

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

Disertační práce

Plzeň 2023

Tomáš KOSTLIVÝ

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

Studijní program: Otorinolaryngologie

Inovativní postupy v diagnostice spánkové apnoe

Innovative methods in the diagnostics of sleep apnea

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. David Slouka, Ph.D., MBA

Plzeň 2023

MUDr. Tomáš Kostlivý

Abstrakt

S rozvojem diagnostiky a celého oboru somnologie byla v 70. letech 20. století mezi poruchami spánku a bdění vymezena diagnóza spánkové apnoe. Obstrukční spánková apnoe je jejím nejčastějším typem s nejvyšší prevalencí, postihuje až 1/3 dospělé populace. Onemocnění je charakterizováno obstrukcí horních cest dýchacích ve spánku, která vede ke vzniku apnoických pauz. Konečným důsledkem je vznik řady komorbidit především kardiovaskulárního systému. Mezi dosud ne zcela objasněné patofyziologické mechanismy patří oxidativní stres, zánětlivé procesy, endoteliální dysfunkce a další. Diagnostika je multioborová, zahrnuje otorinolaryngologické vyšetření horních cest dýchacích a spánkovou monitoraci, která je náročná na technické vybavení, čas i zkušenosti. Terapie je převážně konzervativní, zahrnuje režimová opatření, redukci nadváhy a léčbu trvalým přetlakem. Chirurgická terapie spočívá v anatomickém rozšíření nebo odstranění obstrukce na různých úrovních horních cest dýchacích.

Náročnost diagnostiky podnítila hledání alternativních diagnostických metod, které by mohly sloužit ke screeningu tohoto onemocnění nebo sledování efektu léčby. Jednou z možností je nalezení dostatečně senzitivního i specifického biomarkeru. V souladu s patofyziologií byly zkoumány biochemické biomarkery asociované s oxidativním stresem, metabolismem, zánětem, endoteliální dysfunkcí či srdečním poškozením. Nově zkoumanými biomarkery jsou molekuly mikroRNA cirkulující v periferní krvi, které hrají klíčovou roli v mnoha biologických regulačních mechanismech.

Cílem práce bylo zjistit vztah hladin vybraných biomarkerů (C-reaktivní protein, pentraxin-3, high-sensitivity troponin I a mikroRNA-499) k obezitě, pohlaví a věku u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe. Monocentrická retrospektivní analytická studie zahrnovala 130 nemocných s obstrukční spánkovou apnoe diagnostikovanou polysomnografií nebo limitovanou polygrafií, kontrolní skupinu představovalo 81 zdravých osob. Hladiny biomarkerů byly analyzovány standardními laboratorními metodami ze vzorků odebraných z periferní krve a následně statisticky vyhodnoceny. Analýza prokázala závislost hladiny high-sensitivity troponinu I na pohlaví, míře obezity i věku a závislost C-reaktivního proteinu na míře obezity. Pentraxin-3 i mikroRNA-499 byly na všech zkoumaných proměnných nezávislé. Ze zkoumaných biomarkerů se jako nejperspektivnější pro potenciální klinické využití jeví pentraxin-3, řazený mezi biomarkery asociované se zánětem. Námi prokázaná nezávislost jeho hladin na pohlaví, věku i míře obezity je pro praxi podstatným zjištěním.

Abstract

With the development of diagnostics and the whole field of somnology in the 1970s, the diagnosis of sleep apnea was defined among sleep disorders. Obstructive sleep apnea is its most common type with the highest prevalence, affecting up to 1/3 of the adult population. The disease is characterized by obstruction of the upper airways during sleep, leading to apneic pauses. The final consequence is the development of a number of comorbidities mainly of the cardiovascular system. Not yet fully clarified pathophysiological mechanisms include oxidative stress, inflammatory processes, endothelial dysfunction and others. Diagnosis is multidisciplinary, involving otorhinolaryngological examination of the upper respiratory tract and sleep monitoring, which is demanding in terms of technical equipment, time and experience. Therapy is predominantly conservative, involving lifestyle measures, weight reduction and continuous positive airway pressure therapy. Surgical therapy consists of anatomical widening or removal of the obstruction at various levels of the upper airway.

The difficulty of diagnosis has encouraged the search for alternative diagnostic methods that could be used for screening the disease or monitoring the effect of treatment. One possibility is to find a sufficiently sensitive and specific biomarker. Corresponding to the pathophysiology, biochemical biomarkers associated with oxidative stress, metabolism, inflammation, endothelial dysfunction or cardiac damage have been investigated. Newly investigated biomarkers are microRNA molecules circulating in peripheral blood, which play a key role in many biological regulatory mechanisms.

The aim of this study was to investigate the relationship of the plasma levels of selected biomarkers (C-reactive protein, pentraxin-3, high-sensitivity troponin I and microRNA-499) with obesity, gender and age in patients with obstructive sleep apnea. The monocentric retrospective analytical study included 130 patients with obstructive sleep apnea diagnosed by polysomnography or limited polygraphy, the control group consisted of 81 healthy subjects. Biomarker levels were analyzed by standard laboratory methods from samples collected from peripheral blood and then statistically evaluated. The analysis showed the relationship of high-sensitivity troponin I levels with gender, obesity level and age, and the dependence of C-reactive protein on obesity level. Pentraxin-3 and microRNA-499 were independent of all variables examined. Among the biomarkers investigated, pentraxin-3, classified as an inflammation-associated biomarker, appears to be the most promising for potential clinical use. Our demonstration of its independence of gender, age and obesity level is a significant finding for practice.

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni dne 24. 3. 2023

Tomáš Kostlivý

Poděkování

Děkuji doc. MUDr. Davidovi Sloukovi, Ph.D., MBA za vedení práce, rady i cenné připomínky.

Děkuji své manželce za podporu a trpělivost.

Obsah

I. Inovativní postupy v diagnostice spánkové apnoe – teoretická část	9
1. Poruchy dýchání ve spánku	9
1.1. Historické souvislosti	9
1.2. Fyziologie spánku	10
1.3. Poruchy spánku	12
1.4. Regulace dýchání	15
1.5. Klasifikace poruch dýchání ve spánku	16
2. Spánková apnoe	18
2.1. Anatomie horních dýchacích cest	18
2.2. Patofyziologie, epidemiologie a komorbidity spánkové apnoe	22
2.3. Management diagnostiky a terapie spánkové apnoe	29
2.3.1. Symptomy	29
2.3.2. Diagnostika	33
2.3.3. Terapie	38
3. Inovativní postupy v diagnostice spánkové apnoe	46
3.1. Biochemické biomarkery	47
3.2. MikroRNA	51
II. Inovativní postupy v diagnostice spánkové apnoe – praktická část	54
1. Cíl práce	54
2. Stanovené hypotézy	55
3. Materiál a metodika	56
4. Výsledky	63
5. Diskuze	71
6. Závěr	77
7. Přínos do klinické praxe	78
III. Literatura	79
IV. Přílohy	104
1. Publikované práce autora s impakt faktorem	104
2. Publikované kapitoly v knihách a učebnicích	161
3. Berlínský dotazník	163

Seznam použitých zkratek

AHI	apnoe-hypopnoe index
AI	arousal index
AFP	α -1-fetoprotein
BiPAP	bilevel positive airway pressure, dvojúrovňový tlak v dýchacích cestách
BMI	body mass index
BNP	brain natriuretic peptide, mozkový natriuretický peptid
CNS	centrální nervová soustava
CO ₂	oxid uhličitý
CPAP	continuous positive airway pressure, trvalý tlak v dýchacích cestách
CRP	C-reaktivní protein
CSA	centrální spánková apnoe
Ct	cycle treshold
CT	výpočetní tomografie
DM2T	diabetes mellitus 2. typu
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EEG	elektroencefalografie
EKG	elektrokardiografie
EMG	elektromyografie
EOG	elektrookulografie
GABA	kyselina γ -aminomáselná
HCD	horní cesty dýchací
hsTnI	high-sensitivity troponin I
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IL-6	interleukin 6
IL-8	interleukin 8
m.	musculus, sval
miRNA	mikro ribonukleová kyselina
MRI	magnetická rezonance
mRNA	messenger ribonukleová kyselina
ncRNA	non-coding RNA, nekódující RNA
NREM	non-rapid eye movements
NT-proBNP	N-terminální fragment prohormonu mozkového natriuretického peptidu
O ₂	kyslík
ODI	oxygen desaturation index
ORL	otorinolaryngologie
OSA	obstrukční spánková apnoe
ot.	Otáčka
PCR	polymerázová řetězová reakce
PG	(limitovaná) polygrafie

PSA	prostatický specifický antigen
PSG	polysomnografie
PTX-3	pentraxin-3
REM	rapid eye movements
RNA	ribonukleová kyselina
RT	reverzní transkripce
RTG	rentgen
SpO ₂	saturace krve kyslíkem
TNF- α	tumor necrosis factor alpha
UPPP	uvulopalatofaryngoplastika

I. Inovativní postupy v diagnostice spánkové apnoe – teoretická část

1 Poruchy dýchání ve spánku

1.1 Historické souvislosti

Spánek je důležitou součástí lidského života. Přestože člověka fascinoval od starověku, blíže začal být vědecky studován až ve 20. století. Umožnilo to několik významných vědeckých objevů (viz obrázek 1.1). Koncem dvacátých let 20. století německý psychiatr a neurolog Hans Berger provedl první úspěšný elektroencefalografický záznam a je tak považován za vynálezce EEG [Berger 1929]. K širšímu využití EEG však došlo až koncem 30. let.

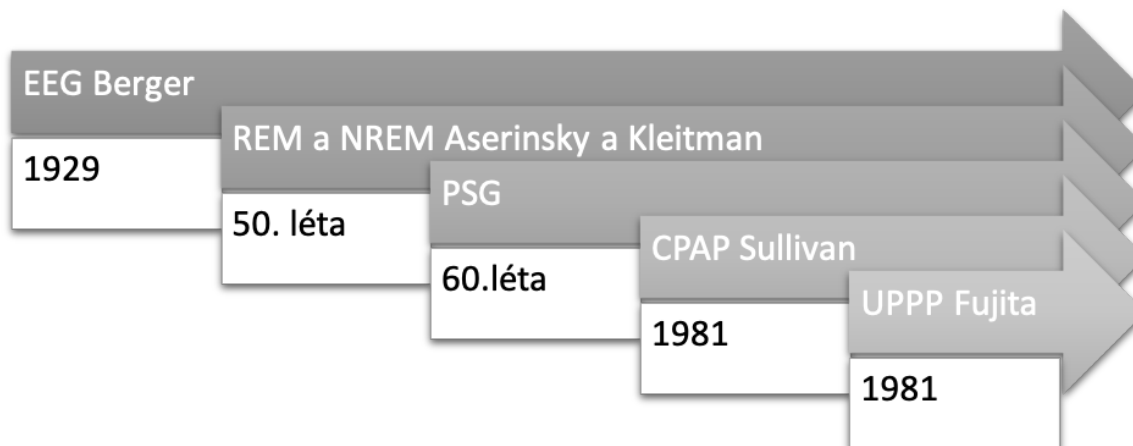
Začátkem 50. let američtí fyziologové Kleitman, Aserinsky a Dement poprvé pozorovali a studovali rychlé pohyby očí během spánku i jejich korelaci se specifickou aktivitou na EEG. Následně publikovali práci, kde v podstatě definovali fázi spánku REM i její název, který se používá dosud [Aserinsky a Kleitman 1953]. Práci dále rozšiřovali a stanovili tak i rozdělení NREM spánku na několik stádií. Poté ve druhé polovině 20. století došlo ve spánkové medicíně k výraznému rozvoji výzkumu.

Dalším milníkem v oblasti diagnostiky bylo v průběhu 60. let postupné zavedení a zdokonalení polysomnografie (PSG), která umožnila hlubší zkoumání onemocnění spojených s poruchami spánku a bdění, objev množství dosud nepoznaných nozologických jednotek a v neposlední řadě také stanovení přesnějších kritérií jednotlivých fází spánku [Deak a Epstein 2009].

Přestože byly poruchy dýchání ve spánku popsány již v 19. století, teprve v 70. letech 20. století došlo k rozvoji diagnostiky a k vymezení spánkové apnoe jako samostatné diagnózy. Prognózu, danou zejména závažností kardiovaskulárních komplikací, zásadně změnil objev australského lékaře Colina Sullivana v roce 1981, který použil léčbu trvalým přetlakem v dýchacích cestách (CPAP) [Sullivan et al. 1981]. Ve stejném roce Fujita publikoval použití uvulopalatofaryngoplastiky (UPPP) jako jednoho ze základních operačních výkonů v léčbě obstrukční spánkové apnoe (OSA) [Fujita et al. 1981]. Spánková medicína se tím stává multidisciplinárním oborem. Ten tím již není v poli působnosti jen neurologů a psychiatrů, ale postupně i pneumologů, otorinolaryngologů, stomatologů a dalších odborností.

Dominantní osobností české spánkové medicíny byl doc. MUDr. Bedřich Roth, DrSc., který jako první začal systematicky vyšetřovat pacienty s nadměrnou denní spavostí. Stál také u zrodu spánkové laboratoře na půdě Všeobecné fakultní nemocnice v Praze na přelomu 50. a 60. let 20. století, která byla první svého druhu ve střední a východní Evropě [Broughton a Chadwick 2020]. Od té doby prošla spánková medicína v Česku významným vývojem, vzniklo mnoho center pro monitoraci poruch spánku s moderním přístrojovým vybavením a

diagnostickými i terapeutickými možnostmi. Významnými osobnostmi pozdější doby jsou prof. Nevšímalová a prof. Šonka. V roce 2001 byla založena Česká společnost pro výzkum spánku a spánkovou medicínu [Šonka a Nevšímalová 2011].



Obrázek 1.1 - Historické milníky spánkové medicíny

1.2 Fyziologie spánku

Spánek je charakterizovaný jako periodicky se opakující reverzibilní klidový stav organismu, při kterém dochází k útlumu mozkové aktivity, výraznému snížení reaktivity na okolní prostředí, snížení pohybové aktivity, menší produkci tělesného tepla. Dochází při něm k typickým změnám mozkové aktivity, které jsou registrovatelné elektroencefalograficky (EEG). Přestože význam spánku není dosud jednoznačně objasněn, je nezpochybnitelně důležitou fyziologickou funkcí nejen lidského organismu [Chokroverty 2010]. Má význam pro obnovu kognitivních funkcí mozku, ukládání a upevňování paměťových stop, odstraňování katabolitů mozkového metabolismu i pro řízení dalších tělesných funkcí.

Biorytmus člověka je cirkadiánní, odpovídá tedy přibližně 24hodinové periodě jednoho dne. Spánek tvoří asi jednu třetinu z tohoto času. Jeho potřeba je však značně individuální a také závislá na věku. Optimální doba spánku pro novorozence a kojence je asi 15 hodin, pro dospělého asi 8 hodin [Jenni a Carskadon 2007]. V moderní době především v rozvinutých zemích dochází ke zkrácení průměrné doby spánku, což přispívá ke spánkové deprivaci. Nedostatek spánku má výrazně negativní vliv na mnoho funkcí lidského organismu. Narušena je celková psychomotorická výkonnost, odolnost vůči stresorům klesá, emocionální nestabilita je zvýšená, dochází ke změnám nálady, zhoršení paměti a pozornosti. Různé úrovně řízení organismu mozkem (termoregulace apod.) jsou narušené [Reynolds a Banks 2010]. Při větší spánkové deprivaci může dojít k výskytu neurologických (tremor, nystagmus) i psychotických příznaků.

Základními stavy organismu jsou bdělost a spánek. Spánek se skládá ze dvou základních fází, NREM a REM, které se v pravidelných cyklech střídají. Jeden cyklus trvá asi 90 minut,

podíl obou fází spánku je v jeho průběhu proměnlivý, REM fáze je zpočátku zastoupena méně, postupně se podíl fází vyrovnává. Pro jednotlivé fáze spánku je charakteristická různá aktivita mozkové kůry i odlišná regulace svalového napětí.

NREM spánek tvoří asi 80 % doby spánku a je dále dělen na 3 stádia. Stádiem N1 spánek začíná, probuditelnost člověka je velmi snadná, v obvyklých podmínkách je jeho trvání v řádu minut, poté přechází do stádia N2. Toto stádium spánku je hlubší, probuditelnost je obtížnější, poloha těla je již stabilní. Stádium N3 je nejhlubší stádium NREM spánku, charakteristické přítomností tzv. pomalých vln na EEG, probuditelnost člověka je nejobtížnější. V počátku noci je zastoupeno více, s trváním spánku postupně ubývá. Po krátce trvajícím přechodu zpět do stádia N2 spánek přechází do REM fáze.

REM fáze tvoří asi 20 % doby spánku dospělého člověka. Jak již vyplývá z jejího názvu, je charakteristická rychlými pohyby očních bulbů. Mozková aktivita je podobná jako při bdělosti, v EEG obraze je patrna desynchronizace, je přítomna atonie kosterního svalstva s výjimkou okohybných a několika dalších svalů (např. svaly středouší, bránice). Kromě toho dochází k dalším projevům, jako jsou kolísání krevního tlaku, pulzu, respirační frekvence, drobné záškuby obličejových svalů, svalů jazyka či středouší.

Jednotlivé fáze spánku a stádia NREM spánku jsou od sebe navzájem odlišitelné zejména elektroencefalograficky. Pohyby očních bulbů je možné registrovat pomocí elektrookulografie (EOG), obdobně lze využít elektromyografii (EMG) ke sledování pohybů dalších svalů. Bližší charakteristika stádií spánku včetně charakteristiky nálezů na EEG je shrnuta v tabulce 1.1.

Tabulka 1.1 – Stádia spánku a jejich charakteristika

Stádium spánku	Trvání	Podíl na době spánku	EEG aktivita
N1	60 – 90 min	80 %	Theta vlny
NREM N2			K-komplexy, spánková vřetena
N3			Delta vlny
REM	5 – 25 min	20 %	Desynchronizovaná

Regulace spánku, tedy střídání cyklů spánku a bdělosti, je složitý proces. Podstatou základního modelu řízení spánku je integrace dvou procesů – cirkadiánního rytmu a tendence spát vznikající trváním předchozí bdělosti [Borbély 1982]. Cirkadiánní rytmus je řízen hypothalamem, konkrétně jeho suprachiasmatickým jádrem. Tento „biologický pacemaker“ či synchronizátor je ovlivňován mnoha faktory, z nichž nejdůležitější je denní světlo. Uplatňují se zde podněty z nervových drah ze sítnice a zpětnovazebně hormon

melatonin, tzv. hormon spánku, produkováný epifýzou. Ten dosahuje největších hladin v době nejmenšího množství světla v okolním prostředí, za světla naopak jeho produkce klesá. Kromě toho je hypothalamus pod vlivem dalších neurotransmiterů (serotonin, GABA aj.) a aktivačních i inhibičních nervových drah (např. ascendentní aktivační systém retikulární formace) [Nitz a Siegel 1996].

1.3 Poruchy spánku

S rozvojem oboru somnologie v průběhu 20. století, pokrokem v poznání patofyziologie a vývojem v oblasti diagnostických metod, zejména polysomnografie, postupně nutně došlo ke vzniku klasifikace poruch spánku a bdění. Ta od své první verze prošla mnoha změnami a aktualizacemi. V současné době je využívána Mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění - ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders) z roku 2014.

ICSD-3 klasifikuje poruchy do 6 kategorií a dvou appendixů, které shrnuje tabulka 1.2 [AASM 2014]. Přestože klasifikace byla (a je) stále přeprocovávána, stále se jedná o heterogenní skupinu onemocnění, kde některé poruchy spánku mohou koexistovat nebo se vzájemně překrývat.

Tabulka 1.2 – Klasifikace porucha spánku a bdění podle ICSD-3

1. Insomnie
2. Poruchy dýchání ve spánku
3. Centrální poruchy s hypersomnií
4. Poruchy cirkadiánního rytmu
5. Parasomnie
6. Poruchy pohybu spojené se spánkem
Appendix A – Onemocnění a neurologické poruchy spojené se spánkem
Appendix B – Kódování MKN 10 pro poruchy spánku způsobené látkami

Insomnie je definována subjektivními potížemi pacienta jako obecně problémy se spánkem, obtížným usínáním nebo časným buzením [Roth 2019]. Podle délky trvání příznaků klasifikace vymezuje chronickou a krátkodobou insomnií, které mají přesně vymezená diagnostická kritéria. Insomnie, která nesplňuje daná kritéria, je řazena do kategorie ostatních. Specifickým bodem v klasifikaci je insomnie jako izolovaný symptom.

Poruchy dýchání ve spánku zahrnují 5 základních jednotek. Obstrukční spánková apnoe, centrální spánková apnoe, hypoventilační poruchy spojené se spánkem, hypoxemické poruchy spojené se spánkem a izolované symptomy a varianty normy (včetně ronchopatie –

chrápání). Jejich společným jmenovatelem je omezení nebo zástava dechové aktivity ve spánku. Vzhledem k tématu práce budou tyto blíže specifikovány v následujících kapitolách.

Centrální poruchy s hypersomnií jsou heterogenní skupinou charakterizovanou zvýšenou denní spavostí i přes normální kvalitu a rytmicitu spánku (viz tabulka 1.3). Patří sem například narkolepsie, tj. záchvatovité a neovladatelné usínání během dne trvající většinou několik minut. Podle přítomnosti nebo nepřítomnosti ztráty svalového tonu je dělena na typ 1 a typ 2 [Khan a Trotti 2015]. Dalšími zástupci této skupiny jsou idiopatická hypersomnie nebo hypersomnie spojené s jiným onemocněním – psychiatrickými poruchami, neurologickým či metabolickým onemocněním, nádory a poúrazovými stavy CNS.

Tabulka 1.3 - Centrální poruchy s hypersomnií

1. Narkolepsie typ 1
2. Narkolepsie typ 2
3. Idiopatická hypersomnie
4. Klein-Levinův syndrom
5. Hypersomnie způsobená jiným onemocněním
6. Hypersomnie způsobená léky nebo jinými látkami
7. Hypersomnie spojená s psychickou poruchou
8. Syndrom nedostatečného spánku
9. Izolované symptomy a varianty normy

Poruchy cirkadiálního rytmu zahrnují 6 specifických poruch (viz tabulka 1.4). Je pro ně společný buď nesoulad mezi vnitřním cirkadiálním rytmem a zevním prostředím, tedy pravidelným střídáním světla a tmy pod vlivem astronomického času, nebo primární porucha endogenního cirkadiálního rytmu sama o sobě (viz výše fyziologie spánku). Mezi jednotlivé poruchy patří např. porucha zpožděné fáze, typická pro dospívající jedince, kdy dochází k pozdějšímu usínání i buzení. Jejím protikladem je porucha předsunuté fáze typická pro starší osoby. Dalším příkladem je jet lag syndrom spojený s rychlou změnou časových pásem během delších letů. Kromě něj musí všechny poruchy této skupiny splňovat podmínku trvání minimálně 3 měsíce [Thorpy 2015].

Tabulka 1.4 - Poruchy cirkadiálního rytmu

1. Porucha zpožděné fáze
2. Porucha přesunutí fáze
3. Porucha s nepravidelným rytmem spánku a bdění
4. Porucha s jiným než 24hodinovým cyklem
5. Porucha spojená se směnným provozem
6. Jet lag syndrom
7. Porucha cirkadiálního rytmu nespecifikovaná

Parasomnie jsou stavy abnormálního chování a vnímání během spánku. Možné projevy jsou značně rozdílné, může se jednat o komplexní mimovolní jednání, složité pohyby, nejružnější psychické prožitky, vegetativní příznaky. Základní dělení je podle vazby na stádium spánku. Odlišujeme parasomnie spojené s REM spánkem, s NREM spánkem a ostatní [Howell 2012]. Do první kategorie řadíme např. spánkovou obrnu. Jedná se o benigní onemocnění, které se projevuje několik sekund až minut trvajícím stavem atonie kosterního svalstva během probouzení nebo usínání, tedy při plném vědomí. Parasomnie v REM spánku však mohou být i sekundární, objevující se např. při Parkinsonově chorobě. Nejznámějšími zástupci poruch v NREM spánku jsou somnambulismus (náměsíčnictví) a pavor nocturnus (noční děsy). Častěji se vyskytují v dětském věku.

Přehled poruch pohybu spojených se spánkem poskytuje tabulka 1.5. Motorické projevy, které tyto poruchy charakterizují, jsou na rozdíl od motorických projevů při parasomniích méně komplexní, jednoduché, nejsou spojeny s jinými projevy či poruchami vnímání. Specifickým a nejznámějším zástupcem této skupiny je syndrom neklidných nohou, který se projevuje neklidem a nepříjemnými pocity v dolních končetinách, typicky v klidu před usnutím. Usínání, a tím i další kvalita života pacienta mohou být výrazně narušeny. Prevalence onemocnění je vysoká, až 10 % populace, nicméně tato porucha je často nediodagnostikována [Ekblom a Ulfberg 2009]. Vyskytuje se v idiopatické i sekundární formě (sideropenie, těhotenství).

Komentář k onemocněním a neurologickým poruchám spojených se spánkem a specifika kódování dle MKN (appendixy A a B dle ICSD-3) přesahuje rámec této kapitoly.

Tabulka 1.5 - Poruchy pohybu spojené se spánkem

1. Syndrom neklidných nohou
2. Porucha s periodickými pohyby končetin
3. Křeče dolních končetin ve spánku
4. Bruxismus ve spánku
5. Rytmičné pohyby ve spánku
6. Benigní myoklonus ve spánku v dětském věku
7. Propriospinální myoklonus spojený s usínáním
8. Porucha pohybu spojená se spánkem způsobená jiným onemocněním
9. Porucha pohybu spojená se spánkem způsobená léky nebo jinými látkami
10. Izolované symptomy a varianty normy

1.4 Regulace dýchání

Dýchání je jednou ze základních životních funkcí lidského organismu. Výměna dýchacích plynů, kyslíku (O₂) a oxidu uhličitého (CO₂), mezi vnějším prostředím a lidským tělem umožňuje fungování všech metabolických procesů. Regulace dýchání probíhá na dvou úrovních. Základem je dýchání autonomní, mimovolní, v bdělém stavu se uplatňuje i volní regulace.

Respirační centrum se nachází v mozkovém kmeni. Vlastním generátorem dechového automatismu je komplex neuronů v prodloužené míše, další specifická respirační centra zajišťují adekvátní aktivaci dýchacích svalů, frekvenci i hloubku nádechu a výdechu. Jejich aktivita je modulována signály pocházejícími z receptorů. Jedná se jak o mechanoreceptory v plicích, tak o chemoreceptory. Periferní chemoreceptory nacházející se v glomus caroticum a aorticum reagují na změny pH a parciálního tlaku O₂ a CO₂ v krvi. Chemoreceptory centrální jsou uloženy ve ventrální části prodloužené míchy a reagují na změny parciálního tlaku CO₂. Volní dýchání je zprostředkováno povely z mozkové kůry vedenými prostřednictvím kortikospinální dráhy. Je tak možné vědomě ovlivnit frekvenci a hloubku dýchání, přizpůsobit dech při řeči či zpěvu nebo dech vědomě zadržet (potápění, břišní lis).

Během spánku se volní regulace dýchání neuplatňuje, respirační centrum mozkového kmene zde má klíčovou roli. K integraci všech procesů v těle spojených se spánkem přispívá retikulární formace - neuronální síť nacházející se v mozkovém kmeni, mezimozku a středním mozku. Dýchání ve spánku je mělké, je snižená dechová frekvence a především dechové objemy. To je dáno nižší aktivitou dýchacích svalů a celkovým snížením nervosvalové aktivity, což se projeví snížením tonu svalů dilatujících oblast orofaryngu.

Dochází také k poklesu reflexní odpovědi chemoreceptorů na hypoxii a hyperkapnii. Tyto změny jsou více vyjádřeny v REM fázi. Při ní také dochází k nepravidelnému dýchání způsobenému narušením funkce kmenového respiračního centra intermitentními povely z mozkové kůry [Peever a Fuller 2017]. Při dýchání ve spánku se uplatňují i důležité protektivní mechanismy, jako je např. apnoický reflex. Ten je vyvolaný inhalací dráždivých látek (kouř, chemikálie) a zabraňuje jejich dalšímu průniku do plic. Toho je docíleno kombinací útlumu aktivity inspiračních svalů, bronchokonstrikcí, uzavřením dýchací štěrbiny, vasokonstrikcí a bradykardií. Liší se tak od laryngeálního reflexu, který v bdělém stavu vyvolává kašel [Dedhia et al. 2014].

1.5 Klasifikace poruch dýchání ve spánku

Tabulka 1.6 podává úplný přehled poruch dýchání ve spánku podle ICSD-3 [AASM 2014]. Vzhledem k tématu této práce je následující oddíl zaměřen na spánkovou apnoe.

Tabulka 1.6 - Klasifikace poruch dýchání ve spánku

Obstrukční spánková apnoe
1. OSA, dospělá 2. OSA, dětská
Centrální spánková apnoe
1. CSA s Cheyne-Stokesových dýcháním 2. CSA u jiných onemocnění bez Cheyne-Stokesova dýchání 3. CSA způsobená periodickým dýcháním ve vysoké nadmořské výšce 4. CSA způsobená léky nebo jinými látkami 5. Primární CSA 6. Primární CSA v dětském věku 7. Primární CSA u předčasně narozených dětí 8. CSA způsobená léčbou
Hypoventilační poruchy spojené se spánkem
1. Syndrom hypoventilace při obezitě 2. Syndrom vrozené centrální alveolární hypoventilace 3. Centrální hypoventilace s pozdním začátkem a dysfunkcí hypotalamu 4. Idiopatická centrální alveolární hypoventilace 5. Hypoventilace spojená se spánkem způsobená léky nebo jinými látkami 6. Hypoventilace spojená se spánkem způsobená jiným onemocněním
Hypoxemické poruchy spojené se spánkem
1. Hypoxemie spojená se spánkem
Izolované symptomy a varianty normy
1. Ronchopatie – chrápání 2. Katarhenie

2 Spánková apnoe

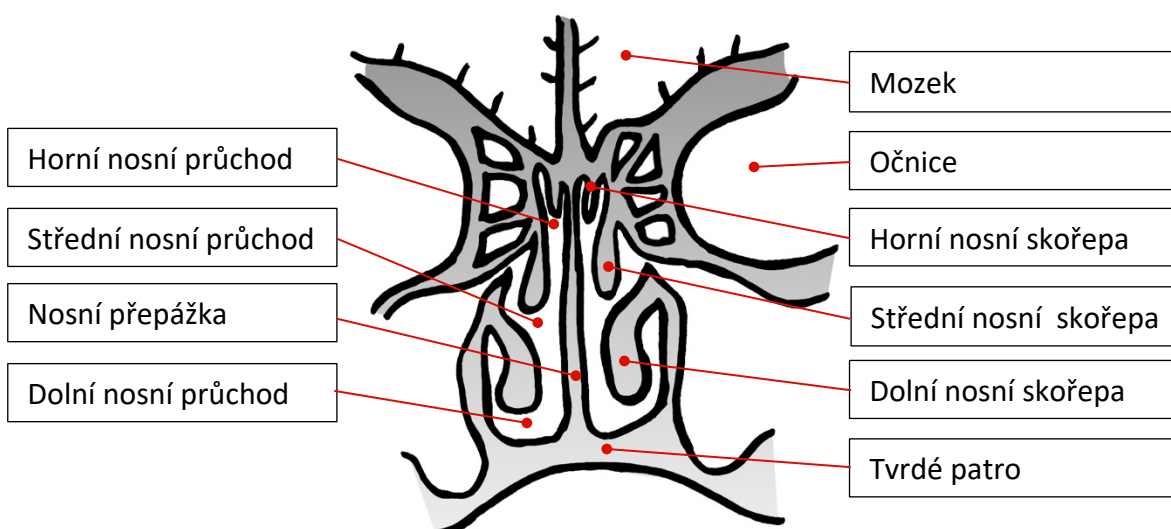
2.1 Anatomie horních cest dýchacích

Horní cesty dýchací (HCD) zahrnují nosní dutinu, nosohltan, ústní část hltanu a supraglotickou část hrtanu. Všechny jejich části se více či méně podílejí na vzniku částečné nebo úplné obstrukce dýchacích cest, která hraje zásadní roli v patofyziologii (obstrukční) spánkové apnoe. Zásadní je zde především tendence tkání ke kolapsu a tím vzniku obstrukce.

Nosní dutina

Jedná se o párovou dutinu rozdělenou nosní přepážkou na dvě poloviny. Laterálně od nosní dutiny se nacházejí očníce. Vpředu je ohraničena nosním vchodem, vzadu její hranici proti nosohltanu tvoří choany. Od dutiny ústní ji vespod odděluje tvrdé a měkké patro, její strop je tvořen spodinou přední jámy lební.

Nosní přepážka, septum nasi, tvoří mediální stěnu nosní dutiny. Její přední část je chrupavčitá, zadní je tvořena kostmi - vomerem a částí kosti čichové. Laterální stěna nosní dutiny je kostěná a poskytuje jí tak oporu vůči kolapsu. Mediálním směrem do nosní dutiny z ní odstupují tři nosní skořepy. Jejich podklad je kostěný, horní a střední skořepa jsou součástí čichové kosti, dolní skořepa je tvořena samostatnou kostí. Rozdělují nosní dutinu dále na jednotlivé průchody. Horní nosní průchod se nachází pod horní skořepou, střední průchod pod střední a dolní průchod pod dolní skořepou. Mezi mediálním okrajem skořep a nosní přepážkou se nachází společný nosní průchod. Dolní nosní průchod je pro vznik obstrukce nosní dutiny nejvýznamnější. Schéma nosní dutiny je zobrazeno na obrázku 2.1.

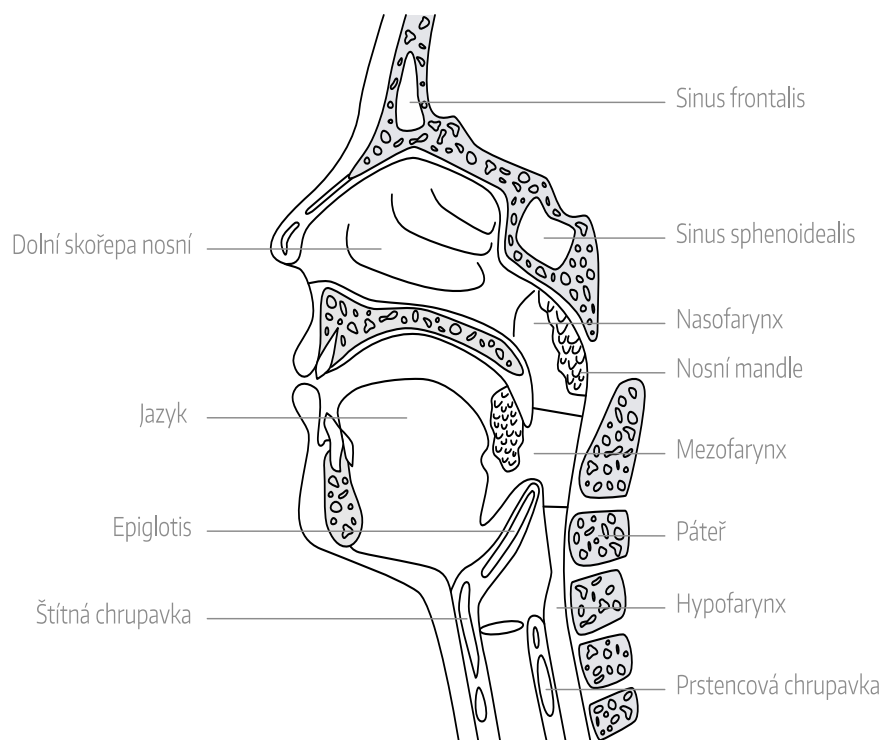


Obrázek 2.1 - Schéma anatomie a topografie nosní dutiny

Hltan

Hltan je svalový orgán, jehož funkcí je kromě dýchání i polykání, jedná se o tzv. aerodigestivní křížovátku. Má tvar duté nálevkovité trubice a dvě roviny procházející úrovní měkkého patra a horním okrajem přiklopky hrtanové ho rozdělují na tři části - nazofarynx, orofarynx (mezofarynx) a hypofarynx (viz obrázek 2.2).

Kraniální část hltanu, nazofarynx (nosohltan), ventrálně komunikuje s nosní dutinou choanami. Pomocí vazivové vrstvy (fascia pharyngobasilaris) je kraniálně upnut k periostu spodiny lební, stěna hltanu je zde tvořena pouze vazivovou vrstvou a neobsahuje svalovinu.



Obrázek 2.2 - Průřez hltanem

(Zdroj: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace)

Stěny nosohltanu jsou na rozdíl od ostatních částí hltanu méně kolapsibilní. Sliznice zadní stěny nosohltanu na podtlak nereaguje, laterální stěny se na zúžení podílejí, nejmobilnější je stěna přední. V klenbě nosohltanu se nachází nepárová tonsilla pharyngea a laterálně párová tonsilla tubaria. Jedná se o okrsky nakupené slizniční lymfatické tkáně, které jsou součástí Waldeyerova lymfatického okruhu.

Na rozhraní nazofaryngu a orofaryngu v oblasti zadní stěny je oblast tzv. Passavantova valu. Ten je podmíněn specifickými vlákny m. constrictor pharyngis superior a společně s měkkým patrem tvoří patrohltanový uzávěr při polykání.

Měkké patro tvoří pohyblivé rozhraní mezi nazo a orofaryngem. Ventrálně přechází v tvrdé patro, uprostřed jeho zadního okraje se nachází patrový čípek (uvula). Jeho podkladem je svalovina a vazivo. Přehled a funkci jeho jednotlivých svalů zobrazuje tabulka 2.1.

Tabulka 2.1 - Svaly měkkého patra a úžiny hltanové

Sval	Funkce
M. levator veli palatini	Zdvihání měkkého patra
M. tensor veli palatini	Napínání měkkého patra
M. uvulae	Mění délku a tvar uvuly
M. palatoglossus	Zdvihání kořene jazyka, zmenšení hltanové úžiny
M. palatopharyngeus	Zdvihání hltanu, patrohltanový uzávěr

Orofarynx ventrálně komunikuje s ústní dutinou přes hltanovou úžinu (isthmus faucium), která je ohraničena patrovými oblouky, kořenem jazyka a měkkým patrem. Jedná se o pružnou strukturu, jejíž průsvit se dynamicky mění (viz též tabulka 2.1). Nachází se zde lymfatická tkáň, párová tonsilla palatina. Se stěnou hltanu, měkkým patrem a dalšími okolními strukturami je spojen jazyk. Je rozdělen na kořen, který je součástí orofaryngu, a tělo a hrot, které jsou součástí dutiny ústní. V oblasti kořene jazyka se nachází lymfatická tkáň - tonsilla lingualis. Svaly jazyka jsou děleny do dvou skupin. Extraglosální svaly začínají na strukturách mimo jazyk, upínají se do něj a zajišťují jeho pohyby. Intraglosální svaly jsou přímo součástí jazyka a mění jeho tvar (viz tabulka 2.2).

Tabulka 2.2 - svaly jazyka

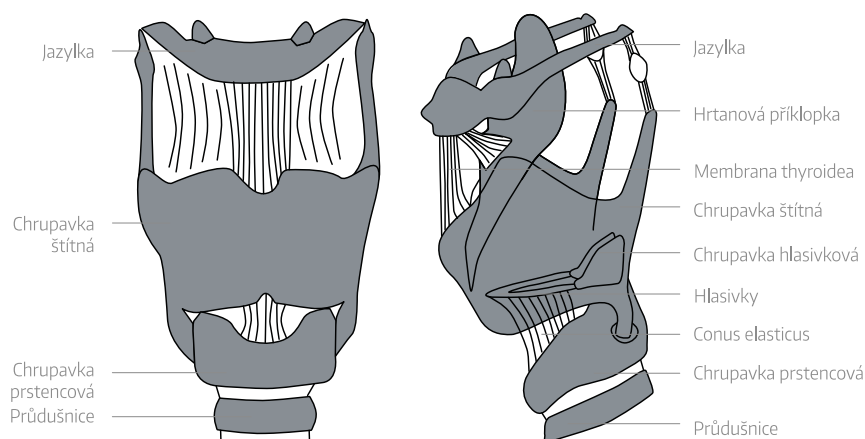
Sval	Funkce	
extraglosální	m. hyoglossus	Táhne jazyk dorzokaudálně
	m. genioglossus	Táhne kořen jazyka ventrokaudálně
	m. palatoglossus	Táhne kořen jazyka kraniálně
	m. styloglossus	Táhne jazyk dorzokraniálně
intraglosální	m. transversus linguae	Zužuje jazyk
	m. verticalis linguae	Oplošťuje jazyk
	m. longitudinalis superior	Zkracují jazyk
	m. longitudinalis inferior	

Hypofarynx je kaudální částí hltanu. Ventrálně v oblasti aditus laryngis (hrtanového vchodu) přechází v hrtan, kaudálně v oblasti šestého krčního obratle Killiánovým ústím v jícnem.

Svaly hltanu jsou děleny na dvě skupiny - svěrače a zdvihače. Svěrače hltanu jsou tři - m. constrictor pharyngis superior, medius a inferior. Tyto svaly mají cirkulární průběh a jsou uspořádány tak, že se do sebe shora dolů nálevkovitě zasouvají. Všechny se upínají v hltanovém švu (raphe pharyngis) na dorzální stěně hltanu. Mezi zdvihače řadíme m. stylopharyngeus, m. salpingopharyngeus a m. palatopharyngeus. Jejich průběh je převážně longitudinální, upínají se z okolních útvarů a spodiny lební do stěny svěračů.

Hrtan

Hrtan je dutý orgán, který kraniálně komunikuje s orofaryngem a kaudálně přechází v tracheu. Kromě dýchání má zásadní význam pro tvorbu hlasu. Jeho kostru tvoří systém chrupavek - štítné, prstencové, chrupavky příklopky hrtanové a párové hlasivkové chrupavky (viz obrázek 2.3). Vzájemně jsou spojeny klouby a vazy. Vazivově je hrtan připojen k jazylce. Kraniální hranici tvoří hrtanový vchod, který je ohraničen příklopkou hrtanovou, aryepiglotickými řasami laterálně a incisura interarytenoidea dorzokaudálně. Kaudální hranicí je dolní okraj prstencové chrupavky.



Obrázek 2.3 - Anatomie hrtanu

(Zdroj: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace)

Hrtan je klinicky rovinou v úrovni ventriculus laryngis a rovinou 1 cm kaudálně od ní rozdělen na tři části - supraglotis, glotis a subglotis. Příklopka hrtanová (epiglottis) nacházející se v oblasti supraglotis může hrát na rozdíl od ostatních částí hrtanu úlohu v patofyziologii spánkové apnoe. Jejím podkladem je nepárová elastická chrupavka skládající se z laminy volně čnicí do hrtanu a petioli (stopky), který je kaudálně připojen k chrupavce štítné.

2.2 Patofyziologie, epidemiologie a komorbidity spánkové apnoe

Patofyziologie

Přesná definice i rozdělení spánkové apnoe prošlo významným vývojem, v současnosti je platná mezinárodní klasifikace poruch dýchání ve spánku z roku 2014 (viz kapitoly 1.1, 1.5). Patofyziologie spánkové apnoe je komplikovaná a není doposud zcela objasněna. Pro somnologii a medicínu spánkové apnoe bylo zásadní vymezení základních pojmů:

Apnoe je zástava dechu po dobu 10 s nebo více, po které následuje desaturace. *Hypopnoe* je pokles proudu vydechaného vzduchu o 30 % nebo více, trvající 10 nebo více sekund. *Apnoe-hypopnoe index* (AHI) je součet apnoe a hypopnoe v průběhu jedné hodiny spánku. Klíčové je rozdělení spánkové apnoe na centrální a obstrukční. V průběhu *centrální spánkové apnoe* (CSA) není přítomno ventilační úsilí pacienta, proud vydechaného a vdechovaného vzduchu chybí. Její příčinou je porucha řízení na úrovni centrálního nervového systému daná endogenními či exogenními vlivy. Při *obstrukční spánkové apnoe* (OSA) dochází z příčin popsaných dále k částečnému nebo úplnému uzavření HCD, což je zpravidla doprovázeno klinickými příznaky. Podle AHI je OSA klasifikována do třech stupňů (viz tabulka 2.3). Nedosahuje-li AHI hodnoty 5, pacient netrpí spánkovou apnoe, může se však jednat o *prostou ronchopatii* - chrápání. Výjimkou je absence klinických příznaků nebo kardiovaskulárních komorbidit, kdy je pro stanovení diagnózy OSA nutné AHI 15 a více. Kombinací obou předchozích je *smíšená spánková apnoe*, kdy jednotlivé epizody začínají jako CSA, ale postupně se objevuje ventilační úsilí a charakter apnoe se mění na obstrukční. Specifika a kritéria pro dětskou spánkovou apnoe jsou odlišná od dospělých a přesahují rámec této práce.

Tabulka 2.3 - Klasifikace obstrukční spánkové apnoe

AHI < 5 (<15 bez příznaků či komorbidit)	Pacient zdrav / Prostá ronchopatie - chrápání
AHI 5-15	Lehká obstrukční spánková apnoe
AHI 15-30	Středně těžká obstrukční spánková apnoe
AHI > 30	Těžká obstrukční spánková apnoe

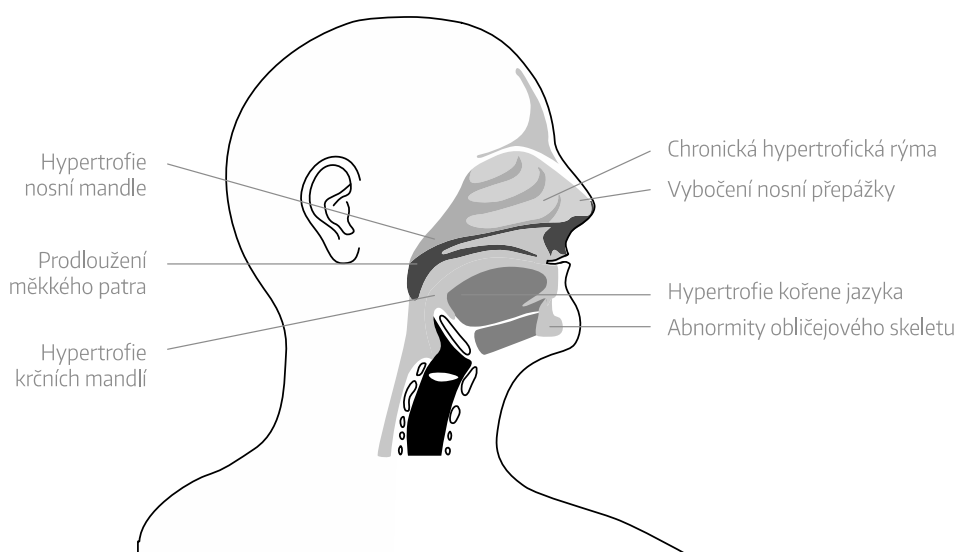
Na tomto místě je nutné zdůraznit, že tato práce je zaměřena na obstrukční spánkovou apnoe, jejíž patofyziologie, epidemiologie, diagnostika a terapie, které jsou zcela odlišné od CSA, budou dále popisovány.

Průchodnost horních cest dýchacích je základním faktorem pro fyziologické dýchání ve spánku. Při jejich částečné nebo úplné obstrukci dochází ke vzniku obstrukční spánkové apnoe. Ta probíhá v periodicky se opakujících epizodách, kdy apnoická pauza je vždy následována tzv. probouzecí reakcí, při které dochází ke zprůchodnění HCD. Ve zjednodušeném modelu je vznik obstrukce způsoben změnou rovnováhy dvou základních

sil. Faktory, které způsobují kolaps stěn HCD (negativní intraluminální tlak, užší průsvit), převáží nad faktory udržujícími jejich průsvit (svaly dilatující hltan). Na vznik obstrukce je však třeba nahlížet jako na komplexní proces, ve kterém hraje roli celá řada faktorů - genetické vlivy, anatomické změny, celkový zdravotní stav a životní styl. Jednotlivé faktory jsou v následujících řádkách blíže popsány.

Genetické faktory hrají v patofyziologii OSA nepřímou roli. Přestože přímá dědičnost nebo dokonce specifické geny nebyly prokázány, je popsán větší výskyt OSA v příbuzenské linii. Větší výskyt v mužské populaci je dáván do souvislosti mj. s rozdílným rozložením tukových depozit v těle, u mužů ve větší míře než u žen v horní polovině těla, tedy i v oblasti krku. Specifikem je větší prevalence OSA u pacientů se syndromy způsobenými chromozomálními aberacemi jako je Downův syndrom nebo Treacher-Collins syndrom, kde hrají roli přítomné kraniofaciální deformity [Schwab 2005].

Změny anatomických struktur se mohou týkat měkkých tkání nebo kostěných struktur HCD. Na vzniku obstrukce se podílejí všechny úrovně HCD, jednotlivé mechanismy vzniku obstrukce jsou v různých částech odlišné. Přehled nejčastějších míst obstrukce je zřejmý z obrázku 2.4.



Obrázek 2.4 - Nejčastější místa obstrukce HCD

(Zdroj: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace))

V oblasti nosu jsou poměrně časté strukturální deformity septa, mohou být poúrazové nebo vrozené v podobě hran a výběžků. Na vzniku obstrukce se může dále podílet řada patologií v oblasti skořep nosních, příkladem jsou chronická rinosinitida s polypy nebo bez polypů, alergická rinitida či tumory nosní dutiny. Odpor dutiny nosní tvoří z celkového odporu HCD podle různých literárních údajů 1/2 až 2/3. [Michels et al. 2014]. Nosní dutina je však díky

pevné kostře odolná proti kolapsu. Její význam pro vznik OSA spočívá v tom, že je v rámci HCD „předřazena“ dalším úrovním a zvýšením odporu průtoku vzduchu v nosní dutině klesá intraluminální tlak za ní, především v orofaryngu, což přispívá k jeho kolapsu.

V nazopharyngu může dojít k hyperplazii lymfatické tkáně tonsilla pharyngea, která se označuje jako adenoidní vegetace. Adenoidní vegetace jsou většinou reakcí na imunologickou stimulaci a jsou typické pro dětský věk, poté zpravidla dochází k jejich spontánní regresi. Měkké patro a *retropalatinální oblast*, která se nachází za ním, jsou častým místem vzniku obstrukce a mají také největší podíl na vzniku ronchopatie - chrápání. Způsobeno to je nejen možným prodloužením vlastního měkkého patra či uvuly, ale i jeho ztluštěním, nebo zúžením retropalatinálního prostoru.

Orofarynx je kritickým místem pro kolaps stěn HCD. Je tvořen měkkými tkáněmi - svaly, lymfatickou tkání, parafaryngeálními tukovými depozity v jeho laterálních stěnách, nachází se zde část jazyka. Obdobně jako v nazofaryngu zde může dojít k hyperplazii lymfatické tkáně patrových tonsil či jazykové tonsily v oblasti jeho kořene. Vlastní masa jazyka může být zvětšena, jedná se pak o anatomickou abnormalitu - *makroglosii*. Její příčina je vrozená, např. u pacientů s Downovým syndromem, nebo získaná, způsobená metabolickým, zánětlivým nebo jiným onemocněním [Topouzelis et al. 2011]. Oblast za kořenem jazyka se nazývá *retrolingvální* a je dalším častým místem obstrukce. Svaly hltanu ovlivňují jeho průsvit (coby dilatátory) nejen svojí vlastní aktivitou, ale i nepřímo svojí celkovou hmotou a trofikou [Jordan a White 2008]. Na dilataci hltanu se podílejí i další okolní svaly (svaly měkkého patra, svaly upínající se na jazyku).

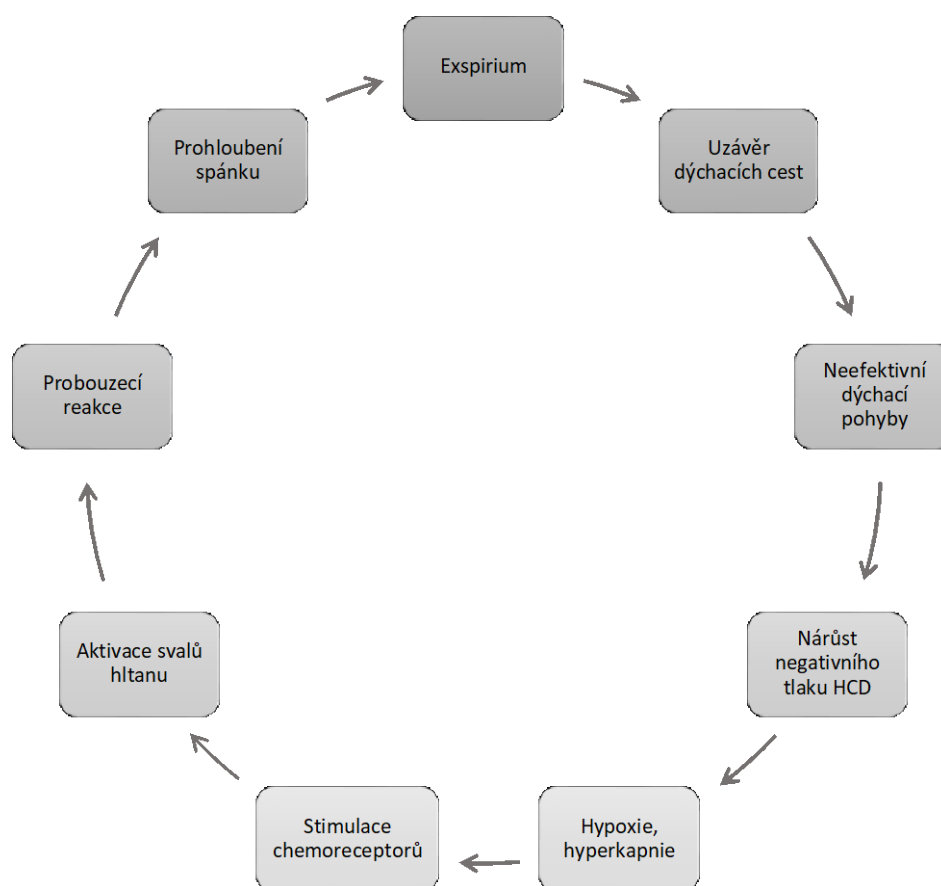
Hrtan není díky své pevné kostře tvořené chrupavkami kolapsibilní. Roli ve vzniku OSA zde může hrát příklopka hrtanová, kdy ve spánku v průběhu nádechu dojde k jejímu „nasátí“ a přiblížení k zadní stěně hypofaryngu nebo k jejímu „zkroucení“ v příčné ose. To může způsobit částečnou nebo úplnou obstrukci v oblasti hrtanu.

Kromě výše popsaných struktur a orgánů horních cest dýchacích mohou pacienta predisponovat ke vzniku obstrukce i anatomické abnormality kostí obličejové části lebky (splanchnokrania). Mohou se týkat jak horní, tak dolní čelisti, kdy dochází k zúžení retrolingválního nebo retropalatinálního prostoru. Nejčastěji se jedná o vrozené anomálie typu mikrognacie, retrognacie nebo retropozice maxily, které jsou podmíněné geneticky. Vzácně může k podobným deformitám dojít i v průběhu života [Davies et Iber 1983].

Obezita je významně spojena se vznikem obstrukční spánkové apnoe, jedná se pravděpodobně o její největší samostatný rizikový faktor. Prevalence OSA u obézních pacientů je asi 40 % a naopak 70 % pacientů s diagnostikovanou OSA je obézních [Wolk et al. 2003]. Roli přitom nehraje jen přítomnost obezity jako takové vyjádřené hodnotou body mass indexu (BMI), ale i její typ. Rizikovější je obezita horní poloviny těla a tedy sklon k

ukládání tuku v oblasti hlavy a krku. Dochází ke zvětšení objemu parafaryngeálních tukových depozit, tukové infiltraci svalů hltanu a svalů jazyka. Obezita je také spojena s redukcí objemu plic a reziduální plicní kapacity [Steier et al. 2014]. To vše přispívá ke kolapsibilitě HCD. Specifickou problematikou jsou také endokrinní změny navozené obezitou, které mohou ovlivňovat přímo respirační centra CNS a přispívat tak k hypoventilaci [Atwood 2005]. Zajímavý je obrácený pohled na OSA jako na rizikový faktor pro vznik obezity, který zmiňují někteří autoři. Je vysvětlován poklesem celkové fyzické aktivity, metabolickými změnami i přispěním komorbidit jako je např. deprese [Shah et Roux 2009].

Z rizikových faktorů životního stylu hraje roli především alkohol, jehož patofyziologický mechanismus účinku na vzniku OSA je dvojitý. Jeho centrální tlumivé účinky na CNS způsobují mj. relaxaci svaloviny a tedy jeho užívání zejména před spaním zvyšuje momentální kolapsibilitu HCD. V dlouhodobém měřítku alkohol zhoršuje trofiku tkání, tedy i svaloviny a sliznic HCD se všemi z toho plynoucími důsledky. Studován byl i možný efekt kouření či kofeinu, který dosud nebyl prokázán [Taveira et al. 2018].



Obrázek 2.5 - Cyklus obstrukční spánkové apnoe

Výše byly popsány faktory, které se podílejí na vzniku obstrukční spánkové apnoe. Samotná apnoe nebo hypopnoe probíhá ve spánku v pravidelných cyklech. Pro názornost je dále popsána apnoe, hypopnoe probíhá analogicky s tím rozdílem, že nedochází k úplnému uzavření dýchacích cest, ale pouze k jejich zúžení. Z hlediska konsekvencí jsou apnoe a hypopnoe stejně podstatné, což se mj. promítá i v definici AHI, podle kterého je stanovena tíže apnoe (viz výše). Cyklus začíná expiriem, po němž se průchodnost dýchacích cest postupně snižuje, až dojde k jejich úplnému uzavěru. Dochází k nárůstu negativního tlaku v HCD, který přispívá k udržování uzavěru, stejně jako adhezivní síly v místě dotyku sliznic. Dýchací pohyby pacienta jsou přítomné, ale nejsou efektivní. S každým nádechem se prohlubuje respirační úsilí až do momentu tzv. *probouzecí reakce*, kdy dojde k aktivaci svalů hltanu, překonání obstrukce a otevření dýchacích cest, což je většinou doprovázeno i explozivním chrápáním. Na aktivaci svalů se podílejí i chemoreceptory reagující na prohlubující se hypoxii a hyperkapnii. Probouzecí reakce trvá řádově sekundy, pacient brzy znovu usíná, na její průběh má ve většině případů amnézii. Jejím opakováním dochází k porušení architektiky spánku a jeho fragmentaci. Vzrůstá při ní tonus sympatiku, zvyšuje se krevní tlak, stoupá srdeční i dechová frekvence. To je jeden z důvodů vysvětlující dlouhodobé kardiovaskulární konsekvence spánkové apnoe [Kimoff 1996]. Po probouzecí reakci dochází opět postupně k obstrukci dýchacích cest a celý cyklus se opakuje (viz obrázek 2.5).

Epidemiologie

Obstrukční spánková apnoe je v populaci velmi častým onemocněním. Její výskyt je jednoznačně vyšší v mužské populaci, a to 2x-3x. Prevalence se podle různých vědeckých zdrojů značně liší, závisí na přesné definici, na tom, zda je brána v potaz přítomnost klinických příznaků a na přesnosti využitých diagnostických metod. V závislosti na tom se pohybuje v rozmezí 5-49 % u mužů a 1-23 % u žen a je nutno podotknout, že toto onemocnění zůstává značně poddiagnostikované [Garvey et al. 2015, Yamagishi et al. 2010]. OSA postihuje pacienty všech věkových kategorií, s věkem její prevalence až do asi 60 let věku narůstá, poté stagnuje. [Young et al. 2001]. U starších pacientů je podle některých údajů menší riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací.

Dobře známá i prokázaná je spojitost s obezitou, která je jedním z jejích nejvýznamnějších rizikových faktorů (viz výše). Například ve specifické skupině pacientů podstupujících bariatrické chirurgické výkony stoupá prevalence až k hodnotám 80 % [Lopez et al. 2008]. Nárůst tělesné hmotnosti o 10 % vede k až šestinásobně vyššímu riziku vzniku středně těžké až těžké OSA [Peppard et al. 2000]. Vzhledem k rostoucí prevalenci obezity především ve vyspělých zemích se dá očekávat i odpovídající nárůst výskytu spánkové apnoe.

Rozdíly mezi etnickými skupinami ve výskytu OSA jsou obtížně stanovitelné a vyžadují hlubší výzkum. Přesto se většina literárních údajů shoduje, že prevalence je vyšší u Asiatů a Hispánců ve srovnání s bělošskou populací, pro afroamerické etnikum nejsou důkazy

dostatečné. Ze studovaných anatomických znaků (kraniofaciální struktura, rozložení tuku aj.) se stále jeví vyšší míra výskytu obezity u daného etnika jako rozhodující [Hnin et al. 2018].

Komorbidity

Obstrukční spánková apnoe je spojena s mnoha onemocněními zejména kardiovaskulárního systému, spojitost však nacházíme i s metabolickými, psychiatrickými, neurologickými a plicními nemocemi. Jejich vztah k OSA bude blíže popsán v tomto oddílu, znázorňuje je obrázek 2.6.

Fyziologicky v průběhu spánku převažuje aktivita parasympatiku nad sympatikem. Dochází k poklesu krevního tlaku, srdeční a dechové frekvence, zátěž kardiovaskulárního systému je nižší. V REM fázi sice nepravidelně dochází ke vzestupu aktivity sympatiku, tato fáze však tvoří jen cca 20 - 25 % celkové doby spánku, za fyziologických podmínek je tak většina spánku (NREM fáze) dobou odpočinku a „úlevy“ pro kardiovaskulární systém. OSA fyziologii spánku zásadně narušuje. Jedním z patofyziologických mechanismů vysvětlujících její vliv jsou periodicky se opakující *probouzeční reakce*, při kterých se tonus sympatiku zvyšuje se všemi důsledky (viz výše). Ilustrativním příkladem je pacient s AHI 35 (těžká OSA) po 7 hodinách spánku, kdy se takovýchto epizod odehraje až kolem 250. Časem také dochází k trvalé poruše autonomní regulace krevního tlaku [Lombardi et al. 2018]. Dalším patofyziologickým mechanismem je vliv *negativního nitrohrudního tlaku*. Jak již bylo popsáno, v průběhu obstrukční apnoe přetrvává ventilační úsilí pacienta při zároveň přítomné obstrukci HCD. Úroveň negativního tlaku se s jednotlivými nádechy až do doby probouzeční reakce zvyšuje. To způsobuje nejen větší žilní návrat do pravé komory srdeční a její distenzi, ale vede i k poruše relaxace srdeční svaloviny a vlivem hemodynamických změn v konečném důsledku ke zhoršení plnění levé komory srdeční a snížení systolického objemu. Dalším faktorem podílejícím se na kardiovaskulární morbiditě je *hypoxie*. Mechanismů jejího působení je několik. Způsobuje plicní vazokonstrikci, a tím přispívá k vyšší zátěži pravé komory srdeční, snižuje kontraktibilitu myokardu a prohlubuje jeho ischemii, indukuje produkci volných kyslíkových radikálů, aktivuje zánětlivé procesy způsobující endoteliální dysfunkci [Ryan et al. 2005].

Podíl obstrukční spánkové apnoe na vzniku či progresi onemocnění kardiovaskulárního systému je těžko zpochybnitelný. Její prevalence je ve srovnání se zdravou populací vyšší u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (30-58 %), cévní mozkovou příhodou (43-91 %), srdečním selháním (12-53 %) i arteriální hypertenzí (12-53 %) [Bradley a Floras 2009]. Přesto je však třeba brát v úvahu i další možné koexistující faktory, jako je obezita. Vztah OSA k *arteriální hypertenzi* je prokázáný, je jejím nezávislým rizikovým faktorem a je také nejčastější příčinou hypertenze sekundární [Parati et al. 2018]. Podobně je tomu u *chronického srdečního selhání*, kde přítomnost OSA přispívá k větší refrakternosti na farmakoterapii. Vzhledem k celkové poddiagnostikovanosti OSA a i možnému překryvu

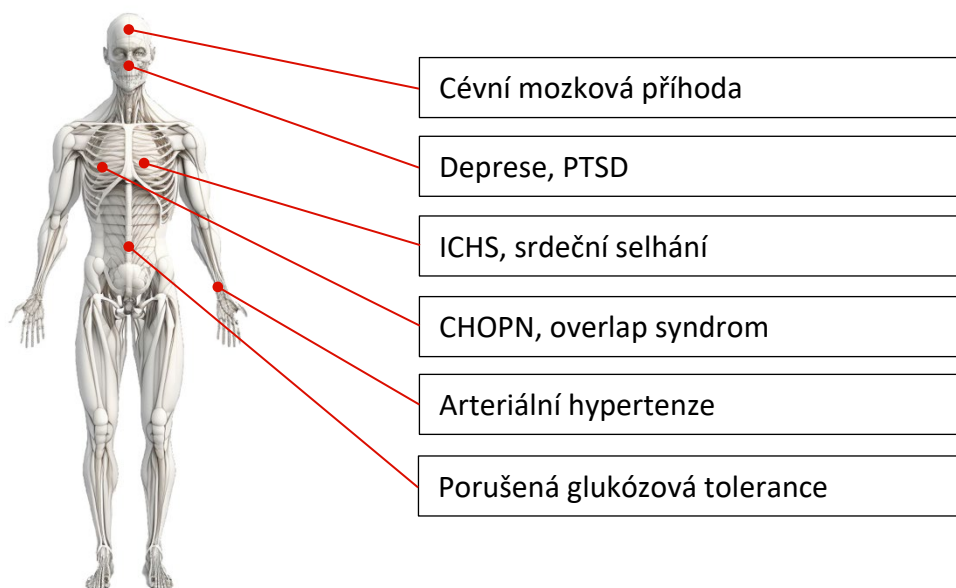
symptomů je nutné v indikovaných případech u těchto pacientů cíleně pátrat po její možné přítomnosti. Větší riziko *cévní mozkové příhody* je prokázáno, i když přesný mechanismus není známý. Kromě vlivu ostatních rizikových faktorů (arteriální hypertenze aj.) je diskutován i možný podíl endoteliální dysfunkce, zvýšená aktivace a agregace trombocytů a aktivace zánětlivých procesů [Jehan et al. 2018]. Častější výskyt je dlouho známý i u *srdečních arytmií*, jako je fibrilace síní, atrio-ventrikulární blokády, extrasystolie [Patel et al. 2017]. Společným jmenovatelem a dalším důkazem spojitosti je pozitivní efekt léčby přetlakovou terapií na onemocnění kardiovaskulárního systému dokumentovaný množstvím prací [Javaheri 2000].

V souvislosti s *plicními onemocněními* je nejčastěji zmiňován *overlap syndrom*. Jedná se o koexistenci chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a obstrukční spánkové apnoe, která se v populaci vyskytuje poměrně často. CHOPN sama o sobě snižuje kvalitu spánku, zhoršuje hypoxémii a může vést k dalším komplikacím, jako je plicní hypertenze. Patofyziologická souvislost mezi těmito onemocněními však nebyla spolehlivě prokázána, naopak více studií naznačuje, že výskyt OSA u pacientů s CHOPN je srovnatelný s běžnou populací [Weitzenblum et al. 2008]. Jejich koexistence však může dosud nejasným mechanismem zhoršovat celkovou kardiovaskulární morbiditu a zrychlovat deterioraci plicních funkcí. Léčba spočívá v kombinaci přetlakové terapie s oxygenoterapií [Chaouat et al. 1995].

Psychiatrická onemocnění jsou další skupinou spojovanou s obstrukční spánkovou apnoe. Ta mohou nejen ovlivnit celkovou kvalitu života pacienta, která už bývá základním onemocněním snižená, ale i zhoršit jeho adherenci k léčbě. Výsledky prací zkoumajících možnou souvislost se různí, limity jsou např. v hodnocení symptomů pacientem a nemožnosti stanovení přesné diagnózy [Gupta a Simpson 2015]. Vyšší prevalence OSA je však nejčastěji zmiňována u depresivní poruchy a posttraumatické stresové poruchy, méně často u úzkostných stavů [Sharafkhaneh 2005]. Fragmentace spánku také, zejména u pacientů s těžšími stupni OSA, kromě nadměrné denní spavosti může způsobit kognitivní deficit, někdy obtížně odlišitelný od iniciálních stádií demence. Některé léky používané k terapii psychiatrických a neurologických onemocnění, např. ze skupiny benzodiazepinů, se podílejí na zvýšení počtu nebo prodloužení apnoických pauz. Může tomu tak být např. u *epilepsie*, kde je její průběh navíc zhoršen tím, že klinické projevy OSA působí jako provokační momenty epileptických záchvatů (fragmentace spánku, probouzecké reakce).

Přímá souvislost mezi OSA a *diabetes mellitus 2. typu* (DM2T) nebyla dosud potvrzena, vyšší prevalence OSA u diabetiků je dávana do souvislosti s obezitou. OSA však byla identifikována jako nezávislý rizikový faktor pro rozvoj inzulínové rezistence a porušené glukózové tolerance [Tamura et al. 2008]. Možných patofyziologických mechanismů je více - aktivace sympatiku, osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny, zánětlivých mechanismů nebo působení oxidativního stresu [Plíhalová 2016]. Nedávná česká studie potvrdila i

asociaci OSA a gestačního diabetes mellitus u rizikových těhotných žen [Hudecová et al. 2019]. Efekt přetlakové léčby na kompenzaci DM2T není přesvědčivý, zlepšení bylo zaznamenáno u pacientů s těžkou OSA a porušenou glukózovou tolerancí [Weinstock et al. 2012]. Kombinace DM2T, dyslipidémie, arteriální hypertenze a obezity je označována jako *metabolický syndrom*. Jeho prevalence u pacientů s OSA je vysoká, ale nezávislá asociace mezi nimi prokázána není [Parish et al. 2007].



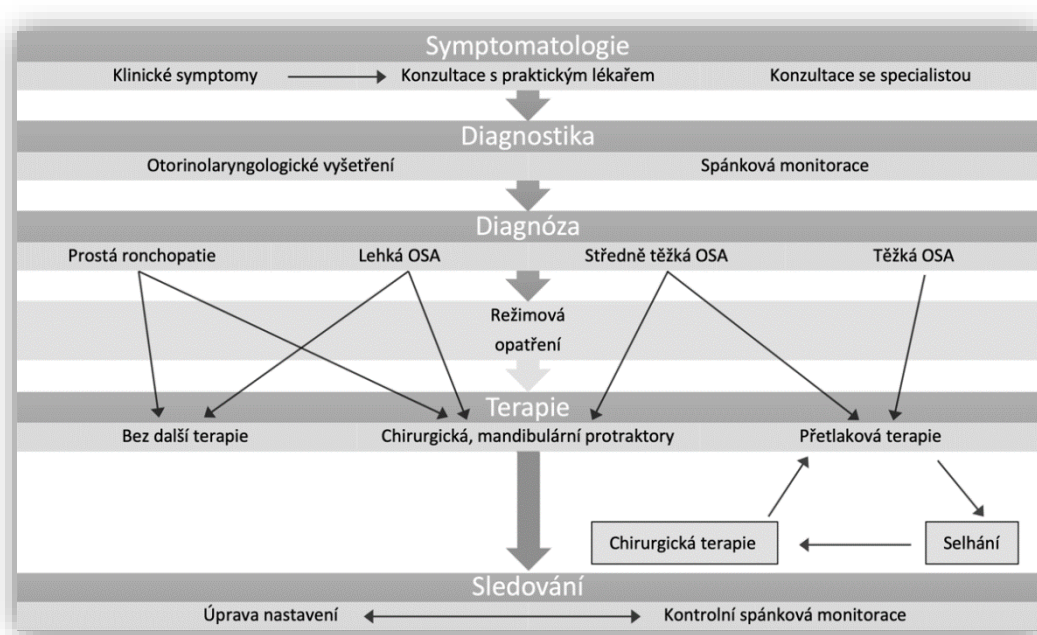
Obrázek 2.6 - Komorbidity obstrukční spánkové apnoe

2.3 Management diagnostiky a terapie spánkové apnoe

Diagnostika i terapie obstrukční spánkové apnoe je komplexní proces náročný na technické vybavení, čas i erudovaný personál. Podílí se na něm několik lékařských odborností, zejména otorinolaryngolog a somnolog. Na obrázku 2.7 je znázorněno diagnosticko-terapeutické schéma Otorinolaryngologické kliniky Fakultní nemocnice Plzeň. Jednotlivé kroky v diagnostice a terapii budou dále blíže popsány.

2.3.1 Symptomy

Symptomatologie OSA zahrnuje spektrum jak typických, tak i méně nápadných příznaků. Vyplývají z patofyziologického podkladu onemocnění, tedy především z fragmentovaného spánku způsobeného častým opakováním *probouzecích reakcí*. Ty se projevují především explozivním chrápáním, mohou však být doprovázeny i dalšími fenomény - chrčivými zvuky, pohyby hlavou a končetin či dalšími pohybovými vzorci (posazení). Jejich trvání je v řádu sekund a pacient na ně má většinou amnézii, vzácně může dojít k úplné bdělosti a popřípadě nemožnosti opět usnout. Stejně jako u dalších takzvaných *nočních symptomů* OSA je zde velmi důležitá anamnestická informace od partnera, který s pacientem sdílí ložnici. Často to bývá i ten, kdo pacienta k prvnímu vyšetření přivádí.



Obrázek 2.7 - Diagnosticko-terapeutické schéma Otorinolaryngologické kliniky FN Plzeň pro pacienty s obstrukční spánkovou apnoe (Upraveno podle: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace)

Mezi další noční symptomy patří epizody apnoe či hypopnoe, které však nemusejí být na první pohled zřejmé ani pro pacientova partnera, natož pro pacienta samotného. Nápadnějším příznakem je *ronchopatie* (chrápání), které samo o sobě není onemocněním, ale spíše společenským problémem pacienta. Občasná přítomnost chrápání je běžným jevem i u zdravé populace, např. po požití alkoholu či léků tlumících aktivitu CNS, případně při přítomnosti infektu HCD. Ronchopatie, která je přítomna trvale, již vzbuzuje větší podezření na možnou přítomnost OSA a zejména je-li doprovázena i probouzecími reakcemi, je tím příznakem, který pacienta přivádí k vyšetření. Mezi další noční symptomy OSA můžeme zařadit i *nykturii*, tedy stav, kdy je pacient buzen ze spánku nucením na močení. Některé studie dokumentují i vztah tíže OSA k frekvenci takových epizod a pozitivní vliv léčby trvalým přetlakem na zmírnění příznaků [Fitzgerald et al. 2006].

Stejný patofyziologický podklad mají *symptomy denní*. Vyplývají z nedostatečného nebo nekvalitního spánku, vyjádřeny však mohou být různé a pacient si je někdy nemusí vůbec uvědomovat. Dominantním příznakem je nadměrná *denní únava nebo spavost*. U pacientů s těžšími stupni spánkové apnoe může docházet k usnutí při běžných denních činnostech, jako je čtení či rozhovor. Riziko ale představují zejména aktivity, které vyžadují úplnou pozornost, jako je řízení dopravních prostředků. To může vést k dopravním nehodám. Podobně rizikové jsou i pracovní úrazy. Dalším často udávaným symptomem jsou bolesti hlavy, zejména *ranní cefalea*. Jejím pravděpodobným patofyziologickým mechanismem je hypoxie způsobující vazodilataci mozkových cév. Na jasné souvislosti s OSA nicméně dle různých zdrojů nepadají shoda, přestože se k ní většina studií přiklání [Loh et al. 1999].

Anamnestický rozbor je u pacienta se suspekci na obstrukční spánkovou apnoe zaměřen cíleně na výše zmíněné denní i noční symptomy. Jejich objektivizace je možná prostřednictvím několika široce užívaných dotazníků, které byly v posledních letech vyvinuty. Prvním široce užívaným dotazníkem (včetně České republiky) je *Epworthská škála spavosti* vyvinutá a validovaná v roce 1999 [Johns 1991]. Je založená na subjektivním hodnocení pacienta, který hodnotí 8 situací běžných v denním životě a přiřazuje jim hodnotu 0-3 podle vzrůstající míry pravděpodobnosti, že při nich usne. Součet nad 10 ukazuje na nadměrnou denní spavost a podezření na OSA (viz tabulka 2.4). V roce 1996 byl vytvořen *Berlínský dotazník*, který byl později validován jako účinný v identifikaci pacientů s podezřením na OSA [Netzer et al. 1999]. Obsahuje celkem 10 otázek ve 3 kategoriích (chrápání, únava, vysoký krevní tlak a/nebo obezita). Každá kategorie je skórována zvlášť, při pozitivním skóre u alespoň 2 kategorií je vysoké riziko poruchy dýchání ve spánku (viz příloha 3). Dotazník *STOP-Bang* (i jeho jednodušší verze *STOP*) byly vyvinuty v roce 2008 [Chung et al. 2008]. Tvoří ho 8 otázek na přítomnost typických příznaků a rizikových faktorů, kterým je přiřazena hodnota 0 nebo 1. Název dotazníku je zkratkou vytvořenou z počátečních písmen anglických slov odpovídajících těmto otázkám (chrápání, únava, pozorované apnoe, krevní tlak, BMI, věk, obvod krku a pohlaví). Celkové skóre určuje pravděpodobnost OSA - 0-2 nízké, 3-4 střední a 5-8 vysoké. Udávaná senzitivita i specifita všech dotazníků je dle literárních údajů značně rozdílná a liší se také pro různé stupně OSA [Chiu et al. 2017]. Recentní česká studie porovnávající 5 různých dotazníků uvádí nejvyšší senzitivitu i specifitu a tedy nejvhodnější pro klinické použití dotazník *STOP-Bang* (senzitivita 81,6 %, specifita 78,7 %) a *Berlínský dotazník* (senzitivita 75 %, specifita 61,9 %) [Solecká et al. 2022].

Důležitou součástí odběru anamnézy je i zjištění přítomnosti některé z komorbidit (viz kapitola 2.2). S rozvojem multioborového přístupu ke spánkové apnoe a jejím rizikům je čím dál tím častěji i primárně zjištěná komorbidita, např. ICHS, důvodem k provedení screeningového vyšetření spánkové apnoe [Tietjens et al. 2019]. Samozřejmou součástí anamnézy je i zjištění tělesných parametrů pacienta - hmotnosti, výšky a BMI, vzhledem k tomu, že obezita je zásadním rizikovým faktorem OSA.

Tabulka 2.4 - Epworthská škála spavosti [Johns 1991, Schalek et al. 2015]

Dřímáte nebo usínáte v situacích popsaných níže (nejedná se o pocit únavy)? Tato otázka se týká vašeho běžného života v poslední době. Jestliže jste následující situace neprožil/a, zkuste si představit, jak by vás mohly ovlivnit.

Vyberte v následující škále číslo nejvhodnější odpovědi ke každé níže uvedené situaci:

- 0 = nikdy bych nedřímával/neusínal
- 1 = slabá pravděpodobnost dřímoty/spánku
- 2 = střední pravděpodobnost dřímoty/spánku
- 3 = značná pravděpodobnost dřímoty/spánku

Otázka	Situace	Číslo
1.	Při četbě vsedě	
2.	Při sledování televize	
3.	Při nečinném sezení na veřejném místě (v kině, na schůzi)	
4.	Při hodinové jízdě autem (bez přestávky) jako spolujezdec	
5.	Při ležení - odpočinku po obědě, když to okolnosti dovolují	
6.	Při rozhovoru vsedě	
7.	Vsedě, v klidu, po obědě bez alkoholu	
8.	V automobilu stojícím několik minut v dopravní zácpě	

Výše zmíněné symptomy i komorbidity obstrukční spánkové apnoe mají zásadní vliv na život a jeho kvalitu nejen pro pacienta, ale i pro jeho okolí. Kromě již diskutovaných zdravotních následků jsou to i významné dopady v osobním životě, vztazích a práci [Morsy et al. 2019]. Výraznější a závažnější jsou u pacientů v produktivním věku než u seniorů [Martínez-García et al. 2009]. V pracovním prostředí jsou největším rizikem úrazy způsobené denní spavostí nebo zhoršením pozornosti, roli ale hraje i celková nevykonnost a tím zhoršená produktivita práce, někteří pacienti jsou vyřazeni ze směnného provozu. Rozsáhlá metaanalýza popisuje riziko úrazů u pacientů s OSA jako téměř dvojnásobné a navrhuje i zavedení screeningu na vybraných rizikových pracovištích [Garbarino et al. 2016]. Další kapitolou jsou dopravní nehody. Vzhledem k nadměrné denní spavosti není překvapivé, že u pacientů trpících apnoe je riziko vyšší. Nedávná studie na rozsáhlém souboru pacientů uvádí o 17 % vyšší pravděpodobnost dopravní nehody u pacientů s OSA, což je v rozporu se staršími zdroji, které uváděly zvýšení rizika až pětinasobně [Pocobelli et al. 2021]. Problémy ve vztazích jsou způsobeny několika faktory. U neléčených pacientů se často jedná o chrápání, které je průvodním symptomem spánkové apnoe a na partnera působí rušivě, což může vést k tomu, že partneři spí odděleně. Podíl mají ale i denní symptomy,

tedy zvýšená únava či denní spavost a celková nevykonnost, které mohou omezovat partnerský sociální život, společně vykonávané činnosti. Nasazená léčba zlepšuje kvalitu života nejen pacientů, ale i jejich partnerů [Beninati et al. 1999].

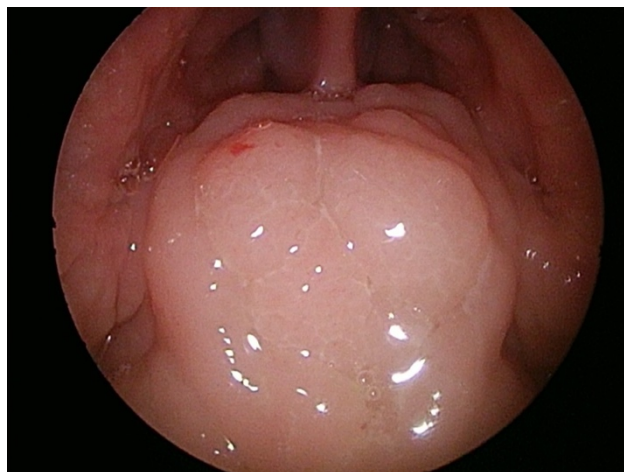
V širším pojetí má onemocnění dopady na celou společnost. Vzhledem k prevalenci onemocnění i vysokému procentu nediodagnostikovaných pacientů je především ekonomický dopad nepopíratelný, podílí se na něm zejména náklady spojené s kardiovaskulární morbiditou, které u neléčených pacientů mohou dosahovat dvojnásobku [Tarasiuk a Reuveni 2013]. Tato zdravotní rizika mohou být u diagnostikovaných pacientů snížena nebo eliminována zahájením léčby, a to zejména léčby trvalým přetlakem u těžších stupňů OSA. Dalším faktorem jsou však již zmíněné dopravní nehody, úrazy a snížená pracovní produktivita, u kterých je problematika složitější. Jejich příčinou je nadměrná denní spavost, která dle různých zdrojů perzistuje u 12 - 65 % pacientů i po zahájení léčby [Leger a Stepnowsky 2020].

2.3.2 Diagnostika

Na úspěšném stanovení diagnózy obstrukční spánkové apnoe se podílejí zejména somnolog a otorinolaryngolog. Onemocnění ale vyžaduje multiooborový přístup a v některých případech i vyšetření lékaři dalších odborností. Může jít o vyšetření stomatologické nebo stomatochirurgické, neurologické, pneumologické, kardiologické, psychiatrické či chirurgické. Diagnostika je založena na anamnéze, klinickém vyšetření a spánkové monitoraci. Anamnestický rozbor zaměřený na denní a noční symptomy, tělesné parametry a přítomné komorbidity již byl popsán v předcházející kapitole.

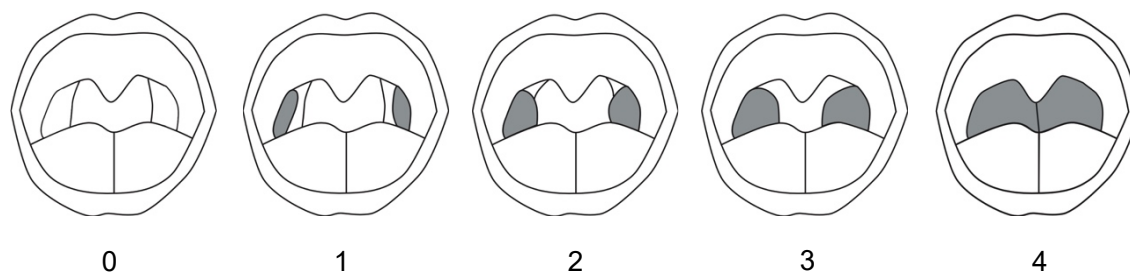
Klinické vyšetření

Otorinolaryngologické (ORL) vyšetření je zaměřeno na horní cesty dýchací vzhledem k jejich zásadní roli v patofyziologii OSA. Anatomické změny a některé z možných příčin obstrukce již byly zmíněny v kapitole 2.2, zde budou tedy zmíněny jen okrajově se zaměřením na některá specifika ORL vyšetření. Vyšetření *dutiny nosní* se provádí přední rinoskopií pomocí nosního zrcátka, při které je hodnocen stav nosní přepážky, sliznic nosních skořep a prostornost nosních průchodů. Zadní část dutiny nosní a *nosohltan* jsou vyšetřovány rigidním nebo flexibilním endoskopem. Častou příčinou obstrukce u dětí a adolescentů jsou adenoidní vegetace (viz obrázek 2.8). U dospělých zde nacházíme obstrukci méně často, příčinou může být např. tumor (juvenilní angiofibrom u mladých mužů).



Obrázek 2.8 - Adenoidní vegetace, pohled endoskopem do nosohltanu
(Zdroj: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace)

Oblast *měkkého patra* a *orofaryngu* je posuzována aspekčně - pozornost zde věnujeme průsvitu a prostornosti celé oblasti, velikosti patrových tonzil a stavu měkkého patra (délka, tloušťka, tonus, délka uvuly). Pomocí flexibilní optiky také vyšetřujeme *retropalatinální oblast*, kořen jazyka a prostor za ním (*retrolingvální*). Přestože je vyšetření do velké míry ovlivněno zkušenostmi vyšetřujícího lékaře, určitou objektivizaci nálezu poskytují dvě nejčastěji používané klasifikace. *Friedmanova klasifikace* (viz obrázek 2.9) hodnotí velikost patrových tonzil a rozděluje je do 5 stupňů (0 - stav po tonzilektomii, 1 - tonzily nedosahující k patrovým obloukům, 2 - tonzily na úrovni patrových oblouků, 3 - tonzily přesahují úroveň patrových oblouků, 4 - tonzily dosahují do střední čáry) [Friedman et al. 1999].



Obrázek 2.9 - Friedmanova klasifikace velikosti patrových tonzil
(Upraveno podle: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace)

Mallampatiho skóre vyvinuté v roce 1983 a později modifikované slouží především v anesteziologii k předoperačnímu odhadu rizika obtížné intubace [Mallampati 1985]. Podle přehlednosti orofaryngu a prostoru mezi jazykem a měkkým patrem při vyplazeném jazyku je rozděleno do 4 stupňů (1 - viditelné celé měkké patro a uvula, 2 - viditelná část uvuly, 3 - viditelné celé měkké patro, baze uvuly, 4 - měkké patro není viditelné). Jeho význam jako

prediktivního faktoru přítomnosti OSA je některými autory považován za sporný [Bins et al. 2011]. Oblast *hrtanu* je hodnocena pomocí transnazálně zaváděného flexibilního endoskopu, stejně jako nosohltan (viz obrázek 2.10).

Pozornost je věnována především tvaru a postavení příklopky hrtanové, na které však v bdělém stavu nemusí být patrná žádná patologie. U pacientů s podezřením na anatomické abnormality kostí obličejové části lebky, které jsou často patrné již aspekčně, je indikováno vyšetření *stomatologem nebo stomatochirurgem*. Může se jednat o vady typu mikrognacie, retrognacie či hypoplázie horní nebo dolní čelisti.



Obrázek 2.10 - Vyšetření horních cest dýchacích flexibilním endoskopem (Zdroj: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace))

Klinické otorinolaryngologické vyšetření je bezesporu nedílnou součástí diagnostiky OSA, je však limitováno tím, že probíhá u pacienta v bdělém stavu, kdy je zachovaný tonus svalů. Důležitá je i poloha pacienta, která je při běžném vyšetření vsedě, na rozdíl od běžného spánku. Některé příčiny obstrukce tak v průběhu vyšetření nemusejí být odhaleny. Začátkem 90. let 20. století byla popsána metoda vyšetření HCD v uměle navozeném spánku, která byla později nazvána *DISE* [Croft a Pringel 1991]. Název je zkratkou anglických slov *drug induced sleep endoscopy*, tedy *endoskopie ve farmakologicky navozeném spánku*. Jedná se o diagnostickou metodu, která umožňuje přesnější zhodnocení poměrů v dýchacích cestách a identifikaci možného místa obstrukce. Na rozdíl od běžného vyšetření, které je v podstatě statické, se jedná o metodu dynamickou, kdy můžeme sledovat jednotlivé dechové cykly ve stavu připomínajícím spánek. Mezi nejčastější indikace patří selhání přetlakové či chirurgické léčby nebo situace, kdy z klinického vyšetření není zřejmé místo obstrukce u pacienta s OSA [Hybášková et al. 2016].

Vyšetření se provádí zpravidla na operačním sále za přítomnosti anesteziologa. Pacientovi je podaným přesně titrovaným farmakem (např. propofol) navozena ztráta vědomí, dýchací pohyby jsou zachovány, ideálním výchozím stavem je navození chrápání a/nebo apnoických pauz. Poté otorinolaryngolog provádí vyšetření transnazálně zavedeným flexibilním endoskopem a hodnotí přítomnost a úroveň obstrukce jednotlivých částí horních cest dýchacích. Možnou obstrukci je možno posoudit i při změně polohy pacienta ze zad na bok, případně dalšími manévry jako je předsun dolní čelisti. Komplikace nejsou časté, patří mezi ně desaturace nebo ztráta spontánní dechové aktivity s nutností tracheální intubace či alergická reakce na podaná farmaka [Pang et. al 2013]. Podobně jako při klinickém vyšetření je hodnocení nálezů při DISE zatíženo subjektivitou a zkušenostmi vyšetřujícího. Zatím nebylo dosaženo shody nad jednotnou klasifikací výsledků, která by umožnila lepší implementaci do diagnostického procesu i kvantifikaci výsledků léčby [De Vito et al. 2018]. V současnosti je nejpoužívanější klasifikace VOTE navržená v roce 2011 (viz tabulka 2.5). Její název je zkratkou pro 4 úrovně HCD (velum - měkké patro, orofarynx, tongue base - kořen jazyka, epiglottis). Na každé úrovni je hodnocen zvláště stupeň obstrukce (0-2) a její případná konfigurace (antero-posteriorní, laterální, koncentrická) [Kezirian et al. 2011].

Tabulka 2.5 - VOTE klasifikace

Struktura	Stupeň obstrukce	Konfigurace		
		Anteroposteriorní	Laterální	Koncentrická
Měkké patro				
Orofarynx		XXX		XXX
Kořen jazyka			XXX	XXX
Epiglottis				XXX

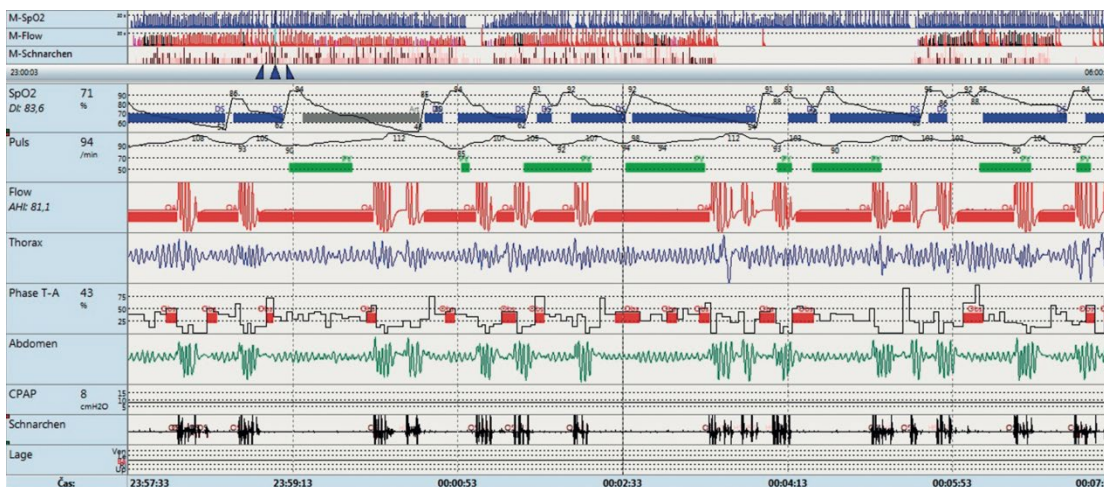
Spánková monitorace

Noční monitorace spánku je třetím klíčovým bodem ve stanovení diagnózy obstrukční spánkové apnoe. Stanovení diagnózy OSA bez ní není možné. Provádí se za hospitalizace ve spánkové laboratoři nebo v domácích podmínkách. Podle náročnosti provedení, množství měřených parametrů a množství výstupních dat ji můžeme rozdělit na 3 základní úrovně - screeningové vyšetření, limitovanou polygrafii a polysomnografii (PSG). Přestože základní automatické zpracování výsledků vyšetření poskytuje počítačový software, hodnocení musí být vždy provedeno specialistou - somnologem. Ideální délka monitorace je po celou dobu nočního spánku, za dostatečnou délku monitorace dostačující pro stanovení diagnózy jsou považovány 4 hodiny [Kapur et al. 2017].

Screeningové vyšetření je nejjednodušší metoda monitorace. Jak již vyplývá z jeho podstaty, jeho přínosem je záchyt nemocných, odhad závažnosti onemocnění a případná indikace k podrobnějšímu vyšetření. Množství monitorovaných parametrů se může lišit. Patří mezi

ně měření průtoku vzduchu nosem, saturace krve kyslíkem (SpO₂) a srdeční frekvence měřené pulzní oxymetrií a záznam zvuku (chrápání). Vyšetření neumožňuje rozlišení centrální a obstrukční apnoe a samo o sobě není dostatečné ke stanovení definitivní diagnózy. Jeho výhodou je technická nenáročnost, cena i komfort pro pacienta. Technologický rozvoj umožňuje i použití mobilních aplikací jako variantu základního screeningu [Kapoor et al. 2022].

Limitovaná polygrafie (PG) je vyšetření podrobnější, kromě parametrů zaznamenaných při screeningovém vyšetření je její součástí i záznam dýchacích pohybů a polohy těla pomocí hrudního a břišního pásu, srdeční frekvence může být místo pulzního oxymetru registrována pomocí elektrokardiografie (EKG). Je prováděna za hospitalizace nebo v domácích podmínkách, což zvyšuje komfort pacienta. Důvodné pochyby o spolehlivosti domácího vyšetření jsou již některými autory vyvráceny [Zancanella et al. 2022]. Příklad polygrafického záznamu je na obrázku 2.11. Přestože má své limity v nemožnosti odlišení spánku od bdělosti a v odlišení jednotlivých fází spánku, je dostatečná pro stanovení diagnózy obstrukční spánkové apnoe. Při nejasném výsledku a klinické suspekci je však vhodné doplnit polysomnografií, některá data také značují, že tíže onemocnění je při vyšetření PG podhodnocena [Escourrou et al. 2015].



Obrázek 2.11 - Záznam z limitované polygrafie

(Zdroj: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace)

Polysomnografie (PSG) je nejkomplexnější metoda diagnostiky poruch spánku, stále považována za zlatý standard [Marino et al. 2013]. Je prováděna pouze za hospitalizace ve spánkové laboratoři, vyšetřovací místnost je odhlučněná, zatemněná a klimatizovaná, vybavená infračervenou kamerou se záznamem. Kromě parametrů měřených při PG je PSG rozšířena o záznam mozkové aktivity pomocí EEG, detekci pohybů očí pomocí elektrookulografie a elektromyografii svalů brady a bérců. Umožňuje rozlišení spánku a

bdělosti a také rozlišení jednotlivých fází spánku (NREM N1-N3, REM), výsledným grafem je tzv. hypnogram. Kromě spánkové apnoe je PSG používána také v diagnostice dalších poruch spánku a bdění. Její nevýhodou je vysoká cena, časová náročnost a dyskomfort pro pacienta.

Výsledkem spánkové monitorace je řada parametrů. Jejich úplný výčet přesahuje rámec této práce. Mezi nejdůležitější parametry relevantní pro OSA patří:

- AHI - apnoe-hypopnoe index - součet apnoe a hypopnoe za 1 hodinu spánku, určuje přítomnost a tíži onemocnění (viz kapitola 2.2)
- T90 - doba spánku strávená při saturaci pod 90 % vyjádřená v procentech
- ODI - oxygen desaturation index - počet desaturací za 1 hodinu spánku, desaturace je definována jako pokles SpO₂ o ≥ 3 % proti výchozí úrovni (nebo ≥ 4 % bez následné probouzecí reakce)
- RDI - respiratory disturbance index - počet apnoe, hypopnoe a RERA¹ za 1 hodinu spánku

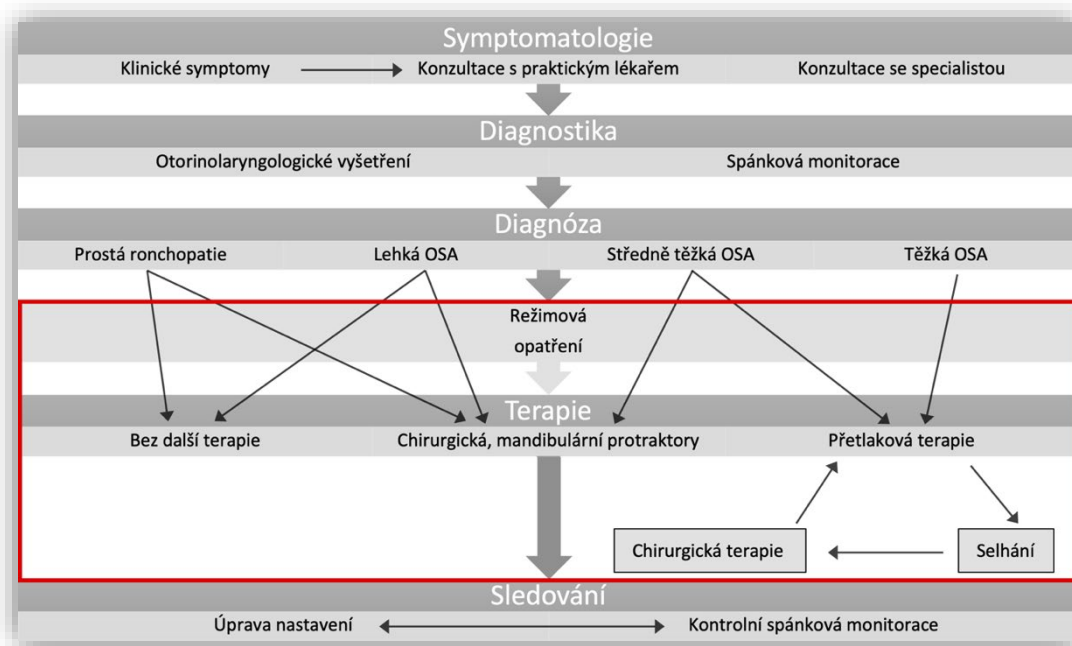
Zobrazovací metody

Zobrazovací metody se v rámci diagnostiky OSA nepoužívají rutinně. Levným a dostupným vyšetřením je *rentgenový (RTG) cefalometrický snímek* hlavy. Jedná se o boční snímek, na kterém je možné hodnotit parametry a vzdálenosti na kostech obličejové části lebky, především horní a dolní čelisti, částečně také měkké tkáně. Je využíván především stomatology a stomatochirurgy před plánovanou konzervativní nebo stomatochirurgickou léčbou. *Výpočetní tomografie (CT)* a *magnetická rezonance (MRI)* mají roli spíše výzkumnou a experimentální, případně slouží jako doplňující vyšetření u nejasných nálezů, např. k vyloučení nádorového onemocnění. Oproti RTG jsou dražší a náročnější na provedení. Jejich závěry nicméně korelují s klinickými nálezy a mohou být užitečné např. v předoperačním plánování [Barrera et al. 2017].

2.3.3 Terapie

Léčba obstrukční spánkové apnoe je konzervativní a chirurgická. Tyto dva základní přístupy k léčbě jsou ovlivněny řadou faktorů. Vždy je však nutno v maximální možné míře respektovat přání pacienta, zohlednit jeho celkový zdravotní stav, komorbidity, a také brát v úvahu možnosti daného pracoviště a zkušenosti lékaře indukujícího konzervativní léčbu nebo provádějícího chirurgický výkon. Dominantním faktorem v rozhodování je *stupeň (tíže) OSA*, která je určena na základě spánkové monitorace (viz výše). Významnou roli hraje také to, jestli pacient trpí *obezitou*. Zcela jiná léčba je u obézního pacienta s těžkou OSA než u pacienta normální hmotnosti s lehkou spánkovou apnoe. Základní principy léčby jsou zvýrazněny v diagnosticko-terapeutickém schématu na obrázku 2.12.

¹ RERA - respiratory effort-related arousal - zvýšené dechové úsilí trvajícím > 10 s, následované probouzecí reakcí. Nesplňuje kritéria pro apnoe ani hypopnoe.



Obrázek 2.12 - Terapie obstrukční spánkové apnoe
 (Upraveno podle: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace)

Konzervativní terapie

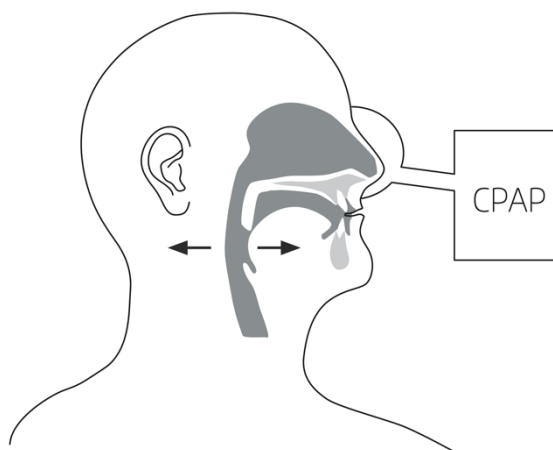
Součástí konzervativní léčby je několik možných postupů. Zahrnuje dodržování režimových opatření, léčbu přetlakem v dýchacích cestách a v indikovaných případech i použití tzv. mandibulárních protraktorů.

Režimová opatření, jak vyplývá i ze zmíněného schématu, jsou základem léčby u většiny pacientů. Jsou kombinována s ostatními metodami konzervativní i chirurgické léčby. Výhodou je nenáročnost především finanční, nevýhodou je především jejich závislost na pacientově vůli se jimi řídit.

Vzhledem k významnému vztahu OSA a obezity je jedním ze základních opatření u obézních pacientů *redukce hmotnosti*. Té může být dosaženo kombinací dietních opatření, přiměřené pohybové aktivity, farmakologické léčby či v indikovaných případech (zejména u morbidně obézních pacientů) bariatrickou chirurgií. Léčba je tedy jednoznačně multioborová (nutriční specialista, obezitolog, chirurg). Mezi další opatření patří dodržování pravidel tzv. *spánkové hygieny*. Jejimi principy jsou pravidelný a dostatečně dlouhý spánek, zákaz alkoholu, kouření a stimulačních nápojů před spaním, správná teplota a zatemnění v ložnici, odstranění rušivých vlivů apod. [Jung et al. 2019]. Poloha na zádech je ve srovnání s polohou na boku asociována s větším výskytem apnoických epizod vlivem snadnějšího kolapsu HCD [Menon a Kumar 2013]. Zejména u pacientů s lehčím stupněm OSA tak může být vhodnou součástí léčby i *úprava spánkové polohy*. Toho je dosaženo použitím pomůcek, které pacienta v průběhu spánku donutí se po otočení na záda opět otočit na bok (speciální

pás, kapsa s míčkem na zádech). Revize a eventuální úprava pacientem *užívané medikace* po konzultaci s jeho ošetřujícími lékaři by měla vést především k vyloučení benzodiazepinů či myorelaxancií, které zhoršují průběh apnoí.

Léčba přetlakem v dýchacích cestách je již od doby jejího prvního použití k léčbě OSA Sullivanem v roce 1981 nejefektivnější terapeutickou metodou [Sullivan et al. 1981]. Její použití nevede k vyléčení pacienta, eliminuje však patofyziologické mechanismy vedoucí ke vzniku obstrukční spánkové apnoe. Mizí epizody apnoe a hypopnoe, probouzecí reakce, je obnovena normální architektika spánku, riziko vzniku kardiovaskulárních i ostatních komorbidit se normalizuje. Ústupem denních i nočních symptomů, zejména chrápání a nadměrné denní spavosti, dochází ke zlepšení kvality života pacienta i jeho okolí [Kuhn et al. 2017]. Hlavní indikací k léčbě je středně těžká a těžká spánková apnoe. Principem léčby je pravidelné používání přetlakového přístroje v průběhu spánku. Ten se skládá z turbíny generující tlak, spojovací hadice a nosní nebo celoobličejové masky, kterou má pacient během spánku upevněnou k obličejí. Dochází ke zvýšení tlaku v luminu HCD a zabránění vzniku obstrukce (viz obrázek 2.13).



Obrázek 2.13 - Princip CPAP

(Zdroj: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace)

Základní typ přístroje udržuje trvalý přetlak v dýchacích cestách (*CPAP*), jeho modifikací je použití dvojúrovňového přetlaku, tzv. *BiPAP* (bilevel positive airway pressure), kdy tlak při nádechu je vyšší než tlak, proti kterému pacient vydechuje. BiPAP je indikován u pacientů, u kterých je léčba pomocí CPAP nedostatečná nebo netolerovaná [Ishak et al. 2020]. Pro úspěch léčby je zásadní nastavení optimálního přetlaku tak, aby došlo k vymizení apnoe, hypopnoe i probouzecích reakcí. Zároveň tlak nesmí být příliš vysoký pro zachování komfortu pro pacienta. Titrace může probíhat při polysomnografické či polygrafické monitoraci v průběhu spánku, kdy je tlak postupně manuálně navyšován až do dosažení požadovaného efektu [Patil et al. 2019]. Vzhledem k časové i finanční náročnosti tohoto

postupu je další variantou použití *autotitračního* CPAP nebo BiPAP, kdy přístroj analyzuje přítomnost apnoe či hypopnoe a sám nastavuje adekvátní tlak tak, aby došlo k jejich vymizení. Jeho použití je srovnatelné s manuální titrací a nesnižuje efektivitu léčby ani compliance pacienta [Gao et al. 2012]. S výjimkou specifických případů (vazba apnoe na polohu na zádech) není autotitrační přístroj používán k trvalé léčbě.

Efekt léčby přetlakem je hodnocen na základě tzv. *reziduálního apnoe-hypopnoe indexu*², tedy hodnotě AHI přetrvávající při léčbě, která je měřena samotným přístrojem. Důležité je i dostatečné používání přístroje, které je stanoveno na průměr minimálně 4 hodiny za den [Pretl et al. 2013]. Kooperace pacienta je nedílnou součástí léčby, nezbytné jsou pravidelné kontroly. Zejména počátky léčby jsou spojeny s dyskomfortem pro pacienta způsobeným potížemi s úniky vzduchu kolem masky nebo otlaky obličeje. Časté problémy se suchostí sliznice HCD je možno řešit zařazením zvlhčovače do dýchacího okruhu. Non-compliance pacienta je jednou z kontraindikací léčby, mezi další patří např. recidivující záněty HCD či středního ucha, komunikace HCD s nitrolebními prostory nebo alergie na materiály masky. [Nevšimalová et al. 2020].

Součástí konzervativní léčby je i léčba ortodontická, která je indikována především u pacientů s lehkou nebo středně těžkou OSA. U pacientů, kteří netolerují léčbu přetlakem (včetně pacientů s těžkou OSA), může být alternativní metodou léčby [Francis a Quinnell 2021]. Jejím principem je použití tzv. *mandibulárního protraktoru*. Jedná se o odnímatelnou pomůcku, kterou pacient používá pouze v noci při spánku. Je složena ze dvou vzájemně spojených částí nasazovaných na horní a dolní zubní oblouk. Spojení může být buď pevné, nebo pohyblivé, vzájemná poloha obou částí je nastavena tak, aby došlo k předsunu dolní čelisti a rozšíření retrolingválního prostoru. Z toho vyplývá, že největší benefit léčby je u pacientů se zúžením tohoto prostoru, především hypertrofií kořene jazyka. Efekt léčby na redukci AHI i na symptomy pacienta je prokázán mnoha studiemi [Marco Pitarch et al. 2018]. Limitem v použití mandibulárních protraktorů je zejména u individuálně vyrobených pomůcek vyšší cena, nutnost zdravého chrupu a nežádoucí účinky léčby. Mezi ně patří bolestivost zubů či čelistí, problémy v oblasti čelistního kloubu či otlaky v dutině ústní.

Chirurgická terapie

Ve srovnání s konzervativními postupy je chirurgicky léčeno menší množství pacientů. Důvodů k takovému postupu je několik. Léčba přetlakem je stále považována za zlatý standard léčby OSA, jehož účinnost je podle různých kritérií a dat kolem 95 % [Gay et al. 2006, Brajer-Luftmann et al. 2022], oproti tomu účinnost chirurgické léčby je nižší [Elshaug 2008, Pavwoski a Shelgikar 2017]. Dalším limitem jsou rizika spojená s vlastním chirurgickým výkonem zejména u pacientů s komorbiditami. Jak vyplývá i z výše uvedeného schématu (viz obrázek 2.12), chirurgická léčba je uplatňována zejména u

² AHI < 5 = výborný efekt, AHI 5-10 = dobrý efekt, AHI > 10, ale pokles o minimálně 75 % proti výchozí hodnotě (u pacientů s těžkou spánkovou apnoe) = dostatečný efekt

pacientů s lehkou OSA. S narůstajícím AHI a zároveň s narůstajícím BMI úspěšnost léčby klesá. Kromě pečlivé selekce pacientů by mělo chirurgické léčbě vždy předcházet uplatnění režimových opatření, a to především redukce hmotnosti u pacientů s nadváhou nebo obezitou, ale i případná změna spánkové polohy či v indikovaných případech léčba ortodontická (mandibulární protraktor) [Klozar et al. 2016]. U pacientů se středně těžkou a těžkou OSA může být chirurgická léčba individuálně zvážena při neúspěchu konzervativní léčby trvalým přetlakem. Mezi pozitiva chirurgické léčby patří především to, že její výsledky jsou trvalého charakteru, na rozdíl od přetlakové léčby či jiných opatření, které jsou závislé na compliance pacienta k jejich pravidelnému doživotnímu užívání (resp. dodržování), i proto je tak řadou pacientů preferována. Úspěšnost léčby je obvykle hodnocena podle tzv. Sherových kritérií³ [Sher et al. 1996]. Jejich výhodou je jednoduchost a tedy snadná porovnatelnost výsledků, mnohými autory jsou však považována za zastaralá a nedostatečná, existují tedy tendence k nalezení kritérií více vyhovujících současné medicíně. [Ravesloot a De Vries 2011, Pang et al. 2016].

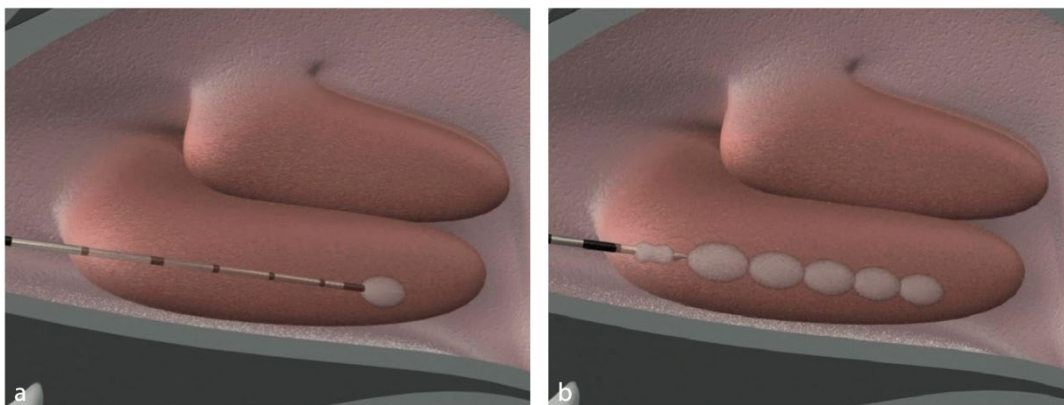
Nezbytným předpokladem pro úspěšnost léčby je pečlivé vyšetření horních cest dýchacích, v indikovaných případech i provedení DISE (viz výše) či zobrazovacích metod, stanovení místa obstrukce a zvolení vhodného chirurgického výkonu. U pacientů s lehkou spánkovou apnoe může být dostatečný zákrok na jedné úrovni HCD, u těžších stupňů je většinou nutná kombinace zákroku na více úrovních (např. retrolingvální oblast a měkké patro) - tzv. víceúrovňová chirurgie [Mullholland et al. 2019]. Výkony můžeme rozdělit podle základního principu na dva typy - rozšíření anatomicky daných rozměrů horních cest dýchacích (např. maxilomandibulární předsun) nebo odstranění „nadbytečné“ tkáně (např. uvulopalatofaryngoplastika a většina ostatních výkonů). Dále můžeme výkony rozdělit podle toho, na které úrovni HCD jsou prováděny. Toto rozdělení bude vzhledem k přehlednosti použito níže.

Chirurgické výkony v dutině nosní a nosohltanu

Odpor dutiny nosní tvoří z celkového odporu HCD podle různých literárních údajů 1/2 až 2/3. Přesto není dostatek důkazů, že by chirurgický zákrok vedl k dostatečné redukci objektivních parametrů spánkové monitorace (zejména AHI). Některé práce však efekt připouštějí [Park et al. 2014]. Prokázáný je však efekt na subjektivní potíže pacienta, a také na zlepšení compliance k užívání přetlakové léčby, kde přispívá i k redukci potřebného přetlaku [Poirier et al. 2014]. Mezi prováděné výkony se řadí *septoplastika*, která je indikována u pacientů se symptomatickou deviací nosní přepážky. Výkon se provádí subperichondrální resekci deviovaných chrupavčitých částí septa, nebo subperiostální resekci jeho kostěných částí, vždy v celkové anestézii. *Mukotomie* je operační zákrok, jehož principem je redukce objemu dolních skořep nosních při jejich hypertrofii. V klasické podobě je prováděna odstraněním přebytečné sliznice ostrým instrumentáři. Modernější

³ Redukce AHI o více než 50 %, pooperační AHI < 20

a v dnešní době široce užívanou metodou je podslizniční redukce např. pomocí laseru nebo radiofrekvenční sondy (viz obrázek 2.14), jejíž výhodou je menší krvácení, rychlejší hojení a možnost provedení v lokální anestézii [Bakshi et al. 2017]. Chronická rinosinusitida s polypy, které mohou být další příčinou obstrukce, je operačně řešena technikami *funkční endonazální chirurgie* s využitím endoskopů. *Endoskopická adenotomie* - odstranění hypertrofické hltanové tonzily (adenoidních vegetací) - je jeden z nejčastějších výkonů v otorinolaryngologii. Převahu pacientů však tvoří děti. Různé typy výkonů v nosní dutině a vedlejších nosních dutinách mohou být v rámci jednoho operačního výkonu kombinovány.



Obrázek 2.14 - Schéma provedení radiofrekvenční mukotomie dolních nosních skořep

(Zdroj: Olympus, CelonLab ENT in Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*.

Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace)

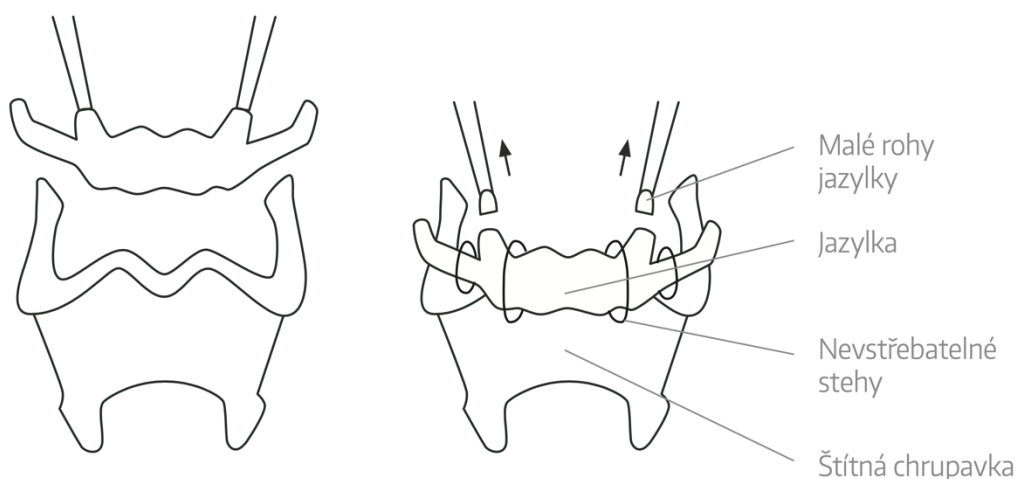
Chirurgické výkony na měkkém patře a orofaryngu

Měkké patro, patrové tonzily a patrové oblouky jsou klíčovými strukturami, které se podílejí na vzniku obstrukce HCD, resp. obstrukční spánkové apnoe. Zákroky v této oblasti tak představují nejvýznamnější část chirurgie OSA. Cílem operace je zvětšení prostoru této tzv. velofaryngeální úžiny a její zpevnění. Klasickou a nejčastěji prováděnou operací je *uvulopalatofaryngoplastika* (UPPP) poprvé použitá a publikovaná Fujitou již v roce 1981. Principem je odstranění patrových tonzil (tonzilektomie), zkrácení zadních patrových oblouků, uvuly a případně měkkého patra následované suturou patrových oblouků k sobě. Operace je prováděna v mnoha modifikacích (např. expanzní sfinkter-faryngoplastika, uvulopalatální lalok), její výhodou je prokazatelný efekt na redukcí AHI a nízké riziko komplikací [Sundman et al. 2021]. U vybraných pacientů může být zvážena i samostatná *tonzilektomie*, naopak miniinvazivní výkony jako je *laserem asistovaná uvuloplastika* (LAUP) či *radiofrekvenční ablace měkkého patra* nejsou pro nedostatečnou efektivitu v chirurgii OSA doporučeny [Camacho et al. 2017].

Chirurgické výkony v retrolingvální oblasti

Oblast za kořenem jazyka hraje neopomenutelnou roli ve vzniku obstrukce HCD, s narůstající tíží OSA se její význam zvyšuje [Pang et al. 2006]. Může být zúžena buď hypertrofií vlastní tkáně jazyka v oblasti jeho kořene, nebo jeho retropozicí. Roli mohou hrát

také depozita tukové tkáně u obezních jedinců [Kim et al. 2014]. Operační postupy jsou v zásadě dvojího typu, často jsou také kombinovány s dalšími výkony na jiné úrovni HCD. První možností je redukce objemu tkáně. Využívány jsou miniinvazivní techniky (nejčastěji *radiofrekvenční ablace*, obdobně jako u mukotomie nosních skořep) nebo rozsáhlejší resekční operace, prováděny nejčastěji transorálně. Moderní modifikací je využití robotické chirurgie [Miller et al. 2017]. Druhou možností jsou repositionální výkony, jejichž principem je posun oblasti kořene jazyka ventrálně nebo ventrokaudálně, což vede k rozšíření velofaryngeální úžiny. Příkladem je *závěs jazyčky* (viz obrázek 2.15). Výkon je prováděný v různých modifikacích, jeho principem je ventrální posunutí jazyčky a její fixace ke štítné chrupavce [Piccin et al. 2014]. Je nutno podotknout, že ideální chirurgické řešení obstrukce v retrolinguální oblasti dosud nebylo nalezeno, i proto jsou využívány nové alternativní postupy, jako je např. *stimulace nervus hypoglossus* [Shah a Thaler 2020].



Obrázek 2.15 - Závěs jazyčky - schéma operace

(Zdroj: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace)

Chirurgické výkony v hrtanu a trachee

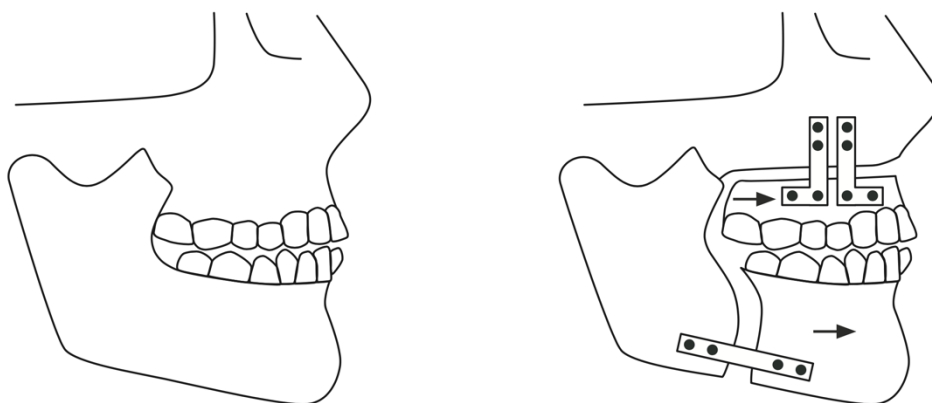
Příčina obstrukční spánkové apnoe v hrtanu je nejčastěji způsobena patologií přiklopky hrtanové, tzv. floppy epiglottis. Nedostatečná rigidita epiglottis vede při inspiriu ve spánku k jejímu vtahování do hrtanového vchodu a vzniku obstrukce, zejména v poloze na zádech. Použití přetlakové léčby může tento stav zhoršovat. Tato patologie byla považována za poměrně vzácnou, některé novější práce však naznačují větší prevalenci [Torre et al. 2016]. Spektrum možných výkonů řešících tento stav je široké, patří sem například *parciální epiglotektomie* nebo *glossoepiglotopexie*, při níž je po deepitelizaci linguální plochy epiglottis a valekul epiglottis fixována ke kořeni jazyka [Vallianou a Chaidas 2022].

Na tomto místě je potřeba zmínit i provedení *tracheotomie* jako možného chirurgického řešení OSA. Výkon, po němž trachea permanentně ústí v přední části krku, je zpravidla prováděn z jiné indikace. V léčbě OSA není rutinně používána především pro značný

dyskomfort a mutilaci pacienta, vysokou morbiditu. Indikována může být u pacientů s těžkou OSA a závažnými komorbiditami, kdy veškerá ostatní léčba selhala. Její efekt na redukcii AHI je pak vzhledem ke kompletnímu vyřazení HCD téměř absolutní [Camacho et al. 2014]. Pacient dýchá tracheostomatem pouze v noci, přes den je uzavřené.

Maxilofaciální chirurgické výkony

Základním výkonem je *maxilomandibulární předsun*. Výkon je prováděn maxilofaciálním chirurgem a vyžaduje poměrně náročnou přípravu, včetně ortodontické. V indikacích k výkonu je obstrukční spánková apnoe minoritní, většinu tvoří pacienti s vadou skusu a skeletálními deformitami. Spočívá v posunu fragmentů horní i dolní čelisti ventrálně a jejich následné fixaci (viz obrázek 2.16). Tím dochází k rozšíření HCD jak v oblasti velofaryngeální, tak retrolinguální. Efekt léčby z pohledu zlepšení ventilačních parametrů je výrazný, srovnatelný s terapií přetlakovou léčbou [Boyd et al. 2016, Zaghi et al. 2016]. Nevýhodou je především výrazná změna tvaru obličeje.



Obrázek 2.16 - Maxilomandibulární předsun - schéma operace
(Zdroj: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018.
ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace)

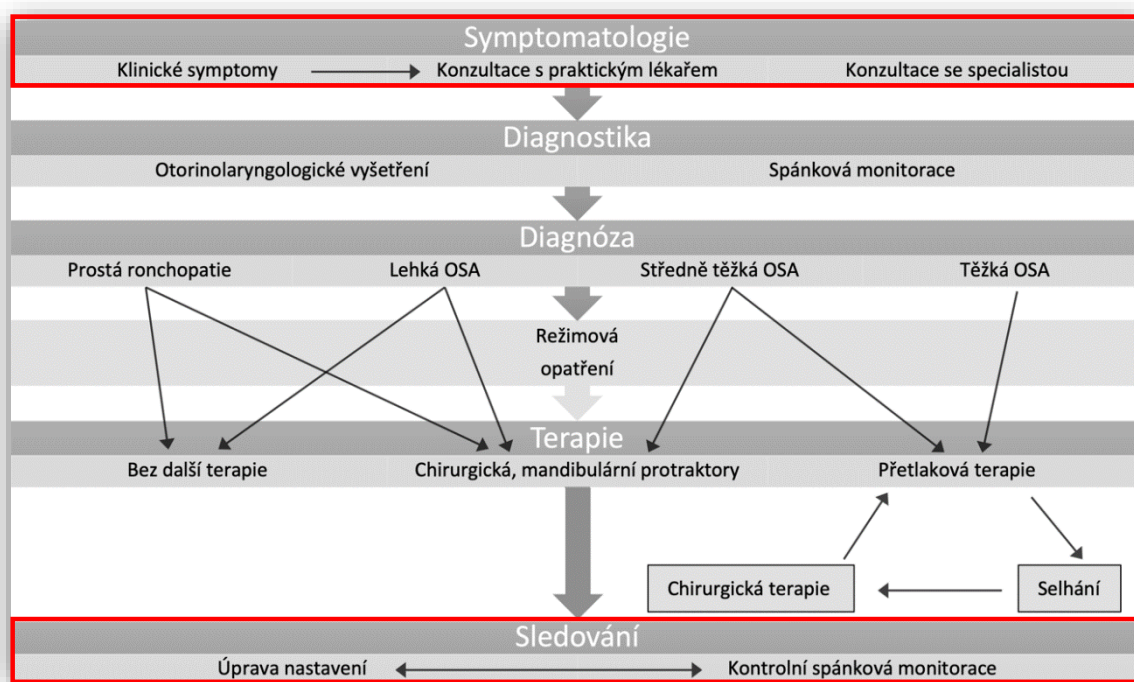
3 Inovativní postupy v diagnostice spánkové apnoe

V předchozích kapitolách byla popsána symptomatologie, komorbidita, diagnostika i léčba obstrukční spánkové apnoe. Toto onemocnění má vysokou prevalenci, jejíž trend je jednoznačně vzestupný. Symptomy jsou různorodé, pacienti některým z nich nepřikládají dostatečnou důležitost nebo je bagatelizují. I přes měnící se trendy hraje roli i nedostatečná informovanost lékařů [Silverberg 1997]. Diagnostika je multioborová, vyžaduje spánkovou monitoraci, je časově náročná i finančně nákladná. Vše zmíněné vede k tomu, že onemocnění je výrazně poddiagnostikované. Neléčená OSA, a zejména její těžší formy, vedou k výskytu závažných komorbidit a dalších důsledků, jako jsou úrazy či dopravní nehody. Obstrukční spánková apnoe tak představuje významnou zátěž pro zdraví populace, pro systém zdravotní péče i pro celou ekonomiku.

Především náročnost diagnostiky tak v posledních letech podnítila hledání alternativních diagnostických metod. Jednou z možností je využití screeningových dotazníků, které jsou však zatížené nedostatečnou specificitou [Bernhardt et al. 2022], alternativa v podobě spánkové monitorace v domácích podmínkách snižuje ekonomickou i personální náročnost, její nevýhodou je však riziko falešně negativních výsledků [Kapoor a Greenough 2015]. Nalezení jednoduchého, levného a spolehlivého nástroje pro screening choroby, který by umožnil identifikovat nemocné a včas jim poskytnout adekvátní léčbu, by bylo zásadním průlomem. Zvláštní zájem se soustředil a stále soustředí na nalezení potenciálního biomarkeru pro OSA. Biomarker je definován jako vlastnost, která může být objektivně měřena a vyhodnocována jako ukazatel normálních biologických procesů, patologických procesů nebo odpovědi na terapeutický zásah [Biomarkers Definitions Working Group 2001]. Shih a Malhotra [2011] popsali charakteristiky ideálního biomarkeru pro spánkovou apnoe. Optimální biomarker by měl sloužit jako diagnostický prostředek, prostředek pro hodnocení zátěže i závažnosti onemocnění i jako metoda pro měření odpovědi na léčbu. Pro použití v diagnostice (screeningu) by měl mít dostatečnou senzitivitu i specificitu. To by teoreticky mohlo odstranit potřebu nákladné diagnostiky - spánkové monitorace - alespoň u některých pacientů. Měl by být součástí významné patofyziologické dráhy, aby jeho hladina adekvátně korelovala s tíží choroby, reflektovala úspěšnost léčby a predikovala riziko komplikací. Z našeho pohledu by také ideální biomarker měl být nezávislý na věku, pohlaví i tělesných parametrech pacienta. Potenciál biomarkerů je znázorněn na diagnosticko-terapeutickém schématu (viz obrázek 3.1).

V posledních dvou desetiletích bylo navrženo a studováno mnoho potenciálních biomarkerů pro OSA, přes intenzivní výzkum však ideální stále nebyl nalezen. Ze své podstaty může mít biomarker povahu chemickou, fyzikální, genetickou či biologickou. Vezmeme-li v potaz definici ideálního biomarkeru i technickou, časovou a ekonomickou náročnost jeho analýzy, jeví se jako nejpraktičtější laboratorní stanovení z krve pacienta. Většina biomarkerů obecně patří mezi biochemické biomarkery - makromolekuly z řad glykoproteinů, které jsou v lidském těle součástí řady fyziologických i patologických procesů. Specifickou skupinu

na pomezí biologického, chemického i genetického markeru tvoří relativně nově studované molekuly mikroRNA. Blíže budou obě skupiny popsány v následujících oddílech.



Obrázek 3.1 - Potenciál možného využití biomarkerů v diagnosticko-terapeutickém schématu

(Upraveno podle: Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3. Autor je spoluautorem citované publikace)

3.1 Biochemické biomarkery

Do této skupiny patří většina dosud identifikovaných biomarkerů, používaných v diagnostice řady onemocnění. Jejich nespornou výhodou je jednoduchá laboratorní diagnostika ze vzorků krve pacienta. Typickým příkladem jsou již mnoho let rutinně používané laboratorní nádorové markery, jako je PSA (prostatický specifický antigen) v diagnostice karcinomu prostaty nebo AFP (α -1-fetoprotein) u karcinomu jater [Hernychová et al. 2019]. Snaha o nalezení vhodného glykoproteinového biomarkeru pro OSA se odvíjí od patofyziologických mechanismů vzniku onemocnění samotného i od mechanismů vzniku jeho komorbidit, především kardi- a cerebrovaskulárních. Pozornost tak byla věnována markerům zapojeným do rozdílných mechanismů v lidském těle a plnicím různou funkční úlohu. Jednotlivé skupiny budou popsány níže.

Biomarkery spojené s oxidativním stresem

Systémový oxidativní stres je považován za důležitý mechanismus spojující obstrukční spánkovou apnoe s kardiovaskulárními i metabolickými poruchami [Lavie 2009]. Pravidelné epizody apnoe nebo hypoventilace způsobující hypoxii v průběhu epizod obstrukční apnoe jsou předpokládánou příčinou vyššího oxidativního stresu u pacientů s OSA [Katsoulis et

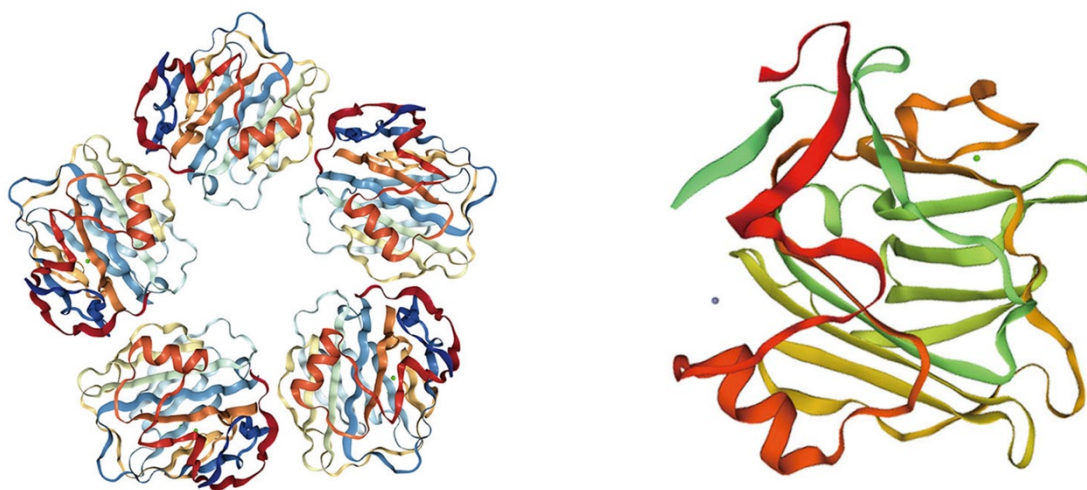
al., 2011]. Jeho podkladem je působení reaktivních forem kyslíku, které interagují s DNA, proteiny a bílkovinami v těle a způsobují poškození buněk a endotelu cév. Protiváhu představují enzymatické i neenzymatické antioxidantní mechanismy. Mezi studované biomarkery patří např. *paraoxonáza*, což je antioxidantní enzym, který chrání lipoproteiny před oxidací [Goswami et al. 2009]. Nižší sérové hladiny byly zaznamenány u pacientů s OSA bez kardiovaskulárních komorbidit, bylo prokázáno i zvýšení hladin paraoxonázy po zahájení léčby trvalým přetlakem [Kotani et al. 2008]. Dalšími zástupci jsou *izoprostany*, které vznikají peroxidací esenciálních mastných kyselin za působení volných radikálů. Nejvíce studovanou molekulou této skupiny je F₂-izoprostan (přesněji jeho izomer 8-izo-PGF_{2α}) vznikající peroxidací arachidonové kyseliny. Je považován za zlatý standard diagnostiky oxidativního stresu [Van't Erve et al. 2015] a několik studií prokázalo zvýšení jeho hladiny u pacientů s OSA [Barcelo et al. 2011, Peres et al. 2020]. *Malondialdehyd*, patřící mezi aldehydy, je produktem peroxidace lipidů. Ta je způsobena přímým působením oxidativního stresu. Jeho zvýšené hladiny u pacientů s OSA byly prokázány několika studiemi a recentní metaanalýzou [Hopps et al. 2014, Pau et al. 2021].

Metabolické biomarkery

Intermitentní hypoxie typická pro obstrukční spánkovou apnoe může podle dosud podaných důkazů způsobovat poruchy metabolismu glukózy a lipidů, včetně zvýšené inzulínové rezistence [Punjabi et al., 2002]. Jasný vztah OSA přímo k diabetes mellitus nebo k metabolickému syndromu dosud přesvědčivě prokázán nebyl. Jedním z biomarkerů, na které je zaměřen výzkum v této oblasti, je *leptin*. Jedná se o hormon vylučovaný adipocitami, jehož produkce stoupá s množstvím tuku v buňkách. V organismu se podílí na regulaci příjmu potravy a energetického výdeje, ovlivňuje též citlivost na inzulín [Denver et al. 2011]. Zvýšené hladiny byly zjištěny u pacientů s těžkou OSA, včetně korelace s její rostoucí tíží [Tokuda et al. 2008]. Jeho role v možné diagnostice je však zatím nejasná, limitem je především velmi častá přítomnost obezity jako průvodní komorbidity spánkové apnoe a z toho logicky vyplývající zkreslení výsledků [Sánchez-de-la-Torre et al. 2012]. *Glykovaný hemoglobin* (resp. jeho stabilní frakce HbA_{1c}) je dobře známým a široce používaným markerem dlouhodobé koncentrace glukózy v krvi a tedy kompenzace/úspěšnosti léčby diabetes mellitus [Wang a Hng 2021]. Ve vztahu k OSA je zkoumán dlouhodobě a jeho zvýšené hladiny byly zjištěny i u pacientů s OSA bez přítomnosti diabetes mellitus, přestože některé studie neprokázaly vliv léčby OSA na jeho snížení [Chakhtoura a Azar 2012]. Rozsáhlou studií byla zjištěna pozitivní korelace mezi jeho hladinami a tíží OSA [Priou et al. 2012]. *Adiponektin*, podobně jako leptin, je hormon produkovaný tukovou tkání, na rozdíl od něj jsou jeho hladiny nepřímo úměrné množství tělesného tuku, hraje tedy roli protektivního faktoru, působí antiaterogenně. U pacientů s OSA hraje roli ve snížení jeho hladin oxidativní stres [Nakagawa et al., 2008]. Přestože problematika jeho výzkumu je zatížena podobnými problémy jako u leptinu (asociace OSA a obezity), podle současného poznání není jeho role v patofyziologii OSA zpochybňována [Najafi et al. 2022]

Zánětlivé biomarkery

Oxidativní stres popsany výše je jedním z předpokládaných mechanismů vzniku OSA. Přesná patofyziologie není známa a podle jedné z hypotéz může být jednou z možných patofyziologických drah zvýšení cirkulujících hladin mediátorů zánětu, proto je i těmito biomarkery na poli výzkumu spánkové apnoe věnována značná pozornost [Nadeem et al. 2013]. Na první místo je třeba zařadit nejznámější marker zánětu - *C-reaktivní protein* (CRP). Jedná se o glykoprotein náležící do rodiny tzv. pentraxinů, pro kterou je společná cyklická struktura diskovitého tvaru složená z 5 podjednotek - monomerů (viz obrázek 3.2) [Du Clos 2013]. Společné jim je i funkční zapojení v nespecifické imunitní odpovědi organismu [Bottazzi et al. 2010]. Je produkován především v jaterních hepatocytech, jeho produkce je stimulována dalšími cytokiny IL-6 a IL-8. Hladina CRP narůstá nejen v důsledku zánětu, ale i traumatického poškození, je také považován za nezávislý biomarker kardiovaskulárních onemocnění a prediktor kardiovaskulárních příhod [Avan et al., 2018]. Vztah mezi obstrukční spánkovou apnoe a CRP je stále rozporuplný, i když rozsáhlé důkazy spíše podporují nezávislý vztah mezi sérovou hladinou CRP a OSA [Sahlman et al., 2010, Imani et al., 2021]. Byla prokázána i korelace mezi CRP a AHI nezávislá na úrovni obezity [Firat Guven et al. 2012].



Obrázek 3.2 - Struktura CRP (vlevo) a monomeru PTX-3 (vpravo)

(Upraveno podle: WANG, Zeyu et al., 2020, The Basic Characteristics of the Pentraxin Family and Their Functions in Tumor Progression - Scientific Figure, CC BY via ResearchGate.

Dostupné z: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-the-pentraxin-family-members-Protein-structure-of-CRP-A-and-SAP-B_fig2_343720095

Blízkým příbuzným CRP je i *pentraxin-3* (PTX-3) patřící do stejné rodiny pentraxinů. Na rozdíl od CRP, který byl objeven dříve a je řazen mezi tzv. krátké pentraxiny, je PTX-3 zástupcem tzv. dlouhých pentraxinů (viz obrázek 3.2). Odlišuje je cca 2x delší řetězec i jiná N-terminální doména spojená s C-terminální doménou, která je všem pentraxinům společná. [Kuneš a Krejsek 2006]. Hladiny pentraxinu stoupají v krvi rychleji než hladiny CRP (vrchol za 6-8 hod u PTX-3 vs. 24-48 hod u CRP). To je způsobeno jeho produkcí přímo

v poškozené tkáni buňkami monocytomakrofágové řady, fibroblasty i buňkami endotelu, na rozdíl od systémové produkce CRP v játrech, která je regulována interleukiny 6 a 8 [Garlanda et al., 2018]. Dosavadní data přisuzují PTX-3 roli nejen v regulaci zánětu, ale i u kardiovaskulárních onemocnění. Vzhledem k tomu, že jeho hladiny stoupají i při akutním infarktu myokardu či srdečním selhání, byl zkoumán jako možný biomarker kardiovaskulárního rizika i prognózy [Ristagno et al. 2019]. V oblasti spánkové apnoe je PTX-3 zkoumán teprve v posledních letech a množství dat je tak velmi limitované. Bylo prokázáno zvýšení jeho hladiny (včetně korelace s tíží OSA) i její pokles po zahájení přetlakové léčby, což ukazuje možný potenciál tohoto biomarkeru v budoucnosti [Kasai et al. 2011, Sozer et al. 2018]. Mezi další ze studovaných látek patří *interleukiny 6 a 8* (IL-6 a IL-8) patřící mezi cytokiny. Jsou produkovány řadou buněk (makrofágy, lymfocyty, endoteliální buňky), podílejí se na regulaci imunitních dějů. IL-6 je hlavním iniciátorem akutní fáze zánětu a regulátorem produkce CRP v játrech, podílí se na stimulaci B-lymfocytů a zvýšení sekrece protilátek, IL-8 působí především chemotakticky na neutrofile a hraje tak klíčovou roli v jejich migraci. [Uciechowski a Dempke 2020]. Vztah hladin těchto cytokinů k OSA není dosud jednoznačný, i když recentní studie myšlenku jejich asociace podporují [Ming et al. 2018, Imani et al. 2020]. Limitací je podobně jako u leptinu (viz výše) obezita, protože např. až 30 % z hladiny cirkulujících IL-6 pochází z tukové tkáně [Fain et al. 2004]. *TNF- α* (tumor necrosis factor alpha) uzavírá výčet zánětlivých biomarkerů, jejichž možná spojitost s OSA je zkoumána. Jejich kompletní výčet je rozsáhlejší a přesahuje rámec této práce. *TNF- α* je další ze zánětlivých cytokinů, který je produkován makrofágy, monocyty i dalšími buňkami [Idriss a Naismith 2000]. Účastní se širokého spektra dějů, které vedou k nekróze nebo apoptóze buněk, podílí se ale také na regulaci spánku a pozitivně koreluje s nadměrnou denní spavostí, hypoxií a poruchami nočního spánku [Vgontzas et al. 1997]. I přes nutnost validace výsledků na větších souborech pacientů se rané i recentní studie ve většině shodují na prokazatelné korelaci jeho hladin s tíží obstrukční spánkové apnoe [Minoguchi et al. 2004, Cao et al. 2020].

Kardiospecifické biomarkery

Vyšší prevalence řady kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe i předpokládané patofyziologické mechanismy již byly zmíněny v předchozím textu a jsou v současnosti považovány za poměrně dobře popsané [Yeghiazarians et al. 2021]. Biomarkery užívané v diagnostice i hodnocení prognózy především u ischemické choroby srdeční a srdečního selhání jsou v dnešní době neodmyslitelnou součástí managementu těchto onemocnění [Neumann et al. 2019]. Oproti tomu možná role těchto kardiospecifických biomarkerů v diagnostice či sledování výsledků léčby OSA není dosud vyjasněná, velkou výzvou v nalezení takového biomarkeru je především značný překryv patofyziologických mechanismů a z toho vyplývající nízká specifita [Hall et al. 2014]. To však nevylučuje použití těchto biomarkerů např. pro stratifikaci rizika kardiovaskulárních komplikací u pacientů s již diagnostikovanou OSA. Jedním z nejvíce studovaných

biomarkerů u pacientů s OSA je *mozkový natriuretický peptid* (brain natriuretic peptide, BNP) a biologicky neaktivní N-terminální fragment jeho prohormonu (*NT-proBNP*). BNP je peptidový hormon s vazodilatačními a diuretickými vlastnostmi, uvolňován je při zvýšeném napětí srdeční stěny i při ischemii myokardu a je nyní považován za kvantitativní marker akutního i chronického srdečního selhání [Thygesen et al. 2012]. Podobné charakteristiky platí i pro NT-pro BNP, jehož výhodou je větší stabilita molekuly a menší biologická variabilita. Výsledky zkoumající hladiny těchto markerů u pacientů s OSA bez srdečního onemocnění nejsou jednotné [Hübner et al. 2008 vs Ljunggren et al. 2012]. Podobná situace je i v oblasti výzkumu vlivu přetlakové léčby na hladiny těchto hormonů [Tasci et al., 2006]. Dalším biomarkerem jsou troponiny. *Troponin* je komplex tří regulačních proteinů tropomyozinového komplexu, který se podílí na kontrakci kosterní a srdeční svaloviny. Srdeční troponin I (cTnI) a troponin T (cTnT) jsou exprimovány pouze v myokardu a díky této vysoké tkáňové specificitě jsou základem pro diagnostiku poškození srdečního svalu - zejména akutního infarktu myokardu [Roffi et al. 2016]. Nové vysoce senzitivní testy umožňují detekovat i minimální poškození srdeční svaloviny nastávající např. v důsledku hypertenzní krize, tachykardie nebo u kardiomyopatií [Reichlin et al., 2012]. Příkladem takového testu je high-sensitivity troponin I (hsTnI). Oproti starším výzkumům sledujícím hladiny troponinů u pacientů s OSA, které nepřinesly přesvědčivé výsledky [Randby et al. 2012], novější studie využívající především vysoce senzitivní testy prokázaly korelaci hladiny troponinů s OSA i s některými parametry noční monitorace, jako je průměrná noční saturace [Roca et al. 2013, Einvik et al. 2014]. Mechanizmy, které jsou podkladem asociace srdečních troponinů s obstrukční spánkovou apnoe, však vyžadují další podrobnější výzkumy.

Adhezní molekuly

Adheze cirkulujících leukocytů na buňky endotelu je považována za důležitý krok při iniciaci aterosklerózy, jedné z komorbidit obstrukční spánkové apnoe [Ross 1993]. Tento proces posilují tzv. adhezní molekuly. Vyskytují se na povrchu buněk i volně cirkulující v plazmě. *VCAM-1* (molekula vaskulární buněčné adheze 1), *ICAM-1* (intercelulární adhezní molekula 1) působí jako mediátory pro migraci leukocytů do subendotelu a *selektiny* (např. E-selektin, P-selektin, L-selektin) napomáhají pohybu leukocytů v zánětlivě změněném endotelu [Inoue a Node 2006]. Jejich úloha v patofyziologii spánkové apnoe nebyla dosud zcela objasněna, má se však za to, že jejich exprese v různých buňkách je indukována mj. hypoxií [Ginis et al. 1993]. Tento fakt podporují i dosud zjištěné výsledky. Prokázána byla zvýšená hladina těchto molekul u pacientů s OSA i její pokles po léčbě [Pak et al. 2015, Lv et al. 2021].

3.2 MikroRNA

Molekuly mikro ribonukleové kyseliny (mikroRNA, miRNA) patří do skupiny tzv. nekódujících RNA (non-coding RNA, ncRNA). NcRNA je skupina molekul RNA, u kterých dochází k transkripci z DNA, ale kromě specifických případů poté již nedochází k translaci

v proteiny [Zhang et al. 2018]. Pokroky v sekvenaci a analýze odhalily, že tyto molekuly tvoří naprostou většinu lidského genomu. To představuje dosud téměř neprozkoumanou oblast výzkumu a příležitosti pro objevení nových biomarkerů vhodných k diagnostice či léčbě [De Gonzalo-Calvo et al., 2019]. Mohou tak tvořit rovnocennou alternativu historicky starším biochemickým biomarkerům. ncRNA jsou funkční transkripty, které hrají klíčovou roli v biologických procesech, regulačních a dalších mechanismech, jako je zánět, imunitní procesy, metabolismus a další [Kaikkonen et al. 2011]. Změny v expresi ncRNA jsou tak logicky spojeny s řadou patologických stavů a onemocnění.

MikroRNA jsou nejdůkladněji prozkoumanou skupinou mezi všemi ncRNA. Jedná se o malé jednovláknové molekuly RNA o délce 19 - 25 nukleotidů, které regulují genovou expresi degradací nebo inhibicí jejich cílové mRNA⁴ (viz obrázek 3.3) [Filipowicz et al. 2008]. Předpokládá se, že miRNA regulují více než 60 % všech genů kódujících proteiny [Friedman et al. 2009]. Významný podíl miRNA byl popsán v extracelulárním prostoru a různých tělních tekutinách včetně krve, což je zásadní pro jejich diagnostiku [Mitchell et al., 2008]. Kromě snadného odebrání vzorku k analýze (odběr krve či jiné tělesné tekutiny) je jejich výhodou vysoká stabilita. Uvolňovány jsou pasivně během buněčné smrti nebo aktivně ne zcela objasněnými mechanismy. Krátce po rozpoznání jejich exprese v roce 2002 byla prokázána korelace mezi množstvím miRNA a konkrétním onemocněním (downregulace miR-15 a miR-16 u B-buněčné leukémie) [Calin et al. 2002]. Později byly identifikovány „kardiospecifické“ miRNA u myši i lidí [Van Rooij et al. 2006]. Vědecký pokrok dnes umožňuje korelovat dysregulaci miRNA s rozvojem mnoha onemocnění na zvířecích modelech i u lidí. Analýzu a kvantifikaci je možné provést s vysokou citlivostí pomocí standardních technik, jako je reverzní transkripce (RT) a polymerázová řetězová reakce v reálném čase (real-time PCR) [Walter et al., 2018]. Jsou již např. k dispozici některé testy pro klinickou praxi, jako např. test ThyraMIR®, založený na kvantifikaci 10 miRNA, rozlišující benigní a maligní nádory štítné žlázy [Glass et al. 2022].

MikroRNA a obstrukční spánková apnoe

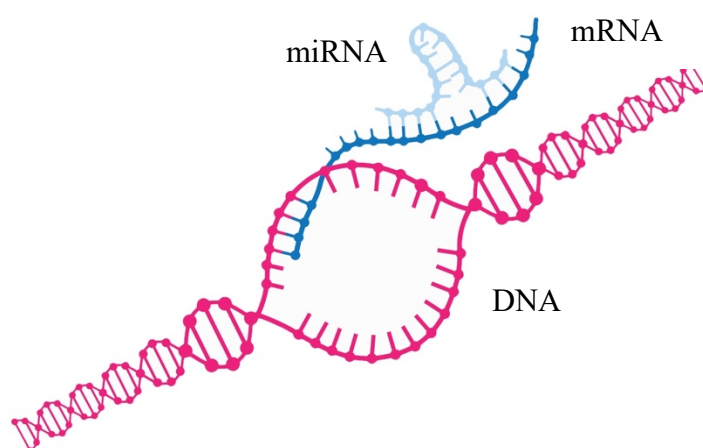
Výzkum role molekul mikroRNA v managementu spánkové apnoe je stále v počátečních fázích a množství dat je limitované. V pilotní studii Sánchez-de-la-Torre et al. [2015] byla miRNA popsána jako objektivní nástroj v managementu OSA, zejména její role při predikci odpovědi na léčbu trvalým přetlakem. Ze skupiny mikroRNA spojených s kardiovaskulárními onemocněními bylo dosaženo slibných výsledků pro skupinu třech miRNA - miR-100-5p, miR-378a-3p a miR-486-5p. Většina studií se však zaměřuje na roli miRNA v diagnostice. Ve shodě s výzkumem „tradičních“ glykoproteinových biomarkerů je tak pozornost upřena především na indentifikaci mikroRNA, které mohou hrát roli v patofyziologických mechanismech spojených s oxidativním stresem, endoteliální dysfunkcí, lokálním buněčným poškozením či dysregulací metabolismu (viz oddíl 3.1).

⁴ mRNA = messenger RNA. Jednovláknová RNA vznikající transkripcí a sestřihem (splicing) z DNA v jádře buňky, odkud je transportována do cytoplazmy, kde slouží jako šablona k translaci v proteiny na ribozomech

Li et al. [2017] identifikovali několik miRNA jako možné kandidáty (downregulace miR-107, 199-3p a miR-485-5p a upregulace miR-574-5p u pacientů s OSA proti zdravým kontrolám). Některým autorům se podařilo kombinací panelu 6 miRNA (miR-486-3p, miR-345, miR-340, miR-199b, miR-181a a miR-133a) zvýšit senzitivitu skórovacího testu NoSAS, používaného ke screeningu spánkové apnoe [Santamaria-Martos et al. 2019]. U stejných molekul pak byla zjištěna zvýšená exprese po šestiměsíční přetlakové léčbě. Další studie stratifikovala pacienty podle tíže OSA, věku i tělesné hmotnosti a prokázala postupný nárůst exprese dvou mikroRNA (miR-320e, miR-1254) se závažností OSA, navíc nezávisle na dalších faktorech, jako je věk a BMI [Freitas et al. 2020].

Profil mikroRNA může také umožnit identifikaci pacientů se specifickými zejména kardiovaskulárními, komorbiditami spojenými s OSA. Typickým příkladem je arteriální hypertenze, u níž byla prokázána zvýšená exprese miR-145-5p a miR-320b [Yang et al., 2018], nebo aterosklerotické cévní změny (snížená exprese miR-664a-3p) [Li et al., 2018]. Aterosklerózou koronárních tepen se blíže zabývala studie Wanga et al. [2019], která prokázala pozitivní korelaci mezi dvěma mikroRNA (miR-499 a miR-208b) a stupněm koronární aterosklerózy. Upregulace miR-499 byla identifikována i u pacientů s fibrilací síní [Ling et al. 2013].

U lidí bylo doposud identifikováno přes 2500 různých mikroRNA a je zřejmé, že toto číslo není konečné [Van Meter et al. 2020]. Budoucí vývoj je naznačen současným intenzivním výzkumem v oblasti terapeutického využití těchto molekul. Jejich modulace (aktivace či inhibice) je testována v experimentální léčbě řady nemocí jako je srdeční selhání, ateroskleróza, diabetes mellitus či hepatitida C [Van Rooij a Kappinen 2014].



Obrázek 3.3 - Funkce mikroRNA - schéma

(Upraveno podle: MOLLERSEN, Kajsa, 2017, CC BY-SA 4.0 via Wikimedia Commons.

Dostupné z: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/79/](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/79/Conceptual_overview_of_multiomics_-_digital_skewed.png)

Conceptual_overview_of_multiomics_-_digital_skewed.png

II. Inovativní postupy v diagnostice spánkové apnoe – praktická část

1 Cíl práce

Cílem dizertační práce je, na základě dlouholetého výzkumu problematiky obstrukční spánkové apnoe prováděného na Otorhinolaryngologické klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni a Fakultní nemocnice v Plzni, zjistit vztah plazmatické hladiny vybraných glykoproteinových biomarkerů (petraxinu-3, CRP a high-sensitivity troponinu I) a mikroRNA-499 k obezitě, pohlaví a věku.

2 Stanovené hypotézy

Na základě současných dostupných poznatků jsme definovali následující hypotézy:

Hypotéza 1.: a) Hodnota body mass indexu u pacientů trpících obstrukční spánkovou apnoe neovlivňuje plazmatickou hladinu petraxinu-3, CRP a high-sensitivity troponinu I.

b) Hodnota body mass indexu u pacientů trpících obstrukční spánkovou apnoe neovlivňuje plazmatickou hladinu mikroRNA-499

Hypotéza 2.: a) Plazmatické hladiny petraxinu-3, CRP a high-sensitivity troponinu I u pacientů trpících obstrukční spánkovou apnoe jsou nezávislé na pohlaví.

b) Plazmatické hladiny mikroRNA-499 u pacientů trpících obstrukční spánkovou apnoe jsou nezávislé na pohlaví.

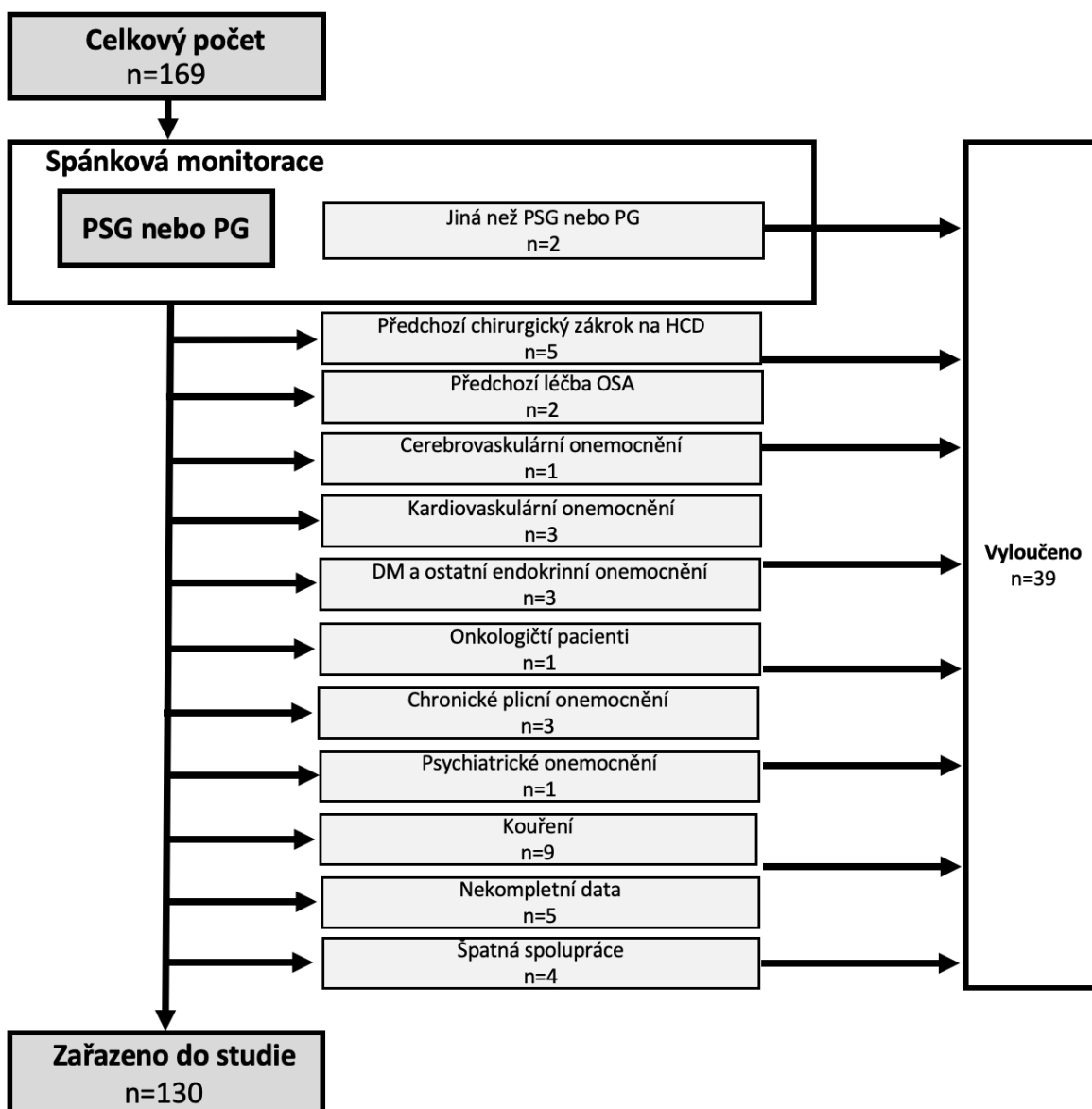
Hypotéza 3.: a) Plazmatické hladiny petraxinu-3, CRP a high-sensitivity troponinu I u pacientů trpících obstrukční spánkovou apnoe jsou nezávislé na věku.

b) Plazmatické hladiny mikroRNA-499 u pacientů trpících obstrukční spánkovou apnoe jsou nezávislé na věku.

3 Materiál a metodika

3.1 Materiál

Do monocentrické retrospektivní analytické studie probíhající na Otorhinolaryngologické klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni a Fakultní nemocnice v Plzni bylo od 1. 1. 2015 do 31. 12. 2019 zahrnuto 169 pacientů se suspekci na onemocnění obstrukční spánkovou apnoe. Všichni pacienti prodělali spánkovou monitoraci k verifikaci přítomnosti a tíže choroby. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Plzni (číslo schválení: 130708). Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie. Na základě níže uvedených vylučovacích kritérií bylo vyloučeno 39 pacientů a do studie finálně zařazeno 130 pacientů (detaily viz obrázek 3.1).



Obrázek 3.1 - Flow chart studie – použito z připravované publikace autora

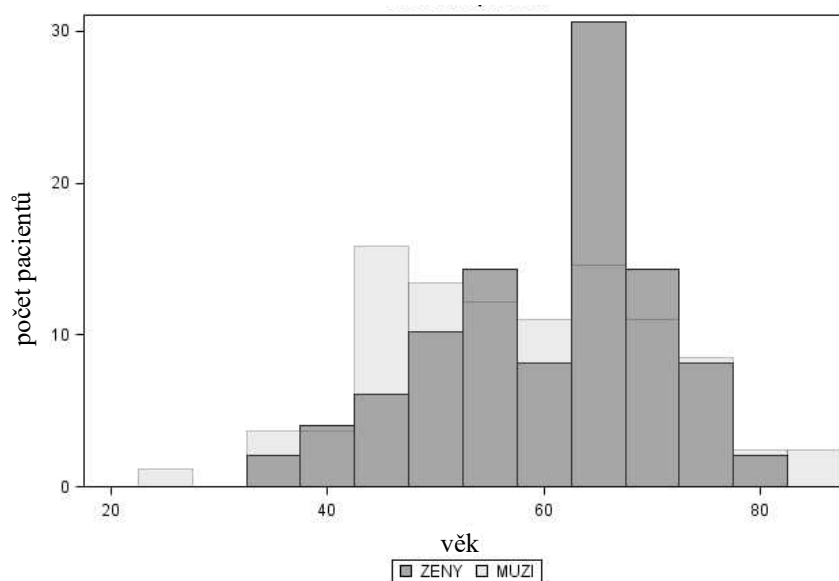
Jako zařazovací kritéria byla stanovena:

- suspekce na obstrukční spánkovou apnoe
- spánková monitorace provedena polysomnografem nebo limitovanou polygrafií
- AHI větší nebo rovno 15 (středně těžká a těžká obstrukční spánková apnoe)
- věk nad 18 let

Jako vyřazovací kritéria byla stanovena:

- spánková monitorace provedena na jiné úrovni než limitovaná polygrafie nebo polysomnografie
- jakákoliv předchozí léčba spánkové apnoe
- chirurgický výkon v oblasti horních dýchacích cest vyjma adenotomie v dětství
- anamnéza cerebrovaskulárních chorob
- anamnéza kardiovaskulárních chorob (kromě hypertenze)
- diabetes mellitus a jiné endokrinopatie
- anamnéza onkologických onemocnění
- chronická obstrukční plicní choroba
- užívání psychiatrické medikace
- kouření a abusus alkoholu
- nekompletní data
- špatná spolupráce

Finálně bylo do studovaného souboru zařazeno 130 respondentů reprezentujících běžný vzorek populace pacientů se spánkovou apnoe, z toho 48 žen (37,4 %) a 82 mužů (62,6 %). Průměrný věk souboru byl 58,6 let (viz graf 3.1).



Graf 3.1 - Distribuce respondentů dle věku a pohlaví – sloupcový graf

Kontrolní skupinu souboru tvořilo 81 zdravých subjektů pocházejících z preventivních prohlídek zaměstnanců Fakultní nemocnice Plzeň, z toho 29 žen a 52 mužů. Průměrný věk souboru byl 56,6 let. Soubory respondentů a zdravých kontrol byly hodnoceny jako věkem ($p=0,2048$) i genderově srovnatelné ($p=0,1443$). OSA byla vyloučena na základě chybějící symptomatologie a Berlínského dotazníku (viz příloha 3).

Tabulka 3.1 - Srovnání demografického rozložení dat respondentů studie a kontrol

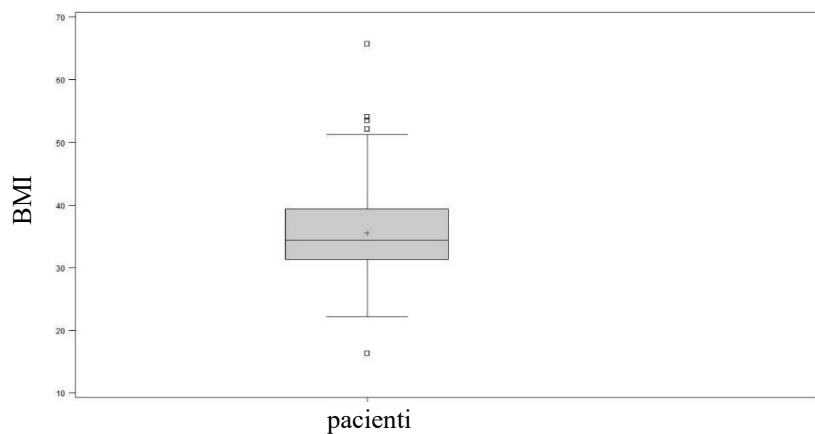
		n	%	Průměr	Směr. odchylka	Medián	Min	Max	Dolní kvartil	Horní kvartil	P
Studie	Ženy	48	37,4	60,49	9,98	63,27	36,82	79,24	53,38	66,32	0,2048
	Muži	82	62,6	57,51	12,89	57,53	25,98	86,65	47,52	67,42	
	Celkem	130	100	58,63	11,93	59,7	25,98	86,56	49,84	67,42	
Kontroly	Ženy	29	35,8	53,80	12,29	55,83	35,70	74,21	43,09	64,13	
	Muži	52	64,2	58,03	10,10	58,89	36,13	80,39	53,31	64,67	
	Celkem	81	100	56,61	11,05	58,39	35,7	80,39	48,52	64,45	

Soubor respondentů zařazených do studie vykazoval typické znaky souboru pacientů se středně těžkou a těžkou obstrukční spánkovou apnoe. Průměrný BMI byl 35,5 (medián 34,4), průměrný AHI byl 44,7 (medián 40,9).

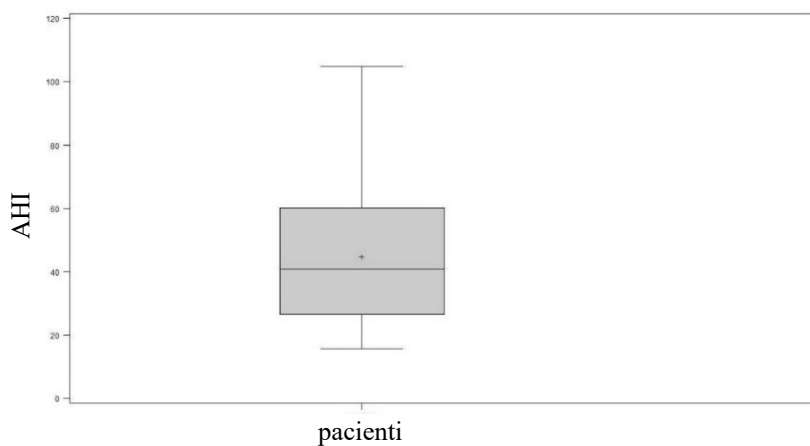
Tabulka 3.2 - Vstupní parametry souboru – spánková monitorace

	Průměr	Směr. odchylka	Medián	Min	Max	Spodní kvartil	Horní kvartil
BMI	35,55	7,44	34,4	16,4	65,8	31,30	39,40
	<24.9	5	3,82				
	25.0-29.9	20	15,27				
	30.0-39.9	75	58,02				
	>40.0	30	22,90				
AHI	44,72	20,99	40,90	15,60	104,9	26,70	60,10
	15<29.9	n=42	32,06 %				
	>30.0	n=89	67,94 %				
ODI	48,17	24,12	45,60	1,70	105,9	28,60	66,70
Min. SaO2	69,64	11,32	72,00	35,00	86,00	62,00	78,00
Prům. SaO2	91,02	4,09	92,00	73,00	96,00	90,00	93,00
T 90	23,71	29,18	14	0	100	4,0	35,0

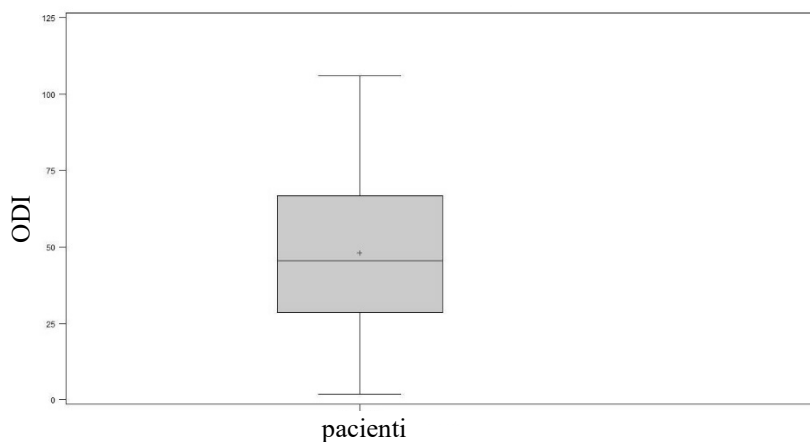
Spánková monitorace prokázala ve vstupních datech respondentů průměrný ODI 48,17 (medián 45,6), minimální saturaci O₂ 69,64 % (medián 72,0 %), průměrnou saturaci 91,02 % (medián 92,0 %), T90 23,71% (medián 14,0 %). Detaily viz tabulka 3.2. Grafické znázornění distribuce dat viz grafy 3.2 - 3.7.



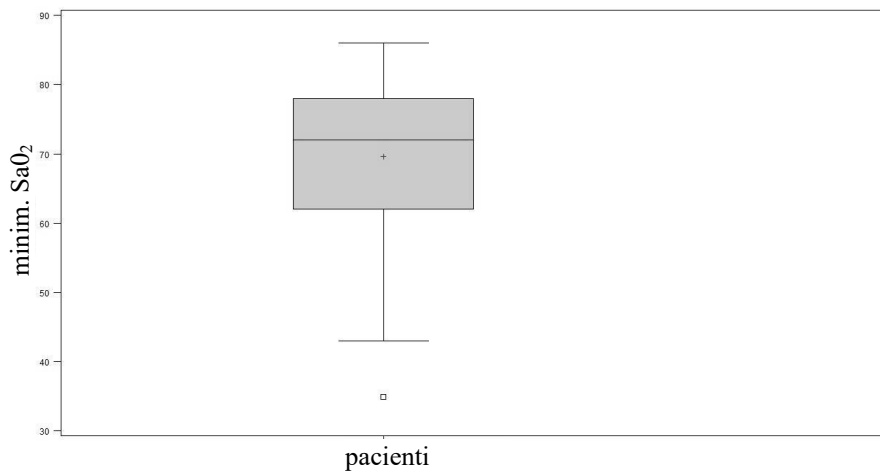
Graf 3.2 - Rozložení BMI ve studovaném souboru – box plot graf



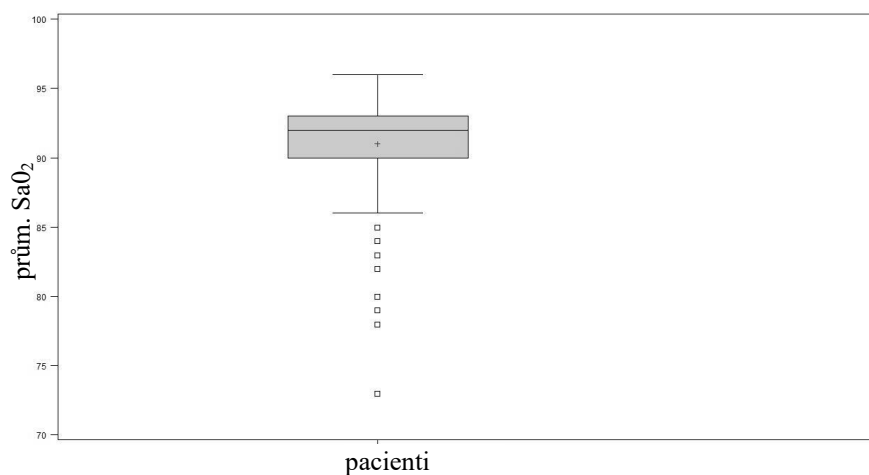
Graf 3.3 - Rozložení AHI studovaného souboru – box plot graf



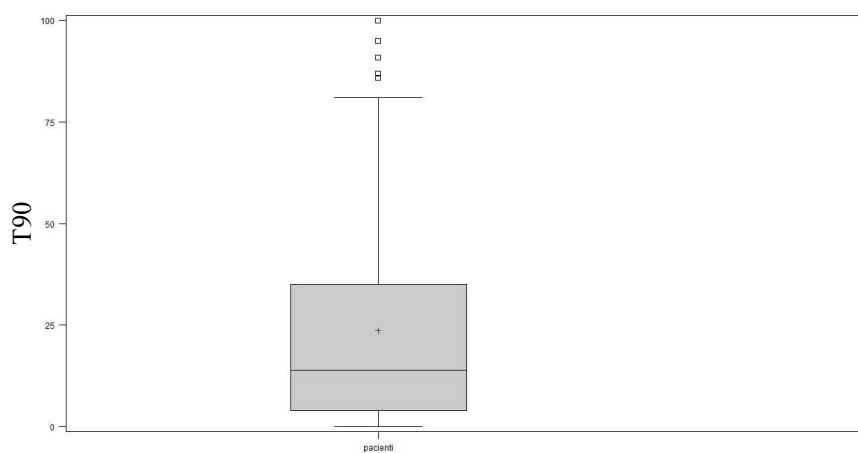
Graf 3.4 - Rozložení ODI pacienti – box plot graf



Graf 3.5 - Rozložení minim. SaO₂ pacienti – box plot graf



Graf 3.6 - Rozložení prům. SaO₂ pacienti – box plot graf



Graf 3.7 - Rozložení prům. T90 pacienti – box plot graf

3.2 Metodika

Spánková monitorace

Všichni zařazení pacienti prodělali spánkovou monitoraci provedenou polysomnografem nebo limitovanou polygrafií. Klasifikace spánkové apnoe byla provedena v souladu s kritérii České společnosti pro výzkum spánku a spánkovou medicínu [ČSVSSM 2011]; do studie byli zařazení pacienti s apnoe-hypopnoe indexem vyšším nebo rovným 15 (viz zařazovací kritéria). Dalšími měřenými hodnotami při spánkové monitoraci byly desaturační index (ODI), arousal index, minimální a průměrná noční saturace. Hodnocení spánkové monitorace bylo provedeno dle platných guidelines American Academy of Sleep Medicine a ČSVSSM [AASM 2016, ČVSSM 2011].

Monitorované proměnné při spánkové monitoraci:

- BMI (body mass index) – byl definován jako tělesná hmotnost [kg]/druhá mocnina tělesné výšky [m]; užít k posouzení míry obezity
- apnoe – byla definována jako zástava dýchání (nebo omezení proudu vzduchu v dechových cyklech o $> 90 \%$) o trvání > 10 s
- hypopnoe- byla definována jako omezení proudu vzduchu v dechových cyklech o $\geq 30 \%$ při poklesu saturace o $\geq 4 \%$ v trvání ≥ 10 s nebo omezení proudu vzduchu v dechových cyklech o $\geq 50 \%$ při poklesu saturace o $\geq 3 \%$ v trvání ≥ 10 s.
- AHI - byl definován počet apnoe a hypopnoe za 1 hodinu spánku
- ODI (oxygen desaturation index) - byl definován jako počet desaturací za 1 hodinu spánku; desaturace definována jako pokles SpO_2 o $\geq 3 \%$ proti výchozí úrovni (nebo $\geq 4 \%$ bez následné probouzecí reakce) v trvání více než 10 s
- AI (arousal index) - byl definován jako počet probouzecích reakcí za 1 hodinu spánku
- Prům. SaO_2 - průměrná noční saturace krve O_2
- Min. SaO_2 - minimální noční saturace krve O_2
- T90 - byla definována jako doba spánku strávená v saturacích pod 90%

Odběr vzorků glykoproteinových biomarkerů

Periferní krev z žíly v kubitě byla odebrána do zkumavek VACUETTE® Z Serum Sep tubes (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austria). Sérum bylo odděleno do 3 hodin centrifugací při 1700 ot./min po dobu 10 min a všechny vzorky byly okamžitě rozděleny na alikvoty a zmrazeny při $-80 \text{ }^\circ\text{C}$. Vzorky byly uskladněny s 24hodinovou monitorací teploty. Vzorky séra byly rozmrazeny pouze jednou, a to těsně před analýzou. U každého vzorku byly měřeny sérové hladiny C-reaktivního proteinu, pentraxinu-3 a high-sensitivity troponinu I.

Analýza vzorků glykoproteinových biomarkerů

Sérové hladiny CRP byly měřeny pomocí chemiluminiscenčního testu s použitím přístroje Maglumi In-strument (Snibe Co., Shenzhen, Čína), pentraxin-3 byl měřen pomocí testu Simple Plex s použitím systému Ella (ProteinSimple, San Jose, CA, USA), hsTnI byly měřeny pomocí chemiluminiscenčních ACCESS testů za použití přístroje UniCel DxI 800 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA).

Odběr vzorků miRNA

Vzorky periferní krve (4 ml) byly rutinně odebírány venepunkcí z žíly v kubitě pomocí zkumavek K3EDTA Vacutainer (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Rakousko). Plazma byla oddělena po centrifugaci při 1700 ot./min po dobu 10 minut. Vzorky plazmy byly skladovány zmrazené při -80 °C až do analýzy.

Analýza vzorků miRNA

Plazmatické hladiny miR-499 byly kvantifikovány pomocí reverzní transkripce (RT) polymerázové řetězové reakce v reálném čase (RT real-time PCR). Celková RNA (včetně frakce miRNA) byla extrahována ručně pomocí miRNeasy® Serum/Plasma Kit (Qiagen, Hilden, Německo) z 200 µl krevní plazmy s dalšími 3,5 µl 1,6 x10⁸ kopií/µl pracovního roztoku cel-miR-39 (Qiagen, Hilden, Německo). Exogenní cel-miR-39 byl použit jako spike-in kontrola pro monitorování účinnosti extrakce. Kvantitativní odhad vybraných miRNA byl proveden metodou RT real-time PCR. Testy se zaměřují pouze na zralé miRNA, nikoli na jejich prekurzory. Analýza sestávala z přípravy templátu cDNA reakcí reverzní transkripce (RT) za použití soupravy TaqMan MicroRNA Reverse Transcription kit (Thermo Fisher Scientific, Foster City, CA, USA) s TaqMan miRNA Assays (Thermo Fisher Scientific, Foster City, CA, USA), následovaná cDNA kvantifikací pomocí PCR za použití TaqMan miRNA Assays (Thermo Fisher Scientific, Foster City, CA, USA) v technických duplikátech na systému LightCycler® 96 (Roche, Basel, Švýcarsko). Tepelný profil PCR se řídil protokolem výrobce. Aby se předešlo variacím mezi destičkami, byly použity meziběhové kalibrátory (IRC) [Hellemans et al. 2007]. K výpočtu plazmatických hladin miRNA, které jsou středem zájmu, byl použit přístup deltaCt. Výsledky jsou prezentovány jako relativní hodnoty exprese vypočítané jako $2^{-\Delta Ct}$ (Ct sledované miRNA - Ct normalizátoru). Jako normalizátor byl použit cel-miR-39 (exogenní reference) [Kroh et al. 2010, Pešta et al. 2019, Schwarzenbach et al. 2015].

Statistické hodnocení, užití analýzy

Statistická analýza byla provedena užitím software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Pro měřené parametry byly počítány základní statistické údaje jako průměr, směrodatná odchylka, rozptyl, medián, mezikvartilové rozpětí, minimum, maximum. U kategorických proměnných byly zkoumány jejich absolutní a relativní četnosti.

Na porovnání distribucí zkoumaných proměnných mezi testovanými skupinami byly použity neparametrické testy (Wilcoxon Two Sample Test a Kruskal-Wallisův test). Vliv parametrů OSA a vybraných klinických údajů na hodnotu biomarkerů byl zkoumán pomocí multivariační mnoharozměrné regrese. Vztahy mezi proměnnými byly zkoumány pomocí koeficientů korelace (Pearsonův korelační koeficient) a vybrané vztahy byly popsány pomocí lineární regrese. Pomocí multivariační logistické regrese byly zkoumány různé kombinace biomarkerů s cílem dosažení maximální diskriminační schopnosti.

Statistická významnost byla stanovena na hranici $\alpha = 5\%$.

Etická komise

Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Plzni (číslo schválení: 130708). Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie.

4 Výsledky

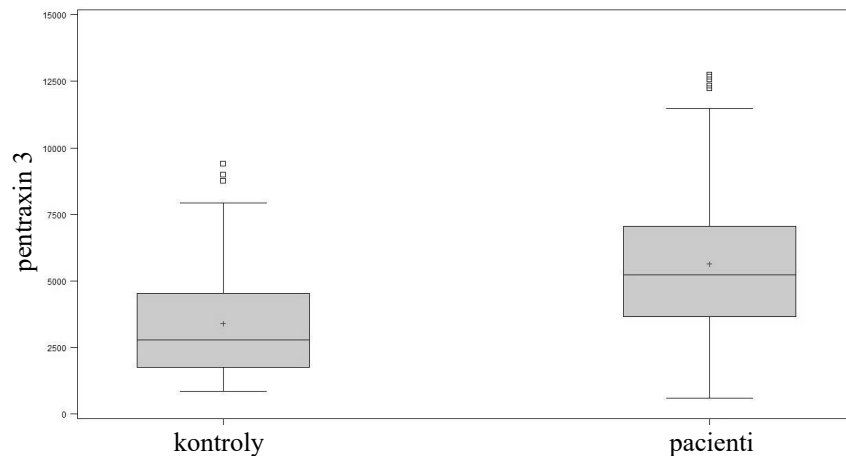
4.1 Srovnání plazmatických hladin studovaných biomarkerů u skupiny nemocných a kontrolní skupiny

Vybrané glykoproteinové biomarkery dle očekávání ukázaly statisticky významný rozdíl sérových hladin u nemocných ve srovnání s hladinami u kontrolního souboru. C-reaktivní protein měl laboratorní hladinu průměrně 6,63 mg/l oproti průměrné hladině kontrol 2,43 mg/l (medián byl 3,52 mg/l vs. 1,19 mg/l). Plazma studovaného souboru vykazala průměrnou hodnotu high-sensitivity troponinu I 5,63 ng/l proti průměru 3,55 ng/l kontrol (medián 3,5 ng/l vs. 2,4 ng/l).

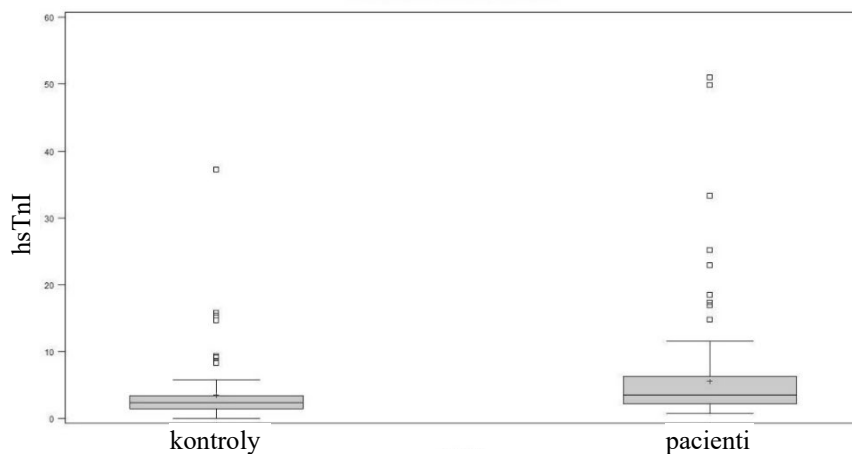
Tabulka 4.1 Srovnání plazmatických hladin sledovaných proměnných

Biomarker	Skupina	Průměr	Směr. odchylka	Medián	Min	Max	Spodní kvartil	Horní kvartil	p
CRP (mg/l)	OSA	6.63	10,91	3.52	0.19	100	1.35	7.40	<0.0001
	Kontroly	2,434	3,397	1,192	0,145	22,92	0,563	3,127	
PTX-3 (pg/ml)	OSA	5628	2703	5240	588	12776	3669	7058	<0.0001
	Kontroly	3390	2119	2780	861	9409	1746	4533	
hsTnl (ng/l)	OSA	5.63	7,41	3.50	0,70	51,1	2.20	6.30	<0.0001
	Kontroly	3,548	4,843	2,4	0	37,3	1,5	3,4	
miRNA-499 (cykly)	OSA	0,0078	0,0206	0,0002	0	0,1312	0	0,0027	0.0442
	Kontroly	0,00003	0,000213	0	0	0,0015	0	0	

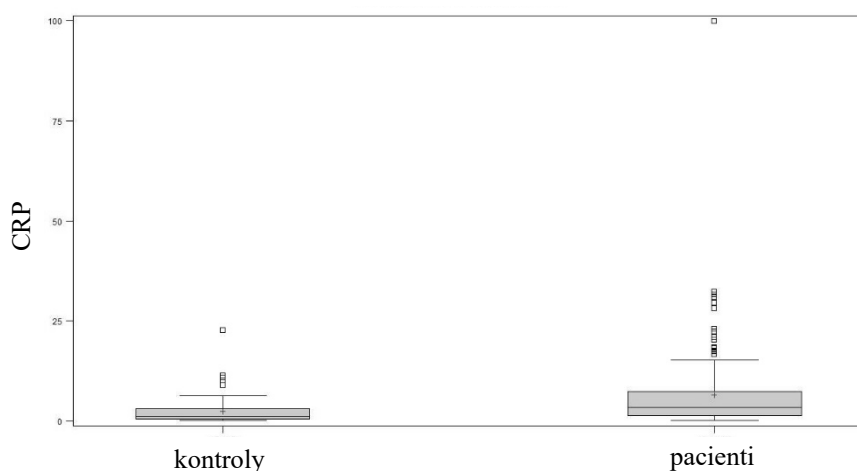
Sérové hodnoty pentraxinu-3 se pohybovaly průměrně na 5628 pg/l u nemocných a na 3390 pg/l u zdravých (medián 5240 pg/l vs. 2780 pg/l). MikroRNA-499 byla v séru detekována s hladinou 0,0078 (cykly) v souboru nemocných a s hladinou 0,00030 (cykly) v souboru zdravých. Detaily jsou zpracovány v tabulce 4.1. Grafické znázornění rozložení sledovaných proměnných demonstrují níže grafy 4.1 - 4.4.



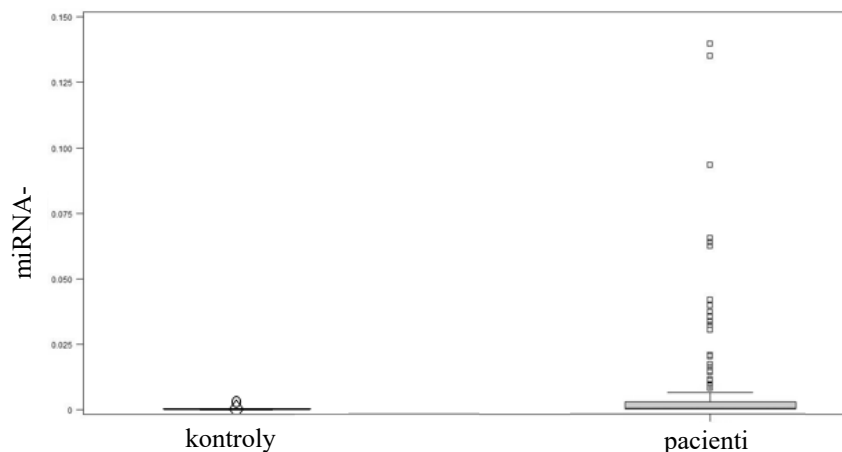
Graf 4.1 - Grafické srovnání rozložení plazmatických hladiny Pentraxinu 3 u respondentů studie a zdravých kontrol - box plot graf



Graf 4.2 - Grafické srovnání plazmatických hladiny hsTnI u respondentů studie a zdravých kontrol - box plot graf



Graf 4.3 - Grafické srovnání plazmatických hladiny CRP u respondentů studie a zdravých kontrol - box plot graf



Graf 4.4 - Grafické srovnání plazmatických hladiny miRNA-499 u respondentů studie a zdravých kontrol - box plot graf

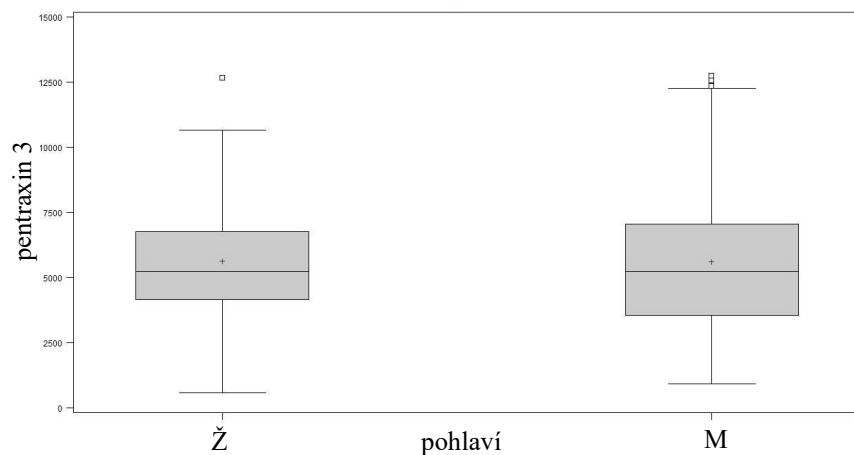
4.2 Závislost plazmatických hladin studovaných biomarkerů na pohlaví

Soubor zkoumaných nemocných jsme rozdělili podle pohlaví na muže (n=82; 62,6 %) a ženy (n=48; 37,4 %). Testování míry závislosti sérových hladin na pohlaví ukázalo statisticky významný vztah pouze pro high-sensitivity troponin I ($p < 0,0001$).

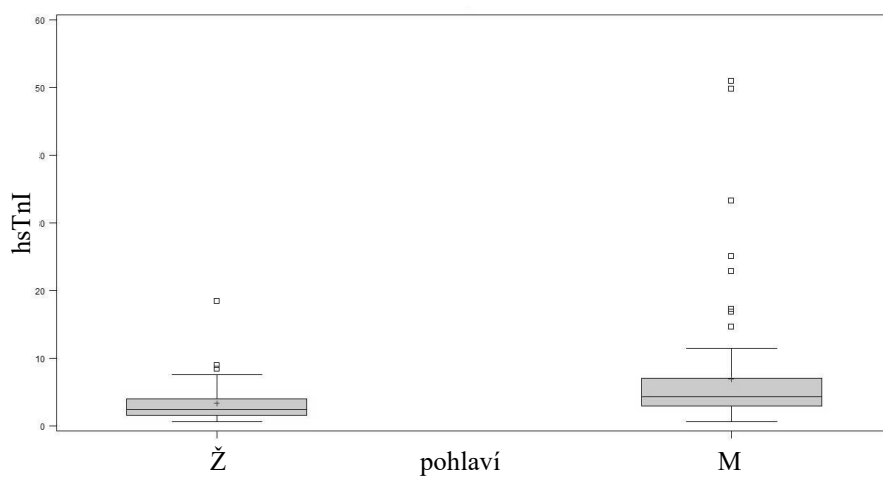
Tabulka 4.2 - Srovnání plazmatických hladin sledovaných proměnných ve skupinách podle pohlaví

Biomarker	Pohlaví	Průměr	Směr. odchylka	Medián (Min – Max)	Min	Max	Spodní kvartil	Horní kvartil	Wilcoxonův test - hodnota p
CRP (mg/l)	Ženy	6,730	7,239	4,035	0,3	31,7	1,71	8,61	0,1322
	Muži	6,584	12,651	3,228	0,19	100	1,205	6,327	
PTX-3 (pg/ml)	Ženy	5645	2468	5240	588	12686	4157	6762	0,7776
	Muži	5617	2849	5242	940	12776	3569	7058	
hsTnl (ng/l)	Ženy	3,346	3,089	2,4	0,7	18,5	1,6	4,0	<0,0001
	Muži	6,973	8,771	4,35	0,7	51,1	3,0	7,1	
miRNA-499 (cykly)	Ženy	0,00506	0,0113	0,0001	0	0,0587	0	0,003	0,5326
	Muži	0,00936	0,0245	0,0003	0	0,1312	0	0,0023	

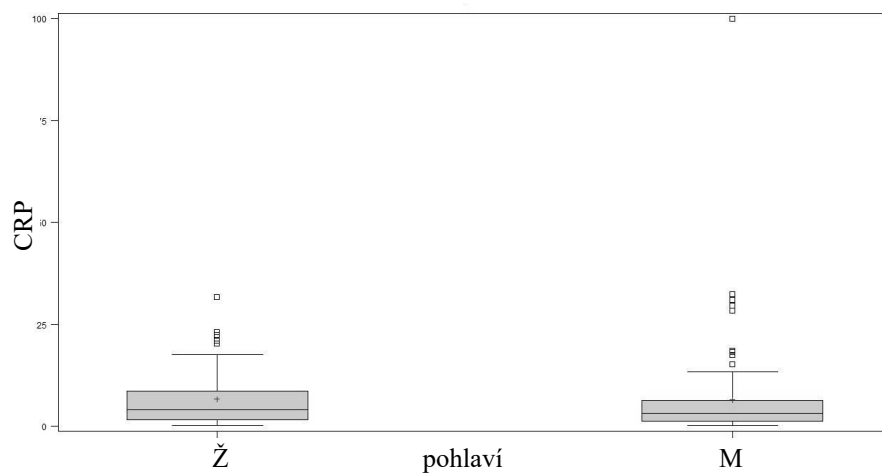
Vztah CRP a pentraxinu-3 k pohlaví byl bez statistické závislosti ($p=0,1322$, resp. $p=0,776$) ve shodě s miRNA-499 ($p=0,5326$). Detaily v tabulce 4.2. Grafické znázornění rozložení sledovaných proměnných demonstrují níže grafy 4.5 - 4.8.



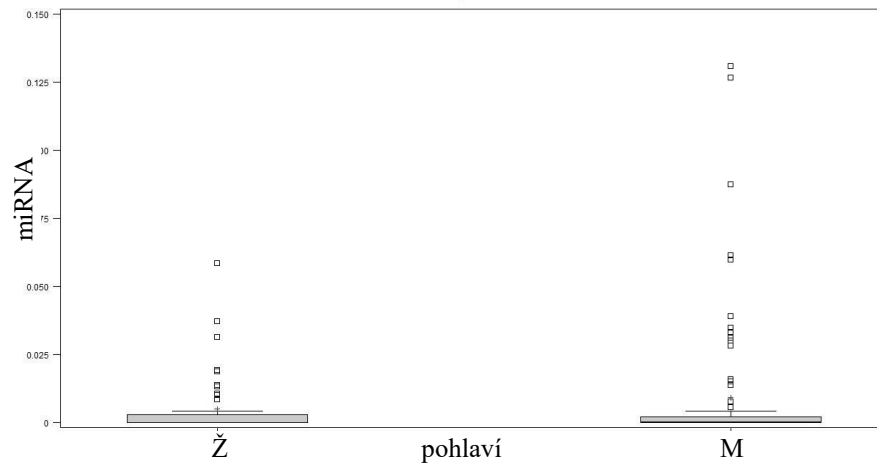
Graf 4.5 - Grafické srovnání plazmatických hladiny pentraxinu-3 u studovaného souboru ve skupinách dle pohlaví - box plot graf



Graf 4.6 - Grafické srovnání plazmatických hladiny hsTnI u studovaného souboru ve skupinách dle pohlaví - box plot graf



Graf 4.7 - Grafické srovnání plazmatických hladiny CRP u studovaného souboru ve skupinách dle pohlaví - box plot graf



Graf 4.8 - Grafické srovnání plazmatických hladiny miRNA-499 u studovaného souboru ve skupinách dle pohlaví - box plot graf

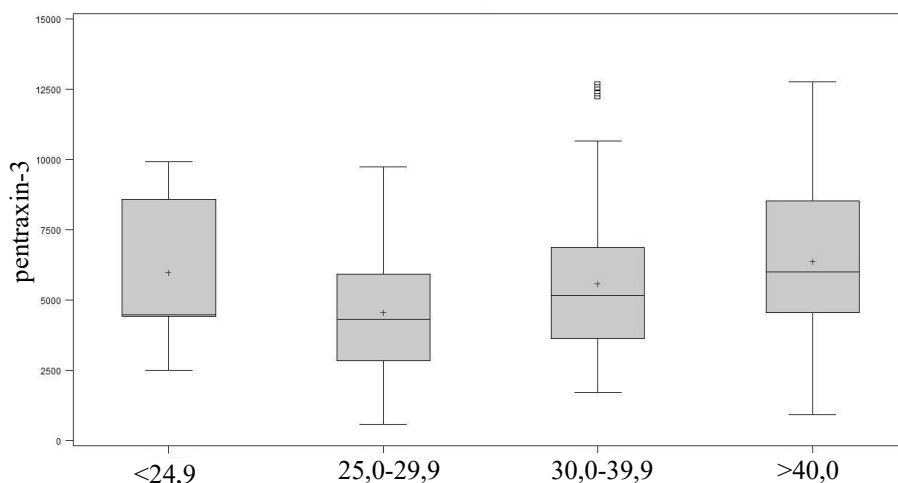
4.3 Závislost plazmatických hladin studovaných biomarkerů na obezitě (BMI)

Následný rozbor rozdělil studovanou skupinu podle míry obezity na skupinu s BMI do 24,9 (n=5), skupinu s BMI 25-29,9 (n=20), skupinu s BMI 30-39,9 (n=76) a 40 a více (n=30). Pro všechny 4 skupiny jsme zhodnotili sérové hladiny sledovaných proměnných.

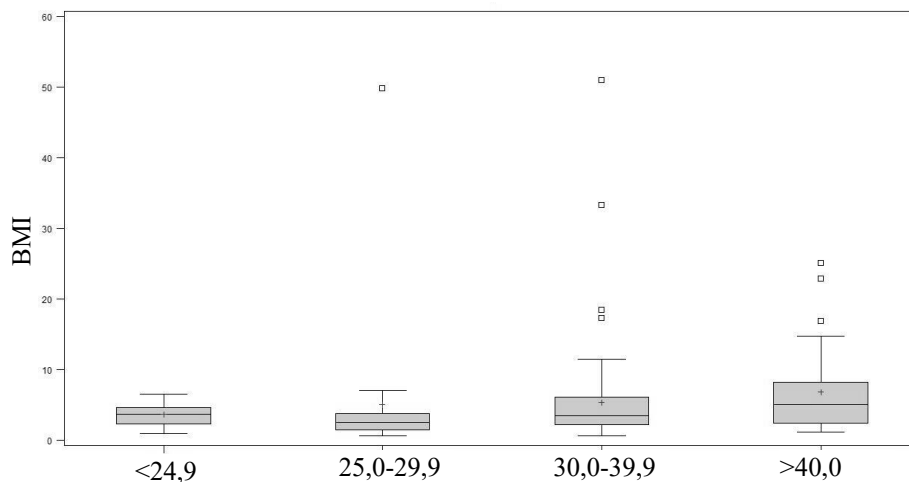
Tabulka 4.3 - Srovnání plazmatických hladin sledovaných proměnných ve skupinách podle obezity

Biomarker	BMI	Průměr	Směr. odchylka	Medián	Min	Max	Dolní kvartil	Horní kvartil	P
CRP (mg/l)	Do 24,9 (n=5)	0,9268	1,274	0,462	0,28	3,198	0,3	0,466	0,0002
	25-29,9 (n=20)	5,847	6,196	3,703	0,431	23,22	1,584	8,026	
	30-39,9 (n=75)	6,094	12,628	2,653	0,19	100	1,239	4,906	
	40 a víc (n=30)	9,498	8,983	7,090	0,477	32,44	3,522	10,15	
PTX-3 (pg/ml)	Do 24,9 (n=5)	5986	3121	4474	2517	9920	4433	8585	0,1653
	25-29,9 (n=20)	4551	2409	4310	588	9734	2853	5928	
	30-39,9 (n=75)	5594	2625	5161	1714	12686	3638	6884	
	40 a víc (n=30)	6371	2896	6017	940	12776	4567	8529	
hsTnl (ng/l)	Do 24,9 (n=5)	3,66	2,159	3,7	1,0	6,6	2,3	4,7	0,0416
	25-29,9 (n=20)	5,065	10,66	2,55	0,7	49,9	1,55	3,8	
	30-39,9 (n=75)	5,432	7,117	3,5	0,7	51,1	2,2	6,1	
	40 a víc (n=30)	6,847	6,097	5,05	1,2	25,2	2,5	8,2	
miRNA-499 (cykly)	Do 24,9 (n=5)	0,0178	0,0391	0,0002	0	0,0788	0	0,001	0,9976
	25-29,9 (n=20)	0,0057	0,0146	0,0001	0	0,0587	0	0,0018	
	30-39,9 (n=75)	0,0077	0,0229	0,0004	0	0,1312	0	0,0025	
	40 a víc (n=30)	0,0072	0,0137	0,0002	0	0,06	0	0,0087	

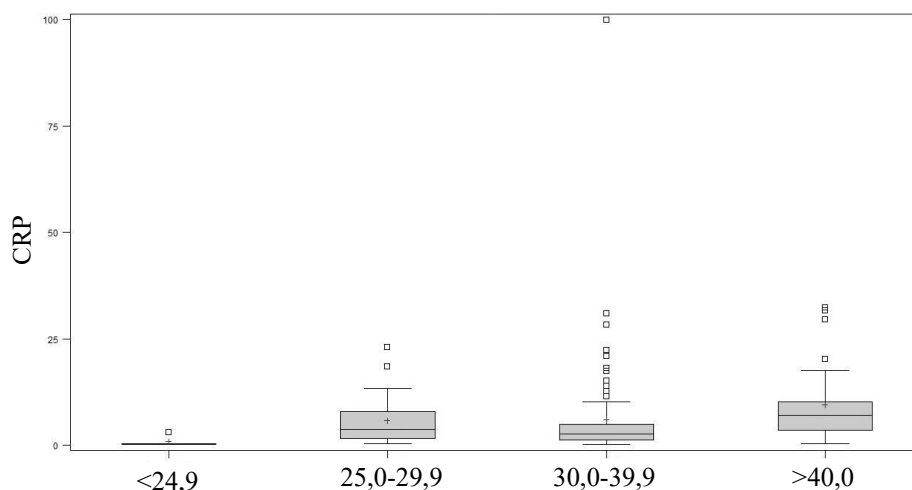
V případě C-reaktivního proteinu jsme statisticky významný vztah s BMI prokázali ($p=0,0002$), pacienti s vyšším BMI měli i vyšší CRP. Statisticky významná závislost, ale podstatně slabší, byla odhalena i pro high-sensitivity troponin I ($p=0,0416$). Pentraxin-3 a miRNA-499 byly bez statistického vztahu ke skupinám BMI ($p=0,1653$, resp. $p=0,9976$). Detaily v tabulce 4.3. Grafické znázornění rozložení sledovaných proměnných demonstrují níže grafy 4.9 - 4.12.



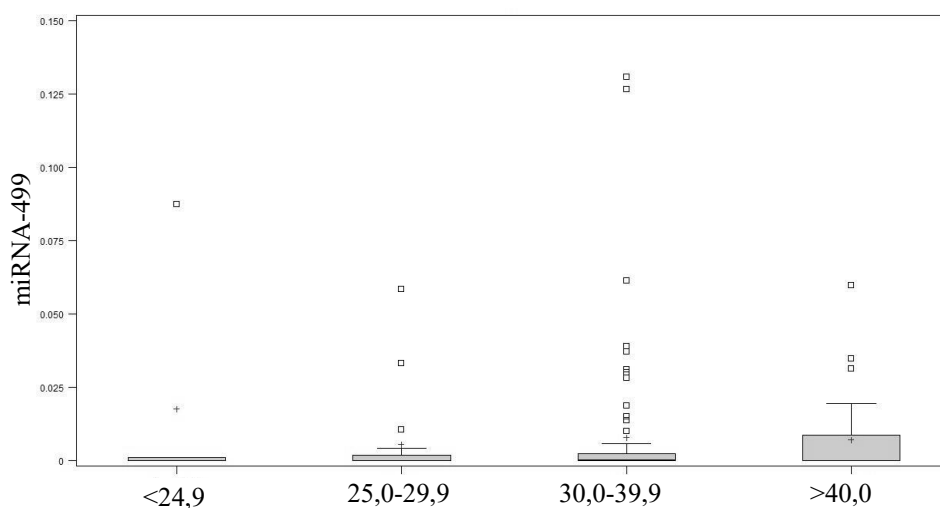
Graf 4.9 - Grafické srovnání plazmatických hladiny pentraxinu-3 u studovaného souboru ve skupinách dle BMI - box plot graf



Graf 4.10 - Grafické srovnání plazmatických hladiny hsTnI u studovaného souboru ve skupinách dle BMI - box plot graf



Graf 4.11 - Grafické srovnání plazmatických hladiny CRP u studovaného souboru ve skupinách dle BMI - box plot graf



Graf 4.12 - Grafické srovnání plazmatických hladiny miRNA-499 u studovaného souboru ve skupinách dle BMI - box plot graf

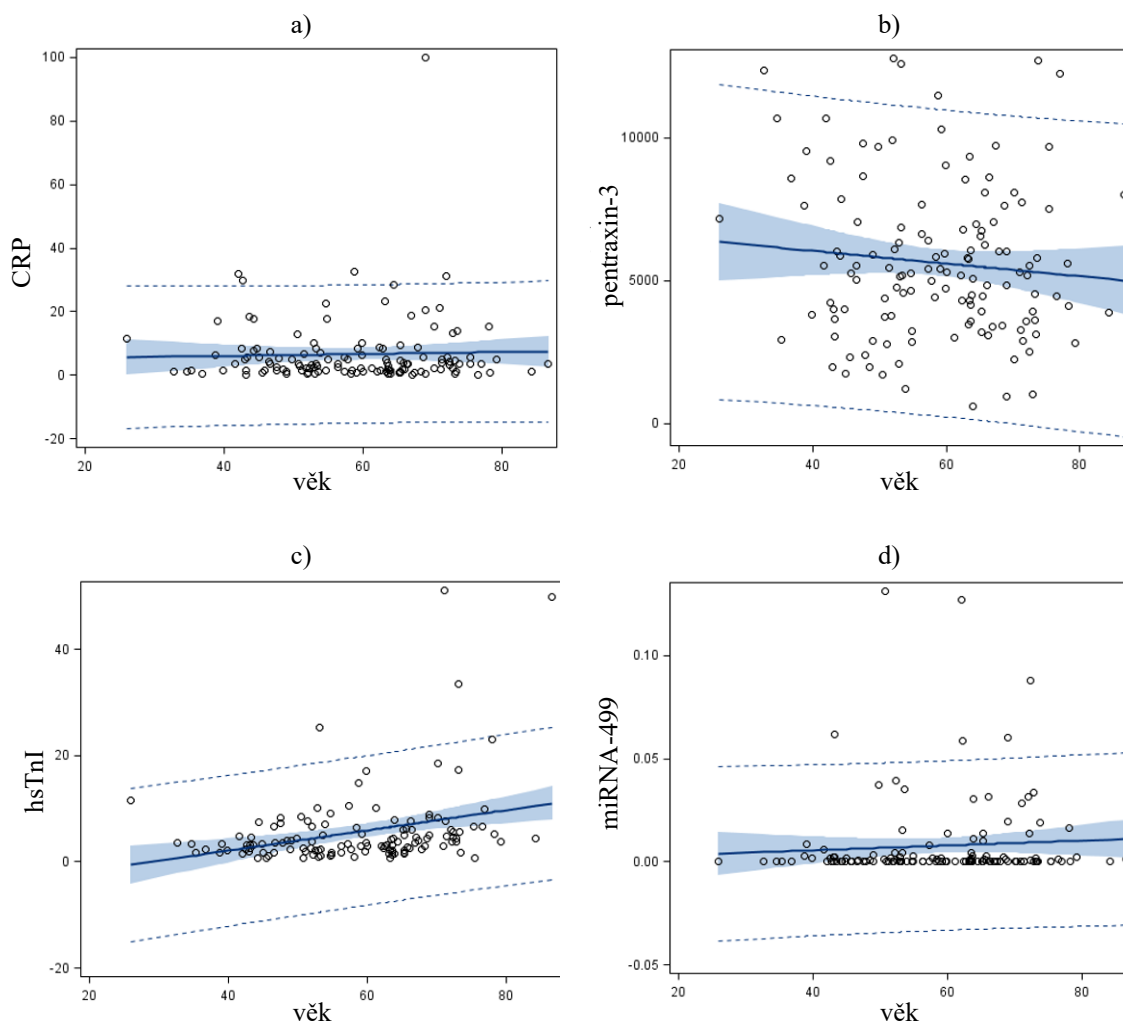
4.4 Závislost plazmatických hladin studovaných biomarkerů na věku

Studium závislosti hladin zkoumaných proměnných na věku ukázalo, že skupina pentraxinů nemá s věkem žádný statisticky prokazatelný vztah; krátký pentraxin-1, tedy CRP mělo $p=0,6961$, dlouhý pentraxin, tedy pentraxin-3 $p=0,2649$. Ani mikroRNA-499 nebyla věkem ovlivněna. Pouze high-sensitivity troponin I k věku statistický, klinicky nevýznamný vztah měl ($p=0,0004$). Detaily viz tabulka 4.4.

Tabulka 4.4 - Srovnání plazmatických hladin sledovaných proměnných na věku

Biomarker	Pearsonův korelační koeficient	p
CRP (mg/l)	0,03445	0,6961
PTX-3 (pg/ml)	-0,09810	0,2649
hsTnl (ng/l)	0,30707	0,0004
miRNA-499 (cykly)	0,06865	0,2504

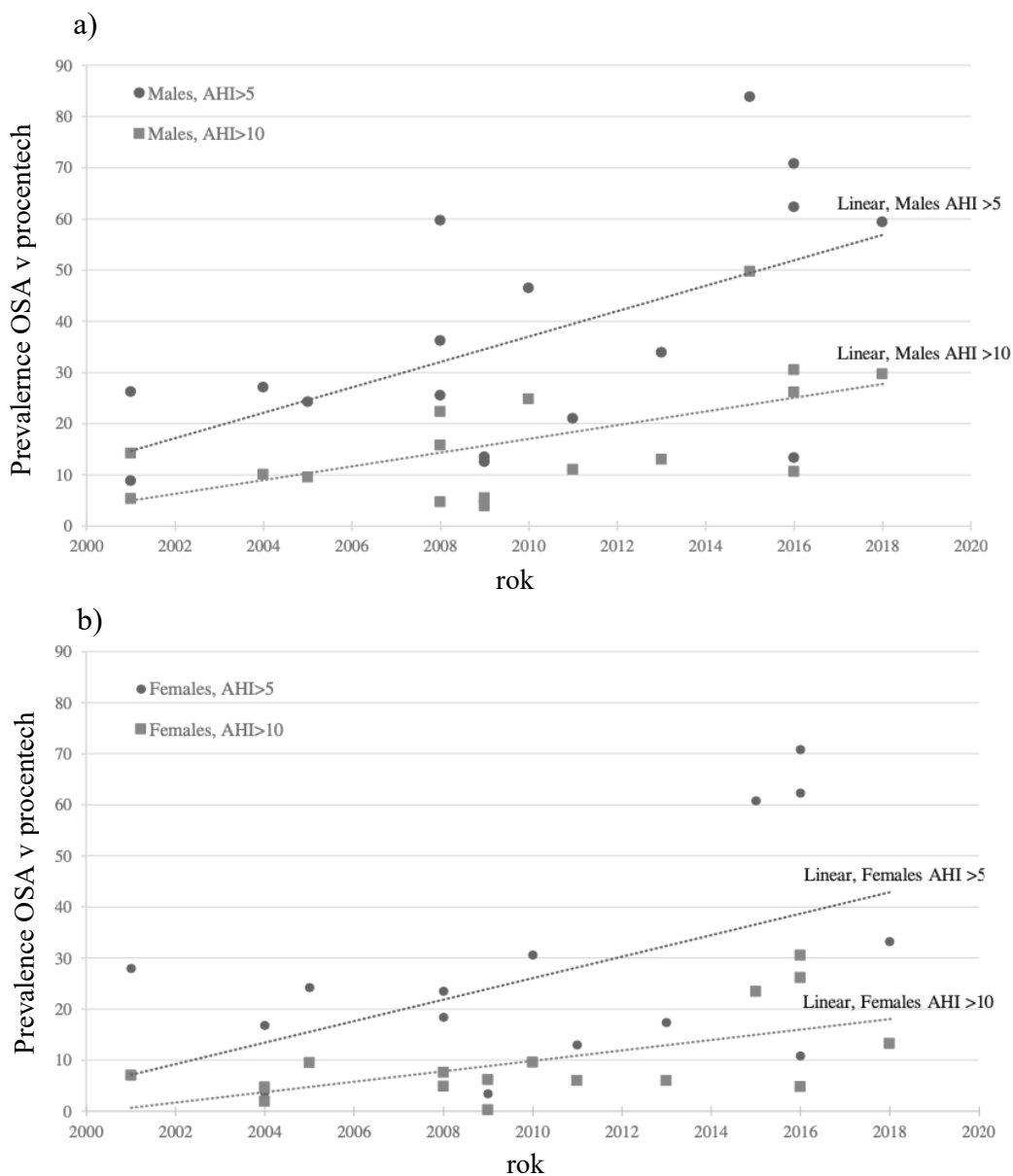
Křivky lineární regrese vztahu CRP a věku, PTX-3 a věku a mikroRNA-499 a věku prokazují, že vzájemná závislost daných proměnných není. Naproti tomu křivka lineární regrese vztahu high-sensitivity troponinu I a věku ukazuje na pozitivní korelaci, tedy s vyšším věkem je tendence k vyšší hodnotě hsTnl. Detaily viz graf 4.13.



Graf 4.13 - Lineární regrese vztahu: a) věk a CRP, b) věk a pentraxin-3, c) věk a hsTnl, d) věk a mikroRNA-499

5 Diskuze

Somnologie, jmenovitě problematika spánkové apnoe, je multidisciplinární obor náročný na kvalitu zdravotnického personálu, odbornou erudici i zdravotnické vybavení [Arachchige a Steier 2022]. V době rozvoje preventivní a personalizované medicíny je kladen důraz na kvalitu patientského osobního a pracovního života [Jennum et al. 2014], komplexní přístup k řešení nejen základní choroby, ale i jejích komorbidit. Podstatnou roli hrají v dnešní medicíně i socioekonomické faktory [Potts et al. 2013], protože medicína spánkové apnoe výrazně finančně zatěžuje rozpočet zdravotnictví. Situaci umocňuje i stoupající prevalence onemocnění u mužů i žen, dokumentována např. studií Benjafieida et al. [2019], která srovnávala data z 16 různých zemí (viz obrázek 5.1).

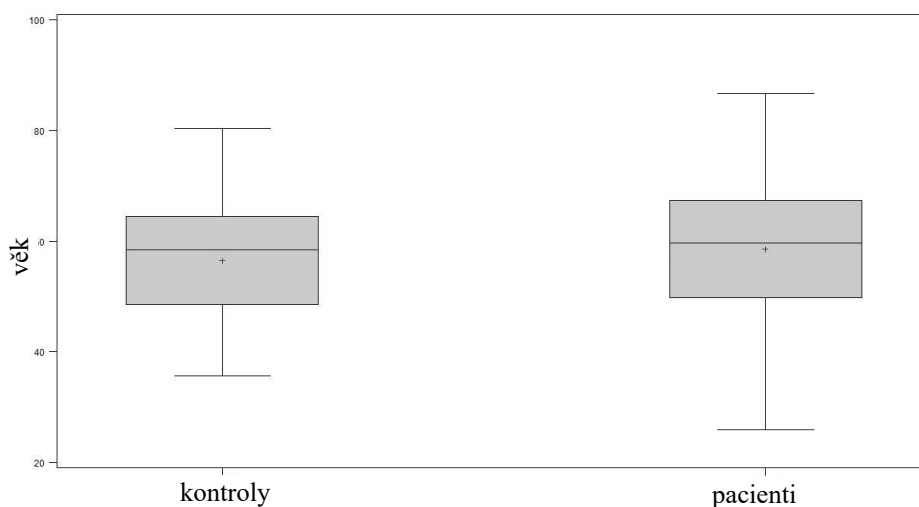


Obrázek 5.1 - Prevalence OSA v 16 zemích podle AHI a) u mužů b) u žen (Benjafieida et al. 2019, upraveno podle: Lyons et al. 2020)

Obstrukční spánková apnoe je onemocněním, které je spojené s řadou komorbidit [Pinto et al. 2016]. Dominantní roli hrají nepochybně kardiovaskulární onemocnění, především arteriální hypertenze, ale také srdeční selhání, ischemická choroba srdeční či cévní mozková příhoda [Mitra et al. 2021]. Přestože jsou kardiovaskulární onemocnění nejznámější a nejčastější, nesmíme opomenout ani ostatní tělesné systémy, na které může mít obstrukční spánková apnoe vliv. Do tohoto výčtu řadíme i plicní onemocnění [Wang et al. 2015], patologie endokrinních orgánů a hormonálního řízení [Ruchała et al. 2017] a metabolická onemocnění, především porušenou glukózovou toleranci a diabetes mellitus [Reutrakul a Mokhlesi 2017]. Výzkumy se též věnují asociaci OSA a metabolického syndromu [Xu et al. 2015].

Předložená práce je součástí výzkumu na Otorhinolaryngologické klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni a Fakultní nemocnice v Plzni. Zkoumané proměnné patří mezi glykoproteiny (CRP, pentraxin-3, hsTnI) a mikroRNA (miRNA-499), tedy molekuly validovatelné z odběru periferní krve a tedy i použitelné při diagnostice, která by mohla být prováděna lékaři „prvního kontaktu“. Vztahy glykoproteinů a OSA jsou známy již poměrně dlouho [Cahan et al. 1990, McKeon et al. 1990], avšak rozhodně nejsou ještě dostatečně prozkoumány, studium úlohy vybraných miRNA v patofyziologii, potažmo v diagnostice OSA, je zatím vyložené v počátcích. Souvislosti některých molekul s OSA byly již částečně podhaleny, my jsme se v předložené části výzkumu soustředili na možnosti ovlivnění sérových hladin těchto studovaných látek pohlavím, mírou obezity, věkem a vzájemně mezi sebou.

Zkoumali a srovnávali jsme sérové hladiny u 2 skupin pacientů. První skupina (studovaná skupina) byla tvořena 130 nemocnými pacienty se středně těžkou a těžkou obstrukční spánkovou apnoe, s diagnózou potvrzenou polysomnografií nebo limitovanou polygrafií. Zahrnovala 48 žen (37,4 %), 82 mužů (62,6 %) a měla věkový průměr 58,6 let. Skupina zdravých kontrol se skládala z 81 zdravých pacientů; žen 29 (35,8 %), mužů 52 (64,2 %) a průměrným věkem 56,6 let. Data dokládají, že zkoumaná skupina je lege artis diagnostikovaný, odpovídající vzorek reálné populace nemocných s obstrukční spánkovou apnoe a skupina kontrolní je věkovým rozložením dobře srovnatelná (viz graf 5.1). Genderové vyvážení srovnávaných souborů je také akceptovatelné (viz data výše). Faktory, které by mohly ovlivnit výsledky (choroby, přítomnost OSA) byly u kontrolní skupiny vyloučeny na základě rutinního vyšetření v rámci preventivních prohlídek ve Fakultní nemocnici v Plzni a výsledků Berlínského dotazníku [Solecká et al. 2022].



Graf 5.1 - Deskripce věkového složení studie a zdravých kontrol – box plot graf

Koncem 20.století započala éra výzkumu biomarkerů na poli v podstatě ještě mladého vědního oboru somnologie. Becker et al. již v roce 1989 zkoumali hladiny peptidu DSIP (delta sleep-inducing peptide) u pacientů s OSA a vyjádřili myšlenku jeho použití jako možného indikátoru úspěšnosti přetlakové léčby. Tým Oghy et al. [1999] se zabýval oxidativním stresem způsobujícím zvýšenou expresi tzv. adhezivních molekul VCAM-1, ICAM-1 a L-selektinu. TNF- α a byl studován např. Strohm [1997], ale v podstatě do dnešních dnů není jasný vztah mezi TNF- α a OSA prokázán, protože v dostupné vědecké literatuře figurují navzájem si odporující výsledky; Cao et al. [2020] a Steiropoulos et al. [2010] vs. Guasti et al. [2011] a Matos et al. [2013]. Do popředí zájmu hlavně v souvislosti s obezitou a patogenezí aterosklerózy se dostává chemokin IL-8, ale i pro jeho roli v angiogenezi. Byl zkoumán např. Alzoughaibi a Bahammamem [2005], Carpagnanem et al. [2010], či recentně Zengem et al. [2021]. Práce nemají shodné výsledky a v současné době se domníváme, že přítomnost obstrukční spánkové apnoe na hladinu interleukinu-8 vliv může mít, což je ve shodě s rozsáhlou metaanalýzou publikovanou týmem Li et al. [2021]. Sérový chemokin IL-6 je, stejně jako IL-8, elevován při zánětech, ale i traumatech a tumorech. Jeho úlohu při akutním zánětu považujeme za dostatečně prokázanou (stimuluje B-lymfocyty, produkci CRP a protilátek). Odbornou obcí je předpokládán vztah k obezitě, ale jasný přímý vztah k obstrukční spánkové apnoe nikoliv, i když některé recentní práce tuto teorii podporují [Baessler et al. 2013 vs. Motamedi et al. 2018].

Nedílnou součástí výzkumu biomarkerů je oblast oxidativního stresu a metabolického syndromu. Oxidativní stres je pravděpodobně klíčovým patofyziologickým principem spojujícím obstrukční spánkovou apnoe s kardio- a cerebrovaskulárními chorobami a metabolismem. Mluvíme zde zejména o izoprostanech, ketoaldehydech, adiponektinu, leptinu. Už práce Morrowa a Robertse [1997] a Tan et al. [2006] upozorňují na vyšší hladiny u pacientů s OSA. Je třeba říci, že více než izoprostany a ketoaldehydy jsou prozkoumány metabolické biomarkery. Mezi adipokiny patřící leptin byl studován například Tokudou et

al. [2008], adiponektin například Zhangem et al. [2006] nebo Harschem et al. [2004]. Z českých autorů se adiponektinem zabývali Hobzová et al. [2016], kteří jako jedni z prvních upozornili na poklesy hladiny adiponektinu při dobře fungující terapii PAP.

Z námi zkoumaných glykoproteinů jsou 2 náležící do skupiny pentraxinů. CRP je bezesporu nejznámější, tzv. krátký pentraxin nebo též pentraxin-1. Společně s pentraxinem-3 patří k mediátorům „akutní fáze“, avšak jejich místo působení v tomto patofyziologickém procesu je rozdílné. C-reaktivní protein je produkován játry (minoritně ledvinami a cévní stěnou) a iniciátorem jeho produkce jsou interleukiny z makrofágů. Jeho největší použití spočívá v detekci zánětů [Steel a Whitehead 1994], nicméně prokázán byl i vztah ke kardiovaskulárnímu aparátu [Ridker 2003, Avan et al. 2018]. V našem souboru byl při srovnání hodnot studovaného a kontrolního souboru nalezen statisticky významný vztah ($p < 0,0001$). Při zkoumání pohlaví jsme ovlivnění neprokázali ($p = 0,1322$), dle předpokladu se neprokázal ani vztah k věku ($p = 0,6961$), ale závislost hodnoty CRP na obezitě ano ($p = 0,0002$). Naše výsledky korelují se závěry mnoha studií [Hutchinson et al. 2000, Goulart et al. 2017, Choi et al. 2013, Rifai a Ridker 2003]. Bohužel přes tyto dílčí pozitivní výsledky je třeba brát v úvahu daleko vyšší senzitivitu CRP vůči zánětům, stavům po chirurgických výkonech či některým autoimunitním onemocněním, což jeho klinickou použitelnost ve směru OSA limituje.

Stejně jako u pentraxinu-1 i sérové hladiny pentraxinu-3 studovaného souboru proti zdravým kontrolám prokázaly statisticky významný rozdíl ($p < 0,0001$). Genderová závislost hladin prokázána nebyla ($p = 0,776$), ani věková ($p = 0,2649$), na míře obezity měřené podle BMI též ne ($p = 0,1653$). Naše závěry byly ve shodě se závěry autorů Kanbay et al. [2015], Kobukai et al. [2014], Slouka et al. [2019]. V diagnostice OSA je benefitem pentraxinu-3, že reflektuje přímé tkáňové poškození. Uvolňován je však také při zánětu, proliferaci buněk či remodelaci cév. Výzkumy jsou tak prováděny i v oblasti kardiovaskulárních chorob, diskutován je např. vztah a prognostický význam u plicní embolie [Yang et al. 2019] nebo fibrilace síní [Soeki et al. 2014].

High-sensitivity troponin I vykazoval též statisticky významné diference v plazmatických hladinách u nemocných s OSA proti zdravým respondentům ($p < 0,0001$). Na rozdíl od předchozích výsledků byly hladiny u hsTnI ovlivněny pohlavím, muži měli vyšší plazmatické hladiny hsTnI než ženy (průměr 6,97 versus 3,35, $p < 0,0001$). Genderová závislost hladin hsTnI u pacientů s OSA nebyla dle dostupné literatury dosud zkoumána. Ovlivnění věkem bylo též na statisticky významné úrovni ($p = 0,0004$), křivka lineární regrese prokázala tendenci k vyšším hodnotám hsTnI se stoupajícím věkem. Data pro srovnání jsou limitovaná. Studie Sánchez-de-la-Torre et al. [2018] neprokázala nezávislou asociaci hsTnI a věku u pacientů s OSA, v přímém rozporu s našimi výsledky je studie Welshe et al. [2018], která prokázala opačný trend v korelaci věku a hladin hsTnI. Nicméně tato studie se nezabývala hladinami troponinů u pacientů s OSA. Výše hladin hsTnI byla

ovlivněna i na matematické úrovni mírou obezity ($p=0,0416$), avšak bez klinického dopadu. Naše práce je zde ve shodě se studií Slouka et al. [2019], ve které však nebyla zkoumána možnost ovlivnění výsledků pohlavím ani možnost závislosti na míře obezity, ale je v rozporu se studií Maedera et al. [2015].

Skupinou biomarkerů, jejíž výzkum souvislosti s OSA je zatím v počátcích, jsou mikroRNA. Výzkum těchto molekul se významnější měrou rozvinul až v 21. století. Výhodou těchto markerů je jejich relativně malá velikost (21-23 nukleotidů) a dobrá stabilita. Vědecká literatura v současné době již disponuje více pracemi zabývajícími se perspektivou mikroRNA na poli OSA. Zapater et al. [2022] publikovali práci, která zdůrazňuje vysoký potenciál mikro RNA v tomto ohledu. Spoluautorem je Sánchez-de-la-Torre, který je jedním z nejaktivněji publikujících autorů v této problematice. Zmíněná práce konstatuje, že je dnes již možné identifikovat specifické mikroRNA asociované s OSA a kardiovaskulárními chorobami jako hypertenzí, infarktem myokardu nebo dysfunkcemi cévního endotelu. Za přínosné považuje zejména práce hledající mikroRNA, které by validizovaly kardiovaskulární riziko spojené s OSA. Dokonce zmiňuje myšlenku užití mikroRNA inhibitorů ke snížení kardiovaskulárního rizika, což je princip zatím fungující pouze v in vitro fázi zkoušení. Nicméně je jasné, že skupina vědců spolupracujících se Sánchez-de-la-Torre považuje mikroRNA za biomarker, který by mohl zlepšit management OSA v klinické praxi a monitoraci spojených kardiovaskulárních rizik též. Tým Santamaria-Martos et al. publikoval dvě práce potvrzující výše uvedené [2019, 2020].

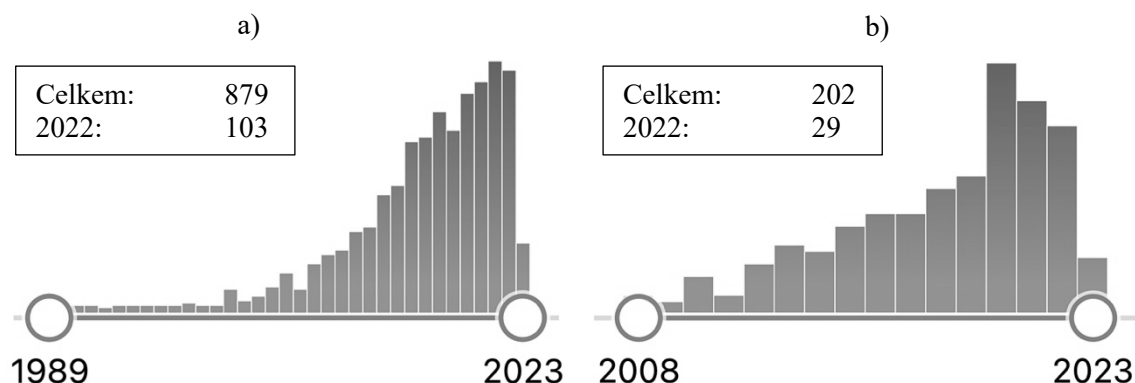
Část vědecké obce se soustředí na probírané téma z pohledu patofyziologických mechanismů tukové tkáně a metabolismu při obezitě. Duan et al. [2022] svou prací upozorňují na dopady intermitentní hypoxie na metabolismus adipocytů. Gharib et al. [2012] jako vůbec první autoři upozornili na spojení fragmentace spánku s narušením transkriptomu viscerální tukové tkáně. Jejich experimentální práce byla provedena na myších.

Nám se v našem výzkumu jako nejslibnější skupina v této chvíli jeví tzv. kardiospecifické molekuly, prokázané v kardiomyocytech. Jedná se především o molekuly miR-208, miR-1, miR-133 studované mnoha vědeckými týmy [Kuwabara et al. 2011, Ai et al. 2010, Boštjančič et al. 2010]. Jako nejslibnější se ukázaly molekuly miR-208 ze studie Ji et al. [2009] a miR-499 studovaná Wangem et al. [2019].

V předložené části naší práce jsme se soustředili na miR-499. Ve shodě se Sánchez-De-La-Torre [2015] považujeme tento směr výzkumu za velice perspektivní, nicméně v našem souboru jsme prokázali pouze matematicky významný rozdíl mezi plazmatickými hladinami srovnávaných skupin ($p=0,0442$), nikoliv však klinicky využitelný. Tyto závěry nejsou definitivní. Ve spojení s jinými proměnnými může miRNA-499 jistě být přínosnou v klinické praxi. Naš výzkum v tomto směru stále pokračuje. Poměrně málo prací je na téma ovlivnění mikroRNA u OSA pacientů v závislosti na pohlaví. Rozsáhlou publikací na toto

téma uvedli Guo et al. [2017], ale tato práce byla zaměřena na mikroRNA obecně, nikoliv na molekuly OSA-senzitivní. Genderovými rozdíly již v OSA zaměřené populaci se zabývala vědecká skupina zmíněná výše. Zapater et al. [2022] v práci “Endogenous controls and microRNA profile in female patients with obstructive sleep apnea” diskutují genderové rozdíly v plazmatických hladinách mikroRNA. Finálně se věnují třem miRNAs (miR-30a-5p, miR93-3p and miR-532-5p) a jejich vztahu k OSA u žen. Identifikovaných molekul mikroRNA je v medicíně přes 2500. Práce Zapater zkoumá jiné molekuly mikroRNA než práce naše a je třeba konstatovat, že prací na toto téma je stále nedostatek. Ve shodě s naší prací vztah k pohlaví ani k míře obezity nebyl u našich pacientů s OSA prokázán ($p=0,5326$, resp. $p=0,9976$). Je-li to výsledek platný pouze pro zkoumané molekuly nebo platný i pro obecnější pojetí, ukáže až další výzkum. Výši hladiny miRNA-499 u nemocných pacientů věk neovlivnil ($p=0,2504$). Naše výsledky jsou ve shodě s výsledky Slouky et al. [2021], avšak zde nebyl zkoumán u nemocných s OSA vztah miR-499 k pohlaví a BMI.

Předložená studie je limitována monocentricitou a nízkým počtem vědeckých prací tímto směrem zaměřených. K tématu glykoproteinových biomarkerů je v současné dostupné ve vědecké literatuře publikováno méně než 900 prací (viz graf 5.2), což ve světle počtu identifikovaných biomarkerů není mnoho.



Graf 5.2 - Práce na téma a) biomarkerů a OSA, b) mikroRNA a OSA.

Generováno z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> ke dni 9. 3. 2023

Podstatně horší situace je v oblasti publikací týkajících se OSA a mikroRNA. Zde je k dispozici na téma pouze cca 200 prací celkem. Tento stav je dán jistě “mládím” výzkumu mikroRNA a nutným vybavením k jejich identifikaci. Avšak v tomto směru se současná situace rapidně zlepšila vlivem koronavirové pandemie. V České republice laboratoří na detekci mikroRNA nyní již disponují téměř všechny regionální nemocnice.

6 Závěr

Hypotéza č.1a); tedy nezávislost plazmatické hladiny na body mass indexu u pacientů trpících obstrukční spánkovou apnoe byla v naší práci jasně potvrzena pro plazmatickou hladinu pentraxinu-3 ($p=0,1653$) a pro mikroRNA-499 ($p=0,9976$; **hypotéza č.1b**). Pro high-sensitivity troponin I byl prokázán matematický vztah ($p= 0,0418$) bez klinického dopadu. Pro CRP jsme hypotézu č.1 nepotvrdili. Sérové hladiny CRP hodnotou BMI ovlivněny byly ($p=0,0002$).

Obezita tedy neovlivňuje výši sérových hodnot PTX-3 ani mikroRNA-499. Z klinického hlediska můžeme to samé konstatovat pro hsTnI. Naopak hodnota CRP prokazatelně ovlivněna obezitou v našem souboru byla.

Hypotéza č.2a); tedy nezávislost plazmatické hladiny na pohlaví u pacientů trpících obstrukční spánkovou apnoe byla v naší práci jasně potvrzena pro plazmatické hladiny pentraxinu-3 ($p=0,7776$), CRP ($p=0,1322$) a mikroRNA-499 ($0,5326$; **hypotéza č.2b**). Pro high-sensitivity troponin I byla tato hypotéza vyvrácena ($p<0,0001$).

Hodnoty CRP, PTX-3 a mikroRNA-499 nejsou genderově závislé. V případě hsTnI můžeme konstatovat, že se jedná o proměnnou, jejíž hodnoty jsou ovlivněny pohlavím. Muži měli hodnoty hsTnI vyšší.

Hypotéza č.3a); tedy nezávislost plazmatické hladiny na věku u pacientů trpících obstrukční spánkovou apnoe byla v naší práci jasně potvrzena pro plazmatické hladiny pentraxinu-3 ($p=0,2649$), CRP ($p=0,6961$) i mikroRNA-499 ($p=0,2504$; **hypotéza č.3b**). High-sensitivity troponin I měl s věkem statisticky významný vztah, ale bez klinického dopadu.

Věk, stejně jako u hypotézy č.2, neovlivnil CRP, PTX-3 ani mikroRNA-499. Pro hsTnI sice matematický vztah náš soubor prokázal, ale rozhodně jej můžeme prohlásit za vztah bez dopadu na klinické závěry.

Předložená práce je ve zkrácené verzi připravována a do konce roku 2023 bude podána k publikaci v odborném časopisu.

7 Přínos do klinické praxe

Nalezení látky, která by byla využitelná v diagnostice nebo sledování výsledků léčby obstrukční spánkové apnoe, není nereálné a je stále předmětem výzkumu mnoha vědeckých týmů. V současné době nelze predikovat, bude-li tato látka ze skupiny glykoproteinových biomarkerů, mikroRNA či úplně jiných sloučenin. Nevíme ani, zda půjde o marker samostatný nebo sdružený do diagnostického vzorce. Víme však, že tento posun by znamenal výrazné zjednodušení managementu OSA a tím přiblížení možnosti diagnostiky a léčby lékařům první linie.

V dalším výzkumu medicíny biomarkerů na poli obstrukční spánkové apnoe lze naše závěry využít. Ve shodě s dalšími pracemi v této chvíli nejvhodnějším biomarkerem pro výzkum zůstává pentraxin-3. Domníváme se, že je to především díky jeho umístění v patofyziologickém řetězci. PTX-3 je produkován přímo buňkami postiženého místa. Zjištěná fakta, tedy nezávislost PTX-3 na BMI, věku a pohlaví, jsou pro perspektivitu užití PTX-3 v somnologii podstatná.

CRP má nízkou specifitu pro obstrukční spánkovou apnoe. Jeho výrazná afinita vůči zánětům v podstatě vylučuje budoucnost jeho analýz pro diagnostiku nebo management OSA, protože hodnoty související s OSA, nedosahující ani řádu desítek mg/l, nemohou obstát vedle hladin při zánětu dosahujících až stovek mg/l. Zjištěné závěry jsou spíše potvrzením předpokládaného stavu.

High-sensitivity troponin I byl původně považován za potenciálně slibný, bohužel jeho samostatné užití i užití sdružené s jinými markery naše očekávání nenaplnilo a naše předložená práce hsTnI dokonce ukázala jako z klinického pohledu „nestabilní marker“ ovlivnitelný obezitou, věkem i pohlavím, což je pro praxi zjištění významné.

MikroRNA-499 jsme považovali za marker z této specifické rodiny drobných stabilních molekul jako nejslibnější na základě literatury i našich předchozích výsledků. Předložená práce mikroRNA-499 sice ukázala jako „stabilní“ vůči obezitě, věku a pohlaví, ale celkově její samostatná senzitivita vůči OSA není dostatečná ke klinickému využití. Naše patofyziologické znalosti a současná úroveň výzkumu stále naznačují, že správně vybraný druh mikroRNA by mohl být ještě blíže mechanismům OSA než biomarkery glykoproteinové, tedy ve svém důsledku by mikroRNA mohla být i senzitivnější. Ve světle současného medicínského dění se stala reverzní transkripce metodou běžně laboratorně dostupnou, domníváme se tedy, že odhalení správné molekuly mikroRNA je pouze otázkou času.

III. Literatura

AASM [AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE], 2014. *International Classification of Sleep Disorders*. 3 ed. Darien: AASM, 383 s. ISBN 978-0991543410.

AASM [AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE], 2016. *AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications* [online]. Ver. 2.3.0. Darien: AASM. Dostupné také z: <https://aasm.org/>

AI, Jing et al., 2010. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 391(1), 73-77. ISSN 0006291X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbrc.2009.11.005

ALZOGHAIBI, Mohammed A. a Ahmed S. O. BAHAMMAM, 2005. Lipid peroxides, superoxide dismutase and circulating IL-8 and GCP-2 in patients with severe obstructive sleep apnea: a pilot study. *Sleep and Breathing*. 9(3), 119-126. ISSN 1520-9512. Dostupné z: doi:10.1007/s11325-005-0022-1

ARACHCHIGE, Miuni Athauda a Joerg STEIER, 2022. Beyond Usual Care: A Multidisciplinary Approach Towards the Treatment of Obstructive Sleep Apnoea. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 8. ISSN 2297-055X. Dostupné z: doi:10.3389/fcvm.2021.747495

ASERINSKY, Eugene a Nathaniel KLEITMAN, 1953. Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep. *Science*. 118(3062), 273-274. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.118.3062.273

ATWOOD, Charles W., 2005. Sleep-Related Hypoventilation. *Chest*. 128(3), 1079-1081. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.128.3.1079

AVAN, Amir et al., 2018. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *Journal of Cellular Physiology*. 233(11), 8508-8525. ISSN 0021-9541. Dostupné z: doi:10.1002/jcp.26791

BAESSLER, Aaron et al., 2013. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers - a meta-analysis. *Journal of Inflammation*. 10(1). ISSN 1476-9255. Dostupné z: doi:10.1186/1476-9255-10-13

BAKSHI, Satvinder Singh, Kiruba SHANKARMANOHARAN a Surianarayanan GOPALAKRISHNAN, 2017. Comparison of the long term efficacy of radiofrequency ablation and surgical turbinoplasty in inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical

study. *Acta Oto-Laryngologica*. 137(8), 856-861. ISSN 0001-6489. Dostupné z: doi:10.1080/00016489.2017.1294764

BARCELO, A. et al., 2011. Free fatty acids and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. 37(6), 1418-1423. ISSN 0903-1936. Dostupné z: doi:10.1183/09031936.00050410

BARRERA, Jose E. et al., 2017. Anatomic measures of upper airway structures in obstructive sleep apnea. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. 3(2), 85-91. ISSN 2095-8811. Dostupné z: doi:10.1016/j.wjorl.2017.05.002

BECKER, PM et al., 1989. Delta sleep-inducing peptide in obstructive sleep apnea: changes with nasal CPAP treatment-a pilot study: changes with nasal CPAP treatment-a pilot study. *Sleep Res.* 18, 85.

BENINATI, William et al., 1999. The Effect of Snoring and Obstructive Sleep Apnea on the Sleep Quality of Bed Partners. *Mayo Clinic Proceedings*. 74(10), 955-958. ISSN 00256196. Dostupné z: doi:10.4065/74.10.955

BENJAFIELD, Adam V et al., 2019. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 7(8), 687-698. ISSN 22132600. Dostupné z: doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5

BERGER, Hans, 1929. Über das elektroencephalogramm des menschen. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten*. 87(1), 527-570.

BERNHARDT, Lizelle et al., 2022. Diagnostic accuracy of screening questionnaires for obstructive sleep apnoea in adults in different clinical cohorts: a systematic review and meta-analysis. *Sleep and Breathing*. 26(3), 1053-1078. ISSN 1520-9512. Dostupné z: doi:10.1007/s11325-021-02450-9

BINS, Sander et al., 2011. No Evidence for Diagnostic Value of Mallampati Score in Patients Suspected of Having Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 145(2), 199-203. ISSN 0194-5998. Dostupné z: doi:10.1177/0194599811409302

BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP, 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 69(3), 89-95. ISSN 00099236. Dostupné z: doi:10.1067/mcp.2001.113989

BORBÉLY, Alexander A, 1982. A two process model of sleep regulation. *Hum neurobiol.* 1(3), 195-204. ISSN 0721-9075.

BOŠTJANČIČ, Emanuela et al., 2010. MicroRNAs miR-1, miR-133a, miR-133b and miR-208 Are Dysregulated in Human Myocardial Infarction. *Cardiology*. 115(3), 163-169. ISSN 0008-6312. Dostupné z: doi:10.1159/000268088

BOTTAZZI, Barbara et al., 2010. An Integrated View of Humoral Innate Immunity: Pentraxins as a Paradigm. *Annual Review of Immunology*. 28(1), 157-183. ISSN 0732-0582. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101305

BOYD, Scott B. et al., 2015. Long-Term Effectiveness and Safety of Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 11(07), 699-708. ISSN 1550-9389. Dostupné z: doi:10.5664/jcsm.4838

BRADLEY, T Douglas a John S FLORAS, 2009. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *The Lancet*. 373(9657), 82-93. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(08)61622-0

BRAJER-LUFTMANN, Beata et al., 2022. The Automatic Algorithm of the Auto-CPAP Device as a Tool for the Assessment of the Treatment Efficacy of CPAP in Patients with Moderate and Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Life*. 12(9), 1357. ISSN 2075-1729. Dostupné z: doi:10.3390/life12091357

BROUGHTON, Roger a Michelle CHADWICK, 2020. Bedřich Roth: pioneer in sleep medicine. *Sleep Medicine*. 76, 160-169. ISSN 13899457. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2020.11.002

CAHAN, C, M DECKER a KP STROHL, 1990. Humoral correlates of sleep apnea: erythropoietin and hypoxemia: erythropoietin and hypoxemia. *Progress in clinical and biological research*. 345, 317-324. ISSN 0361-7742.

CALIN, George Adrian et al., 2002. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 99(24), 15524-15529. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.242606799

CAMACHO, Macario et al., 2014. Tracheostomy as Treatment for Adult Obstructive Sleep Apnea. *The Laryngoscope*. 124(3), 803-811. ISSN 0023-852X. Dostupné z: doi:10.1002/lary.24433

CAMACHO, Macario et al., 2017. Laser-Assisted Uvulopalatoplasty for Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 40(3). ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/zsx004

CAO, Yuan et al., 2020. Association between tumor necrosis factor alpha and obstructive sleep apnea in adults: a meta-analysis update: a meta-analysis update. *BMC Pulmonary Medicine*. 20(1), 215. ISSN 1471-2466. Dostupné z: doi:10.1186/s12890-020-01253-0

CARPAGNANO, Giovanna E. et al., 2010. Systemic and airway inflammation in sleep apnea and obesity: the role of ICAM-1 and IL-8. *Translational Research*. 155(1), 35-43. ISSN 19315244. Dostupné z: doi:10.1016/j.trsl.2009.09.004

CROFT, C.B. a M. PRINGLE, 1991. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 16(5), 504-509. ISSN 03077772. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2273.1991.tb02103.x

ČVSSM [ČESKÁ SPOLEČNOST PRO VÝZKUM SPÁNKU A SPÁNKOVOU MEDICÍNU], 2011. *Indikační kritéria pro léčbu poruch dýchání ve spánku pomocí přetlaku v dýchacích cestách u dospělých*. Praha: ČVSSM. Dostupné z: <https://www.sleep-society.cz>

DAVIES, Scott F a Conrad IBER, 1983. Obstructive sleep apnea associated with adult-acquired micrognathia from rheumatoid arthritis. *American Review of Respiratory Disease*. American Lung Association, 127(2), 245-247. ISSN 0003-0805.

DEAK, Maryann a Lawrence J. EPSTEIN, 2009. The History of Polysomnography. *Sleep Medicine Clinics*. 4(3), 313-321. ISSN 1556407X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsmc.2009.04.001

DEDHIA, Raj C., Clark A. ROSEN a Ryan J. SOOSE, 2014. What is the role of the larynx in adult obstructive sleep apnea?. *The Laryngoscope*. 124(4), 1029-1034. ISSN 0023852X. Dostupné z: doi:10.1002/lary.24494

DE GONZALO-CALVO, David et al., 2019. Circulating non-coding RNAs in biomarker-guided cardiovascular therapy: a novel tool for personalized medicine?. *European Heart Journal*. 40(20), 1643-1650. ISSN 0195-668X. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehy234

DENVER, Robert J., Ronald M. BONETT a Graham C. BOORSE, 2011. Evolution of Leptin Structure and Function. *Neuroendocrinology*. 94(1), 21-38. ISSN 0028-3835. Dostupné z: doi:10.1159/000328435

DE VITO, Andrea et al., 2018. European position paper on drug-induced sleep endoscopy: 2017 Update: 2017 Update. *Clinical Otolaryngology*. John Wiley & Sons, 43(6), 1541-1552. ISSN 1749-4478. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1111/coa.13213>

DUAN, Yanru et al., 2022. Potential regulatory role of miRNA and mRNA link to metabolism affected by chronic intermittent hypoxia. *Frontiers in Genetics*. 13. ISSN 1664-8021. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2022.963184

DU CLOS, Terry W., 2013. Pentraxins: Structure, Function, and Role in Inflammation. *ISRN Inflammation*. 2013, 1-22. ISSN 2090-8695. Dostupné z: doi:10.1155/2013/379040

EINVIK, Gunnar et al., 2014. Severity of Obstructive Sleep Apnea is Associated with Cardiac Troponin I Concentrations in a Community-based Sample: Data from the Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep*. 37(6), 1111-1116. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.3772

EKBOM, K. a J. ULFBERG, 2009. Restless legs syndrome. *Journal of Internal Medicine*. 266(5), 419-431. ISSN 09546820. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02159.x

ELSHAUG, Adam G et al., 2008. Upper airway surgery should not be first line treatment for obstructive sleep apnoea in adults. *BMJ*. 336(7634), 44-45. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.39381.509213.AE

ESCOURROU, Pierre et al., 2015. The diagnostic method has a strong influence on classification of obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research*. 24(6), 730-738. ISSN 09621105. Dostupné z: doi:10.1111/jsr.12318

FAIN, John N. et al., 2004. Comparison of the Release of Adipokines by Adipose Tissue, Adipose Tissue Matrix, and Adipocytes from Visceral and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissues of Obese Humans. *Endocrinology*. 145(5), 2273-2282. ISSN 0013-7227. Dostupné z: doi:10.1210/en.2003-1336

FILIPOWICZ, Witold, Suvendra N. BHATTACHARYYA a Nahum SONENBERG, 2008. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight?. *Nature Reviews Genetics*. 9(2), 102-114. ISSN 1471-0056. Dostupné z: doi:10.1038/nrg2290

FIRAT GUVEN, Selma et al., 2012. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*. 16(1), 217-221. ISSN 1520-9512. Dostupné z: doi:10.1007/s11325-011-0492-2

FITZGERALD, Mary P., Molly MULLIGAN a Sairam PARTHASARATHY, 2006. Nocturnal frequency is related to severity of obstructive sleep apnea, improves with continuous positive airways treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 194(5), 1399-1403. ISSN 00029378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2006.01.048

FRANCIS, Claire E. a Tim QUINNELL, 2021. Mandibular Advancement Devices for OSA: An Alternative to CPAP?. *Pulmonary Therapy*. 7(1), 25-36. ISSN 2364-1754. Dostupné z: doi:10.1007/s41030-020-00137-2

FREITAS, Lunara S. et al., 2020. Severe obstructive sleep apnea is associated with circulating microRNAs related to heart failure, myocardial ischemia, and cancer proliferation. *Sleep and Breathing*. 24(4), 1463-1472. ISSN 1520-9512. Dostupné z: doi:10.1007/s11325-019-02003-1

FRIEDMAN, Robin C. et al., 2009. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Research*. 19(1), 92-105. ISSN 1088-9051. Dostupné z: doi:10.1101/gr.082701.108

FRIEDMAN, Michael et al., 1999. Clinical Predictors of Obstructive Sleep Apnea. *The Laryngoscope*. 109(12), 1901-1907. ISSN 0023852X. Dostupné z: doi:10.1097/00005537-199912000-00002

FUJITA, Shiro et al., 1981. Surgical Correction of Anatomic Abnormalities in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 89(6), 923-934. ISSN 0194-5998. Dostupné z: doi:10.1177/019459988108900609

GAO, Weijie et al., 2012. Is automatic CPAP titration as effective as manual CPAP titration in OSAHS patients? A meta-analysis. *Sleep and Breathing*. 16(2), 329-340. ISSN 1520-9512. Dostupné z: doi:10.1007/s11325-011-0495-z

GARBARINO, Sergio et al., 2016. Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep*. 39(6), 1211-1218. ISSN 1550-9109. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.5834

GARLANDA, Cecilia et al., 2018. PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer. *Physiological Reviews*. 98(2), 623-639. ISSN 0031-9333. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00016.2017

GARVEY, John F et al., 2015. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Journal of thoracic disease*. AME Publications, 7(5), 920-929. Dostupné z: doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52

GAY, Peter et al., 2006. Evaluation of Positive Airway Pressure Treatment for Sleep Related Breathing Disorders in Adults. *Sleep*. 29(3), 381-401. ISSN 1550-9109. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/29.3.381

GHARIB, Sina A. et al., 2012. Integrative miRNA-mRNA Profiling of Adipose Tissue Unravels Transcriptional Circuits Induced by Sleep Fragmentation. *PLoS ONE*. 7(5). ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0037669

GINIS, I., S. J. MENTZER a D. V. FALLER, 1993. Hypoxia induces lymphocyte adhesion to human mesenchymal cells via an LFA-1-dependent mechanism. *American Journal of*

Physiology-Cell Physiology. 264(3), C617-C624. ISSN 0363-6143. Dostupné z: doi:10.1152/ajpcell.1993.264.3.C617

GLASS, Ryan E. et al., 2022. Using molecular testing to improve the management of thyroid nodules with indeterminate cytology: an institutional experience with review of molecular alterations. *Journal of the American Society of Cytopathology*. 11(2), 79-86. ISSN 22132945. Dostupné z: doi:10.1016/j.jasc.2021.08.004

GOSWAMI, Binita et al., 2009. Paraoxonase: A multifaceted biomolecule. *Clinica Chimica Acta*. 410(1-2), 1-12. ISSN 00098981. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2009.09.025

GOULART, Maíra Ribas et al., 2017. Serum C-reactive protein levels and body mass index in children and adolescents with CHD. *Cardiology in the Young*. 27(6), 1083-1089. ISSN 1047-9511. Dostupné z: doi:10.1017/S1047951116002080

GUASTI, Luigina et al., 2011. Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells and polymorphonuclear leukocytes in patients studied for suspected obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*. 15(1), 3-11. ISSN 1520-9512. Dostupné z: doi:10.1007/s11325-009-0315-x

GUO, Li et al., 2017. MiRNA and mRNA expression analysis reveals potential sex-biased miRNA expression. *Scientific Reports*. 7(1), 39812. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep39812

GUPTA, Madhulika A. a Fiona C. SIMPSON, 2015. Obstructive Sleep Apnea and Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 11(02), 165-175. ISSN 1550-9389. Dostupné z: doi:10.5664/jcsm.4466

HALL, Trygve Sør Dahl et al., 2014. Obstructive sleep apnea: no independent association to troponins. *Sleep and Breathing*. 18(2), 351-358. ISSN 1520-9512. Dostupné z: doi:10.1007/s11325-013-0892-6

HARSCH, I.A. et al., 2004. Adiponectin in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Course and Physiological Relevance. *Respiration*. 71(6), 580-586. ISSN 0025-7931. Dostupné z: doi:10.1159/000081758

HELLEMANS, Jan et al., 2007. QBase relative quantification framework and software for management and automated analysis of real-time quantitative PCR data. *Genome Biology*. 8(2), R19. ISSN 1474-760X. Dostupné z: doi:10.1186/gb-2007-8-2-r19

HERNYCHOVÁ, Lenka et al., 2019. Glykoproteiny v sérech onkologických pacientů. *Klinická onkologie*. 32(5). ISSN 1802-5307.

HNIN, Khin et al., 2018. The impact of ethnicity on the prevalence and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews*. 41, 78-86. ISSN 10870792. Dostupné z: doi:10.1016/j.smrv.2018.01.003

HOBZOVÁ, Milada et al., 2016. Serum adiponectin level in obstructive sleep apnea: Relation of adiponectin to obesity and long-term continuous positive airway pressure therapy. *Advances in Medical Sciences*. 61(1), 130-134. ISSN 18961126. Dostupné z: doi:10.1016/j.advms.2015.10.004

HOPPS, E et al., 2014. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 18(24), 3773-8.

HOWELL, Michael J., 2012. Parasomnias: An Updated Review. *Neurotherapeutics*. 9(4), 753-775. ISSN 1933-7213. Dostupné z: doi:10.1007/s13311-012-0143-8

HÜBNER, Ralf-Harto et al., 2008. NT-proBNP is not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Respiratory Medicine*. 102(1), 134-142. ISSN 09546111. Dostupné z: doi:10.1016/j.rmed.2007.07.023

HUDECOVÁ, Jana et al., 2019. Obstructive sleep apnea syndrome and high-risk pregnancy. *Kontakt*. 21(4), 374-379. ISSN 12124117. Dostupné z: doi:10.32725/kont.2019.043

HUTCHINSON, Winston L et al., 2000. Immunoradiometric Assay of Circulating C-Reactive Protein: Age-related Values in the Adult General Population. *Clinical Chemistry*. 46(7), 934-938. ISSN 0009-9147. Dostupné z: doi:10.1093/clinchem/46.7.934

HYBÁŠKOVÁ, J et al., 2016. Flexibilní endoskopie horních dýchacích cest v léky navozeném spánku. *Otorinolaryngol. Foniatr*. 65(1), 30-34.

CHAKHTOURA, Marlene a Sami T. AZAR, 2012. Continuous positive airway pressure and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 6(3), 176-179. ISSN 18714021. Dostupné z: doi:10.1016/j.dsx.2012.09.013

CHAOUAT, A et al., 1995. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 151(1), 82-86. ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/ajrccm.151.1.7812577

CHIU, Hsiao-Yean et al., 2017. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 36, 57-70. ISSN 10870792. Dostupné z: doi:10.1016/j.smrv.2016.10.004

CHOI, J., L. JOSEPH a L. PILOTE, 2013. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 14(3), 232-244. ISSN 14677881. Dostupné z: doi:10.1111/obr.12003

CHOKROVERTY, S., 2010. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian Journal of Medical Research*. 131(2), 126-140. ISSN 0971-5916.

CHUNG, Frances et al., 2008. STOP Questionnaire. *Anesthesiology*. 108(5), 812-821. ISSN 0003-3022. Dostupné z: doi:10.1097/ALN.0b013e31816d83e4

IDRISS, Haitham T. a James H. NAISMITH, 2000. TNF α and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s): Structure-function relationship(s). *Microscopy Research and Technique*. John Wiley & Sons, 50(3), 184-195. ISSN 1059-910X. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3184::AID-JEMT23.0.CO;2-H

IMANI, Mohammad Moslem et al., 2020. Evaluation of Serum and Plasma Interleukin-6 Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Frontiers in Immunology*. 11. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2020.01343

IMANI, Mohammad Moslem et al., 2021. Evaluation of Blood Levels of C-Reactive Protein Marker in Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Life*. 11(4), 362. ISSN 2075-1729. Dostupné z: doi:10.3390/life11040362

INOUE, Teruo a Koichi NODE, 2006. Vascular failure: a new clinical entity for vascular disease. *Journal of Hypertension*. 24(11), 2121-2130. ISSN 0263-6352. Dostupné z: doi:10.1097/01.hjh.0000249684.76296.4f

ISHAK, Athanasius et al., 2019. BPAP is an effective second-line therapy for obese patients with OSA failing regular CPAP: A prospective observational cohort study. *Respirology*. 25(4), 443-448. ISSN 1323-7799. Dostupné z: doi:10.1111/resp.13674

JAVAHERI, S., 2000. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Sleep Apnea and Ventricular Irritability in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 101(4), 392-397. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/01.CIR.101.4.392

JEHAN, Shazia et al., 2018. Obstructive sleep apnea and stroke. *Sleep medicine and disorders: international journal*. NIH Public Access, 2(5), 120.

JENNI, Oskar G. a Mary A. CARSKADON, 2007. Sleep Behavior and Sleep Regulation from Infancy through Adolescence: Normative Aspects. *Sleep Medicine Clinics*. 2(3), 321-329. ISSN 1556407X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsmc.2007.05.001

JENNUM, P., R. IBSEN a J. KJELLBERG, 2013. Social consequences of sleep disordered breathing on patients and their partners: a controlled national study. *European Respiratory Journal*. 43(1), 134-144. ISSN 0903-1936. Dostupné z: doi:10.1183/09031936.00169212

Ji, Xu et al., 2009. Plasma miR-208 as a Biomarker of Myocardial Injury. *Clinical Chemistry*. 55(11), 1944-1949. ISSN 0009-9147. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2009.125310

JOHNS, Murray W., 1991. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 14(6), 540-545. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/14.6.540

JORDAN, Amy S. a David P. WHITE, 2008. Pharyngeal motor control and the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 160(1), 1-7. ISSN 15699048. Dostupné z: doi:10.1016/j.resp.2007.07.009

JUNG, Su Young et al., 2019. Sleep hygiene-related conditions in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Auris Nasus Larynx*. 46(1), 95-100. ISSN 03858146. Dostupné z: doi:10.1016/j.anl.2018.06.003

KAIKKONEN, M. U., M. T. Y. LAM a C. K. GLASS, 2011. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. *Cardiovascular Research*. 90(3), 430-440. ISSN 0008-6363. Dostupné z: doi:10.1093/cvr/cvr097

KANBAY, Asiye et al., 2015. Correlation between pentraxin-3 and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *Annals of Thoracic Medicine*. 10(3), 199-203. ISSN 1817-1737. Dostupné z: doi:10.4103/1817-1737.160840

KAPOOR, M. a G. GREENOUGH, 2015. Home Sleep Tests for Obstructive Sleep Apnea (OSA). *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 28(4), 504-509. ISSN 1557-2625. Dostupné z: doi:10.3122/jabfm.2015.04.140266

KAPOOR, Priyanka et al., 2022. Development, testing, and feasibility of a customized mobile application for obstructive sleep apnea (OSA) risk assessment: A hospital-based pilot study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 12(1), 109-115. ISSN 22124268. Dostupné z: doi:10.1016/j.jobcr.2021.11.004

KAPUR, Vishesh K. et al., 2017. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 13(03), 479-504. ISSN 1550-9389. Dostupné z: doi:10.5664/jcsm.6506

KASAI, T. et al., 2011. Plasma Pentraxin3 and Arterial Stiffness in Men With Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Hypertension*. 24(4), 401-407. ISSN 0895-7061. Dostupné z: doi:10.1038/ajh.2010.248

KATSOULIS, Kostas et al., 2011. Total antioxidant status in patients with obstructive sleep apnea without comorbidities: the role of the severity of the disease. *Sleep and Breathing*. 15(4), 861-866. ISSN 1520-9512. Dostupné z: doi:10.1007/s11325-010-0456-y

KEZIRIAN, Eric J., Winfried HOHENHORST a Nico DE VRIES, 2011. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 268(8), 1233-1236. ISSN 0937-4477. Dostupné z: doi:10.1007/s00405-011-1633-8

KHAN, Zeeshan a Lynn Marie TROTTI, 2015. Central Disorders of Hypersomnolence. *Chest*. 148(1), 262-273. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.14-1304

KIM, Andrew M. et al., 2014. Tongue Fat and its Relationship to Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 37(10), 1639-1648. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.4072

KIMOFF, R. John, 1996. Sleep Fragmentation in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 19(suppl_9), S61-S66. ISSN 1550-9109. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/19.suppl_9.S61

KLOZAR, J et al., 2016. Doporučený postup u dospělých pacientů s poruchami dýchání ve spánku. *Česká společnost pro výzkum spánku a spánkovou medicínu [online]*. 62(4), 243-246.

KOBUKAI, Yusuke et al., 2014. Morning pentraxin3 levels reflect obstructive sleep apnea-related acute inflammation. *Journal of Applied Physiology*. 117(10), 1141-1148. ISSN 8750-7587. Dostupné z: doi:10.1152/jappphysiol.00237.2014

KOTANI, Kazuhiko et al., 2008. Reduced paraoxonase 1/arylesterase activity and its post-therapeutic increase in obstructive sleep apnea syndrome: A preliminary study. *Clinica Chimica Acta*. 395(1-2), 184-185. ISSN 00098981. Dostupné z: doi:10.1016/j.cca.2008.04.023

KROH, Evan M. et al., 2010. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods*. 50(4), 298-301. ISSN 10462023. Dostupné z: doi:10.1016/j.ymeth.2010.01.032

KUHN, Eric et al., 2017. Effects of CPAP and Mandibular Advancement Devices on Health-Related Quality of Life in OSA. *Chest*. 151(4), 786-794. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1016/j.chest.2017.01.020

KUNEŠ, Pavel a Jan KREJSEK, 2006. Dlouhý pentraxin PTX3 - nový reaktant akutní fáze. *Prakt. Léč.* 86(2), 71-77.

KUWABARA, Yasuhide et al., 2011. Increased MicroRNA-1 and MicroRNA-133a Levels in Serum of Patients With Cardiovascular Disease Indicate Myocardial Damage. *Circulation: Cardiovascular Genetics.* 4(4), 446-454. ISSN 1942-325X. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.958975

LAVIE, Lena, 2009. Oxidative Stress—A Unifying Paradigm in Obstructive Sleep Apnea and Comorbidities. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 51(4), 303-312. ISSN 00330620. Dostupné z: doi:10.1016/j.pcad.2008.08.003

LÉGER, Damien a Carl STEPNOWSKY, 2020. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews.* 51, 101275. ISSN 10870792. Dostupné z: doi:10.1016/j.smrv.2020.101275

LI, Kun et al., 2017. MicroRNA expression profiling and bioinformatics analysis of dysregulated microRNAs in obstructive sleep apnea patients. *Medicine.* 96(34), e7917. ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:10.1097/MD.00000000000007917

LI, Kun et al., 2018. MiR-664a-3p expression in patients with obstructive sleep apnea. *Medicine.* 97(6), e9813. ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:10.1097/MD.00000000000009813

LI, Xiaoyan et al., 2021. Interleukin-8 concentrations in obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Bioengineered.* 12(2), 10650-10665. ISSN 2165-5979. Dostupné z: doi:10.1080/21655979.2021.2001203

LING, Tian-You et al., 2013. Regulation of the SK3 channel by microRNA-499—Potential role in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 10(7), 1001-1009. ISSN 15475271. Dostupné z: doi:10.1016/j.hrthm.2013.03.005

LJUNGGREN, Mirjam et al., 2012. Association between Obstructive Sleep Apnea and Elevated Levels of Type B Natriuretic Peptide in a Community-Based Sample of Women. *Sleep.* 35(11), 1521-1527. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.2202

LOH, N. K. et al., 1999. Do Patients With Obstructive Sleep Apnea Wake Up With Headaches?. *Archives of Internal Medicine.* 159(15). ISSN 0003-9926. Dostupné z: doi:10.1001/archinte.159.15.1765

LOMBARDI, Carolina, Martino F. PENGO a Gianfranco PARATI, 2018. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. *Journal of Thoracic Disease.* 10(S34), S4231-S4243. ISSN 20721439. Dostupné z: doi:10.21037/jtd.2018.12.57

- LOPEZ, Peter P. et al., 2008. Prevalence of Sleep Apnea in Morbidly Obese Patients who Presented for Weight Loss Surgery Evaluation: More Evidence for Routine Screening for Obstructive Sleep Apnea before Weight Loss Surgery. *The American Surgeon*. 74(9), 834-838. ISSN 0003-1348. Dostupné z: doi:10.1177/000313480807400914
- LV, Qianwen et al., 2021. Increased levels of VCAM-1 is associated with higher occurrence of coronary artery disease in adults with moderate to severe obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*. 85, 131-137. ISSN 13899457. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2021.07.002
- LYONS, M. Melanie et al., 2020. Global burden of sleep-disordered breathing and its implications. *Respirology*. 25(7), 690-702. ISSN 1323-7799. Dostupné z: doi:10.1111/resp.13838
- MAEDER, Micha T. et al., 2015. Comprehensive biomarker profiling in patients with obstructive sleep apnea. *Clinical Biochemistry*. 48(4-5), 340-346. ISSN 00099120. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.09.005
- MALLAMPATI, S. Rao et al., 1985. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation; a prospective study. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. 32(4), 429-434. ISSN 0008-2856. Dostupné z: doi:10.1007/BF03011357
- MARCO PITARCH, Rocío et al., 2018. Effectiveness of a mandibular advancement device in obstructive sleep apnea patients: a prospective clinical trial. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 275(7), 1903-1911. ISSN 0937-4477. Dostupné z: doi:10.1007/s00405-018-4978-4
- MARINO, Miguel et al., 2013. Measuring Sleep: Accuracy, Sensitivity, and Specificity of Wrist Actigraphy Compared to Polysomnography. *Sleep*. 36(11), 1747-1755. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.3142
- MARTÍNEZ-GARCÍA, M.A. et al., 2009. Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep Medicine*. 10(1), 104-111. ISSN 13899457. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2007.11.009
- MATOS, G. et al., 2013. The association between TNF- α and erectile dysfunction complaints. *Andrology*. 1(6), 872-878. ISSN 20472919. Dostupné z: doi:10.1111/j.2047-2927.2013.00136.x
- MCKEON, James L. et al., 1990. Urinary Uric Acid: Creatinine Ratio, Serum Erythropoietin, and Blood 2,3-Diphosphoglycerate in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *American Review of Respiratory Disease*. 142(1), 8-13. ISSN 0003-0805. Dostupné z: doi:10.1164/ajrccm/142.1.8

MENON, Akshay a Manoj KUMAR, 2013. Influence of Body Position on Severity of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. *ISRN Otolaryngology*. 2013(ID 670381), 1-7. ISSN 2090-5750. Dostupné z: doi:10.1155/2013/670381

MICHELS, Daniel de Sousa et al., 2014. Nasal Involvement in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *International Journal of Otolaryngology*. 2014(ID 717419), 1-8. ISSN 1687-9201. Dostupné z: doi:10.1155/2014/717419

MILLER, Stephen C. et al., 2017. Transoral robotic base of tongue reduction for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*. 127(1), 258-265. ISSN 0023-852X. Dostupné z: doi:10.1002/lary.26060

MING, Hao et al., 2018. Inflammatory cytokines tumor necrosis factor- α , interleukin-8 and sleep monitoring in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 17(3), 1766-1770. ISSN 1792-0981. Dostupné z: doi:10.3892/etm.2018.7110

MINOGUCHI, Kenji et al., 2004. Elevated Production of Tumor Necrosis Factor- α by Monocytes in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest*. 126(5), 1473-1479. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.126.5.1473

MITCHELL, Patrick S. et al., 2008. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 105(30), 10513-10518. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0804549105

MITRA, Amal K., Azad R. BHUIYAN a Elizabeth A. JONES, 2021. Association and Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Diseases*. 9(4). ISSN 2079-9721. Dostupné z: doi:10.3390/diseases9040088

MORROW, Jason D. a L.Jackson ROBERTS, 1997. The isoprostanes: Unique bioactive products of lipid peroxidation. *Progress in Lipid Research*. 36(1), 1-21. ISSN 01637827. Dostupné z: doi:10.1016/S0163-7827(97)00001-5

MORSY, Nesreen E. et al., 2019. Obstructive sleep apnea: personal, societal, public health, and legal implications. *Reviews on Environmental Health*. 34(2), 153-169. ISSN 2191-0308. Dostupné z: doi:10.1515/reveh-2018-0068

MOTAMEDI, Vida et al., 2018. Elevated tau and interleukin-6 concentrations in adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*. 43, 71-76. ISSN 13899457. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2017.11.1121

MULHOLLAND, Graeme B. et al., 2019. Multilevel Palate and Tongue Base Surgical Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis: A

Systematic Review and Meta-analysis. *The Laryngoscope*. John Wiley & Sons, 129(7), 1712-1721. ISSN 0023-852X. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/lary.27597>

NADEEM, Rashid et al., 2013. Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 09(10), 1003-1012. ISSN 1550-9389. Dostupné z: doi:[10.5664/jcsm.3070](https://doi.org/10.5664/jcsm.3070)

NAJAFI, Amir et al., 2022. Evaluation of Plasma/Serum Adiponectin (an Anti-Inflammatory Factor) Levels in Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life*. 12(5), 738. ISSN 2075-1729. Dostupné z: doi:[10.3390/life12050738](https://doi.org/10.3390/life12050738)

NAKAGAWA, Yasuhiko et al., 2008. Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 294(4), E778-E784. ISSN 0193-1849. Dostupné z: doi:[10.1152/ajpendo.00709.2007](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00709.2007)

NETZER, Nikolaus C. et al., 1999. Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 131(7). ISSN 0003-4819. Dostupné z: doi:[10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002](https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002)

NEUMANN, Johannes T. et al., 2019. Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 380(26), 2529-2540. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:[10.1056/NEJMoa1803377](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803377)

NEVŠÍMALOVÁ, Soňa a Karel ŠONKA, 2020. *Poruchy spánku a bdění*. Třetí, doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-478-1.

NITZ, D. a J. M. SIEGEL, 1996. GABA release in posterior hypothalamus across sleep-wake cycle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 271(6), R1707-R1712. ISSN 0363-6119. Dostupné z: doi:[10.1152/ajpregu.1996.271.6.R1707](https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.6.R1707)

OHGA, Eijiro et al., 1999. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Applied Physiology*. 87(1), 10-14. ISSN 8750-7587. Dostupné z: doi:[10.1152/jappl.1999.87.1.10](https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.1.10)

PAK, V M et al., 2015. Adhesion molecule increases in sleep apnea: beneficial effect of positive airway pressure and moderation by obesity. *International Journal of Obesity*. 39(3), 472-479. ISSN 0307-0565. Dostupné z: doi:[10.1038/ijo.2014.123](https://doi.org/10.1038/ijo.2014.123)

PANG, Kenny P., David J. TERRIS a Robert PODOLSKY, 2006. Severity of Obstructive Sleep Apnea: Correlation with Clinical Examination and Patient Perception. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 135(4), 555-560. ISSN 0194-5998. Dostupné z: doi:10.1016/j.otohns.2006.03.044

PANG, Kenny P. a Brian W. ROTENBERG, 2016. The SLEEP GOAL as a success criteria in obstructive sleep apnea therapy. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 273(5), 1063-1065. ISSN 0937-4477. Dostupné z: doi:10.1007/s00405-016-3944-2

PARATI, Gianfranco et al., 2014. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertension Research*. 37(7), 601-613. ISSN 0916-9636. Dostupné z: doi:10.1038/hr.2014.80

PARISH, James M., Terrence ADAM a Lynda FACCHIANO, 2007. Relationship of Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 03(05), 467-472. ISSN 1550-9389. Dostupné z: doi:10.5664/jcsm.26910

PARK, Chong Yoon et al., 2014. Clinical Effect of Surgical Correction for Nasal Pathology on the Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *PLoS ONE*. 9(6), e98765. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0098765

PATEL, Nirav et al., 2017. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: A systemic review. *International Journal of Cardiology*. 228, 967-970. ISSN 01675273. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.137

PATIL, Susheel P. et al., 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*. 15(02), 335-343. ISSN 1550-9389. Dostupné z: doi:10.5664/jcsm.7640

PAU, Maria Carmina et al., 2021. Circulating Malondialdehyde Concentrations in Obstructive Sleep Apnea (OSA): A Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression. *Antioxidants*. 10(7), 1053. ISSN 2076-3921. Dostupné z: doi:10.3390/antiox10071053

PAVWOSKI, Patrick a Anita Valanju SHELGIKAR, 2017. Treatment options for obstructive sleep apnea. *Neurology: Clinical Practice*. 7(1), 77-85. ISSN 2163-0402. Dostupné z: doi:10.1212/CPJ.0000000000000320

PEEVER, John a Patrick M. FULLER, 2017. The Biology of REM Sleep. *Current Biology*. 27(22), R1237-R1248. ISSN 09609822. Dostupné z: doi:10.1016/j.cub.2017.10.026

PEPPARD, Paul E. et al., 2000. Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. *JAMA*. 284(23), 3015-3021. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.284.23.3015

PERES, Bernardo U. et al., 2020. Obstructive Sleep Apnea and Circulating Biomarkers of Oxidative Stress: A Cross-Sectional Study. *Antioxidants*. 9(6), 476. ISSN 2076-3921. Dostupné z: doi:10.3390/antiox9060476

PEŠTA, Martin et al., 2019. Plasma microRNA Levels Combined with CEA and CA19-9 in the Follow-Up of Colorectal Cancer Patients. *Cancers*. 11(6), 864. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers11060864

PICCIN, Ottavio et al., 2014. Modified Hyoid Suspension Technique in the Treatment of Multilevel Related Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 150(2), 321-324. ISSN 0194-5998. Dostupné z: doi:10.1177/0194599813514532

PINTO, José et al., 2016. Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 20(02), 145-150. ISSN 1809-9777. Dostupné z: doi:10.1055/s-0036-1579546

PLÍHALOVÁ, Andrea, Kateřina WESTLAKE a Jan POLÁK, 2016. Obstrukční spánková apnoe a diabetes mellitus 2. typu. *Vnitřní lékařství*. Vnitřní lékařství, 62(Suppl. 4), 79-84. ISSN 0042-773X.

POCOBELLI, Gaia et al., 2021. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle accident. *Sleep Medicine*. 85, 196-203. ISSN 13899457. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2021.07.019

POIRIER, Justin, Charles GEORGE a Brian ROTENBERG, 2014. The effect of nasal surgery on nasal continuous positive airway pressure compliance. *The Laryngoscope*. 124(1), 317-319. ISSN 0023-852X. Dostupné z: doi:10.1002/lary.24131

POTTS, Kevin J. et al., 2013. Cost Savings Associated with an Education Campaign on the Diagnosis and Management of Sleep-Disordered Breathing: A Retrospective, Claims-Based US Study. *Population Health Management*. 16(1), 7-13. ISSN 1942-7891. Dostupné z: doi:10.1089/pop.2011.0102

PRETL, Martin et al., 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*. Neurologie pro praxi, 14(1), 38-41. ISSN 1213-1814.

- PRIOU, Pascaline et al., 2012. Independent Association Between Obstructive Sleep Apnea Severity and Glycated Hemoglobin in Adults Without Diabetes. *Diabetes Care*. 35(9), 1902-1906. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/dc11-2538
- PUNJABI, Naresh M. et al., 2002. Sleep-disordered Breathing and Insulin Resistance in Middle-aged and Overweight Men. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 165(5), 677-682. ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/ajrccm.165.5.2104087
- RANDBY, Anna et al., 2012. Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Increased High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels. *Chest*. 142(3), 639-646. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.11-1779
- RAVESLOOT, M.J.L. a N. DE VRIES, 2011. Reliable Calculation of the Efficacy of Non-Surgical and Surgical Treatment of Obstructive Sleep Apnea Revisited. *Sleep*. 34(1), 105-110. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/34.1.105
- REICHLIN, Tobias et al., 2012. Introduction of High-sensitivity Troponin Assays: Impact on Myocardial Infarction Incidence and Prognosis. *The American Journal of Medicine*. 125(12), 1205-1213.e1. ISSN 00029343. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjmed.2012.07.015
- REUTRAKUL, Sirimon a Babak MOKHLESI, 2017. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes. *Chest*. 152(5), 1070-1086. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1016/j.chest.2017.05.009
- REYNOLDS, Amy C. a Siobhan BANKS, 2010. Total sleep deprivation, chronic sleep restriction and sleep disruption. *Progress in Brain Research*. 185, 91-103. ISSN 0079-6123. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53702-7.00006-3
- RIDKER, Paul M, 2003. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation*. 107(3), 363-369. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/01.CIR.0000053730.47739.3C
- RIFAI, Nader a Paul M RIDKER, 2003. Population Distributions of C-reactive Protein in Apparently Healthy Men and Women in the United States: Implication for Clinical Interpretation. *Clinical Chemistry*. 49(4), 666-669. ISSN 0009-9147. Dostupné z: doi:10.1373/49.4.666
- RISTAGNO, Giuseppe et al., 2019. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Frontiers in Immunology*. 10, 823. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2019.00823
- ROCA, Gabriela Querejeta et al., 2013. Sleep Apnea Is Associated with Subclinical Myocardial Injury in the Community. The ARIC-SHHS Study. *American Journal of*

Respiratory and Critical Care Medicine. 188(12), 1460-1465. ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.201309-1572OC

ROFFI, Marco et al., 2016. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 37(3), 267-315. ISSN 0195-668X. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehv320

ROSS, Russell, 1993. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 362(6423), 801-809. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/362801a0

ROTH, Thomas, 2007. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 3(5 suppl), S7-S10. ISSN 1550-9389. Dostupné z: doi:10.5664/jcsm.26929

RUCHAŁA, Marek et al., 2017. Obstructive sleep apnea and hormones – a novel insight. *Archives of Medical Science*. 13(4), 875-884. ISSN 1734-1922. Dostupné z: doi:10.5114/aoms.2016.61499

RYAN, Silke, Cormac T. TAYLOR a Walter T. MCNICHOLAS, 2005. Selective Activation of Inflammatory Pathways by Intermittent Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Circulation*. 112(17), 2660-2667. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746

SAARELAINEN, Seppo et al., 2009. Circulating Endothelin-1 in Obstructive Sleep Apnea. *Endothelium*. 5(2), 115-118. ISSN 1062-3329. Dostupné z: doi:10.3109/10623329709079869

SAHLMAN, JOHANNA et al., 2010. The activation of the inflammatory cytokines in overweight patients with mild obstructive sleep apnoea. *Journal of Sleep Research*. 19(2), 341-348. ISSN 09621105. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2869.2009.00787.x

SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE, Manuel et al., 2012. The influence of obesity and obstructive sleep apnea on metabolic hormones. *Sleep and Breathing*. 16(3), 649-656. ISSN 1520-9512. Dostupné z: doi:10.1007/s11325-011-0552-7

SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE, Manuel et al., 2015. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 66(9), 1023-1032. ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1315

SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE, Alicia et al., 2018. Cardiac Troponin Values in Patients With Acute Coronary Syndrome and Sleep Apnea. *Chest*. 153(2), 329-338. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1016/j.chest.2017.06.046

SANTAMARIA-MARTOS, Fernando et al., 2019. Circulating microRNA profile as a potential biomarker for obstructive sleep apnea diagnosis. *Scientific Reports*. 9(1), 13456. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-49940-1

SANTAMARIA-MARTOS, Fernando et al., 2021. MicroRNA Profile of Cardiovascular Risk in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Respiration*. 99(12), 1122-1128. ISSN 0025-7931. Dostupné z: doi:10.1159/000511093

SHAH, Neomi a Francoise ROUX, 2009. The Relationship of Obesity and Obstructive Sleep Apnea. *Clinics in Chest Medicine*. 30(3), 455-465. ISSN 02725231. Dostupné z: doi:10.1016/j.ccm.2009.05.012

SHAH, Ravi R. a Erica R. THALER, 2020. Base of Tongue Surgery for Obstructive Sleep Apnea in the Era of Neurostimulation. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 53(3), 431-443. ISSN 00306665. Dostupné z: doi:10.1016/j.otc.2020.02.006

SHARAFKHANEH, Amir et al., 2005. Association of Psychiatric Disorders and Sleep Apnea in a Large Cohort. *Sleep*. 28(11), 1405-1411. ISSN 1550-9109. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/28.11.1405

SHER, Aaron E., Kenneth B. SCHECHTMAN a Jay F. PICCIRILLO, 1996. The Efficacy of Surgical Modifications of the Upper Airway in Adults With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 19(2), 156-177. ISSN 1550-9109. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/19.2.156

SHIH, Judy L. a Atul MALHOTRA, 2011. Could Vitamins Be Helpful to Patients With Sleep Apnea?. *Chest*. 139(2), 237-238. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.10-2017

SCHALEK, Petr et al., 2015. Psychometrické vlastnosti české verze Epworthské škály spavosti. *Cesk Slov Neurol N*. 78/111(6), 689-692. ISSN 12107859. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn2015689

SCHWAB, Richard J., 2005. Genetic determinants of upper airway structures that predispose to obstructive sleep apnea. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 147(2-3), 289-298. ISSN 15699048. Dostupné z: doi:10.1016/j.resp.2005.06.006

SCHWARZENBACH, Heidi et al., 2015. Data Normalization Strategies for MicroRNA Quantification. *Clinical Chemistry*. 61(11), 1333-1342. ISSN 0009-9147. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2015.239459

SILVERBERG, D, 1997. Sleep Related Breathing Disorders Are Common Contributing Factors to the Production of Essential Hypertension But Are Neglected, Underdiagnosed,

and Undertreated. *American Journal of Hypertension*. 10(12), 1319-1325. ISSN 08957061. Dostupné z: doi:10.1016/S0895-7061(97)00322-1

SLOUKA, David et al., 2019. Biomarkers-a possibility for monitoring of obstructive sleep apnea syndrome. *Neuroendocrinology Letters*. 40(2), 85-92.

SLOUKA, David et al., 2021. The potential of miR-499 plasmatic level as a biomarker of obstructive sleep apnea syndrome. *Biomarkers in Medicine*. 15(12), 1011-1019. ISSN 1752-0363. Dostupné z: doi:10.2217/bmm-2020-0826

SOEKI, Takeshi et al., 2014. Pentraxin 3 is a local inflammatory marker in atrial fibrillation. *Heart and Vessels*. 29(5), 653-658. ISSN 0910-8327. Dostupné z: doi:10.1007/s00380-013-0400-8

SOLECKA, Šárka et al., 2022. A Comparison of the Reliability of Five Sleep Questionnaires for the Detection of Obstructive Sleep Apnea. *Life*. 12(9), 1416. ISSN 2075-1729. Dostupné z: doi:10.3390/life12091416

SOZER, Volkan et al., 2018. Changes in inflammatory mediators as a result of intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *The Clinical Respiratory Journal*. 12(4), 1615-1622. ISSN 1752-6981. Dostupné z: doi:10.1111/crj.12718

STEEL, Diana M. a Alexander S. WHITEHEAD, 1994. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today*. 15(2), 81-88. ISSN 01675699. Dostupné z: doi:10.1016/0167-5699(94)90138-4

STEIER, Joerg et al., 2014/08/01. Observational study of the effect of obesity on lung volumes. *Thorax*. 69(8), 752. Dostupné z: doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205148

STEIROPOULOS, Paschalis et al., 2010. Inflammatory Markers in Middle-Aged Obese Subjects: Does Obstructive Sleep Apnea Syndrome Play a Role?. *Mediators of Inflammation*. 2010, 675320. ISSN 0962-9351. Dostupné z: doi:10.1155/2010/675320

STROHL, K P, 1996. Tumor necrosis factor and sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 153(3), 893-893. ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/ajrccm.153.3.8630568

SULLIVAN, Colin E. et al., 1981. Reversal of Obstructive Sleep Apnoea by Continuous Postive Airway Pressure Applied Through the Nares. *The Lancet*. 317(8225), 862-865. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)92140-1

SUNDMAN, Joar et al., 2021. Eight-Year Follow-up of Modified Uvulopalatopharyngoplasty in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *The Laryngoscope*. 131(1), E307-E313. ISSN 0023-852X. Dostupné z: doi:10.1002/lary.28960

ŠONKA, K a S NEVŠÍMALOVÁ, 2011. 60 Years of Sleep Medicine at the Department of Neurology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague. *Prague Medical Report*. 112(3), 236-243.

TAMURA, Akira et al., 2008. Relationship between the severity of obstructive sleep apnea and impaired glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *Respiratory Medicine*. 102(10), 1412-1416. ISSN 09546111. Dostupné z: doi:10.1016/j.rmed.2008.04.020

TAN, Kathryn C.B. et al., 2006. Advanced Glycation Endproducts in Nondiabetic Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 29(3), 329-333. ISSN 1550-9109. Dostupné z: doi:10.1093/sleep/29.3.329

TARASIUK, Ariel a Haim REUVENI, 2013. The economic impact of obstructive sleep apnea. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 19(6), 639-644. ISSN 1070-5287. Dostupné z: doi:10.1097/MCP.0b013e3283659e1e

TASCI, S. et al., 2006. NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Clinical Research in Cardiology*. 95(1), 23-30. ISSN 1861-0684. Dostupné z: doi:10.1007/s00392-006-0315-9

TAVEIRA, Karinna Veríssimo Meira et al., 2018. Association between obstructive sleep apnea and alcohol, caffeine and tobacco: A meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*. 45(11), 890-902. ISSN 0305182X. Dostupné z: doi:10.1111/joor.12686

THORPY, Michael, ed., 2014. Classification of sleep disorders. In: GUGLIETTA, Antonio. *Drug treatment of sleep disorders*. Cham: Springer, s. 71-83. ISBN 978-3-319-11513-9.

THYGESEN, K. et al., 2012. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *European Heart Journal*. 33(16), 2001-2006. ISSN 0195-668X. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehq509

TIETJENS, Jeremy R. et al., 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. ISSN 2047-9980. Dostupné z: doi:10.1161/JAHA.118.010440

TOKUDA, Fumie et al., 2008. Serum Levels of Adipocytokines, Adiponectin and Leptin, in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Internal Medicine*. 47(21), 1843-1849. ISSN 0918-2918. Dostupné z: doi:10.2169/internalmedicine.47.1035

TOPOUZELIS, Nikolaos, Christos ILIOPOULOS a Olga Elpis KOLOKITHA, 2011. Macroglossia. *International Dental Journal*. 61(2), 63-69. ISSN 00206539. Dostupné z: doi:10.1111/j.1875-595X.2011.00015.x

TORRE, Carlos et al., 2016. Epiglottis collapse in adult obstructive sleep apnea: A systematic review. *The Laryngoscope*. 126(2), 515-523. ISSN 0023852X. Dostupné z: doi:10.1002/lary.25589

UCIECHOWSKI, Peter a Wolfram C.M. DEMPKE, 2020. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 98(3), 131-137. ISSN 0030-2414. Dostupné z: doi:10.1159/000505099

VALLIANOU, Kyriaki a Konstantinos CHAIDAS, 2022. Surgical Treatment Options for Epiglottic Collapse in Adult Obstructive Sleep Apnoea: A Systematic Review. *Life*. 12(11), 1845. ISSN 2075-1729. Dostupné z: doi:10.3390/life12111845

VAN METER, Emile N., Jackline A. ONYANGO a Kelly A. TESKE, 2020. A review of currently identified small molecule modulators of microRNA function. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 188, 112008. ISSN 02235234. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmech.2019.112008

VAN ROOIJ, Eva et al., 2006. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 103(48), 18255-18260. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0608791103

VAN ROOIJ, Eva a Sakari KAUPPINEN, 2014. Development of micro RNA therapeutics is coming of age. *EMBO Molecular Medicine*. 6(7), 851-864. ISSN 1757-4676. Dostupné z: doi:10.15252/emmm.201100899

VAN 'T ERVE, Thomas J. et al., 2015. Reinterpreting the best biomarker of oxidative stress: The 8-iso-PGF2 α /PGF2 α ratio distinguishes chemical from enzymatic lipid peroxidation. *Free Radical Biology and Medicine*. 83, 245-251. ISSN 08915849. Dostupné z: doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.004

VGONTZAS, Alexandros N. et al., 1997. Elevation of Plasma Cytokines in Disorders of Excessive Daytime Sleepiness: Role of Sleep Disturbance and Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 82(5), 1313-1316. ISSN 0021-972X. Dostupné z: doi:10.1210/jcem.82.5.3950

WALTER, Evelyn et al., 2018. Cost-utility analysis of fracture risk assessment using microRNAs compared with standard tools and no monitoring in the Austrian female population. *Bone*. 108, 44-54. ISSN 87563282. Dostupné z: doi:10.1016/j.bone.2017.12.017

WANG, Mawson a Tien-Ming HNG, 2021. HbA1c: More than just a number. *Australian Journal of General Practice*. 50(9), 628-632. ISSN 2208794X. Dostupné z: doi:10.31128/AJGP-03-21-5866

WANG, Yeya et al., 2015. Obstructive sleep apnea exacerbates airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Medicine*. 16(9), 1123-1130. ISSN 13899457. Dostupné z: doi:10.1016/j.sleep.2015.04.019

WANG, Wei et al., 2019. Plasma miR-208b and miR-499: Potential Biomarkers for Severity of Coronary Artery Disease. *Disease Markers*. 2019(ID 9842427), 1-7. ISSN 0278-0240. Dostupné z: doi:10.1155/2019/9842427

WEINSTOCK, Tanya G. et al., 2012. A Controlled Trial of CPAP Therapy on Metabolic Control in Individuals with Impaired Glucose Tolerance and Sleep Apnea. *Sleep*. 35(5), 617-625. ISSN 0161-8105. Dostupné z: doi:10.5665/sleep.1816

WEITZENBLUM, E. et al., 2008. Overlap Syndrome: Obstructive Sleep Apnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 5(2), 237-241. ISSN 1546-3222. Dostupné z: doi:10.1513/pats.200706-077MG

WELSH, Paul et al., 2018. Comparison between High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in a Large General Population Cohort. *Clinical Chemistry*. 64(11), 1607-1616. ISSN 0009-9147. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2018.292086

WOLK, Robert, Abu S.M. SHAMSUZZAMAN a Virend K. SOMERS, 2003. Obesity, Sleep Apnea, and Hypertension. *Hypertension*. 42(6), 1067-1074. ISSN 0194-911X. Dostupné z: doi:10.1161/01.HYP.0000101686.98973.A3

XU, Shaoyong et al., 2015. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 15, 105. ISSN 1471-2466. Dostupné z: doi:10.1186/s12890-015-0102-3

YAMAGISHI, K. et al., 2010. Cross-cultural comparison of the sleep-disordered breathing prevalence among Americans and Japanese. *European Respiratory Journal*. 36(2), 379-384. ISSN 0903-1936. Dostupné z: doi:10.1183/09031936.00118609

- YANG, Haotian et al., 2019. Pentraxin-3 Levels Relate to the Wells Score and Prognosis in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Disease Markers*. 2019, ID 2324515. ISSN 0278-0240. Dostupné z: doi:10.1155/2019/2324515
- YANG, Xiuping et al., 2018. MiRNA expression profiles in healthy OSAHS and OSAHS with arterial hypertension: potential diagnostic and early warning markers. *Respiratory Research*. 19(1), 194. ISSN 1465-993X. Dostupné z: doi:10.1186/s12931-018-0894-9
- YEGHIAZARIANS, Yerem et al., 2021. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 144(3), e56-e67. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIR.0000000000000988
- YOUNG, Terry, Paul E. PEPPARD a Daniel J. GOTTLIEB, 2002. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 165(9), 1217-1239. ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.2109080
- ZAGHI, Soroush et al., 2016. Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 142(1), 58-66. ISSN 2168-6181. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoto.2015.2678
- ZAMPETAKI, A. et al., 2012. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovascular Research*. 93(4), 555-562. ISSN 0008-6363. Dostupné z: doi:10.1093/cvr/cvr266
- ZANCANELLA, Edilson et al., 2022. Home sleep apnea testing: an accuracy study. *Sleep and Breathing*. 26(1), 117-123. ISSN 1520-9512. Dostupné z: doi:10.1007/s11325-021-02372-6
- ZAPATER, Andrea et al., 2022. Endogenous controls and microRNA profile in female patients with obstructive sleep apnea. *Scientific Reports*. 12(1), 1916. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-022-05782-y
- ZENG, Qing-Cui et al., 2021. Relation between IL-8 level and obstructive sleep apnea syndrome. *Open Medicine*. 16(1), 683-691. ISSN 2391-5463. Dostupné z: doi:10.1515/med-2020-0240
- ZHANG, Xi-Long et al., 2006. Serum Adiponectin Levels in Adult Male Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Respiration*. 73(1), 73-77. ISSN 0025-7931. Dostupné z: doi:10.1159/000088690
- ZHANG, Maolei et al., 2018. A peptide encoded by circular form of LINC-PINT suppresses oncogenic transcriptional elongation in glioblastoma. *Nature Communications*. 9(1), 4475. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-018-06862-2

IV. Přílohy

1 Publikované práce autora s impakt faktorem

- 1.1 Slouka D, Honnerova M, Hosek P, Gal B, Trcka O, Kostlivy T, Landsmanova J, Havel D, Baneckova M, Kucera R. Improved prediction of CPAP failure using T90, age and gender. *J Appl Biomed.* 2019;17(1):81.

J Appl Biomed
DOI: 10.32725/jab.2018.008

journal homepage: <http://jab.zsf.jcu.cz>

Journal of Applied Biomedicine



Original research article

Improved prediction of CPAP failure using T90, age and gender

David Slouka ^{1*}, Monika Honnerova ², Petr Hosek ³, Bretislav Gal ⁴, Ondrej Trcka ¹, Tomas Kostlivy ¹, Jana Landsmanova ⁵, David Havel ², Martina Baneckova ⁶, Radek Kucera ⁷

¹ Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Ear, Nose and Throat Department, Pilsen, Czech Republic

² Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Department of Pneumology, Pilsen, Czech Republic

³ Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Biomedical Center, Pilsen, Czech Republic

⁴ Masaryk University, Faculty of Medicine, Ear, Nose and Throat Department, Brno, Czech Republic

⁵ Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Department of Obstetrics and Gynaecology, Pilsen, Czech Republic

⁶ Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Department of Pathology, Pilsen, Czech Republic

⁷ Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Department of Nuclear Medicine Laboratory of Immunoanalysis, Pilsen, Czech Republic

Abstract

Sleep apnea syndrome is associated with increased risk of cardiovascular disease. In treating older patients, there is a special emphasis put on minimally invasive and conservative procedures and a simple method for predicting the potential for treatment success is essential. Continuous positive airway pressure (CPAP) is the first choice for treatment, however, it is not always successful. In cases where CPAP was unsuccessful, treatment with bilevel positive airway pressure (BiPAP) is the next treatment option. In this study, we examine commonly evaluated respiratory parameters, obesity, and age relative to their ability to predict CPAP failure. We also tried to find differences in the predictive ability of these parameters in older and younger patients. The predictive ability, relative to CPAP failure, was examined for each individual parameter as well as for combinations of parameters. All variables had a statistical association with CPAP failure; failure prediction reliability ranged from poor to moderate. Combining T90, age, and gender can be used to find patients who will benefit from BiPAP as the first choice for treatment. An initial BiPAP indication can produce relevant reductions in treatment cost.

Keywords: Age; CPAP failure; Obesity; Prediction of failure; Sleep apnea syndrome

Introduction

Sleep-disordered breathing affects approximately 15% of the population (Mannarino et al., 2012). According to epidemiological studies, more than half of such cases are sleep apnea syndrome (SAS), which affects approximately 2% of middle-aged women and 4% of middle-aged men.

Sleep breathing disorders in the elderly can be accompanied by severe cardiovascular complications (Monahan and Redline, 2011). SAS may cause arterial hypertension (Tureto-Borges et al., 2018); the presence of apneic episodes disrupts the physiological decrease in systolic and diastolic blood pressure (non-dipper) that normally occurs during night-time sleep. Sleep apnea syndrome is also a risk factor for adverse cardiovascular events such as myocardial infarction, heart failure, and stroke, all of which occur more frequently in SAS patients (Barbé et al., 2012; Kasai, 2012). In patients with untreated SAS, atrial fibrillation is more common and reoccurs more frequently even after successful cardioversion. Similarly, in diabetic patients, glycemic control can be more difficult to achieve without SAS treatment due to changes leading to

insulin resistance. Central nervous system symptoms, with excessive daytime sleepiness being the main clinical symptom (Dostálová et al., 2012; Tóthová et al., 2015), severely limit everyday life activities and, in some cases, leads to disability. In older SAS patients especially, associated memory problems and depression can further worsen the quality of life (Bruin and Bagnato, 2010; Onen and Onen, 2010).

Etiologically, there are three forms of SAS: obstructive (OSAS), central, and mixed SAS of different severity. According to the apnea-hypopnea index (AHI) SAS can be classified as AHI 0–4.9, without SAS, AHI 5–14.9, mild SAS, AHI 15–29.9, moderate SAS, and AHI ≥ 30, severe SAS (Butner et al., 2013; Epstein et al., 2009). With increasing age, the proportion of the obstructive form of SAS (OSAS) increases, accounting for up to 80% of senior SAS cases. Central and mixed forms of SAS represent about 10% each (Monahan and Redline, 2011). The first steps in the SAS diagnostic process include sleep monitoring in the Somnology Department and an ear-nose-throat examination (ENT) of the upper respiratory tract. Then, if necessary, specialists from internal medicine, psychology, and stomatology are asked to participate in the diagnosis and/or treatment (Vozoris, 2012).

* **Author for correspondence:** David Slouka, Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Ear, Nose and Throat Department, Edvarda Beneše 13, 305 99 Pilsen, Czech Republic; e-mail: slouka@fnplzen.cz
<http://doi.org/10.32725/jab.2018.008>

Submitted: 2018-10-09 • Accepted: 2018-12-20 • Prepublished online: 2019-01-10
J Appl Biomed 17/1: 76–81 • E-ISSN 1214-0287 • ISSN 1214-021X

© 2018 The Authors. Published by University of South Bohemia in České Budějovice, Faculty of Health and Social Sciences.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license.

Multivariate prediction model of CPAP failure

Based on the best-performing predictors from the single-variable analysis (T90), several multivariate models were constructed using a combination of T90 with other variables not correlated with it, e.g., BMI and age (individually). Both versions of the model (T90 + BMI and T90 + age) were then extended by including gender. The model defined a new predictive variable as a linear combination of the elementary continuous variables. This variable was then assessed in the same way as the single predictors, i.e., using the ROC analysis of a simple threshold-based stratification. For each version of the model, the linear combination coefficients were optimized to maximize the AUC ROC. The optimization was carried out using an enumerative exploration of the whole possible range of rotation angles of the combined factor with respect to the coordinate system defined by the original variables. When gender was included, separate pairs of coefficients were optimized for men and women and then combined into one model.

Basic statistical analysis was performed using STATISTICA (StatSoft, Inc. 2013, Version 12); the ROC analysis and optimization were carried out using MATLAB (Release 2014b, The MathWorks).

Theory

In our work, we focused to find patients with CPAP failure. These patients will benefit from BiPAP as the first choice for treatment. At the time, CPAP is the first choice for treatment, however, it is not always successful. In cases where CPAP was unsuccessful, treatment with BiPAP is the next treatment option. We examine commonly evaluated respiratory parameters, obesity, and age relative to their ability to predict CPAP failure (each individual parameter as well as combinations of parameters).

Results

Analyses of the monitored variables and their relationship to CPAP failure

Of the 665 patients included in the study, CPAP failure was observed in 90 cases (13.5%; 95% confidence interval of CPAP failure rate 11.1–16.4%). All recorded pre-treatment parameters differed significantly between successfully and unsuccessfully treated patients (Fig. 1). All respiration parameters, i.e., AHI ($p = 0.0002$), T90 ($p < 0.0001$), ODI ($p < 0.0001$), and average saturation ($p < 0.0001$) showed more serious breathing insufficiency in patients in whom CPAP failed. Similarly, CPAP failure was significantly associated with higher age ($p = 0.0014$) and BMI ($p = 0.0092$).

When comparing the monitored parameters between age categories (Fig. 2a, b), older patients (>65 years) had a significantly lower AHI ($p = 0.0044$) and ODI ($p = 0.0038$) compared to younger patients, while no differences were observed relative to BMI, T90, and average saturation. The same association was also confirmed on a continuum, in which age was mildly, yet significantly correlated with AHI and ODI (Table 2). The correlation analysis also showed that all the respiration-related parameters, i.e., AHI, ODI, T90, and average saturation, are significantly correlated with one another. Notably, none of the analysed variables were correlated with BMI. Concerning gender (Fig. 2c, d), male patients were significantly younger ($p = 0.0002$) and had higher T90s (0.0152) than females. The remaining patient characteristics, as well as the CPAP failure rate, did not differ significantly between genders.

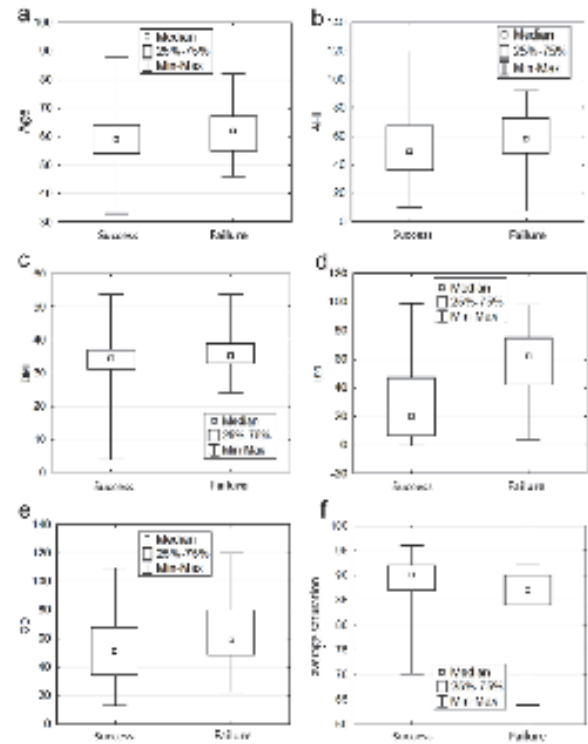


Fig. 1. Differences in the monitored variables between successfully and unsuccessfully treated patients

Note: (a) age; (b) AHI; (c) BMI; (d) T90; (e) ODI; (f) average saturation.

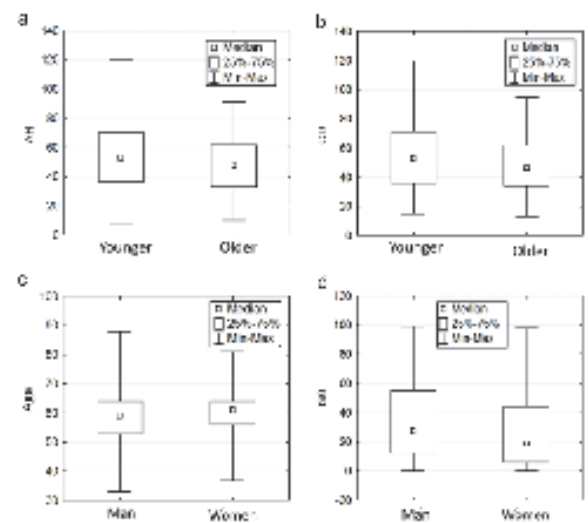


Fig. 2. Differences in the monitored variables between age categories and genders

Note: AHI (a) and ODI (b) were lower in older patients. Younger age (c) and greater T90 (d) was observed in men in comparison to women.

For patients with moderate to severe SAS, positive airway pressure (PAP) therapy is primarily indicated. The first treatment choice is a single-level device with continuous positive airway pressure CPAP (Chowdury et al., 2012). It is applied through the nose or a full face mask (Williams et al., 2013). Before treatment, it is necessary to carefully choose the mask and determine the correct therapeutic pressure needed to prevent all adverse breathing events (Leidag et al., 2008). If CPAP is unsuccessful, bi-level positive airway pressure (BiPAP) is the next treatment step. Surgical treatment is an option depending on situations where the effect of PAP is limited by the upper airway obstruction (Ephros et al., 2010; Maurer, 2010) or when conservative therapy for severe OSAS has failed (Browaldh et al., 2009; Jalbert et al., 2012).

For older patients, CPAP treatment can initially be technically complicated and difficult to understand. Even a small leak around the nose or full face mask can cause bad function and CPAP failure (Leidag et al., 2008).

Approximately 13% of patients with OSAS experience CPAP treatment failure (Mulgrew et al., 2010; Schäfer et al., 1998). In these patients, CPAP prevents apneic episodes but does not resolve the problem of hypoventilation. Residual AHI values may be normal, but hyposaturation persists. The risk of hyposaturation (hypoventilation) may be particularly high in older OSAS patients. To date, there are no studies that compared the success rates of PAP-treatment in older and younger patients with OSAS and few studies that evaluated factors capable of predicting successful CPAP treatment (Schäfer et al., 1998; Sopkova et al., 2009).

The aim of our study was to compare selected characteristics of SAS in two groups of patients: younger adults (<64.9 years) and older patients (>65 years). Additionally, we wanted to differentiate patients most likely to benefit from CPAP treatment from those who needed BiPAP as the initial treatment (Dohi et al., 2008; Piper et al., 2008).

Materials and methods

Materials

From 2005–2015 a total of 1,253 patients were treated for SAS at the University Hospital in Pilsen, Czech Republic. The study sample consisted of 665 consecutive patients (478 males (72%) and 187 females (28%) with a mean age of 59.1 ± 9.7 years) who met the inclusion criteria (Table 1). A retrospective analysis of the patient's data was carried out. The Ethics Committee of the University Hospital in Pilsen granted approval for data analyses.

Methods

This work was a single center, retrospective cohort study on a sample of patients treated for OSAS using CPAP. Commonly measured respiration parameters from sleep monitoring were

compared between successfully and unsuccessfully treated patients. Additionally, the differences in respiration parameters and CPAP success rate between the older and of younger patients (i.e., above and below 65 years, respectively) were evaluated. Lastly, the ability of age and respiration parameters to predict CPAP failure was evaluated both individually and in a multivariate model.

The following variables were recorded and analysed:

- *The BMI (body mass index) was defined as body weight divided by the square of height; a measure of the degree of obesity.*
- *The AHI (apnea-hypopnea index) was defined as the average number of apnea and hypopnea episodes per one hour of sleep.*
- *The ODI (oxygen distress index) was defined as the average desaturation during sleep.*
- *Average saturation was defined as the mean SaO₂ during sleep.*
- *The T90 was defined by the percentage of sleep time below 90% SaO₂.*
- *Treatment failure was defined as: (A) AHI > 10 and lower than 75% decrease in baseline AHI value and (B) AHI < 10 but persisting hyposaturation, T90 \geq 10% and ODI \geq 10. The effect of CPAP was assessed after 3 months of treatment.*
- *Inclusion criteria: (1) OSAS evaluation (diagnosis and follow-up) by the same polygraphic monitoring systems (Miniscreen 8, PolyMesam, Vitaloc, Stardust), (2) the first choice for therapy was a CPAP device, and (3) good compliance with therapy.*
- *Exclusion criteria: (1) previous conservative and/or surgical treatment of OSAS, (2) chronic obstructive pulmonary disease (COPD), (3) alcohol abuse, and (4) incompletely measured data.*

Statistical methods

Basic statistics

Associations between CPAP failure and patient age category or gender were tested using the chi-squared test. Because of significantly non-normal distributions for most of the quantitative variables, non-parametric tests were used for subsequent analyses. Respiration parameters were compared between successfully and unsuccessfully treated patients, between genders, and between age categories using the Mann-Whitney *U* test. Mutual correlations between quantitative variables were analysed using the Spearman's correlation coefficient. All reported p-values are two-tailed, and the level of statistical significance was set at $\alpha = 0.05$.

Predictive capability of individual variables

First, the ability to predict CPAP failure from patient age category (with the empirical threshold of 65 years of age) was investigated by calculating the sensitivity and specificity for such stratification. Second, the potential of respiration parameters and age (on a continuous scale) to predict CPAP failure was assessed using the Receiver Operating Characteristic (ROC). An ROC curve was plotted for each variable and the area under the curve (AUC ROC) was then calculated to summarize the predictive strength of the variable as a single value (AUC ROC of 1 representing perfectly reliable prediction and AUC ROC of 0.5 representing random guessing). Sensitivity and specificity were determined for specific threshold values. Confidence intervals for relative frequency, sensitivity, and specificity were calculated according to Agresti and Coull (1998).

Table 1. Characteristics of the studied sample

	Total count	Male	Female	Successful CPAP	Unsuccessful CPAP
All treated patients	1253				
Included in study	665	478	187	575	90
Seniors	158	113	45	125	33
Younger	507	365	142	450	57

Table 2. Correlations between monitored variables. Values of Spearman's correlation coefficient are shown, significant correlations are highlighted and marked in bold typeface.

	Age	BMI	AHI	T90	ODI	Avg. sat.
Age		0.059	-0.200	0.011	-0.229	-0.021
BMI	0.059		0.049	0.033	0.023	-0.049
AHI	-0.200	0.049		0.530	0.763	-0.456
T90	0.011	0.033	0.530		0.645	-0.888
ODI	-0.229	0.023	0.763	0.645		-0.580
Avg. sat.	-0.021	-0.049	-0.456	-0.888	-0.580	

Prediction of CPAP failure using individual variables

Following the association between CPAP failure and age demonstrated above (Fig. 1a), significantly higher CPAP failure rates ($p = 0.0020$) were expectably found in older patients (20.9%; 95% CI 15.1–28.1) in comparison to younger patients (11.2%; 8.7–14.4%). When used as a single predictor of CPAP failure, the older age category showed a sensitivity of 36.7% (27.3–47.2%) and specificity of 78.3 (74.6–81.5%).

Next, the predictive capability of the continuous variables with respect to CPAP failure was investigated using ROC analysis (Fig. 3a–f). The best predictive performance was shown by T90 (AUC ROC 0.791), followed by average saturation (0.723). The remaining parameters performed rather poorly, decreasing in quality from ODI (AUC ROC 0.636), to AHI (0.620), to age (0.605), and lastly to BMI (0.585).

Predicting CPAP failure from multiple variables

While the combined model using T90 and BMI (AUC ROC 0.793) exhibited negligible improvement over T90 alone (0.791), the model combining T90 with age showed a meaningful improvement of prediction quality (0.812, Fig. 3g). Subsequent inclusion of gender brought further improvements to both variants, nonetheless, the model including BMI (i.e., T90 + BMI + gender, AUC ROC 0.801) was still clearly outperformed by the variant featuring age instead (i.e., T90 + age + gender, AUC ROC 0.822, Fig. 3h). The latter was also the best performing predictor constructed from our dataset, reaching almost 80% sensitivity and specificity at their point of equality.

Discussion

Sleep apnea syndrome is a disabling condition that can affect people of all ages but is particularly problematic in older patients, who are more vulnerable to adverse cardiovascular events and disabilities (Monahan and Redline, 2011). Considering that in elderly patients, there is a special emphasis put on minimally invasive and conservative procedures, a simple method for predicting successful treatment is essential.

In our study, we discussed commonly evaluated respiratory parameters, as well as obesity (measured by BMI), and age as predictive factors of CPAP therapy failure. We have tried to

find differences in the predictive capabilities of these parameters in elderly and younger patients. To date, this study is, to the best of our knowledge, the largest to explore the interplay between these parameters and CPAP failure.

In our sample, 13% of patients did not achieve satisfactory results after 3 months of CPAP treatment and these patients had to be switched to BiPAP ventilation. Comparable results were published by Schäfer et al. (1998) in a smaller sample of 146 patients. Their findings found BMI and T90 to be predictors. BMI had a median value of 31 in successfully, and 44 in unsuccessfully treated patients, T90 had a median value of 15 in the successfully, and 82 in the unsuccessfully treated group (Schäfer et al., 1998).

Although BMI, AHI, ODI, T90, and SaO₂ were statistically significant risk factors for CPAP failure in our work, the ROC analysis suggested that none of these parameters alone can be used for the prediction of CPAP failure with clinically relevant reliability. Their strength as individual variables would have to have been much higher, to reach the limit necessary for clinical significance.

We assumed that age would influence the success rate of CPAP treatment since impairment in cognitive abilities associated with older age would be expected to impact compliance (Šedová et al., 2016). Good communication plays a particularly critical role in elderly patients (La Piana et al., 2011; Morales et al., 2012). Our supposition was confirmed; however, the predictive ability of age was found too weak for clinical praxis. T90 proved to be a predictor of treatment outcomes in line with Schäfer's as well as our previous conclusions based on a smaller sample (Schäfer et al., 1998). When we used combined models we got pronounced increases in the predictive ability, i.e., with the T90 and age combination (AUC ROC 0.812, Fig. 3g) and even better with the T90, age, and gender combination (AUC ROC 0.822, Fig. 3h). Unfortunately, we were not able to compare our conclusions because no other studies have tried using combined models of predictive factors relative to CPAP treatment failure.

We are aware that a single center study may limit the generalization of our results, even though our sample of patients was large and unselected (representative) from a large regional University Hospital. The demographic distribution of our patients supports our findings (Monahan and Redline, 2011), nonetheless, prospective multi-center studies would be useful for continued exploration of the problem.

Conclusions

The number of patients with SAS is significant and as medical care continues to improve, the number of patients diagnosed and treated for SAS can be expected to increase. The medical and socio-economic impact of untreated or poorly treated patients is serious, and as such requires proper diagnosis and treatment. A model that combines T90, age, and gender greatly facilitates finding patients who will benefit from BiPAP as the first-choice device, and therefore, should produce relevant reductions in treatment cost associated with SAS.

Ethical aspects

The Ethics Committee of the University Hospital in Pilsen granted their approval to the data analyses.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interests to declare.

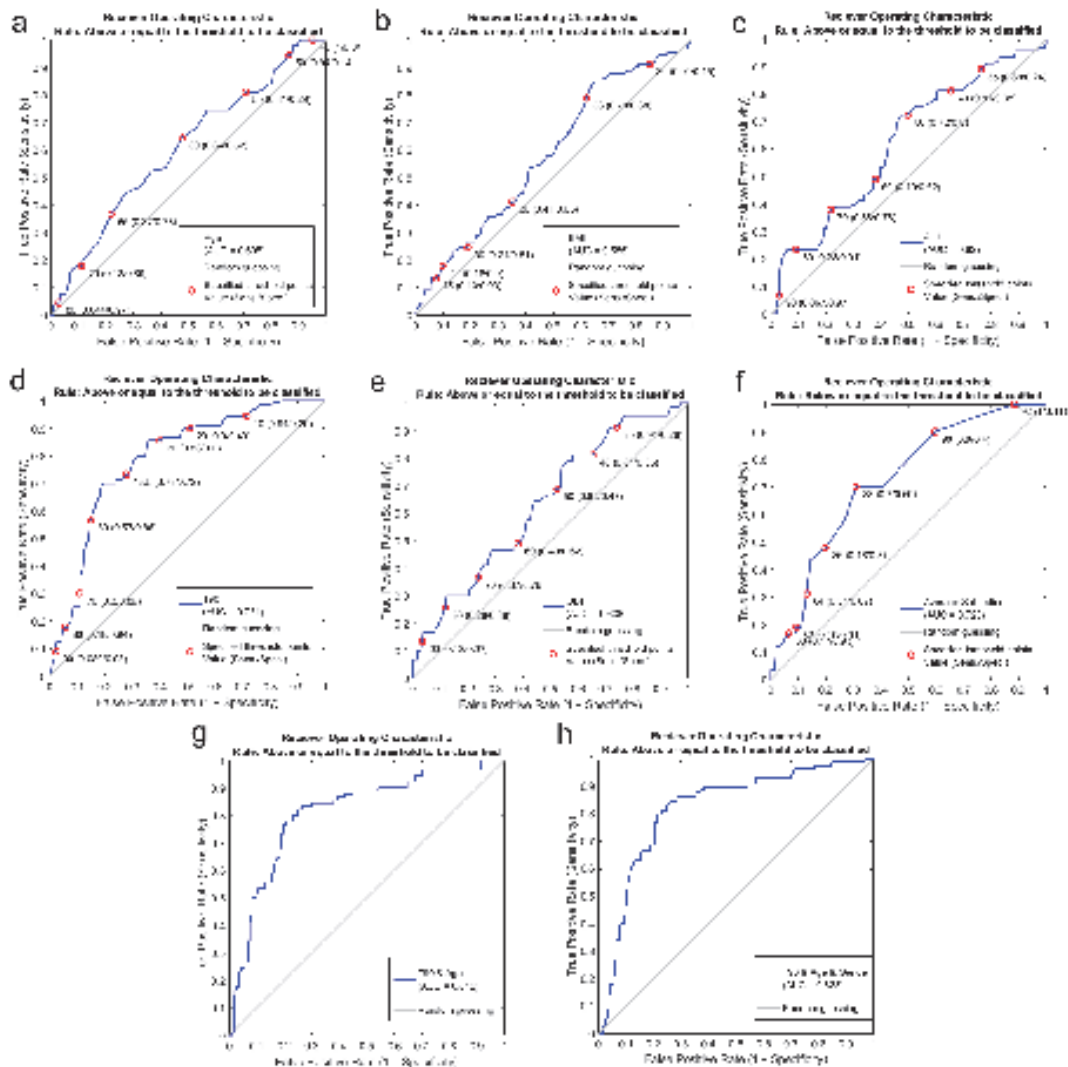


Fig. 3. ROC curves for CPAP failure prediction

Note: (a) age; (b) BMI; (c) AHI; (d) T90; (e) ODI; (f) average saturation; (g) combined model using T90 and age; (h) combined model using T90, age, and gender.

Acknowledgements

This project was supported by the grant of Ministry of Health of the Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization (Faculty Hospital in Pilsen – FNPI, 00669806), and by the National Sustainability Program I (NPU I) No. LO1503 provided by the Ministry of Education Youth and Sports of the Czech Republic.

References

Agresti A, Coull BA (1998). Approximate is better than "exact" for interval estimation of binomial proportions. *Am Statistician* 52(2): 119–126. DOI: 10.2307/2685469.

Barbé E, Durán-Castolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. (2012). Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 307(20): 2161–2168. DOI: 10.1001/jama.2012.4366.

Browaldh N, Markström A, Friberg D (2009). Elective tracheostomy is an alternative treatment in patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome and CPAP failure. *Acta Otolaryngol* 129(10): 1121–1126. DOI: 10.1080/00016480802572509.

Brunt PE, Bagnato M (2010). Cognitive impairment in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Bras Pneumol* 36 (Suppl. 2): 32–37. DOI: 10.1590/S1806-37132010001400010.

Butner KL, Hargnes TA, Kaleth AS (2013). Association of obstructive sleep apnea severity with exercise capacity and health-related quality of life. *N Am J Med Sci* 5(6): 362–366. DOI: 10.4103/1947-2714.114168.

- Chowdhury O, Wedderburn CJ, Duffy D, Greenough A (2012). CPAP review. *Eur J Pediatr* 171(10): 1441–1448. DOI: 10.1007/s00431-011-1648-6.
- Dohi T, Kasai T, Narui K, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S (2008). Bi-level positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea that is unresponsive to continuous positive airway pressure. *Circ J* 72(7): 1100–1105. DOI: 10.1253/circj.72.1100.
- Dostálová S, Susta M, Vorlová T, Šonka K (2012). Sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea – daytime course and impact of nocturnal respiratory events. *Neuro Endocrinol Lett* 33(7): 684–688.
- Ephros HD, Madant M, Yalmanchilli SC (2010). Surgical treatment of snoring & obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 131: 267–276.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patel SP, et al. (2009). Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 5(3): 263–276.
- Jalbert F, Lacassagne L, Bessard J, Delcroix C, Paoli JR, Tiberge M (2012). Oral appliances or maxillo-mandibular advancement osteotomy for severe obstructive sleep apnoea in patients refusing CPAP. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 113(1): 19–26. DOI: 10.1016/j.stomax.2011.11.005.
- Kasai T (2012). Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol* 60(2): 78–85. DOI: 10.1016/j.jcc.2012.05.013.
- La Piana GE, Scartabellati A, Chiesa L, Ronchi L, Raimondi P, Carro M, et al. (2011). Long-term adherence to CPAP treatment in patients with obstructive sleep apnoea: importance of educational program. *Patient Prefer Adherence* 5: 555–562. DOI: 10.2147/PPA.S24018.
- Letdag M, Hader C, Keller T, Meyer Y, Rasche K (2008). Mask leakage in continuous positive airway pressure and C-Flex. *J Physiol Pharmacol* 59 (Suppl. 6): 401–406.
- Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M (2012). Obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur J Intern Med* 23(7): 586–593. DOI: 10.1016/j.ejtm.2012.05.013.
- Maurer JT (2010). Surgical treatment of obstructive sleep apnoea: standard and emerging techniques. *Curr Opin Pulm Med* 16(6): 552–558. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32833ef7ea.
- Monahan K, Redline S (2011). Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 26(6): 541–547. DOI: 10.1097/HCO.0b013e32834b806a.
- Morales CR, Hurlley S, Wick LC, Staley B, Pack FM, Gooneratne NS (2012). In-home, self-assembled sleep studies are useful in diagnosing sleep apnea in the elderly. *Sleep* 35(11): 1491–1501. DOI: 10.5665/sleep.2196.
- Mulgrew AT, Lawatt NA, Aiyas NT, Fox N, Hamilton P, Cortes L, Ryan CF (2010). Residual sleep apnea on polysomnography after 3 months of CPAP therapy: clinical implications, predictors and patterns. *Sleep Med* 11(2): 119–125. DOI: 10.1016/j.sleep.2009.05.017.
- Onen F, Onen H (2010). Obstructive sleep apnea and cognitive impairment in the elderly. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 8(3): 163–169. DOI: 10.1684/pnv.2010.0219.
- Ptjer AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR (2008). Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 63(5): 395–401. DOI: 10.1136/thx.2007.081315.
- Schäfer H, Ewig S, Hasper E, Lodertiz B (1998). Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respir Med* 92(2): 208–215. DOI: 10.1016/S0954-6111(98)90097-X.
- Šedová L, Doskočil O, Brabcová I, Hajduchová H, Bártlová S (2016). Selected aspects of health literacy among seniors. *Neuro Endocrinol Lett* 37(Suppl. 2): 11–17.
- Sopkova Z, Dorkova Z, Tkacova R (2009). Predictors of compliance with continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 121(11–12): 398–404. DOI: 10.1007/s00508-009-1181-z.
- Tóthová V, Bártlová S, Šedová L, Orlšarová V, Prokešová R, Adámková V, et al. (2015). The importance of self-management in the prevention and treatment of excessive weight and obesity. *Neuro Endocrinol Lett* 36 (Suppl. 2): 5–10.
- Tureto-Borges F, Jenner B, Costa-Hong V, Lopes HE, Teixeira SH, Marum E, et al. (2018). Does obstructive sleep apnea influence blood pressure and arterial stiffness in response to antihypertensive treatment? *Hypertension* 120(4): 615–627. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10825.
- Vozoris NT (2012). Sleep apnoea-plus: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases using United States population-level data. *Sleep Med* 13(6): 637–644. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.01.004.
- Williams B, Boyle M, Robertson N, Giddings C (2013). When pressure is positive: a literature review of the prehospital use of continuous positive airway pressure. *Prehosp Disaster Med* 28(1): 52–60. DOI: 10.1017/S1049023X12001562.

- 1.2 Slouka D, Hanakova J, Kostlivy T, Skopek P, Kubec V, Babuska V, Pecen L, Topolcan O, Kucera R. Epidemiological and Microbiological Aspects of the Peritonsillar Abscess. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):E4020. Published 2020 Jun 5. doi:10.3390/ijerph17114020.



International Journal of
*Environmental Research
and Public Health*



Article

Epidemiological and Microbiological Aspects of the Peritonsillar Abscess

David Slouka ¹, Jana Hanakova ¹, Tomas Kostlivy ¹, Petr Skopek ¹, Vojtech Kubec ¹,
Vaclav Babuska ², Ladislav Pecen ³, Ondřej Topolcan ³ and Radek Kucera ^{3,*}

¹ Department of Otorhinolaryngology, University Hospital in Pilsen, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, 300 00 Pilsen, Czech Republic; slouka@fnplzen.cz (D.S.); hanakovaj@fnplzen.cz (J.H.); kostlivyt@fnplzen.cz (T.K.); skopek@fnplzen.cz (P.S.); kubecv@fnplzen.cz (V.K.)

² Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, 300 00 Pilsen, Czech Republic; vaclav.babuska@lfp.cuni.cz

³ Department of Immunochemistry Diagnostics, University Hospital in Pilsen, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, 300 00 Pilsen, Czech Republic; ladislav.pecen@seznam.cz (L.P.); topolcan@fnplzen.cz (O.T.)

* Correspondence: kucerar@fnplzen.cz

Received: 4 May 2020; Accepted: 2 June 2020; Published: 5 June 2020



Abstract: Peritonsillar abscess (PTA) is the most common complication of tonsillitis. Cultivation usually reveals a wide spectrum of aerobic and anaerobic microbiota. This retrospective study compared PTA incidence and the spectrum of individual microbial findings in groups of patients divided by gender, age, and season. Of the 966 samples cultivated, a positive cultivation finding was detected in 606 patients (62.73%). Cultivation findings were negative in 360 (37.27%), meaning no pathogen was present or only common microbiota was cultivated. The highest incidence of PTA was found in group I patients (19–50 years) ($p \leq 0.0001$) and the most frequently cultured pathogens was *Streptococcus pyogenes* (36.23%). Gender seemed to have an influence on the results, with higher incidence found in males ($p \leq 0.0001$). The analysis of correlation between PTA incidence and season did not yield statistically significant results ($p = 0.4396$) and no statistically significant differences were observed in individual pathogen frequency. PTA had a higher incidence in adult males and a slightly higher incidence in girls in childhood. The following findings are clinically significant and have implications for antibiotic treatment strategy: (1) the most frequently cultivated pathogen was *Streptococcus pyogenes*; (2) an increased incidence of anaerobes was proven in the oldest group (>50 years).

Keywords: peritonsillar abscess; incidence; bacteriology; primary prevention; patient stratification; personalized treatment

1. Introduction:

Peritonsillar abscess (PTA) is one of the most frequent local complications of acute tonsillitis; the incidence of its occurrence in the population is reported as 10–45/100,000 people. [1,2]. It is diagnosed in patients of almost all age groups, most often in adolescents and young adults. In the vast majority of cases PTA is unilateral, but rarely occurs bilaterally [3,4]. The ratio of left- and right-side disabilities is reported to be approximately the same or with a slight predominance of the left side [5,6]. First, a peritonsillar phlegmon develops, then a pyogenic membrane forms, and the inflammatory process obtains the form of abscess [7,8]. PTA may be accompanied by the development of other complications such as airway obstruction [9]. Furthermore, deep throat infections with parapharyngeal, retropharyngeal, and visceral neck spaces, mediastinitis, necrotizing fasciitis, internal carotid artery erosion, and brain abscess may occur. [10–12]. The patient may alternate between individual forms of

deep neck infection complications. These are always serious, life-threatening conditions, requiring broad interdisciplinary cooperation [13,14]. The mortality rate of mediastinitis is still reported to be 20%–50% despite the wide availability of antibiotic (ATB) therapy [15,16].

The diagnosis of PTA is based on a history combined with a general clinical assessment. A patient with PTA typically presents with fever, a sore throat, unclear speech, sometimes trismus, or a reaction of the descending lymph nodes. Clinically, redness and arching of the palpably stiff and markedly painful soft palate are found [17,18].

The aim of the study was to evaluate PTA incidence and its microbial spectrum in the group of patients as relating to gender, age, and season in order to assess the importance of different variants in ATB therapy management.

2. Materials and Methods

2.1. Group of Patients

A total of 966 patients were enrolled in this retrospective monocentric study. Informed consent was obtained from all the participants. The study was approved by the Ethical Committee of the University Hospital in Pilsen on 8th July 2013. The cohort includes 396 (41.99%) females and 570 (59%) males who were diagnosed with PTA between the years 2014–2018. The patients' ages ranged from 2 to 86 years of age, with an average of 36.7 years of age for the whole group. The average age in the female group was 35.9 years. The average age in the male group was 37.4 years. Patient distribution by gender and age is shown in Figure 1.

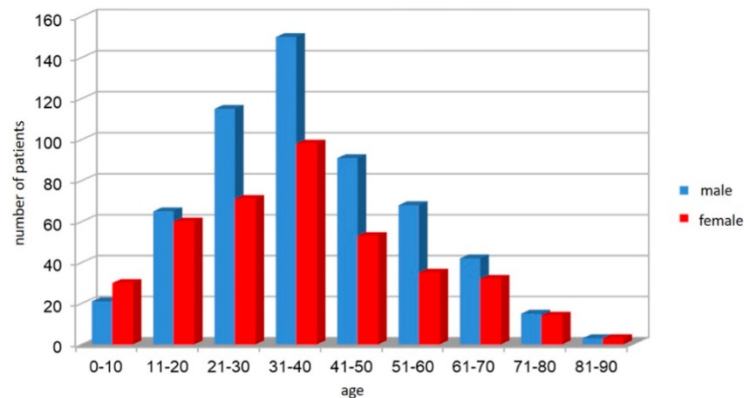


Figure 1. Age and gender distribution of patients.

Inclusion criteria were setup as follows: diagnosis of PTA confirmed by perioperative findings, tonsillectomy under general anesthesia, and histological findings from perioperatively collected material confirming PTA. Exclusion criteria included: peritonsillar phlegmon, outpatient treatment, and failure to perform tonsillectomy.

The initiation of ATB therapy was not an exclusion criterion. Our current study reflects the real spectrum of patients with the diagnosis of peritonsillar abscess treated at the University Hospital.

The relationship between the spectrum of microbial agents and gender, age and season was evaluated in all the groups. Age groups were created as follows: 0–18 years, 19–50 years, >50 years. Three groups were created based on knowledge gained through clinical practice. We have observed, throughout our practice, a different course of infection and reaction to treatment, as well as differences in the prevalent microbiota in children and teenagers (group 0–18 years), adults (group 19–50 years) and older adults (group >50 years). The age and gender characteristics of the patient group are given in Table 1. The seasons were defined as follows: spring from the 1st of March to May 31st, summer

from the 1st of June to the 31st of August, autumn from the 1st of September to November 30th and winter from the 1st of December to the 28/29th of February.

Table 1. Age and gender characteristics of the patient group.

Age Category	Male (n/%)	Female (n/%)	Total (n/%)	M/W Difference p-Value
I. 0–18	64/ 45.7	76/ 54.3	140/ 14.5	0.3105
II. 19–50	378/ 61.6	236/ 38.4	614/ 63.6	<0.0001
III. >50	128/ 60.4	84/ 39.6	212/ 21.9	0.0025
Total (n/%)	570/ 59.0	396/ 41.0	966/ 100	<0.0001

2.2. Methods Used

A material for microbiological examination was obtained in all patients perioperatively. The samples contained specimens of affected tonsil tissue and pus from the PTA by aspirating using a sterile syringe. The samples were processed at the Department of Microbiology, University Hospital in Pilsen within 24 h. The material was cultivated parallel, aerobically, and anaerobically. Aerobic cultivation was performed on blood agar and Endo agar in a thermostat at 37 °C for 48 h. Schaedler agar was used for the anaerobic cultivation, which was performed in an anaerobic box for 72 h. Propagation and inoculation were performed simultaneously on solid culture media: the material was inoculated into a liquid anaerobic propagation medium (Wilkins-Chalgren broth), which was cultivated in an anaerobic box for 48 h, then the broth containing propagated microbes was inoculated again on solid media: blood agar and Schaedler agar. MRSA was determined using an oxacillin-sensitivity test in special plates [19]. We have taken note of the common oropharyngeal microbiota as described by Aas et al. [20]. Individual microbial agents which were part of the pathogenic microbiota are shown in Tables 2–4.

Table 2. The spectrum of microbial agents based on gender.

Group	Male	Entire Group	Female	Entire Group	p-Value
Incidence	N	%	N	%	
Total (n = 966)	570	59.01%	396	40.99%	<0.0001
Microbial agents	n	Group Male (%)	n	Group Female (%)	
Negative cultivation result	98	17.19	125	31.57	-
Streptococcus pyogenes	128	22.46	82	20.71	0.4551
Streptococcus (other species)	93	16.31	47	11.87	0.1145
Staphylococcus aureus	63	11.05	51	12.88	0.3644
MRSA	2	0.35	3	0.75	0.4286
Escherichia coli	5	0.88	2	0.50	0.4531
Serratia marcescens	3	0.53	1	0.25	0.4771
Pseudomonas aeruginosa	2	0.35	0	0	0.2232
Haemophilus influenzae	9	1.58	8	2.02	0.7039
Klebsiella pneumoniae	17	2.99	9	2.28	0.6699
Enterobacter species	20	3.51	9	2.28	0.2034
Granulicatella species	1	0.18	0	0	0.3893
Gemella morbillorum	0	0	1	0.25	0.2449
Aerobes total	343	60.18	213	53.79	<0.0001
Fusobacterium species	45	7.88	15	3.79	0.0078
Prevotella species	36	6.32	19	4.80	0.3404
Veillonella species	26	4.56	12	3.03	0.1634
Peptostreptococcus species	11	1.93	4	1.01	0.2102
Actinomyces species	0	0	1	0.25	0.2449
Bacteroides species	0	0	1	0.25	0.2449
Anaerobes total	118	20.70	52	13.13	<0.0001
Candida albicans	11	1.93	6	1.51	0.2253

Legends: Table 2 shows PTA patient incidence (N) in both gender groups. Percentage of incidence in each gender group was calculated from the total number of patients (966). Next, the individual microbial agents cultivated (n) in the different gender groups are presented. The percentage of the cultivated individual agents in each gender group was calculated from the total number of patients (N) in the group. For better orientation, the microbial agents were color coded according to their kind: aerobes: blue; anaerobes: yellow; yeast: green. MRSA is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Table 3. The spectrum of microbial agents based on age.

Age Incidence	0–18		19–50		>51		p-Value
	N	Entire Group (%)	N	Entire Group (%)	N	Entire Group (%)	
Total (n = 966)	140	14.49	614	63.56	212	21.95	<0.0001
Microbial agents	n	Group 0–18 (%)	N	Group 19–50 (%)	N	Group >51 (%)	
Negative cultivation result	59	42.14	142	23.12	21	9.91	-
Streptococcus pyogenes	31	22.14	158	25.73	21	9.91	0.0001
Streptococcus (other species)	12	8.57	88	14.33	40	18.87	0.0267
Staphylococcus aureus	11	7.87	81	13.19	22	10.38	0.1615
MRSA	4	2.86	1	0.16	0	0	0.0002
Escherichia coli	1	0.71	3	0.49	3	1.42	0.3905
Serratia marcescens	0	0	2	0.33	2	0.93	0.3432
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	0	2	0.93	0.0283
Haemophilus influenzae	1	0.71	12	1.95	4	1.89	0.5947
Klebsiella pneumoniae	0	0	17	2.77	9	4.25	0.0539
Enterobacter species	2	1.43	14	2.28	13	6.13	0.0090
Granulicatella species	1	0.71	0	0	0	0	0.0522
Gemella morbillorum	0	0	1	0.16	0	0	0.7506
Aerobes total	63	45.00	377	61.40	116	54.72	<0.0001
Fusobacterium species	6	4.29	34	5.54	21	9.91	0.0446
Prevotella species	5	3.57	28	4.57	22	10.38	0.0035
Veillonella species	5	3.57	16	2.61	17	8.02	0.0022
Peptostreptococcus species	2	1.43	7	1.14	6	2.83	0.2275
Actinomyces species	0	0	0	0	1	0.47	0.1686
Bacteroides species	0	0	1	0.16	0	0	0.7506
Anaerobes total	18	12.86	86	14.00	67	31.60	<0.0001
Candida albicans	0	0	9	1.48	8	3.77	0.0204

Legends: Table 3 shows the PTA patient incidence (N) in the different age groups. The percentage of incidence in each age group was calculated from the total number of patients (966). Next, the individual microbial agents cultivated (n) in the different age groups are presented. Percentage of the cultivated individual agents in each age group was calculated from the total number of patients (N) in the group. For better orientation, the microbial agents were color coded according to their kind: aerobes: blue; anaerobes: yellow; yeast: green. MRSA is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Table 4. The spectrum of microbial agents based on seasons.

Seasons	Spring		Summer		Autumn		Winter		p-Value
	N	Entire Group (%)	N	Entire Group (%)	N	Entire Group (%)	N	Entire Group (%)	
Total (n = 966)	246	25.47	259	26.81	224	23.19	237	24.53	0.4396
Microbial Agents	n	Spring Period (%)	n	Summer Period (%)	n	Autumn Period (%)	n	Winter Period (%)	
Negative cultivation result	61	24.80	71	27.41	15	6.70	75	31.65	-
Streptococcus pyogenes	48	19.51	46	17.76	61	27.23	55	23.21	0.4012
Streptococcus (other species)	33	13.41	32	12.36	36	16.07	39	16.46	0.8282
Staphylococcus aureus	31	12.60	28	10.81	31	13.84	24	10.13	0.7549
MRSA	0	0	0	0	4	1.78	1	0.42	0.0349
Escherichia coli	0	0	2	0.77	4	1.78	1	0.42	0.1712
Serratia marcescens	0	0	2	0.77	2	0.89	0	0	0.2610
Pseudomonas aeruginosa	0	0	1	0.39	1	0.45	0	0	0.5722
Haemophilus influenzae	4	1.62	5	1.93	4	1.78	4	1.70	0.8803
Klebsiella pneumoniae	7	2.85	6	2.32	10	4.45	3	1.26	0.2757
Enterobacter species	7	2.85	13	5.02	6	2.68	3	1.26	0.0621
Granulicatella species	0	0	0	0	1	0.45	0	0	0.3915
Gemella morbillorum	0	0	0	0	1	0.45	0	0	0.3915
Aerobes total	130	52.85	135	52.12	161	71.88	130	54.85	0.1900
Fusobacterium species	18	7.32	13	5.02	15	6.70	15	6.33	0.8377
Prevotella species	13	5.28	19	7.34	15	6.70	8	3.38	0.2012
Veillonella species	11	4.47	13	5.02	11	4.91	3	1.26	0.0992
Peptostreptococcus species	5	2.03	4	1.54	3	1.36	3	1.26	0.8647
Actinomyces species	1	0.41	0	0	0	0	0	0	0.3915
Bacteroides species	1	0.41	0	0	0	0	0	0	0.3915
Anaerobes total	49	19.91	49	18.92	44	19.64	29	12.24	0.0985
Candida albicans	6	2.44	4	1.54	4	1.78	3	1.26	0.7728

Legends: Table 4 shows PTA patient incidence (N) in the different seasons. Percentage of incidence in each season was calculated from the total number of patients (966). Next, the individual microbial agents cultivated (n) in the different seasons are presented. The percentage of the cultivated individual agents in each season was calculated from the total number of patients (N) in the season. For better orientation, the microbial agents are color coded according to their kind: aerobes- blue, anaerobes- yellow, yeast- green. MRSA is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

2.3. Statistical Methods

A statistical analysis was performed using SAS software (Statistical Analysis Software release 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). A comparison of the groups of patients was performed using a chi-square or Fisher's exact test categorical parameters if the expected frequency in any subgroup was less than five patients. For continuous variables, subgroup comparisons were performed using the Wilcoxon (two subgroups compared) or Kruskal–Wallis test (more than two subgroups compared). For all hypotheses tested, a p -value less than 0.05 meant statistical significance. All tests were performed as two-side tests. For better orientation, some results are also presented in graphic form.

3. Results

Of the 966 patient samples examined, a positive cultivation finding (at least one pathogen) was detected in 606 patients (62.73%). In 360 (37.27%), the cultivation finding was negative, i.e., no pathogen was present, or only common oropharyngeal microbiota was cultivated. Of the microbial agents, aerobes ($n = 557$, 75.77%), anaerobes ($n = 171$, 22.95%), and yeast ($n = 17$, 2.3%) were found in our group. The most frequently cultivated pathogen was *Streptococcus pyogenes* ($n = 351$, 36.34%).

The evaluation of the frequency of microbial agents in each gender is summarized in Table 2. In general, males had a numerical predominance over females ($p \leq 0.0001$). A statistically significant higher incidence of aerobes ($p \leq 0.0001$) and anaerobes ($p \leq 0.0001$) was observed in males. Positive cultivations in the male group included: aerobes—343 patients (60.18%), anaerobes—118 patients (20.70%), and yeasts—11 patients (1.93%). Positive cultivations in the female group included: aerobes—213 patients (53.79%), anaerobes—52 patients (13.13%), and yeasts—6 patients (1.51%). Only *Fusobacterium species* showed statistically significant differences for individual agents ($p = 0.0078$).

Evaluation of the frequency of microbial agents in the different age groups is summarized in Table 3. The highest incidence of PTA was in the 19–50 years age group—614 patients ($p \leq 0.0001$). In the 0–18 age group aerobes—63 patients (45.00%) and anaerobes—18 patients (12.86%) were positively cultivated; yeasts were not detected. The most frequently cultivated pathogen was *Streptococcus pyogenes*—31 patients (22.14%). In the 19–50 years age group aerobes—377 patients (61.40%), anaerobes—86 patients (14.00%), and yeasts—9 patients (1.47%) were positively cultivated. The most frequent pathogen was *Streptococcus pyogenes*—158 patients (25.73%). In the >50 years group aerobes—116 patients (54.72%), anaerobes—67 patients (31.60%), and yeasts—8 patients (3.77%) were positively cultivated. The highest increase of incidence was observed in anaerobic agents in the >51 years age group (31.60%), compared to both younger groups (12.86%, 14.00%) ($p < 0.0001$). Statistically significant differences across the age groups were observed between a number of individual agents in all three groups (aerobes, anaerobes, and yeasts). The most common pathogens were streptococci (other species), which were present in 40 patients (18.87%).

The impact of season on the prevalence of different microbial agents is summarized in Table 4. PTA incidence was not found to be dependent on the season in any statistically significant way ($p = 0.4396$). Evaluating the distribution of microbial agents within seasons, we can state that season dependence has not been proven. Season does not seem to impact whether the most prevalent pathogens are aerobes, anaerobes, or yeasts, nor does it have an effect on the different types of pathogens found.

When we examined the obtained results more closely and combined the setup criteria (gender, age, and season), we found the following: in the 0–18 age group, girls had a higher incidence of PTA, but without a statistical significance ($n = 76$, 54.3%, $p = 0.3105$). Among patients in the 19–50 age group, males had a higher incidence of PTA ($n = 378$, 61.6%, $p \leq 0.0001$). The >50 age group presented a higher incidence of PTA in males ($n = 128$, 60.4%, $p = 0.0025$). The highest incidence of PTA in boys in the 0–18 age group was in the summer and the lowest was in the autumn ($p = 0.0023$). Among females, the >50 age group had the highest incidence of PTA in the winter and a significantly lower incidence in the summer and autumn ($p = 0.0284$). The most common pathogen in the 19–50 age group, *Streptococcus pyogenes*, has a statistically significant higher incidence in the summer and is at its lowest in the spring

($p = 0.0207$), *Staphylococcus aureus* in the 0–18 age group has the highest incidence in the summer and is least prevalent in the autumn ($p = 0.0192$).

4. Discussion

Despite advanced ATB therapy, PTA remains a serious and, if allowed to progress, life-threatening complication, of acute tonsillitis that affects a broad age range of patients. The considerable amount of attention PTA receives in studies is therefore justified.

4.1. Gender and Age Spectrum in the PTA Patient Group

Published studies report approximately the same incidence of PTA in both genders [21] or a slight predominance in males in the adult population [22]. In childhood a slight predominance is described in girls [6]. In our group, regardless of age, males had a statistically significant predominance ($n = 570$, 59.0%, $p < 0.0001$). After stratifying the patients by age (Table 1), as well as in accordance with the literature on adults, males had a statistically significant predominance in groups II and III ($n = 378$, 61.6%, $p < 0.0001$ and $n = 128$, 60.4%, $p = 0.0025$). In group I, of children under 18 years of age, girls slightly predominated ($n = 76$, 54.3%, $p = 0.3105$), but in this case the difference was not statistically significant. The mean age of patients with PTA in our cohort was 36.7 years of age. The highest incidence of PTA occurs between 15 and 35 years of age and is reported in the available literature. In our group, the highest incidence of PTA was in age group II (19–50 years), 614 patients (63.56%). Group I (18 years of age, or younger) had 140 patients with PTA (14.49%) and group III (>50 years) 212 patients (21.95%), which corresponds to data in the literature [1,2,23].

4.2. The Spectrum of Microbial Agents

The infectious bacterial agents involved in PTA pathology may vary according to different clinical factors. The most frequently mentioned cultivation findings in the literature are aerobic, namely β -hemolytic streptococci, streptococci of other groups, then *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter species a Pseudomonas aeruginosa* [7,24]. Of the anaerobes, *Fusobacterium species*, *Peptostreptococcus species*, *Bacteroides species*, and *Prevotella species* were most predominate. Yeasts were rarely cultivated [25–27]. In our results, in agreement with the large number of published studies on the topic [2,3,5,7,12,25,28], aerobic cultivation findings predominated ($n = 557$, 75.77%) and the most frequently cultured pathogen was *Streptococcus pyogenes* ($n = 351$, 36.34%). However, this contradicts the work of Prior et al., who pointed out the predominance of anaerobic bacteria [29]. Prior et al. found the presence of anaerobes in 84% of cultivations. However, their work was limited by a small group of patients ($n = 53$).

Insofar as successful cultivation is concerned, in our group of patients, pathogens were successfully cultivated in 606 cases (62.73%). In the remaining 360 cases (37.27%), the cultivation finding was negative, or contained only normal oropharyngeal microflora, which is in line with data presented by a number of other studies [1,6,13,23–25,29]. Whether or not bacteria are cultivated successfully can be affected by a number of factors. The most significant factor is the initiation of ATB therapy before the collection of the material for cultivation. In the cohort we presented, there were 386 patients who used ATB before the sample for cultivation was collected. No pathogen was cultivated in this group in 297 cases (76.94%). The effect of ATB therapy on the result of cultivation is therefore clear from our results. However, Love et al. reported an unclear effect of ATBs use prior to material collection on cultivation results [30]. In their group, 39% of patients used ATB before the samples for cultivation were collected and the cultivation results did not differ in any way from the results of patients without previous ATB treatment, which is in conflict with our results.

4.3. The Spectrum of Microbial Agents based on Gender, Age and Seasons

The broad spectrum of the bacterial microbiota associated with PTA and the age dependent changes it undergoes have a multifactorial origin. The spaces of the oral cavity and cervical tonsils are

both heavily, yet very differently, colonized. Bacteria that are thought to have pathogenic potential may occur in healthy individuals [31,32]. The difference in the bacterial spectrum of tonsillitis in childhood and adulthood is documented [33]. The impact of social history, climate and local ATB policy on the bacterial population of the tonsils and thus their impact on the current bacterial spectrum of PTA has to be taken into account [34,35].

The increased incidence of anaerobic agents in group III compared to I and II (31.64% vs. 14.1% and 12.86%) has a significant clinical impact on our results. In agreement with other authors, we do not attach clinical significance to the absence of yeast in group I (18 years or younger age group) compared to the culture results in both older groups (1.47% and 3.77%) [13,23]. We view the absence of yeast in group I (18 years or younger) and the higher proportion of the anaerobic spectrum in elderly patients as a result of higher incidence of metabolic and cardiopulmonary comorbidities in elderly patients. This is in concordance with Gavriel et al. [36]. Differences in the PTA incidence in individual periods of the year (spring, summer, autumn, and winter) are not significant in our group ($p = 0.4396$), nor were they significant in studies from Denmark, England, or the USA [13,23,37]. Other studies have reported significant differences in the seasonal incidence of PTA in a group of pediatric patients with the highest incidence in the spring or summer [6,38,39]. In our work, a detailed analysis revealed that the incidence of PTA in boys in group I (0–18 years) is statistically significantly higher during the summer and, conversely, is at its lowest in the autumn ($p = 0.0023$).

If we take age into account, it is possible to trace partial seasonal effects on the frequency of individual agents. For example, in group II (19–50 age group), *Streptococcus pyogenes* has the highest statistically significant incidence in the summer and the lowest in the spring ($p = 0.0207$). In group I (0–18 age group) *Staphylococcus aureus* has the highest incidence in the summer, the lowest in the autumn ($p = 0.0192$). In agreement with the literature [1,2,6,23,38,39], we consider the findings regarding the seasonality of the individual microbial agents interesting from an epidemiological point of view. From a clinical point of view, the treatment strategy remains the same.

4.4. The Spectrum of Microbial Agents and PTA Therapy

The basis of successful PTA therapy is an early diagnosis and initiation of abscess drainage with concomitant empirical administration of ATB [25,40,41]. Tonsillectomy on the day of admission to hospital is now considered a standard treatment, unless there are contraindications to the procedure [28,42]. The ATB of first choice is parenterally administered penicillin [5,7]. In case of allergy to penicillin ATBs, a replacement from the macrolide or lincosamide group is chosen [23,30]. The preferred ATB scheme varies from country to country. In the work of Wikstein et al. [2], which describes treatment in the Nordic countries of Europe (Denmark, Norway, Sweden, and Finland), penicillin was the preferred first choice in 65% of cases. In contrast, separate Danish and UK studies preferred a combination of penicillin and metronidazole treatment in approximately 60% of cases [13,43]. Other studies yet present the combination of potentiated amoxicillin with metronidazole [44], cefuroxime with metronidazole [45], or the administration of clindamycin alone [13]. What all these studies have in common is that they reflect the development of PTA bacterial findings. Previously the genus *Streptococcus* was considered predominant in PTA associated microbiota, whereas today a significant proportion of anaerobic microbiota is also taken into account [27,46].

The results of our extensive cohort are in line with these trends and offer conclusions that can help personalize ATB therapy. Our results for groups I and II (patients <50 years of age), where *Streptococcus pyogenes* was present most frequently, validate the preference of penicillin as a first-choice ATB in accordance with the scheme published by Wikstein et al. [2]. Furthermore, a significant decrease in aerobic agents alongside an increased incidence of anaerobic agents in the oldest group, group III. (patients >50 years), fully supports the combination of penicillin with metronidazole in older patients [44]. If anamnestic data indicates an allergy to penicillin antibiotics, we prefer a replacement from the macrolide or lincosamide groups [13,47].

5. Conclusions

PTA is the most common complication of tonsillitis. We found that PTA has a higher incidence in males in adulthood and a slightly higher incidence in girls in childhood. Aerobic agents predominated in the cultivation findings and the most frequently cultivated pathogen was *Streptococcus pyogenes*. Examining the relationship between microbial agents and age, we found an increased incidence of anaerobes in the oldest group (over 50 years) and an absence of yeasts in the youngest group (18 years of age or younger). The occurrence of many specific microbial agents was age related. We did not prove a dependence of PTA incidence on the season. The current methodology in the personalization of ATB therapy is consistent with our microbiology results. Penicillin is the first-choice ATB in patients under the age of 50. In older age groups an increasing probability of the presence of anaerobes must be taken into account and the therapy should be modified accordingly. A certain limitation of our study may be its monocentricity. A significant advantage however is the high number of monitored patients ($n = 966$) in a relatively short period of 4 years.

Author Contributions: Conceptualization, D.S. and J.H.; methodology, D.S. and J.H.; investigation, T.K., P.S., V.K., J.H. and V.B.; writing—original draft preparation, D.S. and J.H.; writing—review and writing, R.K. and O.T. Formal analysis, L.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Supported by Ministry of Health, Czech Republic—conceptual development of research organization (Faculty Hospital in Pilsen—FNPI, 00669806).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interests.

References

1. Sowerby, L.J.; Hussain, Z.; Husein, M. The epidemiology, antibiotic resistance and post-discharge course of peritonsillar abscesses in London, Ontario. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2013**, *42*, 154–159. [\[CrossRef\]](#)
2. Wikstén, J.; Blomgren, K.; Eriksson, T. Variations in treatment of peritonsillar abscess in four Nordic countries. *Acta Otolaryngol.* **2014**, *134*, 813–817. [\[CrossRef\]](#)
3. Kanesada, K.; Mogi, G. Bilateral peritonsillar abscesses. *Auris Nasus Larynx.* **1981**, *8*, 35–39. [\[CrossRef\]](#)
4. Papacharalampous, G.X.; Vlastarakos, P.V.; Kotsis, G. Bilateral Peritonsillar Abscesses: A Case Presentation and Review of the Current Literature with regard to the Controversies in Diagnosis and Treatment. *Case Rep. Med.* **2011**, *20*, 254–259. [\[CrossRef\]](#)
5. Hanna, B.C.; McMullan, R.; Gallagher, G. The epidemiology of peritonsillar abscess disease in Northern Ireland. *J. Infect.* **2006**, *52*, 247–253. [\[CrossRef\]](#)
6. Segal, N.; El-Saied, S.; Puterman, M. Peritonsillar abscess in children in the southern district of Israel. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **2009**, *73*, 1148–1150. [\[CrossRef\]](#)
7. Acharya, A.; Gurung, R.; Khanal, B. Bacteriology and antibiotic susceptibility pattern of peritonsillar abscess. *JNMA J. Nepal. Med. Assoc.* **2010**, *49*, 139–142.
8. Albertz, N.; Nazar, G. Peritonsillar abscess: Treatment with immediate tonsillectomy—10 years of experience. *Acta Otolaryngol.* **2012**, *132*, 1102–1107. [\[CrossRef\]](#)
9. Goldenberg, D.; Golz, A.; Joachims, H.Z. Retropharyngeal abscess: A clinical review. *J. Laryngol. Otol.* **1997**, *111*, 546–550. [\[CrossRef\]](#)
10. Snow, N.; Lucas, A.E.; Grau, M. Purulent mediastinal abscess secondary to Ludwig's angina. *Arch. Otolaryngol.* **1983**, *109*, 53–55. [\[CrossRef\]](#)
11. Parhiscar, A.; Har-El, G. Deep neck abscess: A retrospective review of 210 cases. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **2001**, *110*, 1051–1054. [\[CrossRef\]](#)
12. McClay, J.E.; Murray, A.D.; Booth, T. Intravenous antibiotic therapy for deep neck abscesses defined by computed tomography. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2003**, *129*, 1207–1212. [\[CrossRef\]](#)
13. Klug, T.E. Peritonsillar abscess: Clinical aspects of microbiology, risk factors, and the association with parapharyngeal abscess. *Dan. Med. J.* **2017**, *64*, 354–359.
14. Sichel, J.Y.; Dano, I.; Hocwald, E. Nonsurgical management of parapharyngeal space infections: A prospective study. *Laryngoscope* **2002**, *112*, 906–910. [\[CrossRef\]](#)
15. Toews, A.; Rocha, A.G. Oropharyngeal sepsis with endothoracic spread. *Can. J. Surg.* **1980**, *23*, 265–268.

16. Mora, R.; Jankowska, B.; Catrambone, U. Descending necrotizing mediastinitis: Ten years' experience. *Ear Nose Throat J.* **2004**, *83*, 776–780. [[CrossRef](#)]
17. Maharaj, D.; Rajah, V.; Hemsley, S. Management of peritonsillar abscess. *J. Laryngol. Otol.* **1991**, *105*, 743–745. [[CrossRef](#)]
18. Wolf, M.; Kronenberg, J.; Kessler, A. Peritonsillar abscess in children and its indication for tonsillectomy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **1988**, *16*, 113–117. [[CrossRef](#)]
19. Broekema, N.M.; Van, T.T.; Monson, T.A.; Marshall, S.A.; Warshauer, D.M. Comparison of cefoxitin and oxacillin disk diffusion methods for detection of mecA-mediated resistance in *Staphylococcus aureus* in a large-scale study. *J. Clin. Microbiol.* **2009**, *47*, 217–219. [[CrossRef](#)]
20. Aas, J.A.; Paster, B.J.; Stokes, L.N.; Olsen, I.; Dewhirst, F.E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J. Clin. Microbiol.* **2005**, *43*, 5721–5732. [[CrossRef](#)]
21. Risberg, S.; Engfeldt, P.; Hugosson, S. Incidence of peritonsillar abscess and relationship to age and gender: Retrospective study. *Scand. J. Infect. Dis.* **2008**, *40*, 726–792. [[CrossRef](#)]
22. Krtickova, J.; Haviger, J.; Ryskova, L. Peritonsillar complications of acute inflammations of palatine tonsils (a retrospective study). *Otorhinolaryng. Phoniat.* **2016**, *65*, 24–29.
23. Marom, T.; Cinamon, U.; Itskoviz, D. Changing trends of peritonsillar abscess. *Am. J. Otolaryngol.* **2010**, *31*, 162–167. [[CrossRef](#)]
24. Klug, T.E.; Henriksen, J.J.; Fursted, K. Significant pathogens in peritonsillar abscesses. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2011**, *30*, 619–627. [[CrossRef](#)]
25. Gavriel, H.; Lazarovitch, T.; Pomortsev, A. Variations in the microbiology of peritonsillar abscess. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2009**, *28*, 27–31. [[CrossRef](#)]
26. Herzon, F.S.; Aldridge, J.H. Peritonsillar abscess: Needle aspiration. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **1981**, *89*, 910–911. [[CrossRef](#)]
27. Brook, I.; Frazier, E.H.; Thompson, D.H. Aerobic and anaerobic microbiology of peritonsillar abscess. *Laryngoscope* **1991**, *101*, 289–292. [[CrossRef](#)]
28. Wolf, M.; Even-Chen, I.; Kronenberg, J. Peritonsillar abscess: Repeated needle aspiration versus incision and drainage. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **1994**, *103*, 554–557. [[CrossRef](#)]
29. Prior, A.; Montgomery, P.; Mitchelmore, I. The microbiology and antibiotic treatment of peritonsillar abscesses. *Clin. Otolaryngol. Allied. Sci.* **1995**, *20*, 219–223. [[CrossRef](#)]
30. Love, R.L.; Allison, R.; Chambers, S.T. Peritonsillar infection in Christchurch 2006–2008: Epidemiology and microbiology. *N. Z. Med. J.* **2011**, *124*, 16–23.
31. Stjernquist-Desatnik, A.; Holst, E. Tonsillar microbial flora: Comparison of recurrent tonsillitis and normal tonsils. *Acta Otolaryngol.* **1999**, *119*, 102–106.
32. Stjernquist-Desatnik, A.; Prellner, K.; Schalen, C. High recovery of *Haemophilus influenzae* and group A streptococci in recurrent tonsillar infection or hypertrophy as compared with normal tonsils. *J. Laryngol. Otol.* **1991**, *105*, 439–441. [[CrossRef](#)]
33. Brook, I.; Foote, P.A. Comparison of the microbiology of recurrent tonsillitis between children and adults. *Laryngoscope* **1986**, *96*, 1385–1388. [[CrossRef](#)]
34. Timon, C.I.; McAllister, V.A.; Walsh, M. Changes in tonsillar bacteriology of recurrent acute tonsillitis: 1980 vs. 1989. *Respir. Med.* **1990**, *84*, 395–400. [[CrossRef](#)]
35. Brook, I.; Yocum, P.; Foote, P.A. Changes in the core tonsillar bacteriology of recurrent tonsillitis: 1977–1993. *Clin. Infect. Dis.* **1995**, *21*, 171–176. [[CrossRef](#)]
36. Gavriel, H.; Golna, Y.; Lazarovitch, T. Bacteriology of peritonsillar abscess in patients over 40 years—A neglected age group. *Eur. Arch. Otorinolaryngol.* **2015**, *272*, 981–984. [[CrossRef](#)]
37. Herzon, F.S.; Harris, P. Peritonsillar abscess: Incidence, current management practices, and a proposal for treatment guidelines. *Laryngoscope* **1995**, *105*, 1–17. [[CrossRef](#)]
38. Sousa Menezes, A.; Ribeiro, D.C.; Guimaraes, J.R.; Lima, A.F.; Dias, L. Management of pediatric peritonsillar and deep neck infections- cross-sectional retrospective analysis. *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* **2019**, *5*, 207–214. [[CrossRef](#)]
39. Walker, L.W.; Montoya, L.; Chochua, S.; Beall, B.; Green, M. Increase in Invasive Group A Streptococcal Disease and Emergence of Mucoid Strains in a Pediatric Population: February-June 2017. *Open Forum. Infect. Dis.* **2019**, *6*, 275. [[CrossRef](#)]

40. Weinberg, E.; Brodsky, L.; Stanievich, J. Needle aspiration of peritonsillar abscess in children. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **1993**, *119*, 169–172.
41. Khayr, W.; Taepke, J. Management of peritonsillar abscess: Needle aspiration versus incision and drainage versus tonsillectomy. *Am. J. Ther.* **2005**, *12*, 344–350. [[CrossRef](#)]
42. Spires, J.R.; Owens, J.J.; Woodson, G.E. Treatment of peritonsillar abscess. A prospective study of aspiration vs. incision and drainage. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **1987**, *113*, 984–986. [[CrossRef](#)]
43. Visvanathan, V.; Nix, P. National UK survey of antibiotics prescribed for acute tonsillitis and peritonsillar abscess. *J. Laryngol. Otol.* **2010**, *124*, 420–423. [[CrossRef](#)]
44. Ryan, S.; Papanikolaou, V.; Keogh, I. Appraisal of the perihospital management and evolving microbiology of peritonsillar abscess disease. *ENT* **2014**, *10*, 15–20.
45. Mazur, E.; Czerwińska, E.; Korona-Głowniak, I.M. Epidemiology, clinical history and microbiology of peritonsillar abscess. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2015**, *34*, 549–554. [[CrossRef](#)]
46. Jokipii, A.M.; Jokipii, L.; Sipila, P. Semiquantitative culture results and pathogenic significance of obligate anaerobes in peritonsillar abscesses. *J. Clin. Microbiol.* **1988**, *26*, 957–961. [[CrossRef](#)]
47. Blumenthal, K.G.; Oreskovic, N.M.; Fu, X.; Shebl, F.M.; Mancini, C.M.; Maniates, J.M.; Walensky, R.P. High-cost, high-need patients: The impact of reported penicillin allergy. *Am. J. Manag. Care* **2020**, *26*, 154–161.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- 1.3 Slouka D, Krcal J, Kostlivy T, Hrabacka P, Skalova A, Mirka H, Topolcan O, Kucera R. A Comparison of ¹⁸F-FDG-PET/MRI and ¹⁸F-FDG-PET/CT in the Cancer Staging of Locoregional Lymph Nodes. *In Vivo*. 2020;34(4):2029-2032. doi:10.21873/invivo.12002.

in vivo 34: 2029-2032 (2020)
doi:10.21873/invivo.12002

A Comparison of ¹⁸F-FDG-PET/MRI and ¹⁸F-FDG-PET/CT in the Cancer Staging of Locoregional Lymph Nodes

DAVID SLOUKA¹, JIRI KRCAJ¹, TOMAS KOSTLIVY¹, PETR HRABACKA¹,
ALENA SKALOVA², HYNEK MIRKA³, ONDREJ TOPOLCAN⁴ and RADEK KUCERA⁴

¹Department of Otorhinolaryngology, University Hospital in Pilsen,
Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Pilsen, Czech Republic;

²Department of Pathology, University Hospital in Pilsen,
Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Pilsen, Czech Republic;

³Department of Medical Imaging, University Hospital in Pilsen,
Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Pilsen, Czech Republic

⁴Department of Immunochemistry Diagnostics, University Hospital in Pilsen,
Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Pilsen, Czech Republic

Abstract. *Aim:* The aim of the study was to evaluate the yields of 2-deoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-D-glucose positron-emission tomography/magnetic resonance imaging (¹⁸F-FDG-PET/MRI) and ¹⁸F-FDG-PET/computed tomography (CT) for the detection of metastatic involvement of locoregional neck nodes in patients with head and neck malignancy. *Patients and Methods:* A total of 90 patients (66 men and 24 women) met the inclusion criteria. Preoperative staging was performed: 53 examinations using PET/CT and 37 using PET/MRI. *Results:* For PET/MRI, the study demonstrated a sensitivity of 89%, specificity of 64%, positive predictive value of 85%, and negative predictive value of 70%; PET/CT had a sensitivity of 95%, specificity 47%, positive predictive value of 82%, and negative predictive value of 78%. *Conclusion:* Both methods have a high yield in N-clinical staging with statistically insignificant differences. We assume PET/MRI to be the first-choice method in organ-targeted examinations, for pediatric patients and repeat examinations. In cases of MRI contraindication, PET/CT can be used with no impact on the quality of care.

Head and neck tumours occur with an incidence of 4-5 cases per 100,000 population and affect twice as many males as females (1). Over 90% of these are tumours of epithelial origin, the rest made up of tumours of mesenchymal and neuroectodermal origin (2). The diagnostic-treatment protocol includes two basic modalities: Surgical resection, and radiotherapy, sometimes in combination with chemotherapy. Current oncology utilizes imaging techniques for staging and therapy planning, as well as for evaluating tumour response to therapy. The first hybrid versions of positron-emission tomography (PET)/computed tomography (CT) were developed in 1998 (3) and a hybrid version of PET/magnetic resonance imaging (MRI) has been available since 2000 (4). The hybrid versions of PET/CT and PET/MRI utilize a combination of a given imaging technique with a positron emitter. The most commonly used radiopharmaceutical is 2-deoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-D-glucose (¹⁸F-FDG).

The aim of this study was to systematically evaluate ¹⁸F-FDG-PET/CT imaging versus ¹⁸F-FDG-PET/MRI for the detection of locoregional metastatic involvement of neck nodes in epithelial tumours in patients with head and neck malignancy, and make a comparison of clinical (cN) and pathological (pN) classification.

Patients and Methods

Groups of patients. Between 2017 and 2019, a retrospective, monocentric study was conducted at the Otorhinolaryngology Clinic to evaluate the performance of hybrid imaging methods when used to detect the involvement of locoregional metastatic neck lymph nodes in epithelial malignancies of the head and neck. The inclusion criteria were: Malignant epithelial tumour in the head and neck area, preoperative PET/CT or PET/MR staging followed by radical or selective neck dissection, histological examination of tissue

This article is freely accessible online.

Correspondence to: Radek Kucera, Ph.D., Associate Professor, Department of Immunochemistry, University Hospital Pilsen, Edvarda Benese 13, 305 99 Pilsen, Czech Republic. E-mail: kucerar@fnplzen.cz

Key Words: Head and neck tumours, hybrid imaging, PET/MRI, PET/CT, cancer staging, lymph node.

Table I. Characteristics of the patient groups.

		PET/CT	PET/MRI
Number of patients	Overall	53/100	37/100
	Men	41/77	25/68
	Women	12/23	12/32
Age, years*	Median (range)	61 (40-82)	62 (40-79)
Location of primary tumour	Diagnosis		
Oral cavity	Spinocellular carcinoma	2	2
Oropharynx	Spinocellular carcinoma	20	15
Hypopharynx	Spinocellular carcinoma	2	2
Larynx	Spinocellular carcinoma	19	5
Glandula parotis	Mucoepithelial carcinoma	0	2
	Myoepithelial carcinoma	1	1
	Salivary ductal carcinoma	1	2
	Low differentiated large cell diffuse carcinoma	1	0
	Acinocellular carcinoma	0	2
	Biphasic adenocarcinoma	0	1
Glandula submandibularis	Epithelial-myoepithelial carcinoma	1	1
Skin	Spinocellular carcinoma	2	2
Thyroid gland	Papillary carcinoma	1	1
Primary tumour unknown	Spinocellular carcinoma	3	1
Total		53	37

*Test of equivalence ($p=0.0078$).

resection with findings of a sufficient number of lymph nodes to determine pN classification, according to the eighth edition of the TNM classification (5). The exclusion criteria were: Non-fulfilment of inclusion criteria and incomplete data in medical documentation. The inclusion criteria were met by 90 patients who were divided into two age-equivalent groups (test of equivalence $p=0.0078$) according to the type of examination performed. The results achieved in both groups were then compared with each other. Informed consent was obtained from all the participants. The study was approved by The Ethical Committee of University Hospital in Pilsen on August 12th 2014.

Methods used. PET/CTs were performed using hybrid scanner Biograph 128 mCT UltraHD (Siemens Healthineers, Erlangen/Knoxville, Germany/TN, USA). The CT data were acquired using a low-dose protocol during a venous phase after injection of 80-100 ml of iodine contrast agent dosed according to body weight (Ultravist 370, Bayer Pharma, Berlin, Germany). Data were reconstructed at an image width of 0.75 mm and 5 mm. PET data were acquired after injection of ^{18}F -FDG (fluorodeoxyglucose, UJV, Rez u Prahy, Czech Republic) at a dose of 2.5 MBq/kg in 5-7 bed positions with acquisition times of 1.5 min. per position. Total examination time was 13 min.

PET/MRI was performed using an integrated 3T MRI and PET system Biograph mMR, (Siemens, Healthineers, Erlangen, Germany) using an 18 channel Total Image Matrix coil system. The dose of 7.5 ml of 1-molar contrast agent (Gadovist; Bayer Pharma) was injected for the purpose of MRI. The targeted examination of the head and neck was performed first including axial T2 short tau inversion recovery (STIR), coronal and sagittal T2 turbo spin echo, axial diffusion-weighted imaging with b-value of 50 and 800 s/mm^2 including ADC value calculation and postcontrast dynamic T1

Table II. Results of the clinical (cN) and pathological (pN) classification.

Imaging technique	Status	cN, n	pN, n	Conformity, %
PET/CT	N0	9	15	81.13
	N1	22	16	
	N2a	0	2	
	N2b	16	15	
	N2c	6	4	
	N3	0	1	
Total	N	53	53	
PET/MRI	N0	10	11	81.07
	N1	6	11	
	N2a	0	0	
	N2b	13	9	
	N2c	6	2	
	N3	2	4	
Total	N	37	37	

PET: Positron-emission tomography; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging.

volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) sequences. This was followed by a complete examination of the body (from head to thigh) using coronal T1 VIBE Dixon two-point and axial turbo inversion recovery magnitude T2 STIR sequences. PET data were acquired after injection of ^{18}F -FDG (UJV) at a dose of 2.5 MBq/kg in 5-7 bed positions with acquisition times of 4 min per position. Total examination time was 53 min. Lymph nodes with a maximum standardized uptake value of 3.0 or more were considered as positive.

Table III. Comparison of positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) with PET/magnetic resonance imaging (MRI).

Imaging technique	n	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Odds ratio	p-Value*
PET/CT	53	94.74	46.67	81.82	77.78	15.75	>0.99
PET/MRI	37	88.46	63.64	85.19	70.00	13.42	

*Fisher's test.

Statistical methods. Statistical analysis was performed using S.A.S. software (Statistical Analysis Software release 9.2; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The following statistical parameters are presented: sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and odds ratio. The TOST test was used to demonstrate age equivalence between patient groups. Fisher's exact test was used to compare the difference in frequency of successful determination of node positivity/negativity. A p-value of less than 0.05 indicated statistical significance.

Results

A total of 90 patients (66 men and 24 women) met the inclusion criteria. Preoperative staging was performed: 53 examinations using PET/CT and 37 using PET/MRI. We have demonstrated a high efficacy of both hybrid methods in identification of positive lymph nodes, a base condition for subsequent N-clinical staging. The conformity of cN and pN classification was almost the same for both imaging techniques. The conformity of cN and pN was 81.13% for PET/CT and 81.08% for PET/MRI. PET/CT achieved better sensitivity than PET/MRI (94.74% vs. 88.46%), but worse specificity (46.67% vs. 63.64%). In both methods, the NPV, PPV and odds ratios of positivity were comparable. Namely, PET/CT achieved PPV of 81.82%, NPV of 77.78%, and odds ratio of 15.75, and PET/MRI achieved: PPV of 85.19%, NPV of 70.00%, and odds ratio of 13.42. Statistically, the performance of both methods was equal ($p > 0.99$). The results are shown in Tables II and III.

Discussion

Determining the extent of the primary tumour as well as the locoregional metastatic process in the head and neck area is challenging, especially for the boundary between the tumour and the surrounding soft tissue. Differences between CT imaging yield and MRI are already known (6). The use of MRI reduces the dose of radiation to the patient compared to CT (7). A combination of CT or MRI with PET-derived metabolic parameters improves imaging accuracy and thus makes a more accurate determination of target tumour tissue volume for radiotherapy planning (8, 9). The differences between the benefits of PET/CT and PET/MR methods are currently being evaluated by comparison with the results of histological examinations. Kubiessa *et al.* (10), in a study involving 22

patients with head and neck cancer undergoing both hybrid modalities, reported results with statistically insignificant differences between PET/MRI and PET/CT in accordance with Beyer *et al.* (11), Antoch *et al.* (12), and Castelijns *et al.* (13). Kubiessa *et al.* emphasised the importance of correlating findings with anamnestic data. The absence of anamnestic data may be one of the factors reducing the specificity of hybrid methods; for example, when a PET examination precedes surgery, including mini-invasive surgery or radiochemotherapy. Results presented by Kubiessa *et al.* (10) are inconsistent with the conclusions of the study by Huang *et al.* (14) with a set of 17 patients in which a higher yield with PET/MRI versus PET/CT was demonstrated in patients with oropharyngeal carcinomas. By contrast, the work of Kubiessa *et al.* is in accordance with a study by Partovi *et al.* (15), whereby the authors confirmed comparable results of both methods for the detection of locoregional and distant metastases of head and neck tumours in a group of 14 patients. This reflected another study by Varoquaux *et al.* of 32 patients. Varoquaux *et al.* demonstrated the comparable capability of both methods regarding image quality and fusion, and the imaging number, size and anatomical localization of malignant lesions (16). Szyszko *et al.* (17) and Grosse *et al.* (18) reported the main benefits of PET/MRI as being the reduction of the radiation dose and improvement in the anatomical details in the soft-tissue area due to MRI properties. Samolyk *et al.* assessed the utility of PET/MRI in preoperative staging in a group of 21 patients with head and neck tumours, reporting sensitivity at 55%, specificity of 98%, PPV of 71%, and NPV of 97% in the detection of metastatic neck lymph nodes (19). In accordance with a number of authors, our study confirmed the comparable results of PET/CT and PET/MRI for locoregional neck lymph node detection. In concordance with Szyszko *et al.* (17) and Grosse *et al.* (18), we see the great advantage of PET/MRI in its superior display of anatomical details in the soft-tissue area. In paediatric patients and patients requiring repeated imaging, PET/MRI offers the major benefit of lower radiation exposure. On the other hand, PET/CT is less time consuming, which may be an essential factor in examining patients with other health restrictions that do not allow them to remain in the supine position for an extended period of time.

In conclusion, we have demonstrated a high efficacy for both hybrid imaging techniques in N-clinical staging, with

statistically insignificant differences between PET/MRI and PET/CT. In accordance with the above-mentioned findings of recent studies, we assume PET/MRI to be the method of choice for organ-targeted examinations of the brain, head and neck, pelvic organs and liver as well as in examinations of paediatric patients and patients requiring repeated examinations using the hybrid imaging techniques where it is especially desirable to reduce the radiation burden of the patient. In cases of MRI contraindication, PET/CT can be used without any impact on the quality of care. A larger study incorporating a larger number of participants is required to evaluate the exact differences between PET/CT and PET/MRI imaging techniques.

Conflicts of Interest

All Authors declare no conflicts of interest.

Authors' Contributions

Conceptualization: D.S. and J.K.; methodology: D.S., A.S. and H.M.; investigation: T.K., P.H., and J.K.; writing – original draft preparation: D.S. and R.K.; writing – review and editing: R.K., O.T.

Acknowledgements

This study was supported by the Ministry of Health, Czech Republic-Conceptual Development of Research Organization (University Hospital in Pilsen-FNPI, 00669806).

References

- Evers C, Ostheimer C, Sieker F, Vordermark D and Medenwald D: Benefit from surgery with additional radiotherapy in N1 head and neck cancer at the time of IMRT: A population-based study on recent developments. *PLoS One* 15(2): e0229266, 2020. PMID: 32101560. DOI: 10.1371/journal.pone.0229266
- Curado MP and Hashibe M: Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 21(3): 194-200, 2009. PMID: 19363341. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32832a68ca
- Jones T and Townsend D: History and future technical innovation in positron-emission tomography. *J Med Imaging* 4(1): 011013, 2017. PMID: 28401173. DOI: 10.1117/1.JMI.4.1.011013
- Paulino AC, Koshy M, Howell R, Schuster D and Davis LW: Comparison of CT- and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(5): 1385-1392, 2005. PMID: 15817341.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch: *TNM Classification of Malignant Tumours*, Eighth Edition. New Jersey, Wiley Blackwell, pp. 17-51, 2016.
- Baulch J, Gandhi M, Sommerville J and Panizza B: 3T MRI evaluation of large nerve perineural spread of head and neck cancers. *J Med Imaging Radiat Oncol* 59(5): 578-585, 2015. PMID: 26178307. DOI: 10.1111/1754-9485.12338
- Chawla SC, Federman N, Zhang D, Nagata K, Nuthakki S, McNitt-Gray M and Boechar MI: Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in children with malignancies: A 5-year retrospective review. *Pediatr Radiol* 40(5): 681-686, 2010. PMID: 19967534. DOI: 10.1007/s00247-009-1434-z
- Sumi M, Kimura Y, Sumi T and Nakamura T: Diagnostic performance of MRI relative to CT for metastatic nodes of head and neck squamous cell carcinomas. *J Magn Reson Imaging* 26(6): 1626-1633, 2007. PMID: 17968896.
- Ng SH, Yen TC, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Lee LY, Kang CJ, Wong AM and Liao CT: Prospective study of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol* 24(27): 4371-4376, 2006. PMID: 16983105.
- Kubiessa K, Purz S, Gawlitza M, Kühn A, Fuchs J, Steinhoff KG, Boehm A, Sabri O, Kluge R, Kahn T and Stumpp P: Initial clinical results of simultaneous ¹⁸F-FDG PET/MRI in comparison to ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41(4): 639-648, 2014. PMID: 24292211. DOI: 10.1007/s00259-013-2633-2
- Beyer T, Freudenberg LS, Czernin J and Townsend DW: The future of hybrid imaging-part 3: PET/MR, small-animal imaging and beyond. *Insights Imaging* 2(3): 235-246, 2011. PMID: 22347950.
- Antoch G and Bockisch A: Combined PET/MRI: A new dimension in whole-body oncology imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36(1): 113-120, 2009. PMID: 19104802. DOI: 10.1007/s00259-008-0951-6
- Castelijns JA: PET-MRI in the head and neck area: challenges and new directions. *Eur Radiol* 21(11): 2425-2426, 2011. PMID: 21698462. DOI: 10.1007/s00330-011-2181-8
- Huang SH, Chien CY, Lin WC, Fang FM, Wang PW, Lui CC, Huang YC, Hung BT, Tu MC and Chang CC: A comparative study of fused FDG PET/MRI, PET/CT, MRI, and CT imaging for assessing surrounding tissue invasion of advanced buccal squamous cell carcinoma. *Clin Nucl Med* 36(7): 518-525, 2011. PMID: 21637051. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318217566f
- Partovi S, Kohan A, Vercher-Conejero JL, Rubbert C, Margevicius S, Schluchter MD, Gaeta C, Faulhaber P and Robbin MR: Qualitative and quantitative performance of ¹⁸F-FDG-PET/MRI versus ¹⁸F-FDG-PET/CT in patients with head and neck cancer. *Am J Neuroradiol* 35(10): 1970-1975, 2014. PMID: 24924545. DOI: 10.3174/ajnr.A3993
- Varoquaux A, Rager O, Poncet A, Delattre BM, Ratib O, Becker CD, Dulguerov P, Dulguerov N, Zaidi H and Becker M: Detection and quantification of focal uptake in head and neck tumours: (18)F-FDG PET/MR versus PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41(3): 462-475, 2014. PMID: 24108458. DOI: 10.1007/s00259-013-2580-y
- Szysko TA and Cook GJR: PET/CT and PET/MRI in head and neck malignancy. *Clin Radiol* 73(1): 60-69, 2018. PMID: 29029767. DOI: 10.1016/j.crad.2017.09.001
- Grosse J and Hellwig D: PET/CT and PET/MRI in head and neck cancer. *Laryngorhinootologie* 99(1): 12-21, 2020. PMID: 31935754. DOI: 10.1055/a-1057-1244
- Samolyk-Kogaczewska N, Sierko E, Dziemianczyk-Pakiela D, Nowaszewska KB, Lukasik M and Reszec J: Usefulness of hybrid PET/MRI in clinical evaluation of head and neck cancer patients. *Cancers* 12(2): pii: E511, 2020. PMID: 32098356. DOI: 10.3390/cancers12020511

Received March 27, 2020

Revised April 8, 2020

Accepted April 9, 2020

1.4 Slouka D, Windrichova J, Rezaczkova H, Houfkova K, Kucera R, Cerna V, Kostlivy T, Topolcan O, Pesta M. The potential of miR-499 plasmatic level as a biomarker of obstructive sleep apnea syndrome. *Biomark Med.* 2021 Aug;15(12):1011-1019. doi: 10.2217/bmm-2020-0826.

Research Article

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

**Biomarkers
in Medicine**



The potential of miR-499 plasmatic level as a biomarker of obstructive sleep apnea syndrome

David Slouka¹, Jindra Windrichova^{*2}, Hana Rezaczkova², Katerina Houfkova³, Radek Kucera², Vaclava Cerna³, Tomas Kostlivy¹, Ondrej Topolcan² & Martin Pesta³

¹Department of Otorhinolaryngology, University Hospital in Pilsen & Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Edvarda Benese 13, 30599, Pilsen, Czech Republic

²Department of Immunochemistry Diagnostics, University Hospital in Pilsen & Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, Edvarda Benese 13, 30599, Pilsen, Czech Republic

³Department of Biology, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, Alej Svobody 76, 32300, Pilsen, Czech Republic

*Author for correspondence: windrichovaj@fnplzen.cz

Background: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is one of the most common sleep-related breathing disorders. The aim of this study was to improve diagnostics in OSAS using blood circulating biomarkers. We consider the potential of cardiac-specific miRNAs in the diagnosis and risk assessment of cardiovascular complications. **Materials & methods:** Plasmatic levels of miR-1-3p, miR-133a-3p and miR-499a-5p were measured by reverse transcription-PCR and compared with the clinical status of OSAS patients and controls. **Results:** The level of miR-499 was higher ($p = 0.0343$) in OSAS patients (mean expression: 0.00561) compared with the controls (mean expression: 0.00003), using the multivariate logistic regression. **Conclusion:** The role of miR-499 in gene expression regulation during hypoxia and our findings indicate that miR-499 could be a new diagnostic biomarker for OSAS.

First draft submitted: 26 November 2020; Accepted for publication: 22 April 2021; Published online: 00 June 2021

Keywords: biomarker • cardiovascular disease • miRNA • miR1 • miR133a • miR499 • sleep apnea syndrome

Background

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is one of the most common sleep-related breathing disorders. In the adult population, it affects approximately 17% of women and 30% of men [1,2]. This type of sleep-disordered breathing has been shown to be associated with a higher incidence of hypertension [3], ischemic heart disease [4], heart failure [5], cerebrovascular [6] and metabolic disorders [7].

Repeated sleep apnea leads to a disorder of sleep architecture during which the patient's body is intermittently in hypoxia leading to oxidative stress, endothelial dysfunction, potentiation of atherosclerosis or lipid management disorders [8–10]. Negative intrathoracic pressure rises and arousal reactions are associated with the repeated activation of the sympathetic nervous system. These factors potentiate the beginning, or progression, of cardiovascular disease and heart muscle damage [11]. Obesity is cited as the strongest risk factor for OSAS [12].

The diagnosis of OSAS is made on the basis of polysomnographic examination [13] or limited polygraphy (PG) [14]. Limited PG provides smaller set of data in comparison with polysomnographic examination, but still enables a complete diagnosis of OSAS and its significant advantage is cheaper and easier management because the patients are monitored at home [15].

Common therapeutic steps recommended for all levels of sleep apnea manifestation are weight loss, body position changes in sleep, adopting a healthy lifestyle, etc. Milder forms of OSAS may be indicated for surgical treatment, severe forms are treated conservatively by applying positive pressure (PAP) to the upper respiratory tract [16–18].

The aim of the presented study was to improve and simplify diagnostics in sleep apnea patients via a more convenient approach that makes use of blood circulating biomarkers. Despite the extensive diagnostic possibilities, OSAS remains an underdiagnosed disease in a part of the population [2]. The current diagnostic process is time

Future
Medicine

Table 1. Baseline characteristics of obstructive sleep apnea syndrome patients and control cohorts.

Group of patients	N	Variable	Mean	SD	Median	Lower quartile	Upper quartile	Minimum	Maximum
OSAS	194 (sex: 130 male and 64 female)	Age	60.5	11.3	62.5	53.0	69.0	27.0	88.0
		BMI	36.0	7.2	35.0	31.5	40.2	16.4	65.8
		AHI	45.5	21.3	41.6	26.9	62.4	5.0	104.9
		ODI	49.0	24.4	47.3	28.9	66.8	1.7	111.5
		Mean SaO ₂	90.9	4.0	92.0	90.0	93.0	73.0	96.0
Control	50 (sex: 37 male and 13 female)	T90	24.4	25.8	15.0	4.0	37.0	0.0	100.0
		Age	61.3	8.7	60.5	55.0	67.0	41.0	81.0
		BMI	27.9	4.1	27.8	25.7	29.7	20.3	40.0

AHI – the average number of apnea-hypopnea events per hour of sleep; ODI – average number of SaO₂ dips in 1 h of sleep, mean SaO₂ (average saturation) – average oxygen saturation over the duration of sleep; T90 – percentage of sleep time in less than 90% oxygen saturation.
 AHI: Apnea-Hypopnea Index; ODI: Oxygen Distress Index; OSAS: Obstructive sleep apnea syndrome; SD: Standard deviation.

consuming and requires the centralization of OSAS patients in specialized departments [13,19]. The goal was to find biomarkers that are able to detect obstructive sleep apnea syndrome and our results were published in 2019 [20] point in the direction of protein biomarkers. In the present work, we studied the relationship between myomiRs and obstructive sleep apnea syndrome in patients indicated to continuous positive airway pressure (CPAP) treatment and non-OSAS probands of the same age. Three circulating miRNAs -miR-1-3p (miR-1), miR-133a-3p (miR-133a), miR-499a-5p (miR-499)—previously found to be specific for the cardiomomyocytes (myomiRs) [21], were measured in plasma and their levels were compared with their clinical status in sleep apnea patients and in the control group.

Materials & methods

Patient group

Sleep apnea syndrome consecutive patients (n = 194, median age 62.5; 130 men and 64 women) with newly diagnosed moderate or severe obstructive sleep apnea syndrome (Apnea-Hypopnea Index [AHI] ≥ 15) were monitored. At the time of study all patients were without any received treatment. Inclusion criteria: AHI ≥ 15, no previous OSAS treatment, complete sleep monitoring results, sleep monitoring by limited PG. Exclusion criteria: incomplete documentation of sleep monitoring, chronic obstructive pulmonary disease, previous OSAS treatment, previous upper respiratory tract surgery, patient noncompliance. Clinical parameters of sleep monitoring were defined for each patient: Apnea is defined as the cessation of airflow for at least 10 s. Apnea has to be followed by desaturation ≥ 3% (related to the level before decrease) with arousal or desaturation ≥ 4% without arousal. Hypopnea is defined as a reduction of airflow ≥ 30% with desaturation ≥ 4% lasting 10 s or more or a reduction of airflow ≥ 50% with desaturation ≥ 3%. AHI – the average number of apnea-hypopnea events per hour of sleep, Oxygen Distress Index (ODI) – average number of SaO₂ dips in 1 h of sleep, mean SaO₂ (average saturation) – average oxygen saturation over the duration of sleep, T90 – percentage of sleep time in less than 90% oxygen saturation.

The OSAS group was compared with a control cohort of 50 patients (median age 60.5; 33 men, 13 women) with no history of sleep apnea syndrome and with outcome of low risk of sleep pane syndrome in Berlin Questionnaire. The control cohort consist of patients who underwent minor noncardiovascular surgery. The blood samples and clinical data were collected before intervention. The age of the participants in the two groups did not differ significantly. The occurrence of common cardiovascular complications was described for patients from both groups, OSAS and control, including hypertension (occurrence in apnea group: n = 122, i.e., 62.9%; in control group n = 20, i.e., 40%), heart attack (apnea n = 4, i.e., 2.1%, control: n = 0); ischemic heart disease (apnea n = 14, i.e., 7.2%; control n = 0) stroke (apnea n = 8, i.e., 4.1%, control n = 1, i.e., 2%); cardiac arrhythmia (apnea n = 13, i.e., 6.7%, control n = 0). For detailed group characteristics, see Table 1.

Table 2. Characterization of the studied miRNAs.

miRNA	miRBase accession number	RNA sequence of mature miRNAs	Assay ID	Catalog number [†]
hsa-miR-1-3p	MI0000651	UGGAAUGUAAAGAAGUAGUUAU	002222	4427975
hsa-miR-133a-3p	MI0000450	UUUGGUCCCUUCAACCAGCUG	002246	
hsa-miR-499a-5p	MI0003183	UUAAGACUUGCAGUGAUGUUU	001352	
Spike cel-miR-39-3p	MI0000010	UCACGGGUGUAAAUCAGCUUG	000200	

[†]TaqMan miRNA Assays available from Thermo Fisher Scientific (CA, USA).

Blood sampling

The peripheral blood samples (4 ml) were taken routinely by venipuncture from the cubital vein using K₃EDTA Vacutainer tubes (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austria). Plasma was separated after centrifugation at 1700 g (relative centrifugal force) for 10 min. Plasma samples were stored frozen at -80°C up to analysis.

Measurement of miRNAs plasma levels

The plasma levels of the selected three candidates for cardiac-specific miRNAs, miR-1, miR-133a and miR-499 (see Table 2 for specification), were quantified using a reverse transcription real-time polymerase chain reaction (reverse transcription [RT] real-time PCR). Total RNA (including miRNAs fraction) was extracted manually using miRNeasy[®] Serum/Plasma Kit (Qiagen, Hilden, Germany) from 200 µl of blood plasma with an additional 3.5 µl of a 1.6 × 10⁸ copies/µl working solution of cel-miR-39 (Qiagen). Exogenous cel-miR-39 was used as a spike-in control to adjust the extraction efficiency.

A quantitative estimation of selected miRNAs was performed by an RT real-time PCR method. The assays only target mature miRNAs, not their precursors. The analysis consisted of a cDNA template preparation by RT reaction using TaqMan MicroRNA Reverse Transcription kit (Thermo Fisher Scientific, CA, USA) with TaqMan miRNA Assays (Thermo Fisher Scientific), followed by cDNA quantification by PCR using TaqMan miRNA Assays (Thermo Fisher Scientific) in technical duplicates on a LightCycler[®] 96 System (Roche, Basel, Switzerland). The PCR thermal profile followed manufacturer protocol. Inter-run calibrators were used to avoid plate-to-plate variation [22]. The deltaCt approach was used to calculate the plasma levels of the miRNAs of interest. The results are presented as relative values of expression calculated as 2^{-(Ct of miRNA of interest - Ct of normalizer)}. Cel-miR-39, an exogenous reference, was used as a normalizer [23–25].

Statistics

The groups' characteristics were described. An ROC analysis was performed and ROC curve was plotted in order to assess the differences in levels of studied miRNAs between the OSAS group and the control group. A multivariate logistic regression model – stepwise selection with all three studied miRNAs and the BMI was applied to describe the relation of studied miRNAs and OSAS diagnosis. Further univariate logistic regression models adjusted for BMI were used to evaluate the relationship between miRNAs levels, diagnosis and clinical parameters. The Spearman rank correlation was used among markers and the following clinical parameters: AHI, ODI, mean SaO₂, T90 and age.

Results

We have found BMI in apneic patients (OSAS group – BMI mean 36.0 ± 7.2, median 35.0) to be significantly ($p < 0.0001$) higher than in the control group (BMI mean 27.9 ± 4.1, median 27.8). Moreover, 82.3% of apneic patients (OSAS group) had BMI 30 or higher, contrary to 24.4% of the patients in the control group ($p < 0.0001$). The statistical methods were selected based on these findings.

The multivariate logistic regression model stepwise selection shows that of the studied miRNAs, only miR-499 contributes to the distinction between OSAS and the control group ($p = 0.0343$), with higher levels of expression in OSAS group (miR-499 level OSAS group mean: 0.00561; control group: 0.00003). The OSAS group exhibited 44% miR-499 expression positivity, whereas the control group exhibited a more 2%. See Table 3 for the levels of all the studied miRNAs in individual groups and Figure 1 for miR-499. The univariate logistic regression model adjusted for BMI confirms this fact with the same p-value ($p = 0.0343$).

The ROC analysis provides values of area under the curves (AUCs) for miR-499 as: AUC = 0.7105 (95% CI: 0.6714–0.7495) (see Figure 2), miR-133a: AUC = 0.5533 (95% CI: 0.4676–0.6390) and miR-1: AUC = 0.5982

Table 3. Plasma expression levels of the studied miRNAs in obstructive sleep apnea syndrome and control group.

Group of patients	N	Variable	Mean	SD
OSAS	194	miR-1	0.00148	0.00310
		miR-133a	0.06585	0.14149
		miR-499	0.00561	0.01737
Control	50	miR-1	0.00247	0.00490
		miR-133a	0.03016	0.04820
		miR-499	0.00003	0.00021

OSAS: Obstructive sleep apnea syndrome; SD: Standard deviation.

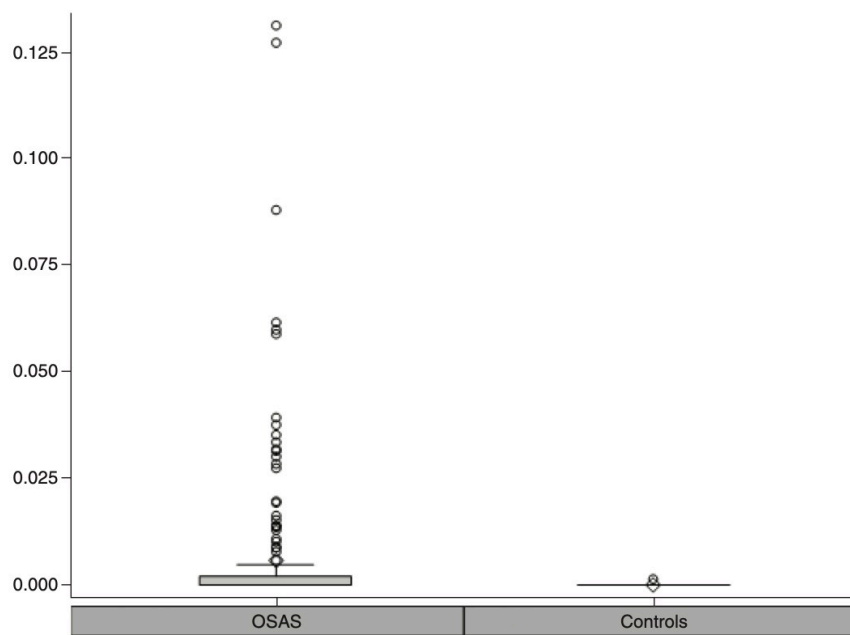


Figure 1. Distribution of miR-499 in group of obstructive sleep apnea syndrome patients and control group.

Table 4. Spearman rank correlation - correlation coefficients of miRNA expression level and hypertension within obstructive sleep apnea syndrome group.

miRNAs	Hypertension (Spearman correlation coefficients/p-value)	miR-1 (Spearman correlation coefficients/p-value)	miR-133a (Spearman correlation coefficients/p-value)	miR-499 (Spearman correlation coefficients/p-value)
miR-1	-0.08140 p = 0.2592		<u>0.57201</u> p < .0001	<u>0.25199</u> p = 0.0004
miR-133a	<u>-0.18481</u> p = 0.0099	<u>0.57201</u> p < .0001		<u>0.34127</u> p < .0001
miR-499	-0.05367 p = 0.4573	<u>0.25199</u> p = 0.0004	<u>0.34127</u> p < .0001	

Significant correlations are underlined.

(95% CI: 0.5075–0.6889). At the 98% specificity level, the sensitivity of 40% (95% CI: 33–47%) was observed with cut-off expression value >0.0002 or the sensitivity of 44% (95% CI: 37–51%) with cut-off expression value >0.

A correlation among the three miRNAs was observed within the apneic group (see Table 4). Furthermore,

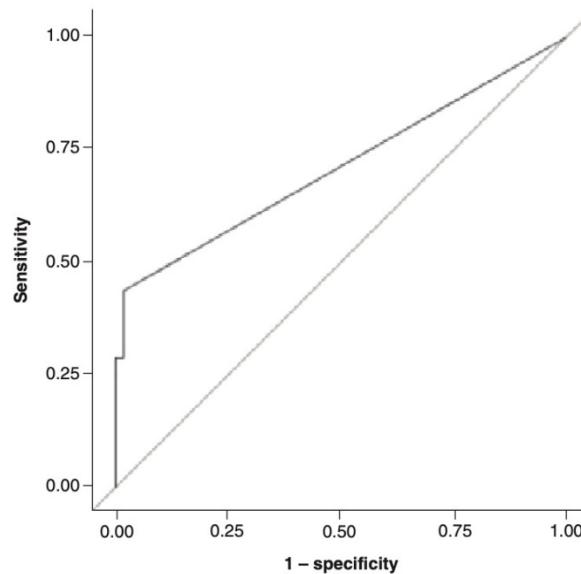


Figure 2. ROC curve for miR-499. Area under the curve is 0.7105.

miR-133a correlates with hypertension (see Table 4), but this relation was not proven in logistic regression with adjustment to BMI. Within the control group, a correlation was shown only between the levels of miR-133a and miR-1 (Spearman correlation factor: 0.62403, <0.0001). No relationship was found between the clinical severity parameters of OSAS (AHI, ODI, mean-SaO₂, T90) and levels of either miR-1, miR-133a or miR-499. No correlation was found between age or BMI and miRNA expression levels either.

Discussion

The goal of the study was to find easily determinable biomarkers, which could be used to identify patients with OSAS in a group of suspect patients and which could complement the procedures traditionally used in the diagnostics of OSAS. If the biomarkers will have been shown as beneficial, they could even replace polysomnographic examination and limited polygraphy. We have decided to search for these biomarkers in a class of a small regulatory noncoding RNA: miRNA. miRNA is easily measurable in periphery blood derivate (plasma) in low levels. In this article, we have focused on a cardiac-specific group of miRNAs: miR-1, miR-133a and miR-499. The decision to focus on these specific miRNAs was based on the hypothesis that these molecules may be released into the blood circulation from cardiomyocytes damaged by short-term hypoxia episodes during OSAS. Simultaneously, a strong link between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases was described [26].

In our study, the plasmatic levels of miR-499 distinguish between the OSAS and control group ($p = 0.0343$), with higher levels of expression in the OSAS group and AUC = 0.7105. The miR-499 molecule is an intronic miRNA encoded by the myosin gene family member: *Myh7b*. It is constitutively expressed at high levels in the heart myocardium. Jointly with miR-208a and miR-208b, it is assigned to a group of myoMiRs. miR-499 is differentially regulated and plays a role in heart development; mainly in controlling the maturation of cardiac progenitor cells [27]. The expression of miRNA-499 and some cardiac enriched transcription factors are linked by a positive feedback loop [28].

We assume that a significant pathophysiological link exists between higher levels of miR-499 and apnea and suspect a strong connection between oxidative stress and the role of miR-499. The culprit in OSAS pathophysiology is intermittent hypoxia, which causes high levels of oxidative stress via mitochondrial dysfunction, NADPH oxidase or xanthine oxidase, resulting in higher levels of superoxide anion radical, which, in turn, further interacts with biomolecules and the antioxidant defense system. Obesity is very often linked with OSAS and is another source of oxidative stress. Superoxide dismutase transforms further superoxide into a reactive oxygen species – hydrogen peroxide [29]. MiR-499 was shown to protect cardiomyocytes from hydrogen peroxide-induced apoptosis and so

has a protective role in oxidative injury of cardiomyocytes during heart infarction via its suppressive effect on *Pdcd4* and *Pacs2* expression in rats. Vice versa, higher hydrogen peroxide levels upregulated the expression of miR-499 by phosphorylating the c-Jun regulator of the *Myh7b* gene promoter [30]. The effect of oxygen radicals in cardiac injury causes cellular membrane disruption and the irreversible alteration of cardiac integrity [31], which could be followed by a release of cytoplasmic miRNAs. Also Yingqing Li and his team found that miR-499-5p protects cardiomyocytes against ischemic injury via anti-apoptosis by targeting *Pdcd4* [32]. Yujie Shi *et al.* further complement that miR-499 plays a role in the process of cardiomyocytes injury induced by hypoxia/reoxygenation. miR-499-5p inhibited hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocytes injury by targeting *SOX6*. miR-499-5p could upregulate the level of Bcl-2 and downregulate the expression levels of Bax and caspase-3. However, *SOX6* partially reversed these effects of miR-499-5p [33].

There could also be another pathophysiological link: the higher levels of miR-499 in apnea patients could be a result of the reactivation of the fetal miR program in cardiovascular lesions caused by apnea. Thuma *et al.* describe this phenomenon as occurring after cardiac transcriptome analyses that reveals the expression analogy between fetal and failing human heart tissue [34]. Our study has, however, failed to demonstrate a correlation between miR-499 levels and the cardiovascular conditions of patients.

Though a Santamaria-Martos *et al.* found 14 OSAS biomarker candidates, chosen from 188 studied miRNAs in their study. After validation and adjustment to BMI and age, miR181-a, miR-199b, miR-345, miR-133a, miR-340 and miR-486-3p were confirmed to be differentially expressed in non-OSAS and OSAS patients. Furthermore, a combination of NoSAS score and miRNAs was proposed to be the best model for discriminating the OSAS patients with an AUC above 0.8 [35].

The expression levels of miR-485-5p, miR-107 and miR-199-3p were described by Li *et al.* to be downregulated and miR-574-5p was upregulated in the OSAS patients compared with controls [36]. These miRNAs are known to be regulators in hypoxia via HIF-1 or in metabolism.

Li Kun *et al.* have shown serum levels of miR-664a-3p to be downregulated in OSAS patients compared with a control group and demonstrated that its expression level was correlated with AHI, lowest oxygen saturation and carotid intima media thickness in OSAS patients [37].

The potential role of circulating higher plasmatic levels of miR-499 as a diagnostic in acute myocardial infarction patients were proposed by several studies [28,38–43]. The diagnostic value seems to be universal in terms of the myocardial infarction type concerned: ST elevation myocardial infarction patients [41], or geriatric non-ST elevation myocardial infarction patients [43]. The potential use of miR-499 as a diagnostic marker in OSAS patients is not in conflict with its elevation in acute myocardial infarction disease where miR-499 is increased only during the acute stage.

On the other hand, lower levels of miR-499 are potential clinical biomarkers for noncardiovascular conditions – for example, an independent prognostic biomarker in non-small-cell lung cancer patients [44] or distinction of depression episodes in bipolar patients [45].

In our study, higher expression of miR-499 seems to be OSAS marker with high specificity but with lower sensitivity. Anyway this could be precisely judged on further studies with higher numbers of participants and different (various) control groups. No relationship was found between the clinical severity parameters of OSAS and cardiac miRNAs levels. Although the correlation between miRNAs and cardiac disease history was explored in our study, and a correlation was indeed found between miR-133a and hypertension, it was nevertheless not proven using logistic regression adjusted to BMI and is, therefore, not discussed further.

Study limitations

Although it is true that the patients and control groups used for the comparison of novel biomarker levels should be comparable in their elementary parameters, in other words, age, sex, BMI, the study of OSAS biomarkers inevitably involves a group of OSAS patients that exhibits higher levels of severe obesity due to the disease's pathophysiology. It is, therefore, very difficult to obtain a comparable control group. In our study, apneic patients (OSAS group) are age and sex matched to controls but have a higher BMI. The statistical methods used were selected in order to overcome this discrepancy. This is a challenge that applies to OSAS studies in general and has received mention from other authors, for example, Santamaria-Martos *et al.* [35]. Sleep apnea syndrome in the control group was eliminated using the Berlin Questionnaire (published sensitivity is 58.8–76% and specificity 40.5–74%). Another limit of our work can be the focusing of the study on the patients indicated to the CPAP treatment (OSAS, AHI ≥ 15).

Conclusion

In our analysis we have shown that the plasma level of miR-499 is significantly higher in obstructive sleep apnea syndrome patients in comparison with the control group. Based on the role of miR-499 in gene expression regulation during hypoxia and our findings, we propose that miR-499 could be a new diagnostic biomarker for obstructive sleep apnea syndrome.

Future perspective

We have focused on cardiac-specific miRNAs as potential biomarkers in OSAS. Future research would benefit from focusing on other pathophysiological processes linked to hypoxia that can potentially affect the miRNA gene expression regulation and the release of miRNAs to bloody fluids. The clinical usefulness of miRNA-499 as a diagnostic biomarker for OSAS has to be proven in subsequent studies with an emphasis on proband requirements in the control group and taking into account the higher BMI of OSAS patients.

Summary points

What is already known about this subject?

- miRNAs could be potential biomarkers in apnea diagnostics [35].
- miR-499, miR-133, miR-1 are described as cardiac-specific miRNAs.
- miR-499 play a role in the cause of hypoxia?

What is this study's contribution to the existing body of knowledge?

- This analysis is the first to demonstrate that the levels of miR-499 are significantly higher in obstructive sleep apnea syndrome patients in comparison to a control group.
- Levels of miR-499, miR-1 and miR-133 were not shown to be connected to the clinical severity parameters of obstructive sleep apnea syndrome.

Author contributions

The conceptualization is done by D Slouka, M Pesta and T Kostlvy. R Kucera, M Pesta and J Windrichova worked on the methodology. D Slouka, J Windrichova, H Rezakova, K Houfkova and T Kostlvy done the investigation. D Slouka, J Windrichova, M Pesta and H Rezakova worked on the writing – original draft preparation. O Topolcan, V Cerna and R Kucera worked on the writing – review and editing.

Financial & competing interests disclosure

This study was supported by the Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (University Hospital in Pilsen – FNPI, 00669806) and project BBMRI-CZ: Biobank network – a versatile platform for the research of the etiopathogenesis of diseases CZ.02.1.01/0.0/0.0/16.013/0001674, Bank of the clinical samples LM2018125. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

Ethical conduct of research

The study was carried out with the approval No.: 130708 of the Ethics Committee, University Hospital and Faculty of Medicine, Charles University, Pilsen. Informed consent has been obtained from the participants involved.

References

Papers of special note have been highlighted as: ● of interest; ●● of considerable interest

1. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* 7(5), 920–929 (2015).
2. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* 7(8), 1311–1322 (2015).
3. Baguet J-P, Barone-Rochette G, Pépin J-L. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *J. Human Hypertens.* 23(7), 431–443 (2009).
4. Lüthje L, Andreas S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Med. Rev.* 12(1), 19–31 (2008).
5. Wang Hanqiao, Parker John D, Newton Gary E *et al.* Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49(15), 1625–1631 (2007).

6. Palomäki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 22(8), 1021–1025 (1991).
7. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur. Heart J.* 25(9), 735–741 (2004).
8. Tuleta I, França CN, Wenzel D et al. Intermittent hypoxia impairs endothelial function in early preatherosclerosis. In: *Pulmonary Function*. Pokorski M (Ed.). Springer International, Cham, Switzerland, 1–7 (2015).
9. Peled N, Kassirer M, Kramer MR et al. Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb. Res.* 121(5), 631–636 (2008).
10. Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 118(9), 955–960 (2008).
11. Xie Jiang, Sert Kuniyoshi Fatima H, Covassin Naima et al. Nocturnal hypoxemia due to obstructive sleep apnea is an independent predictor of poor prognosis after myocardial infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 5(8), e003162.
12. Hobzová M, Salzman R, Stejskal D, Zapletalová J, Kolek V. Serum adiponectin level in obstructive sleep apnea: relation of adiponectin to obesity and long-term continuous positive airway pressure therapy. *Adv. Med. Sci.* 61(1), 130–134 (2016).
13. Rundo JV, Downey R. Chapter 25 – polysomnography. In: *Handbook of Clinical Neurology (Volume 160)*. Levin KH, Chauvel P (Eds), Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 381–392 (2019).
14. Borsini E, Blanco M, Bosio M, Fernando DT, Ernst G, Salvado A. “Diagnosis of sleep apnea in network” respiratory polygraphy as a decentralization strategy. *Sleep Sci.* 9(3), 244–248 (2016).
15. Nerfeldt P, Aoki F, Friberg D. Polygraphy vs. polysomnography: missing OSAS in symptomatic snorers – a reminder for clinicians. *Sleep Breath.* 18(2), 297–303 (2014).
16. Ravesloot MJL, van Maanen JP, Dun L, de Vries N. The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea—a review of the literature. *Sleep Breath.* 17(1), 39–49 (2013).
17. Wang T, Huang W, Zong H, Zhang Y. The efficacy of continuous positive airway pressure therapy on nocturia in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Int. Neurol.* 19(3), 178–184 (2015).
18. Carvalho B, Hsia J, Capasso R. Surgical therapy of obstructive sleep apnea: a review. *Neurotherapeutics* 9(4), 710–716 (2012).
19. De Benedetto M, Garbarino S, Sanna A. Obstructive sleep apnea (OSA): healthcare and social costs. *La Medicina del lavoro* 108(4), 310–313 (2017).
20. Slouka D, Kucera R, Gal B, Betka J, Skalova A. Biomarkers – a possibility for monitoring of obstructive sleep apnea syndrome. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 40(2), 85–92 (2019).
21. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ. Res.* 110(3), 483–495 (2012).
22. Hellems J, Mortier G, De Paepe A, Speleman F, Vandesompele J. qBase relative quantification framework and software for management and automated analysis of real-time quantitative PCR data. *Genome Biology* 8(2), R19 (2007).
23. Schwarzenbach H, da Silva AM, Calin G, Pantel K. Data normalization strategies for microRNA quantification. *Clin. Chem.* 61(11), 1333–1342 (2015).
24. Pesta M, Kucera R, Topolcan O et al. Plasma microRNA Levels Combined with CEA and CA19-9 in the follow-up of colorectal cancer patients. *Cancers* 11(6), 864 (2019).
25. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods* 50(4), 298–301 (2010).
26. Bauters F, Rietzschel ER, Hertegonne KBC, Chirinos JA. The link between obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 18(1), 1 (2016).
27. Alfara EA, El-Armouche A, Guan K. MicroRNAs in cardiomyocyte differentiation and maturation. *Cardiovasc. Res.* 114(6), 779–781 (2018).
28. Xin Y, Yang C, Han Z. Circulating miR-499 as a potential biomarker for acute myocardial infarction. *Ann. Transl. Med.* 4(7), 135–135 (2016).
29. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – revisited – the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med. Rev.* 20, 27–45 (2015).
- **Provides global information on oxidative stress, hypoxia and apnea linkage.**
30. Wang J, Jia Z, Zhang C et al. miR-499 protects cardiomyocytes from H₂O₂-induced apoptosis via its effects on Pdcd4 and Pacs2. *RNA Biology* 11(4), 339–350 (2014).
31. Gaudue Y, Duvelloyer MA. Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 16(5), 459–470 (1984).
32. Li Y, Lu J, Bao X et al. MiR-499-5p protects cardiomyocytes against ischaemic injury via anti-apoptosis by targeting PDCD4. *Oncotarget* 7(24), 35607–35617 (2016).

33. Shi Y, Han Y, Niu L, Li J, Chen Y. MiR-499 inhibited hypoxia/reoxygenation induced cardiomyocytes injury by targeting SOX6. *Biotechnol. Lett.* 41(6–7), 837–847 (2019).
34. Thum T, Galuppo P, Wolf C *et al.* MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation* 116(3), 258–267 (2007).
35. Santamaria-Martos F, Benítez I, Ortega F *et al.* Circulating microRNA profile as a potential biomarker for obstructive sleep apnea diagnosis. *Sci. Rep.* 9(1), 13456 (2019).
- **Systematic study of miRNAs as biomarkers in apnea.**
36. Li K, Wei P, Qin Y, Wei Y. MicroRNA expression profiling and bioinformatics analysis of dysregulated microRNAs in obstructive sleep apnea patients. *Medicine* 96(34), e7917 (2017).
37. Li K, Chen Z, Qin Y, Wei Y. MiR-664a-3p expression in patients with obstructive sleep apnea: a potential marker of atherosclerosis. *Medicine* 97(6), e9813 (2018).
38. Zhang L, Chen X, Su T *et al.* Circulating miR-499 are novel and sensitive biomarker of acute myocardial infarction. *J. Thoracic Dis.* 7(3), 303–308 (2015).
39. Vengatapathy KV, Ramesh R, Rajappa M, Kulkarni S, Hanifa M. Role of serum microRNA-499 as a diagnostic marker in acute myocardial infarction. *Cov et Vasa* 61(3), e272–e276 (2019).
40. Agiannitopoulos K, Pavlopoulou P, Tsamis K *et al.* Expression of miR-208b and miR-499 in Greek patients with acute myocardial infarction. *In Vivo* 32(2), 313–318 (2018).
41. Gidlöf O, Andersson P, van der Pals J, Götberg M, Erlinge D. Cardiospecific microRNA plasma levels correlate with troponin and cardiac function in patients with ST elevation myocardial infarction, are selectively dependent on renal elimination, and can be detected in urine samples. *Cardiology* 118(4), 217–226 (2011).
42. Devaux Y, Vausort M, Goretti E *et al.* Use of circulating microRNAs to diagnose acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 58(3), 559–567 (2012).
43. Olivieri F, Antonicelli R, Lorenzi M *et al.* Diagnostic potential of circulating miR-499-5p in elderly patients with acute non ST-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 167(2), 531–536 (2013).
44. Li M, Zhang Q, Wu L *et al.* Serum miR-499 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in non-small cell lung cancer. *Oncol. Rep.* 31(4), 1961–1967 (2014).
45. Banach E, Dmitrzak-Weglarz M, Pawlak J *et al.* Dysregulation of miR-499, miR-708 and miR-1908 during a depression episode in bipolar disorders. *Neurosci. Lett.* 654, 117–119 (2017).

1.5 Vodička J, Geiger J, Židková A, Andrlé P, Mírka H, Svatoň M, **Kostlivý T**. Acute Mediastinitis - Outcomes and Prognostic Factors of Surgical Therapy (A Single-Center Experience). *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2022 Mar 8. doi: 10.5761/atcs.0a.21-00147.

Ann Thorac Cardiovasc Surg 2022; 28: 171–179

Online March 8, 2022
doi: 10.5761/atcs.0a.21-00147

Original
Article

Acute Mediastinitis – Outcomes and Prognostic Factors of Surgical Therapy (A Single-Center Experience)

Josef Vodička,¹ Jan Geiger,¹ Alexandra Židková,² Pavel Andrlé,³ Hynek Mírka,⁴ Martin Svatoň,⁵ and Tomáš Kostlivý⁶

Purpose: The aims of this work were the retrospective analysis of a cohort of patients with acute mediastinitis treated at the authors' worksite over a 15-year period and the identification of factors that significantly affect the outcomes of the therapy.

Methods: During the period 2006–2020, 80 patients with acute mediastinitis were treated. Within the cohort, the following were observed: the causes and the type of acute mediastinitis, length of anamnesis, comorbidities, diagnostic methods, time from the diagnosis to surgery, types and number of surgical procedures, results of microbiological tests, complications, and outcomes of the treatment.

Results: The most common type of acute mediastinitis was descending mediastinitis (48.75%). A total of 116 surgical procedures were performed. Ten patients in the cohort died (12.5%). Patients older than 60 years were at a 6.8 times higher risk of death. Patients with more than two comorbidities were at a 14.3 times higher risk of death. The presence of yeasts in the culture material increased the risk of death by 4.4 times.

Conclusion: Early diagnosis, removal of the cause of mediastinitis, sufficient mediastinal debridement, and multiple drainage thereof with the possibility of continual postoperative lavage are essential for the successful treatment of acute mediastinitis.

Keywords: acute mediastinitis, esophageal perforation, descending necrotizing mediastinitis, stent, lavage

¹Department of Surgery, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital Pilsen, Charles University, Pilsen, Czech Republic

²Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital Pilsen, Charles University, Pilsen, Czech Republic

³Department of Stomatology, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital Pilsen, Charles University, Pilsen, Czech Republic

⁴Department of Imaging Methods, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital Pilsen, Charles University, Pilsen, Czech Republic

⁵Department of Pneumology and Phthisiology, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital Pilsen, Charles University, Pilsen, Czech Republic

⁶Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital Pilsen, Charles University, Pilsen, Czech Republic

Received: July 1, 2021; Accepted: January 3, 2022

Corresponding author: Josef Vodička, Department of Surgery, Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital Pilsen, alej Svobody 80, 304 60, Pilsen, Czech Republic
Email: vodicka@fnplzen.cz



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives International License.

©2022 The Editorial Committee of *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*

Introduction

Acute mediastinitis (AM), which occurs relatively rarely, is a potentially fatal diffuse inflammatory process in the mediastinum. The causes include esophageal perforation, descending infection from the neck (descending mediastinitis or descending necrotizing mediastinitis [DNM]), infection of the sternotomy, infection spreading from the pleural cavity during empyema, or bloodstream spread of infection from other locations.¹⁻⁴⁾ Esophageal perforation is usually reported as the most common cause of AM (together with infection of the sternotomy), with an annual incidence of three cases per 1 million people.^{2,3,5)} The majority (50%–75%) of these perforations are iatrogenically sustained during an endoscopic procedure (diagnostic or dilation), whereby the most common cause of spontaneous esophageal perforation is the Boerhaave syndrome (up to 33% of all perforations).^{1,3,5-7)} In the past, DNM was mainly of odontogenic origin. However, with advancements in dental hygiene, the predominating infections are currently oropharyngeal.^{2,7-11)} AM mainly affects individuals in their 50s or 60s, more often men, with risk factors such as diabetes mellitus type 2, alcohol or drug abuse, obesity, immunodeficiency, renal failure, or liver cirrhosis.^{1,6,10,12)} The infection is usually polymicrobial, aerobic and anaerobic, in which case the dominating strains are *Streptococcus* sp., followed by mycotic superinfections in up to half of the cases.^{1,4,7-14)} The originally high mortality rate for AM of up to 50% has today fallen to below 20%.^{7,11)}

The aims of this work were the retrospective analysis of a cohort of patients with AM treated at the authors' worksite over a 15-year period and the identification of factors that significantly affect the outcomes of the therapy.

Materials and Methods

During the period 2006–2020, 80 patients with AM of various types and causes were treated. Postoperative mediastinitis after sternotomies (cardiosurgical procedures) and surgeries of the esophagus (failed anastomosis), which we, like Kluge,⁷⁾ consider to be individual entities, were not included.

Twenty-one patients (26.25%) underwent their first surgical procedure at a different facility before treatment of AM. Of these, 19 people had DNM (nine tonsillectomies + drainage of the deep neck spaces, eight individual drainages of the neck, and two individual tonsillectomies)

and two people had esophageal perforation (drainage of the pleural cavity was performed in both the cases).

Diagnosis and treatment strategy

The diagnosis of AM was determined based on the medical history, clinical examination, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging, and esophagoscopy. The diagnosis of DNM was determined according to the criteria defined by Estrera et al.¹⁵⁾ The extent of DNM was evaluated by CT perioperatively and was classified according to the criteria defined by Endo et al.¹⁶⁾

The patients were hospitalized in the intensive care unit (ICU) or the Department of Resuscitation. They were cared for by a thoracic surgeon, anesthesiologist-intensivist, otorhinolaryngologist, dental surgeon, pulmonologist, roentgenologist, endoscopist, and microbiologist. The treatment plan was drawn up in agreement with this multidisciplinary team, always with the goal of controlling the source of the infection, surgical debridement of the affected area, and the administration of antibiotics; it was updated daily. The strategy for the surgical approach was determined individually based on the cause and type of AM, its extent according to CT findings, and the clinical state of the patient. The CT exam was performed at regular intervals or repeated as needed. Based on the result, the treatment plan was potentially adjusted, including possible indicated reoperations. All the patients in the ICU or Department of Resuscitation were monitored in the standard way with nutrition applied parenterally, later also enterally; standard laboratory parameters and blood cultures checked regularly; and samples of the tissue affected by the inflammation taken repeatedly for microbiological assessment. The patients were initially given broad-spectrum bactericidal antibiotics, with the treatment later adjusted based on the results of the microbiological examination of the harvested samples.

Surgical therapy

When treating DNM Type I according to Endo (injury to the upper mediastinum up to the level of the tracheal carina), transcervical drainage from the collar mediastinotomy (cervicotomy) was performed as standard. If maximum inflammation occurred around the trachea, we indicated videomediastinoscopy. We proceeded the same way when treating AM developed by per continuitatem spread. Type IIA according to Endo, which affected upper and lower anterior mediastinum, just like Type IIB (affected posterior lower mediastinum), was treated by anterolateral, posterolateral, or bilateral thoracotomy.

If the perforation of the esophagus was spontaneous or iatrogenic or caused by a foreign body, with anamnesis less than 12 hours, primary suture of the defect (if possible) was performed, which in some cases was secured by implanting a stent. If anamnesis of the perforation was longer (>12 hours) and the result of esophageal suture was considered to be uncertain, a primary stent was implanted. Using a stent was always accompanied by adequate debridement and drainage of the mediastinum via thoracotomy, thoraco-phreno-laparotomy, laparotomy, or cervicotomy. In the case of a concurrent pathology of the esophagus (tumor, untreated achalasia, stricture) or in the cases of delayed diagnosis of advanced AM, esophagectomy without immediate replacement was indicated, i.e. with a cervical esophagostomy, gastrostomy, or jejunostomy. In critically ill (unstable) patients, only drainage of the mediastinum was undertaken, with the definite management of the esophageal perforation delayed.

Sufficient debridement and drainage of the mediastinum, including establishment of a continuous lavage, were an integral part of the surgical management of AM. During the cervicotomy, soft drains (no pressure on the vessels) were exclusively used and in such numbers that would perfectly drain all the areas affected by the inflammation. The drains were then used to lavage these areas one to two times a day with a disinfectant solution (e.g. Betadine solution, Prontosan solution, Microdacyn solution) until the bacterial cultures were negative; due to the risk of erosion of the vessels, the drains were left in the wounds for a maximum of 3 weeks. Wide Tygon drains with a diameter of at least 32 French were used during the transthoracic drainage. A continuous retrosternal drainage from the suprasternal notch to the xiphoid process proved useful in Endo Type IIA (Fig. 1 on the right), as did the so-called rendezvous cervical–mediastinal–thoracic drainage (Fig. 1 on the left) in Endo Type IIB. During the upper drain (irrigation) runs from the suprasternal notch to the mediastinum paratracheal or paraesophageal to the level of the azygos vein, the two lower drains usually derive the lower mediastinum and pleural cavity. There are lateral holes along the drain that are spaced 2–3 cm apart for irrigation or suction. In both cases, the mediastinum is continuously or intermittently lavaged from the jugular ends of the drains with disinfectant solution.

Statistical analysis

We statistically analyzed the effect of age, duration of anamnesis, time from making the diagnosis to the

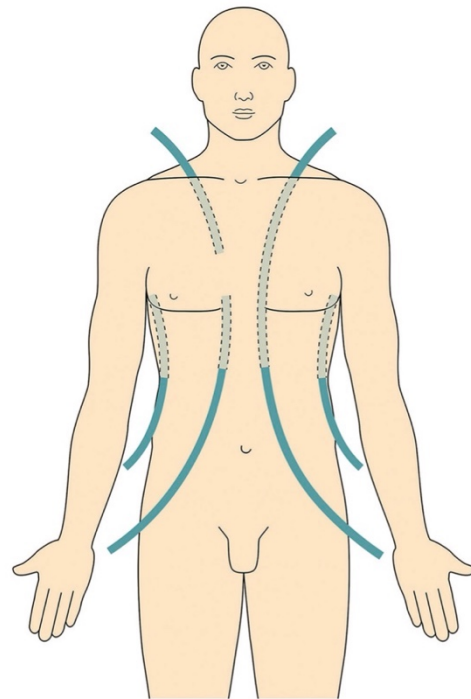


Fig. 1 Diagram of lavage drain of mediastinum – type Endo IIB (left) and type Endo IIA (right).

surgery, number of performed interventions, number of comorbidities, and number of positive bacteriology results on the treatment outcome of AM. A statistical analysis was performed using SAS software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The Kruskal–Wallis test was used to compare the distributions of the investigated variables among the tested groups. The frequency differences were examined by applying the chi-squared test and Fisher's exact test. The clinical impact of the examined factors on the success of the treatment was expressed using the odds ratio. The appropriate cut-off values for the age, duration of anamnesis, time from making the diagnosis to the surgery, number of performed interventions, number of comorbidities, and number of positive bacteriology results were found by applying logistic regression. Statistical significance was set to $\alpha = 5\%$. This retrospective study did not require any consent from the Ethics Committee.

Table 1 Etiology of AM

Etiology of AM	Number	Percentage
Descending mediastinitis	39	48.75
Peritonsillar/retropharyngeal abscess	23	28.75
Odontogenic	13	16.25
Others	3	3.75
Esophageal perforation	34	42.50
Iatrogenic	15	18.75
Boerhaave syndrome	10	12.50
Foreign body	5	6.25
Others (tumor, diverticulum, ulcer)	4	5.00
Per continuitatem	7	8.75
Sternoclavicular joint infection	5	6.25
Others	2	2.50

AM: acute mediastinitis

Results

Table 1 shows the classification of types and causes of AM. A detailed analysis of the cohort is presented in **Table 2**. A total of 116 surgical interventions were performed. A detailed overview thereof, their relation to the individual types of AM, and respective outcomes are presented in **Table 3**. Fifty-two patients (65%) underwent only one surgery, 20 patients (25%) underwent two surgeries, and eight patients (10%) underwent three surgeries.

A total of 54 different pathogens were identified during the microbiological examination of the sampled materials. The most common pathogenic strain in the whole cohort was *Streptococcus* sp. (47 cases) and *Streptococcus anginosus* (17 cases). A detailed overview of the microbiological outcomes is presented in **Table 4**.

A statistical analysis was conducted for the whole cohort and for the individual subgroups of AM on the basis of esophageal perforation and DNM. The analysis of the whole cohort revealed that the oldest patients were statistically significantly in the subgroup of esophageal perforations and the youngest in the subgroup of DNM (p-value = 0.0296). The statistically significant shortest anamnesis of AM occurred in patients with esophageal perforation (p-value = 0.0023). A statistically significant higher number of pathogens was found in patients with DNM (p-value = 0.0024). The patients with DNM also had a statistically significantly higher incidence of gram-positive aerobic organisms and gram-negative anaerobic organisms (p-value = 0.0103, more precisely p-value = 0.0001). In contrast, the patients with esophageal perforation had a statistically significantly higher incidence of yeast (p-value = 0.0417). The risk factors for death are presented in **Table 2**.

Discussion

As severe as AM is, it occurs relatively rarely. For instance, Deu-Martín et al. reported that the incidence of DNM in Barcelona in 2006 was 5.1 patients per 1 million people.¹⁷⁾ This corresponds with our annual incidence rate, which is on average 4.8 patients per 1 million people. Abbasi et al. reported the incidence rate of DNM with deep neck infection to be between 1.5% and 3.6%.¹⁸⁾ Although the majority of references in literature point to perforation of the esophagus as the most common cause of AM (disregarding infection of the sternotomy as a separate entity), our cohort was slightly predominated by DNM cases.^{2-6,13,19)} In agreement with the cited authors, we observed almost half of the esophageal perforations to be iatrogenic and one-third to be spontaneous. Congruently with the latest trends, inflammations of oropharyngeal origin predominated among the DNM cases (59%).^{1-3,5-11)}

The fundamentals of AM therapy are early removal of its cause, sufficient surgical debridement and mediastinal drainage, administration of broad-spectrum bactericidal antibiotics, and intensive care, including mechanical lung ventilation.^{1,9,18,19)} Our opinion on how to treat DNM Type I according to Endo corresponds with the majority of recommendations, i.e. to perform drainage from cervicotomy or via videomediastinoscopy.^{1,3-5,9-11,14,20-22)} However, when treating Type IIA and IIB according to Endo, we prefer access by thoracotomy, which in our opinion provides the best view in the mediastinum and also allows the best debridement and drainage.¹²⁾ It is also faster for an easier adhesiolysis and palpation during dissection and debridement of the mediastinum.¹⁴⁾ On the other hand, it should be noted that the debridement and drainage of the whole mediastinum often require bilateral thoracotomy, which poses an additional risk of possible contamination of the so far uninfected pleural cavity (although in our experience, it is usually already infected in Type II according to Endo).⁸⁾ In agreement with Kang et al. and others, during sternotomy and clamshell thoracotomy, we fear osteomyelitis of the sternum or its dehiscence. We also consider these approaches problematic in terms of subsequent healing should repeated revision surgeries be needed (unlike thoracotomy).^{1,5,11,14,20,21,23)} Cutting through a healthy bone (i.e. sternum) in infected terrain is not, not just in our opinion, the correct surgical approach.²³⁾ Although access into the posterior mediastinum is limited with sternotomy (more on the left), the anterior mediastinum is easily accessible.^{1,20,22)}

Table 2 Characteristics of the patient group

Variables	All		DNM			EP			PC		
	No.	%	No.	% of all	% of DNM	No.	% of All	% of EP	No.	% of all	% of PC
Gender											
Male	53	66.25	25	31.25	64.10	23	28.75	67.65	5	6.25	71.40
Female	27	33.75	14	17.50	35.90	11	13.75	32.35	2	2.50	28.60
Total	80	100	39	48.75	100	34	42.50	100	7	8.75	100
Median of age (years)	56 (19–85)		51 (19–85)			63 (38–83)			55 (20–78)		
Comorbidities (patients)											
Arterial hypertension (cases)	34	42.50	13	16.25	33.35	18	22.50	52.95	3	3.75	42.90
Type II diabetes mellitus (cases)	15	18.75	7	8.75	17.95	6	7.50	17.65	2	2.50	28.60
Obesity (cases)	17	21.25	9	11.25	23.10	5	6.25	14.70	3	3.75	42.90
Median of body mass index	29 (17–43)		29 (19–43)			27 (17–39)			30 (27–32)		
Median length of case history (days)	2 (0–12)		3 (0–9)			1 (0–8)			3.5 (0–12)		
Diagnostics											
CT	74	92.50	39	48.75	100	29	36.25	85.30	6	7.50	85.70
CT + esophagoscopy	4	5.00	0	0	0	4	5.00	11.75	0	0	0
MRI	1	1.25	0	0	0	0	0	0	1	1.25	14.30
Esophagoscopy	1	1.25	0	0	0	1	1.25	2.95	0	0	0
Median number of CT examinations for one patient	4 (1–10)		4 (1–10)			3 (1–10)			3 (2–5)		
Median time from diagnosis to operation (hours: minutes)	4:55 (0:00–21:42)		4:51 (0:09–21:42)			4:47 (0:00–21:21)			9:31 (4:14–20:09)		
Complications (patients)											
Sepsis (cases)	25	31.25	12	15.00	30.80	12	15.00	35.30	1	1.25	14.30
MOF (cases)	13	16.25	5	6.25	12.80	7	8.75	20.60	1	1.25	14.30
Pneumoniae (cases)	13	16.25	6	7.50	15.40	7	8.75	20.60	0	0	0
Median length of drainage (days)	14.5 (0–89)		13.5 (1–34)			17 (0–89)			12 (8–22)		
Median length of hospitalization (days)	28 (1–148)		30 (1–91)			28 (3–148)			27 (14–45)		

Table 2 Continued

Variables	All		DNM			EP			PC		
	No.	%	No.	% of all	% of DNM	No.	% of All	% of EP	No.	% of all	% of PC
Exitus	10	12.50	3	3.75	7.70	7	8.75	20.60	0	0	0
Risk factors for death											
Age >60 years	OR: 6.8; CI: 1.33–34.33; p-value = 0.0154		OR, CI: n/a; p-value = 0.0241			–			–		
>2 comorbidities	OR: 14.3; CI: 1.72–119.57; p-value = 0.0042		OR, CI: n/a; p-value = 0.0498			–			–		
>3 comorbidities	–		–			OR: 7.1; CI: 1.12–45.52; p-value = 0.0375			–		
Diabetes mellitus type 2	OR: 6; CI: 1.47–24.55; p-value = 0.0173		–			–			–		
Presence of yeasts in the culture material	OR: 4.4; CI: 1.11–17.40; p-value = 0.0407		–			–			–		
Coronary heart disease	OR: 8.7; CI: 1.82–41.17; p-value = 0.0120		–			OR: 19.5; CI: 1.61–236.61; p-value = 0.0211			–		
Cardiac arrhythmia	OR: 8.5; CI: 1.05–68.89; p-value = 0.0742		–			–			–		
Stroke	OR: 8.5; CI: 1.05–68.89; p-value = 0.0742		–			–			–		

DNM: descending necrotizing mediastinitis; EP: esophageal perforation; PC: per continuitatem; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; MOF: multi-organ failure; OR: odds ratio; CI: 95% confidence interval; n/a: not available (zero frequency)

Understandably, video-assisted thoracoscopic surgery is associated with a lower morbidity rate than open procedures and, according to some, provides a better view. However, in advanced cases, it may not allow the necessary extent of debridement.^{2,21,22} It is for this reason that it is not performed in our facility. However, we do agree with the opinion of Sandner and Börgermann, and others that it should be reserved for the initial stages of AM with minor findings and should be indicated selectively.^{2,4,10,11,20,21} Percutaneous CT-guided drainage is used to manage smaller residual inflammatory collections. In our cohort, there was not a single patient in whom the extent of AM was so small that CT-guided drainage alone would be enough.

The use of stents in the treatment of esophageal perforations is still subject to discussions. Abu-Omar et al. recommend using them only in selected cases – for example in stable patients with minor contamination of the mediastinum within 24 hours after the perforation, or to limit a large leakage from the perforation or to bridge

the time to final management in unstable patients.¹ We are aware of the controversy surrounding our approach to using stents. However, like some other authors, our experience has been quite positive.^{3,5,6,19} In our facility, we indicate stents mainly for perforations that are spontaneous, iatrogenic, or caused by a foreign body, insofar as the duration of perforation anamnesis does not allow its safe suture and insertion of a stent is technically possible. We also implant them individually as a backup in cases of primary suture of the esophageal perforation if the outcome of the suture is deemed to be uncertain. Unfortunately, in our clinic, the incidence of patients in whom the safe suture of the esophagus is impossible or uncertain is relatively high, which means we indicate the placement of a stent more frequently than usual. We endoscopically implant fully coated nitinol stents with sufficiently wide openings on the proximal and distal ends. This ensures the required tightness and significantly reduces the risk of stent migration. The stents are left in situ for 6–8 weeks, followed by extraction. Using

Table 3 Surgical treatment of AM

Etiology of AM		1st surgery	No.	2nd surgery	No.	3rd surgery	No.	Outcome		
DNM	Endo I	CM	24	VMS	1	–	–	22*		
				RTM	2	–	–	2†		
				LTM	2	–	–			
						CM	3	LTM	1	
				CM + PST	1	–	–	–	–	*
				CM + RTM	2	LTM	1	RTM	1	*
						RTM	1	–	–	*
				CM + BTM	1	RTM	1	–	–	*
				RTM	1	–	–	–	–	*
			Endo IIA	CM	1	RTM	1	LTM	1	*
				CM + BTM	1	LTD	1	–	–	*
			Endo IIB	CM + RTM	8	CM	1	–	–	7*
						LTM	2	RTM	1	1†
						CM + BTM	1	CM	1	
		Esophageal perforation	Iatrogenic	CM	3	–	–	–	–	*
LTM	1			LTM	1	–	–	†		
LPM	1			–	–	–	–	*		
S + TD	1			–	–	–	–	*		
RTM + S	2			–	–	–	–	*		
CM + LPM + S	1			–	–	–	–	*		
TPLM + S + NFP	1			–	–	–	–	*		
C	1			–	–	–	–	*		
LPM + S	1			LTM	1	–	–	*		
TPLM	1			–	–	–	–	*		
S	1			–	–	–	–	†		
E	1			–	–	–	–	*		
Boerhaave syndrome	LPM + ES + S			2	LTD	1	–	–	*	
					LPM	1	–	–	*	
	LTM + S			2	S	1	RTM + ES + NFP	1	†	
				LTM	1	–	–	*		
	TPLM + ES + S + NFP		4	–	–	–	–	3*		
				S	1	–	–	†		
Foreign body	RTM + S		1	–	–	–	–	†		
	VMS + S		1	–	–	–	–	*		
	TPLM + ES + S + NFP		1	LTM	1	LTM	1	*		
	CM + RTM + S		1	RTM	1	–	–	*		
	CM		2	–	–	–	–	*		
	Others		CM	1	RTM	1	–	–	*	
			E	1	–	–	–	–	†	
S			1	–	–	–	–	*		
Per cont.	SC joint infection		RTM + ES + RLL	1	RTM + ES	1	S	1	*	
		CM	5	CM	1	–	–	*		
		Others	2	–	–	–	–	*		

AM: acute mediastinitis; Per cont.: per continuitatem; DNM: descending necrotizing mediastinitis; SC: sternoclavicular; CM: cervical mediastinotomy; VMS: videomediastinoscopy; RTM: right thoracotomy + mediastinotomy; LTM: left thoracotomy + mediastinotomy; PST: partial sternotomy; BTM: bilateral thoracotomy + mediastinotomy; LTD: left thoracotomy + decortication; LPM: laparotomy + mediastinotomy; S: stent; TD: thoracic drainage; TPLM: thoraco-phreno-laparotomy + mediastinotomy; NFP: Nissen fundoplication; C: clipping; E: esophagectomy; ES: esophageal suture; RLL: right lower lobectomy; *: alive; †: death

coated biodegradable stents did not prove successful for us due to the more difficult insertion and, in our opinion, insufficient radial pressure on the esophageal wall, which causes looseness and a high risk of migration. We think

that by implanting a stent, it is possible to preserve the native esophagus for the patients, even in those cases where safe suture of the perforation is not possible. We consider this to be more beneficial for the patient

Table 4 Bacteriology of AM

Variables	All	DNM	EP	PC
Number of identified pathogens				
Gram-positive aerobes	19	10	15	2
Gram-negative aerobes	9	6	5	0
Gram-positive anaerobes	7	7	1	0
Gram-negative anaerobes	14	11	7	0
Yeasts	5	3	5	0
Total	54	37	33	2
Number of AM cases including stated pathogens				
Gram-positive aerobes	58	32	19	7
Gram-negative aerobes	12	5	7	0
Gram-positive anaerobes	15	14	6	0
Gram-negative anaerobes	26	21	5	0
Yeasts	18	6	13	0
Number of identified pathogens in one case of AM				
None	14	1	13	0
One	20	10	3	7
Two	13	7	6	0
Three	15	11	4	0
Four	16	9	7	0
More than four	2	1	1	0

DNM: descending necrotizing mediastinitis; EP: esophageal perforation; PC: per continuitatem; AM: acute mediastinitis

compared to possible resection and replacement of the esophagus. We primarily used a stent in 21 patients (out of which seven served as a backup for the suture of the esophagus), with only one case of failure due to migration; the other repeated surgeries in these patients were performed out of the necessity to manage persisting inflammatory changes in the mediastinum, not the need to remediate the respective esophageal perforations. Of the patients with esophageal perforation who were treated by implantation of a stent, five died. However, the causation in all the cases was unresponsive sepsis in polymorbid patients in whom the perforation of the esophagus had already been managed. In our facility, we do not have any experience with endoscopic vacuum therapy, which has been increasingly recommended in recent years.^{1,5,19)} Clipping was successfully used in one case of an immediately diagnosed iatrogenic perforation during an endoscopic dilation of a benign esophageal stenosis.

Due to the small number and diversity of patients, prospective studies of AM are not possible in practice. The statistical processing of relatively small, heterogeneous groups is also considered difficult. Nevertheless, certain conclusions can be found in literature. The factors resulting in a poor prognosis of AM usually include age of the patient, causation of AM, presence of severe comorbidities, delay in diagnosis and treatment,

wrongly chosen treatment, and microbiological findings.^{1,4,6,10,17,20)} The extent of DNM directly affects mortality, whereby the difference between the injury to the upper and lower mediastinum is determinant.^{1,7,10,20)} The highest lethality among esophageal perforations occurs in combination with the Boerhaave syndrome (which corresponds with our results – four deaths out of seven cases of esophageal perforations occurred in patients with the Boerhaave syndrome). This is probably due to the frequent delay in determining the right diagnosis, followed by perforation of the esophageal tumor.^{1,4,6)} Delayed diagnosis, i.e. over 24 hours, significantly increases lethality.^{1,3,4)} In our cohort, as in the case of Jabłoński et al. and de Oliveira et al., we found a statistically significant increase in the number of pathogenic species, more precisely the gram-positive aerobic organisms, in patients with DNM compared to other types of AM.^{4,13)} When making comparisons with the same work of Jablonski et al., it should be noted that they did not identify any specific pathogen or pathogenic strain that correlates with a higher risk of death, whereas in our patients with esophageal perforation, the presence of yeast in the cultures statistically significantly increased lethality.⁴⁾ All the other outcomes are in agreement with the above cited authors, whereby the risk of death was statistically significantly higher in patients over 60 years of age and with three or

more comorbidities. We did not confirm the effects of the other discussed factors.

Conclusion

The successful treatment of AM depends on the early diagnosis and rapid surgical management of this not so common disease, whereby the aim is to remove the cause and to provide sufficient debridement of the mediastinum, including quality drainage.

Funding

This work was supported by the Charles University Research Fund (Progres Q39) and by the grant of Ministry of Health of the Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization (University Hospital Pilsen – FNPI, 00669806).

Disclosure Statement

All authors declare that there is no conflict of interest regarding the topic, creation, and publication of this article.

References

- 1) Abu-Omar Y, Kocher GJ, Bosco P, et al. European Association for Cardio-Thoracic Surgery expert consensus statement on the prevention and management of mediastinitis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; **51**: 10–29.
- 2) Yanik F, Karamustafaoğlu YA, Yoruk Y. Management of a difficult infectious disease: descending necrotizing mediastinitis. *J Infect Dev Ctries* 2018; **12**: 748–54.
- 3) Krüger M, Decker S, Schneider JP, et al. Surgical treatment of acute mediastinitis. *Chirurg* 2016; **87**: 478–85. (in German).
- 4) Jabłoński S, Brocki M, Kordiak J, et al. Acute mediastinitis: evaluation of clinical risk factors for death in surgically treated patients. *ANZ J Surg* 2013; **83**: 657–63.
- 5) Pastene B, Cassir N, Tankel J, et al. Mediastinitis in the intensive care unit patient: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2020; **26**: 26–34.
- 6) Mureşan M, Mureşan S, Balmoş I, et al. Sepsis in acute mediastinitis – a severe complication after oesophageal perforations. A review of the literature. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2019; **5**: 49–55.
- 7) Kluge J. Acute and chronic mediastinitis. *Chirurg* 2016; **87**: 469–77. (in German)
- 8) Erkmen CP, Wang H, Czum J, et al. Use of cervicothoracic anatomy as a guide for directed drainage of descending necrotizing mediastinitis. *Ann Thorac Surg* 2012; **93**: 1293–4.
- 9) Ishinaga H, Otsu K, Sakaida H, et al. Descending necrotizing mediastinitis from deep neck infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; **270**: 1463–6.
- 10) Kocher GJ, Hokschi B, Caversaccio M, et al. Diffuse descending necrotizing mediastinitis: surgical therapy and outcome in a single-centre series. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; **42**: e66–72.
- 11) Ma C, Zhou L, Zhao J, et al. Multidisciplinary treatment of deep neck infection associated with descending necrotizing mediastinitis: a single-centre experience. *J Int Med Res* 2019; **47**: 6027–40.
- 12) Davoodabadi A, Entezari H, Talari H, et al. Acute purulent mediastinitis with sequential bilateral pleural empyema caused by neck trauma: a unique occurrence, a case report. *Int J Surg Case Rep* 2019; **65**: 171–5.
- 13) de Oliveira EM, Moreira RT, Cavalcante TC. Descending necrotizing mediastinitis secondary to a dental infection. *Autops Case Rep* 2012; **2**: 37–42.
- 14) Kang SK, Lee S, Oh HK, et al. Clinical features of deep neck infections and predisposing factors for mediastinal extension. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; **45**: 171–6.
- 15) Estrera AS, Landay MJ, Grisham JM, et al. Descending necrotizing mediastinitis. *Surg Gynecol Obstet* 1983; **157**: 545–52.
- 16) Endo S, Murayama F, Hasegawa T, et al. Guideline of surgical management based on diffusion of descending necrotizing mediastinitis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **47**: 14–9.
- 17) Deu-Martín M, Sáez-Barba M, López Sanz I, et al. Mortality risk factors in descending necrotizing mediastinitis. *Arch Bronconeumol* 2010; **46**: 182–7. (in Spanish)
- 18) Abbasi Z, Inam H, Das S, et al. Fungal cervical abscess complicated by necrotizing fasciitis leading to descending necrotizing mediastinitis: a case report. *Cureus* 2019; **11**: e5369.
- 19) Bae SH. Transcatheter embolization of the esophago-mediastinal fistula with N-butyl cyanoacrylate glue: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2019; **65**: 73–7.
- 20) Sandner A, Börgermann J. Update on necrotizing mediastinitis: causes, approaches to management, and outcomes. *Curr Infect Dis Rep* 2011; **13**: 278–86.
- 21) Wu P, Ye F, Zhang Z, et al. Descending necrotizing mediastinitis: analysis of 9 cases in our hospital. *Ear Nose Throat J* 2021; **100**: 350–3.
- 22) Mazzella A, Santagata M, Cecere A, et al. Descending necrotizing mediastinitis in the elderly patients. *Open Med (Wars)* 2016; **11**: 449–60.
- 23) Saute M. Descending necrotizing mediastinitis: an old issue with a new approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; **42**: e73.

1.6 Solecka Š, Matler K, Kostlivý T, Kubec V, Tomášková H, Betka J. A Comparison of the Reliability of Five Sleep Questionnaires for the Detection of Obstructive Sleep Apnea. *Life*. 2022; 12(9):1416. <https://doi.org/10.3390/life12091416>.



Article

A Comparison of the Reliability of Five Sleep Questionnaires for the Detection of Obstructive Sleep Apnea

Šárka Solecka ^{1,2,*}, Karel Matler ¹, Tomáš Kostlivý ³, Vojtěch Kubec ³, Hana Tomášková ² and Jaroslav Betka ⁴

¹ Department of Otorhinolaryngology, Hospital in Frýdek-Místek, 73801 Frýdek-Místek, Czech Republic

² Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ostrava, 70103 Ostrava, Czech Republic

³ Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital in Pilsen, Charles University, 30000 Pilsen, Czech Republic

⁴ Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, First Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Charles University, V Uvalu 84, 15006 Prague, Czech Republic

* Correspondence: sarkasolecka@gmail.com

Abstract: The aim of this study was to compare the reliability of five sleep questionnaires in detecting the occurrence of obstructive sleep apnea (OSA). The study was conducted on a group of 201 patients. The patients completed five sleep questionnaires: the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the STOP-Bang questionnaire, the STOP questionnaire, the Berlin questionnaire (BQ) and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Subsequently, the patients were examined using limited polygraphy, and the sensitivity and specificity of the questionnaires were evaluated. The STOP-Bang, Berlin and STOP questionnaires had the highest sensitivity for OSA detection (81.6%, 78.7%, and 74.2%, respectively), while the sensitivities of PSQI and ESS were low (50.8% and 34.5%). The ESS, STOP-Bang, STOP and Berlin questionnaires had the highest specificity (82.6%, 75%, 61.9%, and 61.9%). In our sample, we found the STOP-Bang and Berlin questionnaires to be the most suitable for OSA screening with the highest sensitivities (81.6%, 78.7%) and satisfactory specificities (75%, 61.9%). The STOP questionnaire was also relatively reliable, especially given its time-saving nature; though short, it preserved satisfactory sensitivity (74.2%) and specificity (61.9%). The ESS and PSQI were unsuitable for OSA screening.

Keywords: obstructive sleep apnea; Berlin questionnaire; STOP-Bang questionnaire; STOP questionnaire; Epworth Sleepiness Scale; Pittsburgh Sleep Quality Index

Citation: Solecka, Š.; Matler K.; Kostlivý, T.; Kubec, V.; Tomášková, H.; Betka, J. A Comparison of the Reliability of Five Sleep Questionnaires for the Detection of Obstructive Sleep Apnea. *Life* **2022**, *12*, 1416. <https://doi.org/10.3390/life12091416>

Academic Editor: Luca Steardo

Received: 18 August 2022

Accepted: 8 September 2022

Published: 10 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is the single most important preventable medical cause of excessive daytime sleepiness and driving accidents. OSA may also adversely affect work performance through a decrease in productivity and an increase in the injury rate. The odds of having a work-related accident were found to be nearly double in workers with OSA in comparison to controls [1]. An appropriate screening questionnaire for OSA could help identify high-risk workers and reduce the risk of accidents at work through therapy.

The severity of OSA is determined by the apnea hypopnea index (AHI) value (number of apneas/hypopneas per hour) and is divided into three grades of severity. An AHI range of 5–14.9 (with the presence of subjective difficulties) is indicative of mild OSA in the adult population, while patients with an AHI of 15–29.9 are considered to have moderate OSA, and those with an AHI of 30 and above are considered to have severe OSA.

The prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) is estimated at one billion people worldwide, including over 400 million who have moderate-to-severe symptoms [2]. A number of screening methods for OSA exist: questionnaires, clinical screening models,

and blood biomarkers to help identify patients with OSA [3–10]; however, until now, the gold standard for the diagnosis of OSA remains overnight monitoring performed by limited polygraphy (PG) or polysomnography (PSG).

This study aimed at comparing five established sleep questionnaires regarding their predictive probabilities for OSA: the Epworth sleepiness scale (ESS), STOP-Bang questionnaire, STOP questionnaire, Berlin questionnaire (BQ) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

2. Materials and Methods

2.1. Materials

In a prospective study carried out between September 2018 and March 2020, we examined a cohort of 237 consecutive patients in an outpatient clinic for snoring and sleep-disordered breathing at the ENT department. Patients were most often referred by a general practitioner, cardiologist, or an ENT physician. Some of them requested an observation following their partner's complaints and/or their partners observing sleep apnea.

Thirty-six patients were excluded from the study: three patients due to the presence of central sleep apnea, 11 patients that did not undergo a limited polygraphy examination, and 22 patients that did not complete at least 3 of the 5 questionnaires. A total of 201 patients were included in the study. We present the inclusion/exclusion process in Figure 1.

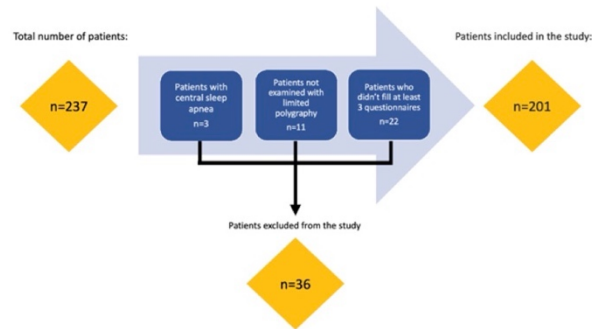


Figure 1. Flow chart—the inclusion/exclusion process.

2.2. Descriptive Statistics and OSA of the Sample

A total of 143 men and 58 women were enrolled in the study. The mean age in years was 51.56 and the median was 52. The mean age was higher for women: 55, in contrast to 50 for men. The youngest patient was 19 years old, and the oldest was 75 years old. The mean and median BMI of patients were 30.9 and 30.5 kg/m². The mean neck circumference in the patients was 41.8 cm, and the median 42 cm (for details, see Table 1).

Table 1. Basic indicators found in the whole group of patients ($n = 201$).

Indicators	Mean	Median	SD	Min	Max
Age (years)	51.6	52	12.32	19	75
BMI (kg/m ²)	30.9	30.5	5.53	17.6	53
Neck circumference (cm)	41.8	42	4.33	20	57

SD—standard deviation.

In our sample, OSA was not present in 11.9% of the patients (AHI below 5). We found mild OSA (AHI 5–14.9) in 13.9% of the patients, moderate OSA (AHI 15–29.9) in 32.3% and severe OSA (AHI 30 and over) in 41.8% (for details, see Table 2).

Table 2. OSA in the sample group examined by limited polygraphy.

AHI	Total		Men		Women	
	Number	%	Number	%	Number	%
Total	201	100	143	100	58	100
<5	24	11.9	10	7	14	24.1
>5	177	88.1	133	93.0	44	75.9
Mild OSA	28	13.9	19	13.3	9	15.5
Moderate OSA	65	32.3	48	33.6	17	29.3
Severe OSA	84	41.8	66	46.2	18	31.0

2.3. Methods

Patients completed five written sleep questionnaires individually and were subsequently examined by limited polygraphy at the Department of Neurology. Manual polygraphy validation was performed.

BMI (body mass index)—defined as body weight divided by the square of height.

AHI (apnea-hypopnea index)—defined as the total number of apnea and hypopnea episodes in the course of 1 hour.

Mild OSA—defined as $5 \leq \text{AHI} < 14.9$.

Moderate OSA—defined as $15 \leq \text{AHI} < 29.9$.

Severe OSA—defined as $\text{AHI} \geq 30$.

2.4. Sleep Questionnaires Used in The Study

2.4.1. The Epworth Sleepiness Scale (ESS)

The ESS was developed and validated by Johns [11] as a simple tool to assess excessive daytime sleepiness. The ESS consists of eight items that list various daily situations in which the patient evaluates the probability of falling asleep or napping using a scale of 0–3. The total score is the sum of the individual responses and is, therefore, in the range 0–24. Excessive daytime sleepiness and a greater likelihood of OSA are observed in patients with an ESS value > 10 [11,12]. In other studies, the sensitivity and specificity of the ESS vary, between 39–66% and 33–71%, respectively [13–16].

2.4.2. STOP-Bang Questionnaire

The STOP-Bang questionnaire was developed by Chung et al. as a screening questionnaire for OSA [17]. It contains eight questions related to snoring, fatigue during the day, sleep apnea, high blood pressure, BMI, age, neck circumference and gender. It is possible to receive 0–1 points for each question. The total score is the sum of the individual answers and ranges from 0 to 8.

A score of 0–2 points indicates a low risk of obstructive sleep apnea (OSA), whereas 3–4 points indicate a medium risk, and 5–8 points indicate a high risk. A high risk can alternatively be indicated by a score of 2 for the first four questions plus BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$, or a score of 2 for the first four questions plus neck circumference (43 cm for men, 41 cm for women), or a score of 2 for the first four questions plus male gender.

Shrestha et al. found the sensitivity and specificity of the STOP-Bang questionnaire to be 92 and 33%, respectively. In a systematic review and meta-analysis by Bianca Pivetta et al., the sensitivity and specificity were found to be 91% and 28%, respectively. In the study by Costa et al., the sensitivity was lower, 68.4%, and the specificity was 85% [16,18,19].

2.4.3. STOP Questionnaire

The STOP questionnaire is a simpler version of the STOP-Bang questionnaire. It was developed in 2008 in an attempt to establish an easy-to-use questionnaire for OSA screening in surgical patients [17]. It contains four questions about snoring, fatigue during the

day, sleep apnea and high blood pressure. It is possible to receive 0–1 points for each question. The total score is the sum of the individual answers and is, therefore, in the range of 0–4. A high risk of OSA is indicated by a score ≥ 2 . In the studies of Chung et al. and Patel et al., the sensitivity of the STOP questionnaire varied from 66 to 89% [17,20].

2.4.4. Berlin Questionnaire (BQ)

The Berlin questionnaire was developed in 1996 at the Conference on Sleep in Primary Care in Berlin, Germany. It is a validated instrument that is used to identify individuals who are at risk for OSA in primary and some non-primary care settings. It contains 10 questions, which are divided into three categories. In the first category, there are five questions about snoring and breathing during sleep. In the second category, there are three questions about increased daily fatigue and drowsiness. In the last, third category, there are questions about hypertension and BMI. Each category is evaluated separately; the total score is calculated as the sum of points for each category and ranges from 0 to 3. A score of ≥ 2 indicates a risk for OSA [21,22]. Two previous studies found varying degrees of the sensitivity and specificity for the BQ: 73–83% and 22–44%, respectively [14,23].

2.4.5. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

The PSQI was not originally designed to screen for OSA. Rather, it is focused on sleep quality (sleep latency, sleep duration, sleep efficiency, sleep interruptions, use of sleep-inducing drugs, and daily dysfunction related to poor sleep) [24]. It contains 10 questions, which are divided into seven categories. Each category is evaluated separately using 0 to 3 points, and the total score is calculated as the sum of points for each category and ranges from 0 to 21. Poor sleep quality, which is also expected in patients with OSA, is noted for scores > 5 . The sensitivity of PSQI was shown to be low in two different studies (38–51%), and the specificity was shown to be 67–76% [16,25].

Inclusion criteria: (1) age over 18 years, (2) OSA assessment (diagnosis, follow-up) using PG, (3) completed three or more sleep questionnaires.

Exclusion criteria: (1) diagnosed with central sleep apnea, (2) OSA assessment performed using methods other than PG, or incomplete data from PG, (3) completed less than 3 sleep questionnaires, or questionnaires that were not answered completely.

2.5. Statistical Methods

Descriptive statistics (numbers, arithmetic mean, median, standard deviation, min. and max. value) were used to describe the data. Correlations between the results were evaluated using Spearman's correlation coefficient. Furthermore, the sensitivity and specificity of individual screening questionnaires were evaluated. Statistical tests were evaluated at a significance level of 5%. The statistical program Stata version 13 was used for processing.

3. Results

For the Epworth Sleepiness Scale, 197 questionnaires were included and four excluded (for details, see Table 3). The sensitivity of ESS was 34.5%, and specificity 82.6%.

Table 3. Results of Epworth Sleepiness Scale.

Epworth Sleepiness Scale (n = 197)					
	0–10	11–12	13–15	16–24	
Score	133	25	23	16	
	Mean	Median	SD	Min.	Max.
	8.3	7	4.69	1	22
PG	0–4.9	5–14.9	15–29.9	30–	
	23	28	63	83	

In the case of the STOP-Bang questionnaire scale, 183 questionnaires were included and 18 not included, with the best sensitivity of 81.6% and specificity of 75% (for details, see Table 4).

Table 4. Results of STOP-Bang questionnaire.

STOP-Bang Questionnaire (n = 183)					
	Low Risk	Intermediate	High Risk		
Score	45	68	70		
	Mean	Median	SD	Min.	Max.
	4.3	4	1.71	1	8
PG	0–4.9	5–14.9	15–29.9	30–	
	20	25	60	78	

The STOP questionnaire scale had 184 included questionnaires and 17 not included questionnaires, with sensitivity of 74.2% and specificity of 61.9% (for details, see Table 5).

Table 5. Results of STOP questionnaire.

STOP Questionnaire (n = 184)					
	Low Risk	High Risk			
Score	55	129			
	Mean	Median	SD	Min.	Max.
	2.2	2	1.16	0	4
PG	0–4.9	5–14.9	15–29.9	30–	
	21	25	60	78	

For the Berlin Questionnaire Scale, there were 185 questionnaires included and 16 not included, with the second-highest sensitivity of 78.7% and specificity of 61.9% (for details see Table 6).

Table 6. Results of Berlin questionnaire.

Berlin Questionnaire (n = 185)					
	Low Risk	High Risk			
Score	48	137			
	Mean	Median	SD	Min.	Max.
	2.0	2	0.79	0	3
PG	0–4.9	5–14.9	15–29.9	30–	
	21	25	61	78	

The Pittsburgh Sleep Quality Index had 147 included and 54 not-included questionnaires, and had the worst results, sensitivity of 50.8%, and specificity of 47.4% (for details, see Table 7).

Table 7. Results of Pittsburgh Sleep Quality Index.

Pittsburgh Sleep Quality Index (n = 147)					
Score	0–5	6–21	SD	Min.	Max.
	Mean	Median			
	6.4	6	3.5	1	19
PG	0–4.9	5–14.9	15–29.9	30–	
	19	21	47	60	

The highest sensitivity was found in the STOP-Bang questionnaire, the Berlin questionnaire, and the STOP questionnaire (81.6%, 78.7%, and 74.2%, respectively). The ESS and the PSQI had the lowest sensitivity (34.5% and 50.8%, respectively).

The ESS had the highest specificity (82.6%), followed by the STOP-Bang, STOP and Berlin questionnaires (75%, 61.9%, and 61.9%, respectively). The PSQI has the lowest specificity (47.4%) (for details, see Table 8).

Table 8. Sensitivity and specificity of questionnaires.

Sensitivity and Specificity	ESS		BQ		PSQI		STOP Bang		STOP	
	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%	Number	%
Test	114	65.5	35	21.3	63	49.2	30	18.4	42	25.8
False neg.	60	34.5	129	78.7	65	50.8	133	81.6	121	74.2
True pos.	174	100	164	100	128	100	163	100	163	100
Total										
Sensitivity	34.5%		78.7%		50.8%		81.6%		74.2%	
Test	19	82.6	13	61.9	9	47.4	15	75	13	61.9
False neg.	4	17.4	8	38.1	10	52.6	5	25	8	38.1
True pos.	23	100	21	100	19	100	20	100	21	100
Total										
Specificity	82.6%		61.9%		47.4%		75%		61.9%	

4. Discussion

The aim of this study was to compare the predictive capabilities of five established sleep questionnaires for OSA. The questionnaires tested in this study were the ESS, BQ, STOP and STOP-Bang, as well as the PSQI. All questionnaires were filled in by patients presenting sleep disorders. The scores were evaluated against limited polygraphy based on AHI.

One of the most commonly used questionnaires in sleep medicine, the Epworth Sleepiness Scale, deals with only one of the presumed risk factors for OSA: excessive daytime sleepiness [11,26]. The advantage of ESS is clarity; it is a simple evaluation method. According to Johns et al., ESS scores significantly distinguished patients with primary snoring from those with OSA, and ESS scores increased with the severity of OSA [27]. However, the association between AHI and ESS scores was not confirmed by Laub et al. According to Laub et al., ESS is not a good questionnaire for the evaluation of the presence or severity of obstructive sleep apnea [28]. Similarly, in a study by Mediano et al., excessive daytime sleepiness measured by ESS was not invariably present in patients with OSA. Patients with OSA and excessive daytime sleepiness were characterized by worse nocturnal oxygenation than those without excessive daytime sleepiness. Both groups exhibited a similar AHI [29].

In other studies the sensitivity and specificity of ESS varied between 39–66% and 33–71% [13–16,30]. The results of our study demonstrated that ESS had a lower sensitivity for OSA (34.5%) and higher specificity (82.6%) in comparison to the findings by other authors. The low sensitivity was not surprising given that the ESS is a standard questionnaire designed to measure subjective excessive daytime sleepiness, which can occur secondary to multiple causes other than OSA.

The STOP-Bang questionnaire is widely used worldwide. [30] It is quick and simple. According to a meta-analysis by Chiu et al. from 2017, it had a high sensitivity (88%), but the specificity was low (42%) [30]. In an earlier study, it was found that the STOP-Bang questionnaire had high sensitivity for detecting moderate and severe OSA (93% and 100%, respectively), but the specificity of the STOP-Bang questionnaire was still low: 47% and 37% for moderate and severe OSA, respectively, resulting in fairly high false-positive rates [17]. Silva et al. reported that the STOP-Bang questionnaire had the highest sensitivity for moderate-to-severe (87.0%) and severe (70.4%) OSA in comparison to the ESS and the STOP [13]. In other studies, the sensitivity and specificity of the STOP-Bang questionnaire varied between 91–92% and 28–33% [16,18]. In our study, the sensitivity of the STOP-Bang questionnaire for OSA was found to be 81.6%, and its specificity 75%, which was higher compared to the study by Kee et al. (60% and 69%, respectively) [31].

The STOP questionnaire contains the first four questions from the STOP-Bang questionnaire. According to a meta-analysis from 2016, it had a sensitivity of 87% and a specificity of 42% [30]. In other studies, the sensitivity of the STOP questionnaire varied between 66 and 89%. In a systematic review article, Abrishami et al. recommended the use of the STOP-Bang and STOP questionnaires for their high-quality methodology and accurate results, although the sensitivity and specificity were not significantly higher compared to other questionnaires [32]. In our sample, the sensitivity of the STOP questionnaire for OSA was found to be 74.2%, and the specificity 61.9%. According to the results of our study, the STOP-Bang and STOP questionnaires were relatively suitable screening tools in comparison with other questionnaires.

The Berlin questionnaire is more time-consuming compared to the ESS, STOP-Bang and STOP questionnaires. Ahmadi et al. [33] tested the BQ with patients in a sleep clinic, retrospectively. Out of the 130 individuals tested, only 26.2% had a respiratory disturbance index (RDI) >10, whereas the BQ identified 58.5% as being at high-risk of having sleep apnea, with a 62% sensitivity and 43% specificity. The discrepancy between these results and our study could be attributed to the use of RDI rather than AHI at a higher cut-off (i.e., >10). In other studies, the sensitivity and specificity of BQ varied between 73–83% and 22–59%, respectively [14,23,30,31]. In our study, the sensitivity of the BQ for OSA was found to be 78.7%, and its specificity was established as 61.9%. Due to its satisfactory sensitivity and specificity, the BQ appears to be a suitable tool for OSA screening.

The PSQI is one of the most frequently used sleep questionnaires worldwide. Completing and evaluating the questionnaire is complex and time-consuming. The PSQI addresses psychological symptoms and correlates OSA with the occurrence of depression, anxiety or stress [34,35]. The PSQI is unsuitable for OSA screening. According to a study by Scarlata et al., the sensitivity of the PSQI was only 37.8%, and its specificity 76.1% [25]. In a different study by Amado-Garzón, the sensitivity for OSA and central apnea was 80–85% [36]. Based on our results, the PSQI had lower sensitivity in comparison to the STOP-Bang, STOP and BQ (50.8%). The specificity was the lowest among all our questionnaires (47.4%).

A certain limitation of the study can be its monocentricity and the fact that not all patients filled in all five questionnaires completely. Patients that completed less than (or did not completely answer) three sleep questionnaires were excluded (see exclusion criteria). Another limit of the study could be the missing gender differences evaluation for the relatively small number of respondents (143 men and 58 women).

5. Conclusions

The STOP-Bang and Berlin questionnaires, which had the highest sensitivity (81.6%, 78.7%) and satisfactory specificity (75%, 61.9%), were found to be the most suitable for OSA screening in our sample. The STOP questionnaire was also relatively reliable, especially given its time-saving nature, which did not impair its satisfactory sensitivity (74.2%) and specificity (61.9%). The Epworth Sleepiness Scale and the Pittsburgh Sleep Quality Index had the lowest sensitivity (34.5%, 50.8%) and are unsuitable for OSA screening.

Author Contributions: Conceptualization: Š.S., K.M., T.K. Methodology: T.K., V.K., H.T. Investigation: Š.S. Original Draft Preparation: Š.S., H.T., Writing—Review and Editing: J.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Funding for the article was supported by the Ministry of Health, Czech Republic—conceptual development of research organization (Faculty Hospital in Pilsen-FNPL, 00669806).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the hospital in Frýdek-Místek (Ref. number 017/18, approval date: 21 June 2018).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: Supported by the Cooperatio Program, research area SURG.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

- Garbarino, S.; Guglielmi, O.; Sanna, A.; Mancardi, G.L.; Magnavita, N. Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep* **2016**, *39*, 1211–1218. <https://doi.org/10.5665/sleep.5834>.
- 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.; et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: A literature-based analysis. *Lancet Respir. Med.* **2019**, *7*, 687–698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5).
- Deegan, P.; McNicholas, W. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.* **1996**, *9*, 117–124. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09010117>.
- Crocker, B.D.; Olson, L.G.; Saunders, N.A.; Hensley, M.J.; McKeon, J.L.; Allen, K.M.; Gyulay, S.G. Estimation of the Probability of Disturbed Breathing during Sleep before a Sleep Study. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1990**, *142*, 14–18. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.1.14>. PMID: 2368960.
- Viner, S.; Szalai, J.P.; Hoffstein, V. Are History and Physical Examination a Good Screening Test for Sleep Apnea? *Ann. Intern. Med.* **1991**, *115*, 356. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-356>.
- Bliwise, D.L.; Nekich, J.C.; Dement, W.C. Relative Validity of Self-Reported Snoring as a Symptom of Sleep Apnea in a Sleep Clinic Population. *Chest* **1991**, *99*, 600–608. <https://doi.org/10.1378/chest.99.3.600>.
- Slouka, D.; Kucera, R.; Gal, B.; Betka, J.; Skalova, A.V. Biomarkers—A possibility for monitoring of obstructive sleep apnea syndrome. *Neuro. Endocrinol. Lett.* **2019**, *40*, 85–92.
- Kump, K.; Whalen, C.; Tishler, P.V.; Browner, I.; Ferrette, V.; Strohl, K.P.; Rosenberg, C.; Redline, S. Assessment of the validity and utility of a sleep-symptom questionnaire. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1994**, *150*, 735–7411. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.3.8087345>.
- Slouka, D.; Windrichova, J.; Rezakova, H.; Houfkova, K.; Kucera, R.; Cerna, V.; Kostliva, T.; Topolcan, O.; Pesta, M. The potential of miR-499 plasmatic level as a biomarker of obstructive sleep apnea syndrome. *Biomarkers Med.* **2021**, *15*, 1011–1019. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0826>.
- Lyons, M.M.; Kraemer, J.F.; Dhingra, R.; Keenan, B.T.; Wessel, N.; Glos, M.; Penzel, T.; Gurubhagavatula, I. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Commercial Drivers Using EKG-Derived Respiratory Power Index. *J. Clin. Sleep Med.* **2019**, *15*, 23–32. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7562>.
- Johns, M.W. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* **1991**, *14*, 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>.
- Johns, M.W. Sleepiness in Different Situations Measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* **1994**, *17*, 703–710. <https://doi.org/10.1093/sleep/17.8.703>.

13. Silva, G.E.; Vana, K.D.; Goodwin, J.L.; Sherrill, D.L.; Quan, S.F. Identification of Patients with Sleep Disordered Breathing: Comparing the Four-Variable Screening Tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scales. *J. Clin. Sleep Med.* **2011**, *7*, 467–472. <https://doi.org/10.5664/JCSM.1308>.
14. Ulasli, S.S.; Gunay, E.; Koyuncu, T.; Akar, O.; Halici, B.; Ulu, S.; Unlu, M. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin. Respir. J.* **2014**, *8*, 292–296. <https://doi.org/10.1111/crj.12070>.
15. Rosenthal, L.D.; Dolan, D.C. The Epworth Sleepiness Scale in the Identification of Obstructive Sleep Apnea. *J. Nerv. Ment. Dis.* **2008**, *196*, 429–431. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31816ff3bf>.
16. Shrestha, S.K.; Shrestha, S.; Rajkarnikar, R.; Malla, J.; Rayamajhi, S.; Bhattarai, S.; Sharma, L.; Bhusal, Y. Comparing four standard Sleep Questionnaires to Polysomnography to predict possibility of Obstructive Sleep Apnea and its severity. *J. Adv. Intern. Med.* **2021**, *10*, 33–37. <https://doi.org/10.3126/jaim.v10i1.37089>.
17. Chung, F.; Yegneswaran, B.; Liao, P.; Chung, S.A.; Vairavanathan, S.; Islam, S.; Khajehdehi, A.; Shapiro, C.M. STOP Questionnaire. *Anesthesiology* **2008**, *108*, 812–821. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4>.
18. Pivetta, B.; Chen, L.; Nagappa, M.; Saripella, A.; Waseem, R.; Englesakis, M.; Chung, F. Use and Performance of the STOP-Bang Questionnaire for Obstructive Sleep Apnea Screening Across Geographic Regions. *JAMA Netw. Open* **2021**, *4*, e211009. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.1009>.
19. Costa, J.C.; Rebelo-Marques, A.; Machado, J.P.N.; Valentim, B.M.F.; Ferreira, C.S.A.V.; Gonçalves, J.D.O.; Gama, J.M.D.R.; Teixeira, M.F.L.; Moita, J.J.M. STOP-Bang and NoSAS questionnaires as a screening tool for OSA: Which one is the best choice? *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2020**, *66*, 1203–1209. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.9.1203>.
20. Patel, M.D.; Tsang, B.J.; Saripella, M.A.; Nagappa, M.M.; Islam, M.S.; Englesakis, M.M.; Chung, M.F. Validation of the STOP questionnaire as a screening tool for OSA among different populations: a systematic review and meta-regression analysis. *J. Clin. Sleep Med.* **2022**, *18*, 1441–1453. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9820>.
21. Netzer, N.C.; Stoohs, R.A.; Netzer, C.M.; Clark, K.; Strohl, K.P. Using the Berlin Questionnaire to Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Ann. Intern. Med.* **1999**, *131*, 485–491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002>.
22. Berlin questionnaire. *Sleep Breath* **2000**, *4*, 99. <https://doi.org/10.1007/BF03045031>.
23. Karakoc, O.; Akcam, T.; Genc, H.; Yetkin, S.; Piskin, B.; Gerek, M. Use of the Berlin Questionnaire to screen at-risk patients for obstructive sleep apnea. *B-ENT.* **2014**, *10*, 21–25.
24. Buysse, D.J.; Reynolds, C.F., III; Monk, T.H.; Berman, S.R.; Kupfer, D.J. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* **1989**, *28*, 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
25. Scarlata, S.; Pedone, C.; Curcio, G.; Cortese, L.; Chiurco, D.; Fontana, D.; Calabrese, M.; Fusiello, R.; Abbruzzese, G.; Santangelo, S.; et al. Pre-polysomnographic assessment using the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire is not useful in identifying people at higher risk for obstructive sleep apnea. *J. Med. Screen.* **2013**, *20*, 220–226.
26. Johns, M.W. Reliability and Factor Analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* **1992**, *15*, 376–381.
27. Johns, M.W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* **1993**, *103*, 30–36.
28. Laub, R.R.; Mikkelsen, K.L.; Tønnesen, P. Evaluation of the significance of Epworth sleepiness scale among 687 patients with suspected sleep apnea. *Eur. Respir. J. Suppl.* **2015**, *46* (Suppl. S59), PA2375. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA2375>.
29. Mediano, O.; Barcelo, A.; de la Pena, M.; Gozal, D.; Agusti, A.; Barbe, F. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur. Respir. J.* **2007**, *30*, 110–113. <https://doi.org/10.1183/09031936.00009506>.
30. Chiu, H.-Y.; Chen, P.-Y.; Chuang, L.-P.; Chen, N.-H.; Tu, Y.-K.; Hsieh, Y.-J.; Wang, Y.-C.; Guilleminault, C. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* **2017**, *36*, 57–70. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.10.004>.
31. Kee, K.; Dixon, J.; Shaw, J.; Vulikh, E.; Schlaich, M.; Kaye, D.M.; Zimmet, P.; Naughton, M.T. Comparison of Commonly Used Questionnaires to Identify Obstructive Sleep Apnea in a High-Risk Population. *J. Clin. Sleep Med.* **2018**, *14*, 2057–2064.
32. Abrishami, A.; Khajehdehi, A.; Chung, F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can. J. Anaesth.* **2010**, *57*, 423–438. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9280-x>.
33. Ahmadi, N.; Chung, S.A.; Gibbs, A.; Shapiro, C.M. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath.* **2007**, *12*, 39–45. <https://doi.org/10.1007/s11325-007-0125-y>.
34. Buysse, D.J.; Hall, M.L.; Strollo, P.J.; Kamarck, T.W.; Owens, J.; Lee, L. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J. Clin. Sleep Med.* **2008**, *4*, 563–571. Erratum in *J. Clin. Sleep Med.* **2010**, *6*, table of contents.
35. Carpenter, J.S.; Andrykowski, M.A. Psychometric evaluation of the pittsburgh sleep quality index. *J. Psychosom. Res.* **1998**, *45*, 5–13. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(97\)00298-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(97)00298-5).
36. Amado-Garzón, S.B.; Ruiz, A.J.; Rondón-Sepúlveda, M.A.; Hidalgo-Martínez, P. Sensitivity and specificity of four screening sleep-disordered breathing tests in patients with and without cardiovascular disease. *Sleep Sci.* **2021**, *14*, 311–318. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200104>.

- 1.7 Knížek Z, Kotulek M, Brothánková P, Pecháčková E, Klail P, Kostlivý T, Vodička J. Outcome of Continuous Positive Airway Pressure Adherence Based on Nasal Endoscopy and the Measurement of Nasal Patency—A Prospective Study. *Life*. 2023; 13(1):219. <https://doi.org/10.3390/life13010219>.



Article

Outcome of Continuous Positive Airway Pressure Adherence Based on Nasal Endoscopy and the Measurement of Nasal Patency—A Prospective Study

Zdeněk Knížek ^{1,2,*}, Miloš Kotulek ¹, Pavlína Brothánková ^{1,3}, Eva Pecháčková ³, Pavel Klail ⁴, Tomáš Kostlivý ⁴ and Jan Vodička ^{1,3}

¹ Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Hospitals of Pardubice Region—Hospital in Pardubice, 530 03 Pardubice, Czech Republic

² Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University, 500 03 Hradec Králové, Czech Republic

³ Faculty of Health Studies, University of Pardubice, 532 10 Pardubice, Czech Republic

⁴ Department of Otorhinolaryngology, University Hospital in Pilsen, Faculty of Medicine, Charles University, 323 00 Pilsen, Czech Republic

* Correspondence: zdenek.knizek@nempk.cz

Abstract: The gold standard for treating obstructive sleep apnea in adults is continuous positive airway pressure (CPAP). However, it can be difficult to convince patients to adhere to this therapy. The aim of this study was to determine the relationship between nasal endoscopy findings/nose patency and CPAP adherence. **Material and methods:** A cohort of 450 consecutive patients suspected of having OSA were prospectively enrolled. For further analyses, 47 OSA patients undergoing CPAP treatment were selected (13 females and 34 males, average age, 65.3 years, BMI 34.1, apnea-hypopnea index, AHI 51.0). The patients were divided into two groups: patients with good CPAP adherence ($n = 35$) and patients who did not adhere to CPAP therapy ($n = 12$). The influence of nasal endoscopy and flow measurement on CPAP adherence was explored. **Results:** We found a statistical independence between adherence to CPAP and AHI ($p = 0.124$), T90 ($p = 0.502$), endoscopic findings ($p = 0.588$) and nasal patency measured by a flowmeter ($p = 0.498$). **Conclusions:** In our studied sample, endoscopic findings and nasal patency measured by a flowmeter were not predictors of CPAP non-adherence in the first year of the treatment. Our data show that while an endoscopic finding in the nasal cavity could indicate that a patient has a severe obstruction, compliance with CPAP therapy is not reduced in these patients and neither is it reduced with a decrease in nasal flow, according to our observation.

Keywords: CPAP; flow measurement; nasal obstruction; OSA



Citation: Knížek, Z.; Kotulek, M.; Brothánková, P.; Pecháčková, E.; Klail, P.; Kostlivý, T.; Vodička, J. Outcome of Continuous Positive Airway Pressure Adherence Based on Nasal Endoscopy and the Measurement of Nasal Patency—A Prospective Study. *Life* **2023**, *13*, 219. <https://doi.org/10.3390/life13010219>

Academic Editor: Larry D. Sanford

Received: 20 December 2022

Revised: 9 January 2023

Accepted: 10 January 2023

Published: 12 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Adult obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep-related breathing disorder. Its diagnostic criteria according to the ICSD-3 are the presence of one or more of the following: the patient related daytime or nighttime symptoms (e.g., sleepiness, non-restorative sleep, waking with breath holding etc.) and/or bed-partner observations (snoring, breathing interruptions, etc.) and/or medical condition associated with OSA (hypertension, mood disorder, cognitive dysfunction, coronary artery disease, stroke, congestive heart failure, atrial fibrillation or type 2 diabetes mellitus) and at the same time a polysomnography (PSG) or an out-of-center sleep-testing (OCST) demonstrated five or more predominantly obstructive respiratory events per hour of sleep. Alternatively, the diagnosis is made when a PSG or an OCST demonstrates 15 or more predominantly obstructive respiratory events per hour of sleep [1].

Sleep-related disordered breathing is highly prevalent in our population. The HypnoLaus study which based its data on a cohort of 3043 patients, suggests a prevalence of

moderate or severe OSA as high as 23.4% in women and of 49.7% in men [2]. The severity of OSA proportionately raises the risk for OSA-related comorbidities in multiple organ systems. OSA has been shown to contribute to cardiovascular, respiratory and neurologic impairments; notably, OSA and cardiovascular disease are strongly correlated [3,4].

The role nasal obstruction plays in the pathophysiology of OSA is yet to be fully elucidated. A number of pathophysiological mechanisms can potentially explain the role of nasal pathology in OSA. These include: the Starling resistor model, the unstable oral airway, the nasal ventilatory reflex and the role of nitric oxide [5]. Yet, we observe that the more severe the sleep-related breathing disorder, the less the patients tend to breathe through their mouth alone [6].

Continuous positive airway pressure (CPAP) remains the gold standard for the treatment of moderate or severe OSA in adults [7,8]; oral appliances and surgical treatment are preferred for milder forms of OSA [9,10]. Despite the efficacy of CPAP, many patients find it hard to adhere to this form of therapy [11,12]. Adherence to CPAP therapy is defined as using the therapy for at least four hours a day and for at least 70% of the nights in a year [13,14]. Among the most common reasons for CPAP failure are claustrophobia, mask discomfort, difficulties sleeping, an inability to keep the mask on, sensations of suffocating and nasal congestion. Nasal congestion has been reported as the cause of the failure to adhere to the therapy in multiple studies [15–18].

Despite the fact that nasal surgery itself does not reduce obstructive respiratory events, nasal surgery may reduce daytime and nighttime OSA-related symptoms (excessive daytime sleepiness, snoring) and may improve CPAP adherence [19–24].

According to several studies, the objective confirmation of the presence of a nasal obstruction can be used as a predictor of CPAP therapy non-adherence [25,26]. The aim of this study was to determine the impact of clinically significant nasal septal deformities and/or an inferior turbinates' hypertrophy on CPAP therapy adherence.

2. Material and Methods

2.1. Material

A total of 450 patients were enrolled in our prospective, monocentric, analytical study. The study ran from 6/2018 to 3/2021 in the tertiary referral hospital. Finally, a sample of 47 patients fulfilled the inclusion criteria and were included in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the Hospitals of Pardubice region (reference number 6/2015). All the subjects signed a consent form before being enrolled in our study.

The inclusion criteria were defined as: suspicion of OSA, sleep monitoring performed by PSG or limited polygraphy (PG), AHI ≥ 15 , CPAP therapy with a nasal mask, being over 18 years of age. The exclusion criteria were: sleep monitoring performed by tools other than PSG or PG, nasal injury or prior surgery in the upper airways (patients who underwent adenectomy in childhood were not excluded), chronic disease of the paranasal sinuses, chronic pulmonary disease, CPAP therapy with a full-face mask, incomplete data and lack of cooperation. For details, see the flowchart in Figure 1.

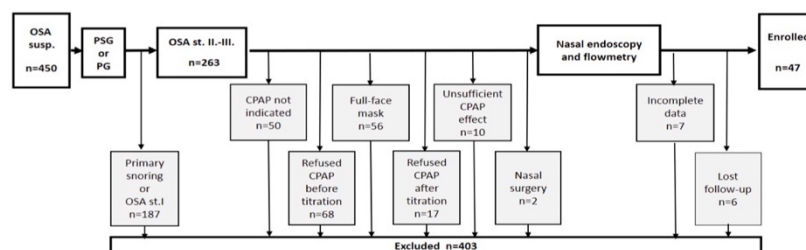


Figure 1. Flowchart of the inclusion/exclusion process.

The selected sample included 34 men and 13 women whose mean age was 56.3 years (for details, see Figure 2), and whose mean BMI was 34.1 kg/m².

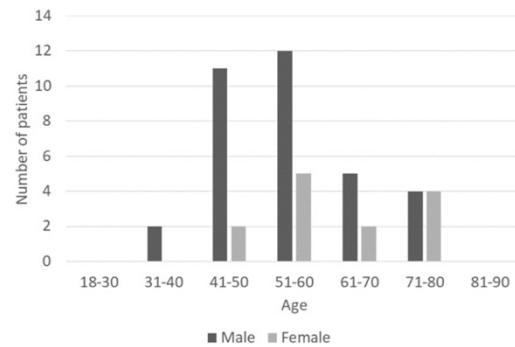


Figure 2. Age and gender distribution of the patients.

Eight patients suffered from moderate OSA, whereas thirty-nine patients suffered from severe OSA, as defined by the AHI. The mean airway pressure of the CPAP they received was 10.3 cm of water pressure (6–18 cm H₂O). For details, see Table 1.

Table 1. Input data of studied sample.

Group	Female n = 13				Male n = 34				Total n = 47						
	Mean	SD	Median	IQR	Range	Mean	SD	Median	IQR	Range	Mean	SD	Median	IQR	Range
Age (years)	61.6	17.7	61.5	18	49–74	54.2	26.9	55.0	16.8	36–74	56.3	10.7	56	17.0	36–74
BMI (kg/m ²)	35.4	5.1	36.5	7.4	27.8–44.4	33.6	7.5	33.5	6.2	25.7–44.7	34.1	7.0	34.3	6.8	25.7–44.7
AHI (n/h)	40.0	34.2	43.4	22.9	18.6–119.2	55.2	26.8	57.9	33.0	18.5–95.8	51.0	23.7	47.4	36.1	18.5–119.2
30 > AHI ≥ 15(n)	4		30.8%		4		11.8%		8		17.0%				
AHI ≥ 30 (n)	9		69.2%		30		88.2%		39		83.0%				
ODI (n/h)	40.3	26.4	31.7	22.6	18.5–118.7	51.9	23.0	55.1	36.3	16.0–116.0	48.6	24.2	45.2	34.0	16.0–118.7
Basal O ₂ sat. (%)	90.9	3.4	92.0	2.5	83.0–95.0	90.5	16.0	92.0	5.0	79.0–96.0	90.6	13.7	92.0	5.0	79.0–96.0
Average low O ₂ sat. (%)	85.6	4.2	87.0	5.5	77.0–92.0	84.1	15.9	86.0	8.5	65.0–92.0	84.5	13.7	86.5	8.0	65.0–92.0
T 90 (%)	19.8	18.9	10.3	22.4	0.7–63.6	29.7	25.0	26.2	46.6	1.0–69.3	26.9	23.6	14.9	43.0	0.7–69.3
Mean CPAP (cm H ₂ O)	10.5	1.8	10.6	2.0	6.0–13.0	10.1	3.1	10.0	3.75	6.0–18.0	10.3	2.8	10.0	3.0	6.0–18.0

2.2. Methods

The diagnosis of OSA was determined by using the ICSD-3 diagnostic criteria; the sleep testing was performed using a NOX A1 (Resmed Inc., San Diego, CA, U.S.) or a MiniScreen Plus (Saegeling Medizintechnik GmbH, Heidenau, Germany). The CPAP titration was performed using machines from the The AirSense 10 series (Resmed Inc., San Diego, CA, U.S.) or a Philips Dreamstation (Saegeling Medizintechnik GmbH, Heidenau, Germany). The indication for positive airway therapy was determined using the criteria defined by the guidelines of the Czech Sleep Research and Sleep Medicine Society [27]. CPAP therapy is recommended for patients with moderate to severe OSA (AHI/RDI ≥ 15).

Before having the patient use the machine, subjective nasal patency was measured using a visual analogue scale (VAS). The objective nasal patency was measured by a flowmeter (Elmet s.r.o., Přelouč, Czech Republic). Respiration data were analyzed, and the mean value of the inspirational peaks was evaluated. A pathological and clinically significant decrease in flow was defined as a flow of 4.57V or lower [28].

Nasal endoscopy was performed, and anatomical abnormalities that might cause nasal obstruction were recorded; our assessment was based on work published by Mladina et al. in 1987 and 2015 [29,30]. Each side of the nasal cavity was divided into one of six groups (endoscopic score ES6, see Table 2), and an ES6 score of 4 or more was defined as pathological and clinically significant for causing nasal obstruction [28].

Table 2. Endoscopic score ES6.

Group	Septal Deformity	Inferior Turbinate Hypertrophy
1	No	No
2	No	Yes
3	Non-significant (type 1,3,6)	No
4	Non-significant (type 1,3,6)	Yes
5	Significant (type 2,4,5)	No
6	Significant (type 2,4,5)	Yes

After three months of CPAP treatment, the patients filled out a Sinonasal Outcome Test [31,32]. For the purposes of this study, questions targeting sleep and emotions were excluded. A score between 0 and 40 was calculated for each questionnaire. A score of 14.5 or more was taken to indicate a significant nasal intolerance [33].

The data of CPAP therapy adherence were evaluated after 12 months of CPAP treatment.

2.3. Statistics

Statistical analyses were performed using NCSS 2021 Statistical Software (2021), NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss. The groups' characteristics were described. Non-parametric tests were used for the subsequent analyses of the quantitative variables. A comparison of the quantitative values between groups according to compliance was performed. The hypothesis of agreement was tested against the alternative of disagreement. A two-sample t-test and non-parametric Mann–Whitney and Kolmogorov–Smirnov tests were used. The hypothesis of independence was tested in a contingency table against the alternative of dependence to compare genders between the groups. The Fisher's exact test was used. p values < 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

Of a total of forty-seven patients, only twelve patients showed low compliance to CPAP therapy after 12 months of treatment. The failure of CPAP therapy was statistically independent of all the measured variables: gender ($p = 0.713$), age ($p = 0.427$), BMI ($p = 0.621$), AHI ($p = 0.124$), ODI ($p = 0.495$), T90 ($p = 0.502$), basal saturation ($p = 0.066$), mean CPAP pressure ($p = 0.057$). For details, see Table 3.

The use of the ES6 yielded a score of 4 or more in at least one side of the nasal cavity in 20 patients. These 20 patients had a mean compliance of 79.0 % and had a mean score of 3.7 points on the questionnaire for CPAP nasal tolerance. The remaining 27 patients were without significant nasal obstruction, as shown by an endoscopy (an ES6 score of less than 4) and had a mean compliance of 73.6 % and a mean score of 1.9 points on the questionnaire for CPAP nasal tolerance. The difference between the groups was not statistically significant for either parameter ($p = 0.498$ for compliance, $p = 0.588$ for the questionnaire). For details, see Table 4 and Figures 3 and 4.

Twenty-one patients had a significant decrease in flow measurement (less than 4.57 V measured with the flowmeter) in at least one side of their nasal cavity. These patients had a mean compliance of 79.7% and a mean of 2.9 (± 3.8 SD) points scored on the CPAP nasal tolerance questionnaire. No significant flow drop was observed in twenty-six patients. These patients had a mean compliance of 72.9% and a mean of 2.5 (± 4.0 SD) points scored on the CPAP nasal tolerance questionnaire. The difference between the groups was

not statistically significant for either parameter ($p = 0.754$ for compliance, $p = 0.657$ for questionnaire). For details, see Table 4 and Figures 3 and 4.

Table 3. Comparison of the CPAP compliant and CPAP non-compliant patient groups.

Group	Compliant n = 35					Non-Compliant n = 12					p				
	Male		Female			Male		Female							
Gender	28	74.3%			7	25.7%		8	66.7%			4	33.3%		0.713
	Mean	SD	Median	IQR	Range	Mean	SD	Median	IQR	Range					
Age (years)	55.7	11.1	54.0	18	36–74	57.8	9.7	56.5	11.8	36–72				0.427	
BMI (kg/m ²)	34.3	7.7	34.7	7.6	25.7–44.7	33.5	4.2	32.8	6.3	28.3–43.2				0.621	
AHI (n/h)	54.1	24.3	52.0	36.2	18.5–119.2	41.9	19.7	33.6	37.8	18.6–71.8				0.124	
30 > AHI ≥ 15(n)	4		11.4%			4		33.3%							
AHI ≥ 30 (n)	31		88.6%			8		66.7%							
ODI (n/h)	50.4	26.4	45.6	37.9	16.0–118.7	43.6	16.4	41.4	23.2	18.6–64.4				0.495	
Basal O2 saturation (%)	90.1	15.7	91.0	5.3	79.0–96.0	92.1	2.7	93.0	2.8	86.0–95.0				0.066	
Average low O2 sat. (%)	84.2	15.5	86.0	8.0	70.0–92.0	85.5	5.7	87.5	88.0	75.0–92.0				0.501	
T 90 (%)	28.4	24.0	23.2	45.3	1.0–69.3	22.6	23.0	11.2	38.8	0.7–65.8				0.502	
Mean CPAP (cm H2O)	9.9	2.1	10.0	2.4	6.0–13.5	11.4	3.0	10.7	3.8	8.0–18.0				0.057	

Table 4. Compliance to CPAP therapy in relation to ES6 and flow measurement.

	≥4 N = 20					<4 N = 27					p	
	Mean	SD	Median	IQR	Range	Mean	SD	Median	IQR	Range		
ES6												
CPAP compl.	79.0%	23.5	85.7	24.3	16.0–100.0	73.6%	26.8	86.4	35.6	0.0–100.0		0.498
questionnaire	3.7	5.0	1.0	6.3	0.0–15.0	1.9	2.7	1.0	3.0	0.0–12.0		0.588
Flow measurement												
CPAP compl.	79.7%	18.1	87.0	24.4	38.0–100.0	72.9%	29.9	86.1	41.7	0.0–100.0		0.754
questionnaire	2.9	3.9	1.0	4.0	0.0–12.0	2.5	4.0	1.0	3.3	0.0–15.0		0.657

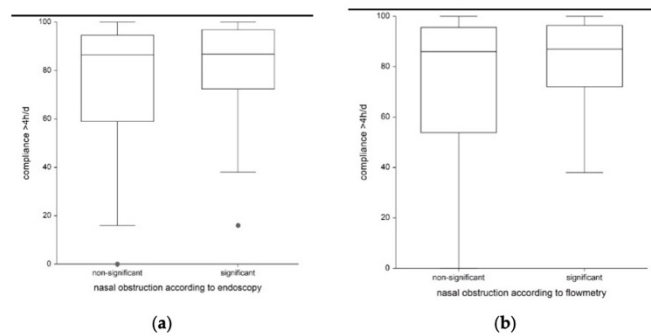


Figure 3. Relationship between CPAP compliance and nasal obstruction according to the endoscopy (a) and flowmetry (b) results..

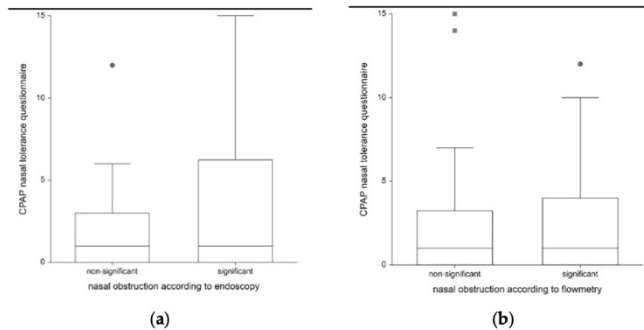


Figure 4. Relationship between the CPAP nasal tolerance questionnaire and nasal obstruction according to the endoscopy (a) and flowmetry (b) results..

4. Discussion

Unobstructed upper airways are an important condition for an uncomplicated PAP treatment of OSA [15,18,24]. In some nasal obstruction cases, we can provide treatment by applying PAP through a full-face mask, but compliance is higher when the patients use a nasal mask [34–36].

Balsalobre et al. compared patients with nasal polyps to otherwise healthy subjects; both groups underwent CPAP. The control group showed a significant worsening of the nasal obstruction symptoms, as measured by VAS and the NOSE questionnaire ($p < 0.01$), and a significant decrease in nasal patency, as measured by the peak nasal inspiratory flow and acoustic rhinometry ($p < 0.01$) [37].

Our research was aimed at revealing the relationship between CPAP adherence and nasal obstruction, as assessed and evaluated by nasal endoscopy (ES6) and nose cavity flow measurement [28]. We employed a strict exclusion process: only 47 out of 450 patients met the demands of the inclusion criteria. For details, see the flowchart in Figure 1.

The final sample of our study represented the real-world population: 13 female and 34 male patients with mean a BMI of 35.4 and 33.6 and a mean AHI of 40.0 and 55.2, respectively. CPAP failure was associated neither with demographic data such as gender ($p = 0.713$), age (0.427) or BMI ($p = 0.621$), nor with sleep-monitoring data, such as AHI ($p = 0.124$) or T90 ($p = 0.502$).

The guidelines of the surgical division of the Czech Sleep Research and Sleep Medicine Society [38] were complied with based on the premise that nasal surgery does not significantly affect obstructive respiratory events [39,40]. This assumption is based on the fact that only 16.7% of the patients with OSA who undergo nasal surgery meet the Sher criteria [19]. Several works present findings that indicate that a reduction in obstructive respiratory events can be achieved by intranasal corticosteroids application, particularly in children and allergic individuals [41,42]. According to two pooled randomized, placebo-controlled clinical trials, nasal steroids were shown to improve CPAP adherence—the studies recorded an overall 0.4 h per night increase in the usage of the machine. However, this increase did not reach statistical significance ($p = 0.19$). There was no increase in the percentage of nights during which CPAP was used, nor was there a significant difference in nasal symptoms [43].

Nasal surgery can positively influence subjective sleep parameters, e.g., snoring or excessive daytime sleepiness [19,44,45], and nasal patency improvement can be useful for reducing the level of PAP when treating OSA, resulting in better adherence to CPAP therapy [46,47]. However, the positive effect of surgery on CPAP tolerance was not confirmed in all the published literature [48]. Therefore, prudence should be applied when selecting candidates for nasal interventions.

Nasal procedures with the aim of improving nasal patency, e.g., septoplasty, are frequently performed. These operations carry only a low risk with low morbidity and a low rate of complications; we rarely encounter complications such as the formation of nasal septal perforation or nasal synechiae [49,50]. Van Egmond et al. compared the effectiveness of septoplasty combined with turbinate surgery with the efficacy of septoplasty on its own in the treatment of nasal obstruction due to a deviated nasal septum. Subjective and objective outcomes generally appeared to improve after the treatment. However, the additional benefit of turbinate surgery was not evident. Moreover, the subjective benefit was not always accompanied by an objective improvement, and vice versa. Despite the routine application of septoplasty in clinical practice, the body of evidence does not support firm conclusions on its effectiveness [49]. Nasal packing after septoplasty was even more likely to cause adverse events, including respiratory distress, pain, sleep disturbance, crusting, epiphora, dysphagia and adhesion. Routine nasal packing after septoplasty should therefore be avoided [51].

In general, isolated nasal treatments are the least effective in treating OSA, but multi-level surgery may provide an alternative to CPAP treatment [52]. The effect of multi-level surgery (multiple surgeries to include nasal surgery, tonsillectomy, palate surgery, pharyngeal surgery and tongue surgery) on OSA was evaluated by Lin et al., who observed a reduction in the apnea hypopnea index in 1978 patients. They recorded a reduction of 29 events per hour: from 48.0 to 19.0 events/hour (a 60.3% reduction, p -value < 0.0001) [53].

Nasal surgery may be offered to CPAP-intolerant patients—adjunctive nasal surgery may facilitate improved postoperative CPAP adherence due to lower CPAP requirements (average of 2–3 cm H₂O) or improved tolerance of nasal-type masks without the necessity of a chin strap [54].

Kempfle et al. concluded that nasal surgery (septoplasty or turbinate reduction) would be a cost-effective way to increase CPAP adherence. In the short term, septoplasty surgery was not a cost-effective way to improve CPAP adherence in patients who had a great baseline difficulty using CPAP, but over a longer time span of 10 or 15 years, septoplasty became increasingly more cost-effective. The cheaper turbinate reduction would be a cost-effective way to increase CPAP adherence regardless of the time span in question. Notably, perioperative and postoperative surgical complications did not unfavorably influence the cost-effectiveness of either surgery. Therefore, surgical intervention for non-adherent CPAP users, or partially adherent CPAP users, should be considered a part of a multifaceted approach to improve CPAP adherence [55].

CPAP adherence and endoscopic findings assessed by ES6 (modified Sinonasal Outcome Test), as well as the objective assessment of air flow by a flowmeter were shown to be independent of each other in our group.

We compared our results to those of similar studies published in 2019 by Inoue et al. [21] and in 2017 by Park et al. [56]. While Inoue et al. studied a larger sample ($n = 543$), they reported the same results in their long-term follow up (more than 1 year). Their short-term results (less than 1 year follow up), however, differed. Park et al. used a cohort whose size was similar to that of ours and, like us, they concluded that CPAP non-adherence was independent of sleep parameters ($p = 0.671$). Their results differed in the evaluation of nose patency influence ($p \leq 0.0001$). Our conclusions concerning the nasal flow measurement are in agreement with a systematic review authored by Brimiouille and Chaidas in 2022 [57] but in conflict with the study by Sugiura et al. from 2007, which was performed on a similar sample ($n = 51$). Sugiura's work [24] concluded that nasal obstruction is a significant factor for CPAP non-adherence ($p = 0.002$) but, surprisingly, showed the same association with the AHI ($p = 0.003$). We attach more reliability to the systematic review by Brimiouille because they evaluated 63 works and pointed out some contradictory results.

The limits of our study are its monocentricity and a strict exclusion process (47 out of 450 patients were enrolled). However, the studied sample represents the real-world population with OSA. For details, see Figure 1 and Table 1.

5. Conclusions

Our study demonstrated independence between CPAP adherence and endoscopic findings/nasal patency. Our data show that although the endoscopic findings in the nasal cavity could indicate an obstruction, compliance to CPAP therapy was not reduced, and neither was it reduced with a decrease in nasal flow, according to our observation.

Author Contributions: Conceptualization, Z.K. and M.K.; methodology, Z.K. and J.V.; investigation, Z.K. and E.P.; resources, Z.K., M.K., P.B., E.P., P.K. and T.K.; data curation, Z.K. and E.P.; writing—original draft preparation, Z.K.; writing—review and editing, Z.K. and J.V.; visualization, Z.K.; supervision, J.V. and P.B.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Pardubice Hospital with the reference number 6/2015.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy and ethical restrictions.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

AHI	apnea-hypopnea index
BMI	body mass index
CPAP	continuous positive airway pressure
ES6	endoscopic score 6
ICSD-3	international classification of sleep disorders—third edition
OCST	out-of-center sleep testing
ODI	oxygen desaturation index
OSA	obstructive sleep apnea
PAP	positive airway pressure
PG	polygraphy
PSG	polysomnography
VAS	visual analogue scale

References

1. Sateia, M.J. International classification of sleep disorders-third edition: Highlights and modifications. *Chest* **2014**, *146*, 1387–1394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Heinzer, R.; Vat, S.; Marques-Vidal, P.; Marti-Soler, H.; Andries, D.; Tobback, N.; Mooser, V.; Preisig, M.; Malhotra, A.; Waeber, G.; et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. *Lancet Respir. Med.* **2015**, *3*, 310–318. [[CrossRef](#)]
3. Gilat, H.; Vinker, S.; Buda, I.; Soudry, E.; Shani, M.; Bachar, G. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: A large epidemiologic study. *Medicine* **2014**, *93*, e45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Smith, R.; Ronald, J.; Delaive, K.; Walld, R.; Manfreda, J.; Kryger, M.H. What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis? *Chest* **2002**, *121*, 164–172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. de Sousa Michels, D.; da Mota Silveira Rodrigues, A.; Nakanishi, M.; Sampaio, A.L.L.; Venosa, A.R. Nasal involvement in obstructive sleep apnea syndrome. *Int. J. Otolaryngol.* **2014**, *2014*, 717419. [[CrossRef](#)]
6. Oeverland, B.; Akre, H.; Skatvedt, O. Oral breathing in patients with sleep-related breathing disorders. *Acta Otolaryngol.* **2002**, *122*, 651–654. [[CrossRef](#)]
7. Becker, H.F.; Jerrentrup, A.; Ploch, T.; Grote, L.; Penzel, T.; Sullivan, C.E.; Peter, J.H. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* **2003**, *107*, 68–73. [[CrossRef](#)]
8. Slouka, D.; Kucera, R.; Gal, B.; Betka, J.; Skalova, A. Biomarkers—A possibility for monitoring of obstructive sleep apnea syndrome. *Neuro Endocrinol. Lett.* **2019**, *40*, 85–92.
9. Levrini, L.; Sacchi, F.; Milano, F.; Polimeni, A.; Cozza, P.; Bernkopf, E.; Segu, M.; Italian dentist work group about OSAS Collaborators; Zucconi, M.; Vicini, C.; et al. Italian recommendations on dental support in the treatment of adult obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Ann Stomatol.* **2016**, *6*, 81–86. [[CrossRef](#)]

10. Slouka, D.; Honnerova, M.; Hrabek, V.; Matas, A. The prediction of treatment failure of the continuous positive airways pressure. *Bratisl. Lek. Listy* **2014**, *115*, 704–707. [\[CrossRef\]](#)
11. Slouka, D.; Honnerova, M.; Hosek, P.; Matas, A.; Slama, K.; Landsmanova, J.; Kucera, R. Risk factors for failure of continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnoea. *Biomed. Pap.* **2018**, *162*, 134–138. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Stepnowsky, C.J.; Moore, P.J. Nasal CPAP treatment for obstructive sleep apnea: Developing a new perspective on dosing strategies and compliance. *J. Psychosom. Res.* **2003**, *54*, 599–605. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Kribbs, N.B.; Pack, A.I.; Kline, L.R.; Schwartz, A.R.; Schubert, N.M.; Redline, S.; Henry, J.N.; Getsy, J.E.; Dinges, D.F. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1993**, *147*, 887–895. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Slouka, D.; Honnerova, M.; Hosek, P.; Gal, B.; Trcka, O.; Kostlivi, T.; Landsmanova, J.; Havel, D.; Baneckova, M.; Kucera, R. Improved prediction of CPAP failure using T90, age and gender. *J. Appl. Biomed.* **2019**, *17*, 81. [\[CrossRef\]](#)
15. Lam, A.S.; Collop, N.A.; Bliwise, D.L.; Dedhia, R.C. Validated Measures of Insomnia, Function, Sleepiness, and Nasal Obstruction in a CPAP Alternatives Clinic Population. *J. Clin. Sleep Med.* **2017**, *13*, 949–957. [\[CrossRef\]](#)
16. Chowdhury, O.; Wedderburn, C.J.; Duffy, D.; Greenough, A. CPAP review. *Eur. J. Pediatr.* **2012**, *171*, 1441–1448. [\[CrossRef\]](#)
17. Cai, Y.; Goldberg, A.N.; Chang, J.L. The Nose and Nasal Breathing in Sleep Apnea. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* **2020**, *53*, 385–395. [\[CrossRef\]](#)
18. Balztan, M.A.; Elkholi, O.; Wolkove, N. Evidence of interrelated side effects with reduced compliance in patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Med.* **2009**, *10*, 198–205. [\[CrossRef\]](#)
19. Li, H.; Wang, P.; Chen, Y.; Lee, L.; Fang, T.; Lin, H. Critical appraisal and meta-analysis of nasal surgery for obstructive sleep apnea. *Am. J. Rhinol. Allergy* **2011**, *25*, 45–49. [\[CrossRef\]](#)
20. Nakata, S.; Noda, A.; Yagi, H.; Yanagi, E.; Mimura, T.; Okada, T.; Misawa, H.; Nakashima, T. Nasal resistance for determinant factor of nasal surgery in CPAP failure patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Rhinology* **2005**, *43*, 296–299.
21. Inoue, A.; Chiba, S.; Matsuura, K.; Osafune, H.; Capasso, R.; Wada, K. Nasal function and CPAP compliance. *Auris Nasus Larynx* **2019**, *46*, 548–558. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Elwany, S.; Bahgat, A.Y.; Ibrahim, M.; Bazak, R. Surgical correction of nasal obstruction in obstructive sleep apnea improves CPAP outcomes and compliance. *Ir. J. Med. Sci.* **2022**, *191*, 2723–2728. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Camacho, M.; Riaz, M.; Capasso, R.; Ruoff, C.M.; Guillemainault, C.; Kushida, C.A.; Certal, V. The effect of nasal surgery on continuous positive airway pressure device use and therapeutic treatment pressures: A systematic review and meta-analysis. *Sleep* **2015**, *38*, 279–286. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Sugjura, T.; Noda, A.; Nakata, S.; Yasuda, Y.; Soga, T.; Miyata, S.; Nakai, S.; Koike, Y. Influence of nasal resistance on initial acceptance of continuous positive airway pressure in treatment for obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* **2007**, *74*, 56–60. [\[CrossRef\]](#)
25. Bengtsson, C.; Jonsson, L.; Theorell-Haglow, J.; Holmstrom, M.; Janson, C.; Lindberg, E. Sinonasal outcome test-22 and peak nasal inspiratory flow—Valuable tools in obstructive sleep apnoea. *Rhinology* **2020**, *58*, 341–348. [\[CrossRef\]](#)
26. Awad, M.I.; Kacker, A. Nasal Obstruction Considerations in Sleep Apnea. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* **2018**, *51*, 1003–1009. [\[CrossRef\]](#)
27. Pretl, M.; Hozbova, M.; Honnerova, M.; Lnenicka, J.; Novak, V.; Sedlak, V.; Vyskocilova, J.; Sonka, K. Indikační kritéria pro léčbu poruch dýchání ve spánku pomocí přetlaku v dýchacích cestách u dospělých. *Neurol. Praxi* **2013**, *14*, 38–41.
28. Knizek, Z.; Vodicka, J.; Jelinek, J.; Rezny, Z. Měření nosní průchodnosti pomocí flowmetrie a klasifikace endoskopického obrazu nosní dutiny. *Otorhinolaryngol. Foniatr. Otorhinolaryngol. A Foniatr.* **2019**, *68*, 143–149.
29. Mladina, R. The role of maxillar morphology in the development of pathological septal deformities. *Rhinology* **1987**, *25*, 199–205.
30. Mladina, R.; Skitarelí, N.; Poje, G.; Subaric, M. Clinical Implications of Nasal Septal Deformities. *Balk. Med. J.* **2015**, *32*, 137–146. [\[CrossRef\]](#)
31. Hopkins, C.; Gillett, S.; Slack, R. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin. Otolaryngol.* **2009**, *34*, 447–454. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Schalek, P. Česká verze dotazníku kvality života pro pacienty s chronickou rinosinuitidou SNOT-22 (Sino-nasal outcome test). *Otorhinolaryngol. Foniatr.* **2010**, *59*, 149–151.
33. Fokkens, W.J.; Lund, V.J.; Hopkins, C.; Hellings, P.W.; Kern, R.; Reitsma, S.; Toppila-Salmi, S.; Bernal-Sprekelsen, M.; Mullol, J.; Alobid, I.; et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* **2020**, *58* (Suppl. S29), 1–464. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Chen, L.Y.; Chen, Y.H.; Hu, S.W.; Lin, M.T.; Lee, P.L.; Chiang, A.A.; Tu, Y.K. In search of a better CPAP interface: A network meta-analysis comparing nasal masks, nasal pillows and oronasal masks. *J. Sleep Res.* **2022**, *31*, e13686. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Andrade, R.G.S.; Piccin, V.S.; Nascimento, J.A.; Viana, F.M.L.; Genta, P.R.; Lorenzi-Filho, G. Impact of the type of mask on the effectiveness of and adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *J. Bras. Pneumol.* **2014**, *40*, 658–668. [\[CrossRef\]](#)
36. Andrade, R.G.S.; Viana, F.M.; Nascimento, J.A.; Drager, L.F.; Moffa, A.; Brunoni, A.R.; Genta, P.R.; Lorenzi-Filho, G. Nasal vs Oronasal CPAP for OSA Treatment: A Meta-Analysis. *Chest* **2018**, *153*, 665–674. [\[CrossRef\]](#)
37. Balsalobre, L.; Pezato, R.; Mangussi-Gomes, J.; Gregorio, L.; Haddad, F.L.M.; Gregorio, L.C.; Fujita, R. What is the Impact of Positive Airway Pressure in Nasal Polyposis? An Experimental Study. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* **2019**, *23*, 147–151. [\[CrossRef\]](#)

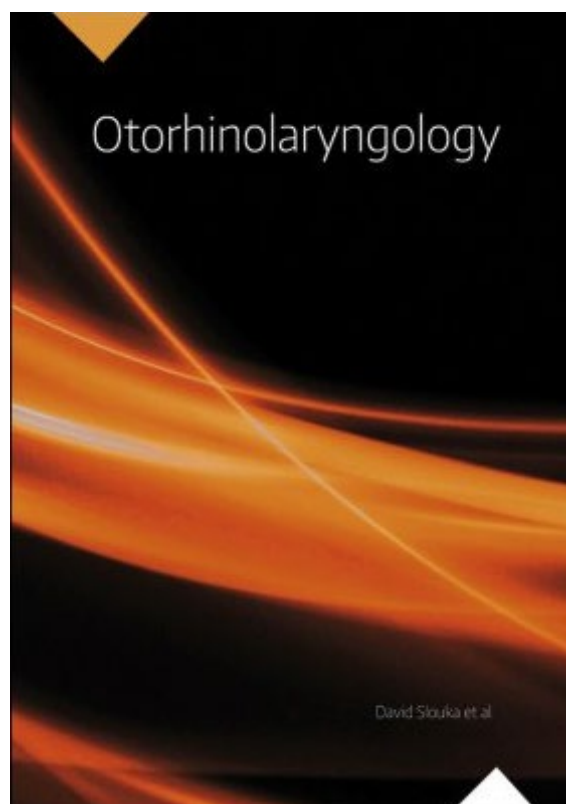
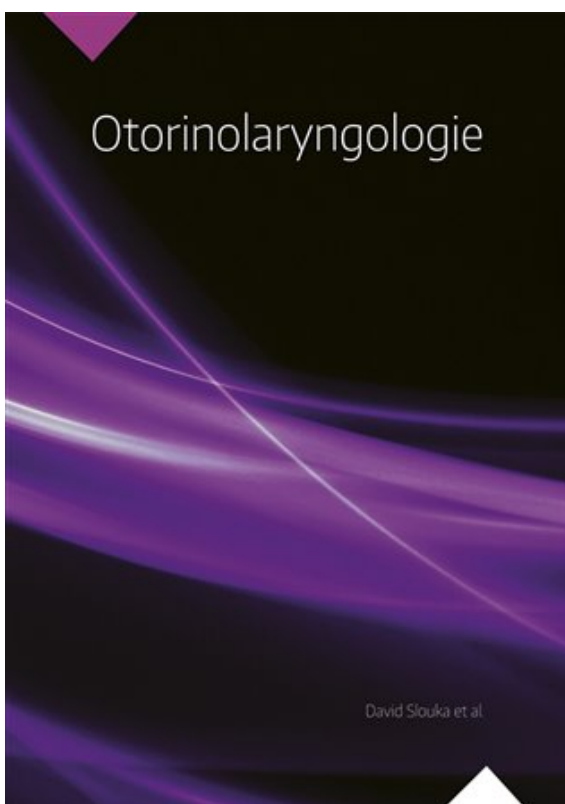
38. Lansky, M.; Plzak, J.; Ondrova, M.; Janousek, P.; Kraus, J.; Minarik, R. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro pracoviště zajišťující diagnostiku a chirurgickou léčbu poruch dýchání ve spánku u dospělých pacientů. *Otorinolaryngol. Foniatr.* **2013**, *62*, 48–49.
39. Schoustra, E.; Maanen, P.V.; Haan, C.D.; Ravesloot, M.J.L.; de Vries, N. The Role of Isolated Nasal Surgery in Obstructive Sleep Apnea Therapy—A Systematic Review. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 1446. [\[CrossRef\]](#)
40. Rosow, D.E.; Stewart, M.G. Is nasal surgery an effective treatment for obstructive sleep apnea? *Laryngoscope.* **2010**, *120*, 1496–1497. [\[CrossRef\]](#)
41. Liu, H.; Lin, Y.; Kuan, Y.; Huang, Y.; Hou, W.; Liou, T.; Chen, H. Intranasal corticosteroid therapy in the treatment of obstructive sleep apnea: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Rhinol. Allergy* **2016**, *30*, 215–221. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Kiely, J.L.; Nolan, P.; McNicholas, W.T. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax* **2004**, *59*, 50–55. [\[PubMed\]](#)
43. Charakorn, N.; Hirunwiwatkul, P.; Chirakalwasan, N.; Chaitusaney, B.; Prakassajatham, M. The effects of topical nasal steroids on continuous positive airway pressure compliance in patients with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* **2017**, *21*, 3–8. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Stapleton, A.L.; Chang, Y.F.; Soose, R.J.; Gillman, G.S. The impact of nasal surgery on sleep quality: A prospective outcomes study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2014**, *151*, 868–873. [\[CrossRef\]](#)
45. Li, H.; Lin, Y.; Chen, N.; Lee, L.; Fang, T.; Wang, P. Improvement in quality of life after nasal surgery alone for patients with obstructive sleep apnea and nasal obstruction. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2008**, *134*, 429–433. [\[CrossRef\]](#)
46. Iwata, N.; Nakata, S.; Inada, H.; Kimura, A.; Hirata, M.; Yasuma, F. Clinical indication of nasal surgery for the CPAP intolerance in obstructive sleep apnea with nasal obstruction. *Auris Nasus Larynx* **2020**, *47*, 1018–1022. [\[CrossRef\]](#)
47. Poirier, J.; George, C.; Rotenberg, B. The effect of nasal surgery on nasal continuous positive airway pressure compliance. *Laryngoscope* **2014**, *124*, 317–319. [\[CrossRef\]](#)
48. Pniak, T.; Matousek, P.; Strympl, P.; Novak, V.; Kominek, P. Obstrukční spánková apnoe a CPAP—Má význam řešit nosní průchodnost? *Česká A Slov. Neurol. A Neurochir.* **2012**, *2*, 222–226.
49. van Egmond, M.M.H.T.; Rovers, M.M.; Tillemans, A.H.J.; van Neerbeek, N. Septoplasty for nasal obstruction due to a deviated nasal septum in adults: A systematic review. *Rhinology* **2018**, *56*, 195–208. [\[CrossRef\]](#)
50. Shin, C.H.; Jang, Y.J. Factors affecting the complication rate of septoplasty: Analysis of 1506 consecutive cases of single surgeon. *Facial Plast. Surg.* **2022**; *Online Ahead of Print*. [\[CrossRef\]](#)
51. Titirungruang, C.K.; Charakorn, N.; Chaitusaney, B.; Hirunwiwatkul, P. Is postoperative nasal packing after septoplasty safe? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Rhinology* **2021**, *59*, 340–351. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Camacho, M.; Chang, E.T.; Neighbors, C.L.P.; Noller, M.W.; Mack, D.; Capasso, R.; Kushida, C.A. Thirty-five alternatives to positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: An overview of meta-analyses. *Expert Rev. Respir. Med.* **2018**, *12*, 919–929. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Lin, H.C.; Friedman, M.; Chang, H.W.; Gurpinar, B. The efficacy of multilevel surgery of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Laryngoscope* **2008**, *118*, 902–908. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Shelgikar, A.V.; Aronovich, S.; Stanley, J.J. Multidisciplinary Alternatives to CPAP Program for CPAP-Intolerant Patients. *J. Clin. Sleep Med.* **2017**, *13*, 505–510. [\[CrossRef\]](#)
55. Kempfle, J.S.; BuSaba, N.Y.; Dobrowski, J.M.; Westover, M.B.; Bianchi, M.T. A cost-effectiveness analysis of nasal surgery to increase continuous positive airway pressure adherence in sleep apnea patients with nasal obstruction. *Laryngoscope* **2017**, *127*, 977–983. [\[CrossRef\]](#)
56. Park, P.; Kim, J.; Song, Y.; Lim, J.; Cho, S.; Won, T.; Han, D.; Kim, D.; Rhee, C.; Kim, H. Influencing factors on CPAP adherence and anatomic characteristics of upper airway in OSA subjects. *Medicine* **2017**, *96*, e8818. [\[CrossRef\]](#)
57. Brimiouille, M.; Chaidas, K. Nasal function and CPAP use in patients with obstructive sleep apnoea: A systematic review. *Sleep Breath.* **2022**, *26*, 1321–1332. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

2 Publikované kapitoly v knihách a učebnicích

2.1 Slouka David, et al. *Otorinolaryngologie*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-391-3.

2.2 Slouka David, et al. *Otorhinolaryngology*. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-394-4.



2.3 Frei Jiří, et al. *Vybrané znalosti pro nelékaře*. KPR 2021 a další témata intenzivní péče. Plzeň: Západočeská univerzita v Plzni, 2022. ISBN 978-80-261-0604-3.

2.4 Vokurka Samuel, et al. *Komplikace onkologických pacientů a možnosti jejich řešení v primární péči*. Praha: Grada, 2023. ISBN 978-80-271-3556-1.



3 Berlínský dotazník [Šulc et al., 2020]

Berlínský dotazník

1. Chrápáte?

1. Ano
2. Ne
3. Nevím

KAT 1

2. Vaše chrápání je:

1. Lehce hlasitější než dýchání
2. Hlasité asi jako mluvení
3. Hlasitější než mluvení
4. Velmi hlasité. Může být slyšet ve vedlejší místnosti.

3. Jak často chrápáte?

1. Téměř každý den
2. 3–4krát týdně
3. 1–2krát týdně
4. 1–2krát měsíčně
5. Nikdy nebo téměř nikdy

4. Obtěžovalo někdy vaše chrápání jiné lidi?

1. Ano
2. Ne
3. Nevím

5. Všiml si někdo, že byste přestal/a na nějakou dobu dýchat v průběhu spánku?

1. Téměř každý den
2. 3–4krát týdně
3. 1–2krát týdně
4. 1–2krát měsíčně
5. Nikdy nebo téměř nikdy

KAT 2

6. Jak často cítíte únavu nebo vyčerpanost ráno po vzbuzení?

1. Téměř každý den
2. 3–4krát týdně
3. 1–2krát týdně
4. 1–2krát měsíčně
5. Nikdy nebo téměř nikdy

7. Jak často cítíte během dne únavu, vyčerpání (stav nepřiměřený konkrétní části dne)?

1. Téměř každý den
2. 3–4krát týdně
3. 1–2krát týdně
4. 1–2krát měsíčně
5. Nikdy nebo téměř nikdy

8. Zaklimal/a nebo usnul/a jste někdy při řízení motorového vozidla?

1. Ano
2. Ne

9. Jak často se to děje?

1. Téměř každý den
2. 3–4krát týdně
3. 1–2krát týdně
4. 1–2krát měsíčně
5. Nikdy nebo téměř nikdy

10. Máte vysoký krevní tlak?

1. Ano
2. Ne

KAT 3

11. Obezita

1. Ano
2. Ne

12. Kolik hodin denně (během 24 hodin) spíte?

1. 5 hodin a méně
2. Okolo 6 hodin
3. Okolo 7 hodin
4. Okolo 8 hodin
5. Okolo 9 hodin
6. Okolo 10 hodin
7. 11 hodin a více

13. Pokud spíte méně než 6 hodin, je to kvůli (vyberte jednu nebo více možností)

1. Nespavosti (nemohu v noci spát)
2. Nedostatku času
3. Sledování televize
4. Práci
5. Dětem

14. Byla vám někdy diagnostikována obstrukční spánková apnoe na základě noční spánkové studie?

1. Ano
2. Ne

15. Používáte CPAP (maska na obličej s vhaněným vzduchem) při spánku?

1. Ano
2. Ne

HODNOCENÍ:

Kategorie 1:

Pozitivní při 2 a více pozitivních odpovědích na otázky 1–4

Kategorie 2:

Pozitivní při 2 a více pozitivních odpovědích na otázky 5–8

Kategorie 3:

Pozitivní při obezitě nebo hypertenzi