in a primary care vs sleep unit setting: a randomised controlled trial. *Thorax*, 73(12), 1152–1160. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211237>

Tietjens, J. R., Claman, D., Kezirian, E. J., De Marco, T., Mirzayan, A., Sadroonri, B., Goldberg, A. N., Long, C., Gerstenfeld, E. P., & Yeghiazarians, Y. (2019). Obstructive Sleep

Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *Journal of the American Heart Association*, 8(1), e010440. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010440>

Tietjens, J. R., Claman, D., Kezirian, E. J., De Marco, T., Mirzayan, A., Sadroonri, B., Goldberg, A. N., Long, C., Gerstenfeld, E. P., & Yeghiazarians, Y. (2019). Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *Journal of the American Heart Association*, 8(1), e010440. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010440>

Tom, C., Roy, B., Vig, R., Kang, D. W., Aysola, R. S., Woo, M. A., Harper, R. M., & Kumar, R. (2018). Correlations between Waist and Neck Circumferences and Obstructive Sleep Apnea Characteristics. *Sleep and vigilance*, 2(2), 111–118. <https://doi.org/10.1007/s41782-018-0041-1>

Tombaugh T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 19(2), 203–214. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)

Trajanovic, N. N., Rasool, M. S., Voloh, I., & Shapiro, C. M. (2005). Sleep-disordered breathing, cardiac arrhythmia, and panic disorder. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 1(3), 288–289.

Trindade, P. A. K., Nogueira, V. D. S. N., & Weber, S. A. T. (2023). Is maxillomandibular advancement an effective treatment for obstructive sleep apnea? Systematic literature review and meta-analysis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 89(3), 503–510. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.02.007>

Trzepizur, W., Cistulli, P. A., Glos, M., Vielle, B., Sutherland, K., Wijkstra, P. J., Hoekema, A., & Gagnadoux, F. (2021). Health outcomes of continuous positive airway pressure versus mandibular advancement device for the treatment of severe obstructive sleep apnea: an individual participant data meta-analysis. *Sleep*, 44(7), zsab015. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab015>

Tsou, Y. A., Hsu, C. C., Shih, L. C., Lin, T. C., Chiu, C. J., Tien, V. H., Tsai, M. H., & Chang, W. D. (2021). Combined Transoral Robotic Tongue Base Surgery and Palate Surgery in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Modified Uvulopalatopharyngoplasty versus Barbed Reposition Pharyngoplasty. *Journal of clinical medicine*, 10(14), 3169. <https://doi.org/10.3390/jcm10143169>

Tsuno, N., Besset, A., & Ritchie, K. (2005). Sleep and depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(10), 1254–1269. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n1008>

Tufik, S., Santos-Silva, R., Taddei, J. A., & Bittencourt, L. R. (2010). Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep medicine*, 11(5), 441–446. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>

Tuna, S., Aydin, M. A., & Aydin, M. F. (2023). The Four Horsemen of the Apocalypse: Cancer, Depression, Vitamin D Deficiency, and Obesity: An Observational Study. *Disease markers*, 2023, 9652491. <https://doi.org/10.1155/2023/9652491>

Tuomilehto, H. P., Seppä, J. M., Partinen, M. M., Peltonen, M., Gylling, H., Tuomilehto, J. O., Vanninen, E. J., Kokkarinen, J., Sahlman, J. K., Martikainen, T., Soini, E. J., Randell, J., Tukiainen, H., Uusitupa, M., & Kuopio Sleep Apnea Group (2009). Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 179(4), 320–327. <https://doi.org/10.1164/rccm.200805-669OC>

Tuomilehto, H., Seppä, J., Uusitupa, M., Tuomilehto, J., Gylling, H., & Kuopio Sleep Apnea Group (2013). Weight reduction and increased physical activity to prevent the progression of obstructive sleep apnea: A 4-year observational postintervention follow-up of a randomized clinical trial. [corrected]. *JAMA internal medicine*, 173(10), 929–930. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.389>

Ueno-Pardi, L. M., Souza-Duran, F. L., Matheus, L., Rodrigues, A. G., Barbosa, E. R. F., Cunha, P. J., Carneiro, C. G., Costa, N. A., Ono, C. R., Buchpiguel, C. A., Negrão, C. E., Lorenzi-Filho, G., & Busatto-Filho, G. (2022). Effects of exercise training on brain metabolism and cognitive functioning in sleep apnea. *Scientific reports*, 12(1), 9453. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13115-2>

Uhrová, T., & Roth, J. (2020). *Neuropsychiatrie: klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi*. Maxdorf.

Ullah, M. I., Campbell, D. G., Bhagat, R., Lyons, J. A., & Tamanna, S. (2017). Improving PTSD Symptoms and Preventing Progression of Subclinical PTSD to an Overt Disorder by Treating Comorbid OSA With CPAP. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 13(10), 1191–1198. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6770>

Valencia-Flores, M., Orea, A., Castaño, V. A., Resendiz, M., Rosales, M., Rebollar, V., Santiago, V., Gallegos, J., Campos, R. M., González, J., Oseguera, J., García-Ramos, G., & Bliwise, D. L. (2000). Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obesity research*, 8(3), 262–269. <https://doi.org/10.1038/oby.2000.31>

van der Kolk, B., Blitz, R., Burr, W., Sherry, S., & Hartmann, E. (1984). Nightmares and trauma: a comparison of nightmares after combat with lifelong nightmares in veterans. *The American journal of psychiatry*, 141(2), 187–190. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.2.187>

Vandeputte, M., & de Weerd, A. (2003). Sleep disorders and depressive feelings: a global survey with the Beck depression scale. *Sleep medicine*, 4(4), 343–345. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(03\)00059-5](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(03)00059-5)

Vanek, J., Belohradova Minarikova, K., Prasko, J., Genzor, S., Subova, D., Hodny, F., Pobeha, P., Bocek, J., & Ociskova, M. (2023). Obstruction sleep apnoea and panic disorder. *Neuro endocrinology letters*, 44(2), 86–96.

Vanek, J., Prasko, J., Genzor, S., & Mizera, J. (2022). The Management of Sleep Disturbances in Patients with Schizophrenia: A Case Series. *Psychology research and behavior management*, 15, 3673–3681. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S388702>

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 medicine*, 72, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.017>

- Vardanian, M., & Ravdin, L. (2022). Cognitive Complaints and Comorbidities in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep medicine clinics*, 17(4), 647–656. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.07.009>
- Varounis, C., Katsi, V., Kallikazaros, I. E., Tousoulis, D., Stefanadis, C., Parissis, J., Lekakis, J., Siristatidis, C., Manolis, A. J., & Makris, T. (2014). Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*, 175(1), 195–198. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.240>
- Verstraeten, E., Cluydts, R., Pevernagie, D., & Hoffmann, G. (2004). Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep*, 27(4), 685–693.
- Vicini, C., Montevecchi, F., Pang, K., Bahgat, A., Dallan, I., Frassinetti, S., & Campanini, A. (2014). Combined transoral robotic tongue base surgery and palate surgery in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: expansion sphincter pharyngoplasty versus uvulopalatopharyngoplasty. *Head & neck*, 36(1), 77–83. <https://doi.org/10.1002/hed.23271>
- Wallace, A., & Bucks, R. S. (2013). Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep*, 36(2), 203–220. <https://doi.org/10.5665/sleep.2374>
- Wang, J., Yu, W., Gao, M., Zhang, F., Gu, C., Yu, Y., & Wei, Y. (2015). Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies. *Journal of the American Heart Association*, 4(11), e002454. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002454>
- Wang, M. L., Wang, C., Tuo, M., Yu, Y., Wang, L., Yu, J. T., Tan, L., & Chi, S. (2020). Cognitive Effects of Treating Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 75(3), 705–715. <https://doi.org/10.3233/JAD-200088>
- Wang, S. H., Chen, W. S., Tang, S. E., Lin, H. C., Peng, C. K., Chu, H. T., & Kao, C. H. (2019). Benzodiazepines Associated With Acute Respiratory Failure in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1513. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01513>
- Watach, A. J., Hwang, D., & Sawyer, A. M. (2021). Personalized and Patient-Centered Strategies to Improve Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Patient preference and adherence*, 15, 1557–1570. <https://doi.org/10.2147/PPA.S264927>
- Waterman, L., Begley, A. E., Buysse, D. J., Lenze, E., Blumberger, D. M., Reynolds, C. F., & Karp, J. F. (2015). Obstructive sleep apnea and antidepressant treatment response in older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(3), S97-S98.
- Wells, R. D., Freedland, K. E., Carney, R. M., Duntley, S. P., & Stepanski, E. J. (2007). Adherence, reports of benefits, and depression among patients treated with continuous positive airway pressure. *Psychosomatic medicine*, 69(5), 449–454. <https://doi.org/10.1097/psy.0b013e318068b2f7>
- Werli, K. S., Otuyama, L. J., Bertolucci, P. H., Rizzi, C. F., Guilleminault, C., Tufik, S., & Poyares, D. (2016). Neurocognitive function in patients with residual excessive sleepiness from

obstructive sleep apnea: a prospective, controlled study. *Sleep medicine*, 26, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.028>

West, S. D., Nicoll, D. J., & Stradling, J. R. (2006). Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax*, 61(11), 945–950. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.057745>

Wetter, D. W., Young, T. B., Bidwell, T. R., Badr, M. S., & Palta, M. (1994). Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Archives of internal medicine*, 154(19), 2219–2224.

Winkelman J. W. (2001). Schizophrenia, obesity, and obstructive sleep apnea. *The Journal of clinical psychiatry*, 62(1), 8–11. <https://doi.org/10.4088/jcp.v62n0103>

Wischhusen, J., Qureshi, U., & Camacho, M. (2019). Laser-assisted uvulopalatoplasty (LAUP) complications and side effects: a systematic review. *Nature and science of sleep*, 11, 59–67. <https://doi.org/10.2147/NSS.S178540>

Wolk, R., Gami, A. S., Garcia-Touchard, A., & Somers, V. K. (2005). Sleep and cardiovascular disease. *Current problems in cardiology*, 30(12), 625–662. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2005.07.002>

Wooley, S. C., & Garner, D. M. (1991). Obesity treatment: the high cost of false hope. *Journal of the American Dietetic Association*, 91(10), 1248–1251.

World Health Association. (2018). International classification of diseases 11th revision (ICD-11). World Health Organization.

World Health Organization. (2007). International classification of diseases and related health problems, 10 th> revision. <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online>.

Xu, W. L., Atti, A. R., Gatz, M., Pedersen, N. L., Johansson, B., & Fratiglioni, L. (2011). Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology*, 76(18), 1568–1574. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182190d09>

Yang, D., Liu, Z., Yang, H., & Luo, Q. (2013). Effects of continuous positive airway pressure on glycemic control and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 17(1), 33–38. <https://doi.org/10.1007/s11325-012-0680-8>

Yosunkaya, S., Kutlu, R., & Cihan, F. G. (2016). Evaluation of depression and quality of life in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Nigerian journal of clinical practice*, 19(5), 573–579. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.188703>

Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Peppard, P. E., Nieto, F. J., & Hla, K. M. (2009). Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 108(5), 246–249.

Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine*, 328(17), 1230–1235. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>

Young, T., Skatrud, J., & Peppard, P. E. (2004). Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*, 291(16), 2013–2016. <https://doi.org/10.1001/jama.291.16.2013>

- Yu, B. H., Ancoli-Israel, S., & Dimsdale, J. E. (1999). Effect of CPAP treatment on mood states in patients with sleep apnea. *Journal of psychiatric research*, 33(5), 427–432. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(99\)00020-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(99)00020-5)
- Yue, W., Hao, W., Liu, P., Liu, T., Ni, M., & Guo, Q. (2003). A case-control study on psychological symptoms in sleep apnea-hypopnea syndrome. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 48(5), 318–323. <https://doi.org/10.1177/070674370304800507>
- Zadra, A., & Donderi, D. C. (2000). Nightmares and bad dreams: their prevalence and relationship to well-being. *Journal of abnormal psychology*, 109(2), 273–281.
- Zamzam, M. A., El-Wahsh, R., El-Abedin, A. Z., Bedir, H., & Tawab, A. M. A. (2023). Anxiety and depression in patients with obstructive sleep apnea before and after treatment with continuous positive airway pressure. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 72(1), 105-111.
- Zand, H., Morshedzadeh, N., & Naghashian, F. (2017). Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance. *Diabetes & metabolic syndrome*, 11 Suppl 1, S307–S309. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.006>
- Zhang, J., Wang, L., Guo, H. J., Wang, Y., Cao, J., & Chen, B. Y. (2020). Treatment-emergent central sleep apnea: a unique sleep-disordered breathing. *Chinese medical journal*, 133(22), 2721–2730. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001125>
- Zhang, X. Y., Liang, J., Chen, D. C., Xiu, M. H., He, J., Cheng, W., Wu, Z., Yang, F. D., Haile, C. N., Sun, H., Lu, L., Kosten, T. A., & Kosten, T. R. (2012). Cigarette smoking in male patients with chronic schizophrenia in a Chinese population: prevalence and relationship to clinical phenotypes. *PloS one*, 7(2), e30937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030937>

13 Přílohy

13.1 Seznam zkratk

- AASM – Americká akademie spánkové medicíny
- AHI – apnoe/hypopnoe index
- APA – American Psychiatric Association
- ASV – adaptivní servoventilace
- BAI – Beckova stupnice úzkosti
- BAP – bipolární afektivní porucha
- BDI-II – Beckova stupnice depresivity
- BMI – body mass index
- BPAP – dvojúrovňový přetlak v dýchacích cestách
- BQ – Berlínský dotazník
- CNS – Centrální nervový systém
- CPAP – kontinuální přetlak v dýchacích cestách
- CRP – C-reaktivní protein
- DM II. Typu – Diabettes melittus 2. typu
- EEG – elektroencefalografie
- EKG – elektrokardiografie
- EOG – elektrookulografie
- EDS – nadměrná denní spavost / excessive daytime sleepiness
- ESS – Epworthská škála spavosti
- FNOL – Fakultní nemocnice Olomouc
- HCD – horní cesty dýchací
- CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
- ICHS – ischemická choroba srdeční
- IL-6 – interleukin 6
- ISI – Index závažnosti insomnie
- KVO – kardiovaskulární choroby

LAUP – laserová uvuloplastika

LDL – low density lipoproteins

MINI – Mini-mezinárodní neuropsychiatrický rozhovor (Mini international neuropsychiatric interview)

NREM – non-rapid eye movement stádium spánku

ODI – oxygen desaturation index – počet desaturace za hodinu spánku

OR – odds ratio

ORL – Otorhinolaryngologie

OSA – obstrukční spánková apnoe

PAP – pozitivní přetlak v dýchacích cestách

PD – panická porucha

PSG – polysomnografie

PSQI – Pittsburský index kvality spánku

PTSD – posttraumatická stresová porucha

RDI – respiratory disturbance index

REM – rapide eye movement stádium spánku

RERA – probouzeční reakce spojená s dechovým úsilím (Respiratory effort related arousal)

RFITT – radiofrekvenční ablace

ROS – reaktivní formy kyslíku

T90% - čas spánku strávený v saturaci pod 90 %

TMT – trial-making test, Testy cesty

TNF – α – tumor necrosis factor

UPPP – uvulopalatofaryngoplastika

USA – Spojené státy americké (United States of America)

VFT – verbal fluency test, test verbální fluence

WHO – Světová zdravotnická organizace

13.2 Seznam tabulek

Tabulka 1: Zařazovací a vylučovací kritéria v souboru pacientů.....	61
Tabulka 2: Vstupní deskriptivní data souboru	68
Tabulka 3: Korelační analýza psychometrických dat, biologických dat a spánkových parametrů	70
Tabulka 4: Interkorelační analýza psychometrických dat	71
Tabulka 5: Rozdíly v psychometrických hodnotách OSA pacientů s a bez DM	72
Tabulka 6: Rozdíly v psychometrických hodnotách OSA pacientů s a bez HN	74
Tabulka 7: Deskriptivní data longitudinální části	78
Tabulka 8: Vývoj depresivních a úzkostných příznaků v průběhu studie	80
Tabulka 9: Výkon pacientů v kognitivních testech – souhrn	83

13.3 Seznam grafů

Obrázek 1: Graf srovnání výkonu v Testu Cesty B u OSA pacientů s a bez DM.....	72
Obrázek 2: Graf srovnání celkového výkonu v d2 testu u OSA pacientů s a bez DM.....	73
Obrázek 3: Graf srovnání celkového výkonu v d2 testu u OSA pacientů s a bez HN	74
Obrázek 4: Graf srovnání procentuální chybovosti v d2 testu u OSA pacientů s a bez HN	75
Obrázek 5: Graf vývoje hodnoty BDI-II u adherentní a non-adherentní skupiny.....	81
Obrázek 6: Graf vývoje hodnoty BAI u adherentní a non-adherentní skupiny.....	82
Obrázek 7: Graf výkonu adherentních a non-adherentních pacientů v TMT-A.....	84
Obrázek 8: Graf výkonu adherentních a non-adherentních pacientů v TMT-B.....	85
Obrázek 9: Graf výkonu adherentních a non-adherentních pacientů v TVF.....	86
Obrázek 10: Graf celkového výkonu u adherentních a non-adherentních pacientů v d2 Testu	88
Obrázek 11: Graf chybovosti u adherentních a non-adherentních pacientů v d2 Testu.....	88

14 Abstrakt disertační práce

Úvod

Obstrukční spánková apnoe je v populaci častá nemoc, která je spojena s vyšší mírou depresivní a úzkostné symptomatologie a neléčená má negativní dopad na kognitivní funkce, především pak na pozornost a exekutivní funkce. V literatuře stále není jednoznačně prokázáno, jaké faktory mají vliv na psychopatologii u OSA a jakou roli pak hraje léčba pacientů přetlakovým dýcháním (CPAP). Předložená disertační práce zkoumala faktory ovlivňující psychometrická data u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe. Druhým cílem práce bylo zjištění vlivu léčby metodou přetlakového dýchání CPAP na psychometrické parametry.

Metodika

Osmdesát jedna pacientů Spánkové laboratoře Fakultní nemocnice Olomouc s obstrukční spánkovou apnoe bylo zařazeno do studie. V prvním kroku byla vstupně provedena průřezová analýza zkoumající vliv biologických a spánkových parametrů na kognitivní výkon a míru depresivních a úzkostných příznaků. Následně byly pacienti léčeni pomocí CPAP po dobu jednoho roku. Vstupně a po jednom roce léčby pacienti vyplnili kognitivní testy: Test cesty, Test verbální fluence a d2 Test pozornosti. Vstupně, po dvou měsících a po jednom roce pacienti vyplnili Beckovu škálu deprese a Beckovu stupnici úzkosti. Přítomnost komorbidní psychiatrické poruchy byla vyloučena MINI interview. Na základě údajů o užití CPAP přístroje byli pacienti po roce rozdělení na adherentní (více než 4 hodiny léčby za noc) a non-adherentní skupinu.

Výsledky

Studii dokončilo 59 adherentních pacientů a 8 non-adherentních pacientů. U adherentních pacientů se signifikantně snížily symptomy deprese a úzkosti. Došlo také k signifikantnímu zlepšení celkového výkonu v testu pozornosti, v testu verbální fluence a v části B testu cesty, část A byla beze změny. U non-adherentních pacientů se významně zvýšil počet chyb v testu pozornosti a snížili depresivní příznaky. V průřezové analýze bylo zjištěno, že psychometrická data nejčastěji korelují s parametry saturace krve v průběhu spánku.

Závěr

Léčba OSA pacientů metodou CPAP má pozitivní vliv na depresivní a úzkostné příznaky a zlepšuje kognitivní výkon pacientů.

Klíčová slova: obstrukční, apnoe, deprese, úzkost, kognitivní, dysfunkce, CPAP.

15 Abstract of the dissertation thesis

Introduction

Obstructive sleep apnea is a common disorder associated with a higher degree of depressive and anxiety symptoms. Untreated OSA has a negative impact on cognitive functions, especially on attention and executive functions. It is still not unequivocally proven what factors influence psychopathology in OSA and what role the treatment of patients with positive pressure breathing (CPAP) plays. The submitted dissertation investigated the factors influencing psychometric data in patients with OSA. The second goal of the work was to determine the effect of CPAP treatment on psychometric parameters.

Methodology

Eighty-one patients of the Sleep Laboratory of the Olomouc University Hospital with obstructive sleep apnea were included in the study. In the first step, a cross-sectional analysis examining the influence of biological and sleep parameters on cognitive performance and the level of depressive and anxiety symptoms was performed. Subsequently, patients were treated with CPAP for one year. At baseline and after 1 year of treatment, patients completed cognitive tests: Trail Making Test, Verbal Fluency Test and d2 Attention Test. At baseline, after 2 months and after 1 year, patients completed the Beck Depression Scale and the Beck Anxiety Scale. The presence of a comorbid psychiatric disorder was ruled out by the MINI interview. Based on the data on the use of the CPAP device, after one year the patients were divided into adherent (more than 4 hours of treatment per night) and non-adherent group.

The results

59 adherent patients and 8 non-adherent patients completed the study. In adherent patients, symptoms of depression and anxiety decreased significantly. There was also a significant improvement in overall performance in the attention test, the verbal fluency test and part B of the Trail making test, part A was unchanged. Non-adherent patients significantly increased the number of errors in the attention test and decreased depressive symptoms. In a cross-sectional analysis, it was found that psychometric data are most often correlated with blood saturation parameters during sleep.

Conclusion

Treatment of OSA patients with CPAP has a positive effect on depressive and anxiety symptoms and improves patients' cognitive performance.

Keywords: obstructive, apnea, depression, anxiety, cognitive, dysfunction, CPAP.

16 Publikační činnost autora

1. Práce související s disertační prací:

a. Původní vědecké publikace in extenso v časopisech s IF:

Vanek, J., Prasko, J., Genzor, S., Belohradova, K., Visnovsky, J., Mizera, J., Bocek, J., Sova, M., & Ociskova, M. (2023). Cognitive Functions, Depressive and Anxiety Symptoms After One Year of CPAP Treatment in Obstructive Sleep Apnea. *Psychology research and behavior management*, 16, 2253–2266. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S411465>

IF= 4,3

Vanek, J., Prasko, J., Genzor, S., & Mizera, J. (2022). The Management of Sleep Disturbances in Patients with Schizophrenia: A Case Series. *Psychology research and behavior management*, 15, 3673–3681. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S388702>

IF=4,3

Vanek, J., Prasko, J., Ociskova, M., Genzor, S., Sovova, E., Sova, M., Belohradova Minarikova, K., Nesnidal, V., Bocek, J., Kantor, K., & Ondrackova Dacerova, V. (2022). Screening for obstructive sleep apnoea in high-risk patients with mood disorders. *Neuro endocrinology letters*, 43(4), 218–226.

IF=0,7

Genzor, S., Prasko, J., Mizera, J., Kufa, J., Zurkova, M., Jakubec, P., Vykopal, M., & **Vanek, J.** (2023). Sex transition from female to male as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Sleep medicine*, 102, 180–185. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.01.006>

IF=4,8

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 endocrinology letters*, 38(3), 145–153.

IF=0,9

Genzor, S., Prasko, J., Mizera, J., Jakubec, P., Sova, M., **Vanek, J.**, Šurinová, N., & Langova, K. (2022). Risk of Severe COVID-19 in Non-Adherent OSA Patients. *Patient preference and adherence*, 16, 3069–3079. <https://doi.org/10.2147/PPA.S387657>

IF=2,2

Genzor, S., Prasko, J., **Vanek, J.**, Asswad, A. G., Nadjarpour, S., & Sova, M. (2022). Adherence of obstructive sleep apnoea syndrome patients to positive airway pressure therapy - 10-year follow-up. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 166(4), 441–446. <https://doi.org/10.5507/bp.2021.041>

IF=0,9

b. Přehledné vědecké práce v časopisech s IF:

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 medicine*, 72, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.017>

IF=3,4

Vanek, J., Prasko, J., Ociskova, M., Hodny, F., Holubova, M., Minarikova, K., Slepecky, M., & Nesnidal, V. (2021). Insomnia in Patients with Borderline Personality Disorder. *Nature and science of sleep*, 13, 239–250. <https://doi.org/10.2147/NSS.S295030>

IF=3,3

Vanek, J., Prasko, J., Ociskova, M., Genzor, S., Holubova, M., Hodny, F., Nesnidal, V., Slepecky, M., Sova, M., & Minarikova, K. (2021). Sleep Disturbances in Patients with Nonepileptic Seizures. *Nature and science of sleep*, 13, 209–218. <https://doi.org/10.2147/NSS.S289190>

IF=3,3

Vanek, J., Belohradova Minarikova, K., Prasko, J., Genzor, S., Subova, D., Hodny, F., Pobeha, P., Bocek, J., & Ociskova, M. (2023). Obstruction sleep apnoea and panic disorder. *Neuro endocrinology letters*, 44(2), 86–96.

IF=0,9

Hobzova, M., Prasko, J., **Vanek, J.**, Ociskova, M., Genzor, S., Holubova, M., Grambal, A., & Latalova, K. (2017). Depression and obstructive sleep apnea. *Neuro endocrinology letters*, 38(5), 343–352.

IF=0,79

c. Přehledné vědecké práce v recenzovaných časopisech:

Vaněk, J. (2018). Obstrukční spánková apnoe pohledem psychiatrie. Psychiatrie pro praxi, 19(3), 124-127.

Vaněk, J. (2022). Moderní terapeutické možnosti léčby nespavosti. Medicína pro praxi, 19(5).

d. Kapitoly v monografiích:

Příhodová, I., & Dostálová, S. a kol. (2023). Spánková medicína v kazuistikách. EEZY Publishing.

Spoluautor Kapitoly 3: Insomnie (autor podkapitol 3.2, 3,4 a spoluautor podkapitoly 3.5)

Spoluautor Kapitoly 10: REM parasomnií (spoluautor podkapitoly 10.5)

e. Seznam přednášek a posterů na odborných fórech:

Prezentace s názvem: Obstrukční spánková apnoe a související psychické problémy

XIV. Interní medicína pro praxi 21.3.2019

Prezentace s názvem: Méně známé poruchy spánku

XVI. konference ambulantních psychiatrů 29.11.2019

Prezentace s názvem: Terapeutické možnosti poruch spánku

18. kongres Medicíny pro praxi v Olomouci 25.-26.9.2020

Prezentace s názvem: Obstrukční spánková apnoe a psychické problémy

18. konference Psychiatrie pro praxi 25.-26.11.2022

Prezentace s názvem: Spánková apnoe u afektivních poruch

XIV. Sjezd psychiatrické společnosti ČLS JEP 15.-18.6.2022