

Povezanost položaja tijela tijekom spavanja s nalazima cjelonoćne polisomnografije u pacijenata s opstrukcijskom apnejom

Juginović, Alen

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:751795>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Alen Juginović

**POVEZANOST POLOŽAJA TIJELA TIJEKOM SPAVANJA S NALAZIMA
CJELONOĆNE POLISOMNOGRAFIJE U PACIJENATA S OPSTRUKCIJSKOM
APNEJOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2017./2018.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Renata Pecotić, dr. med.

Split, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Alen Juginović

**POVEZANOST POLOŽAJA TIJELA TIJEKOM SPAVANJA S NALAZIMA
CJELONOĆNE POLISOMNOGRAFIJE U PACIJENATA S OPSTRUKCIJSKOM
APNEJOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2017./2018.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Renata Pecotić, dr. med.

Split, srpanj 2018.

ZAHVALA

Ako želiš doći negdje brzo - idi sam.

Ako želiš dogurati daleko - idi zajedno.

Ova afrička poslovice na izniman način zaokružuje jedan period mog života. Od zaigranih dana vrtićkog dječaka, preko prekrasnog perioda osnovne i srednje škole do samog fakulteta, uvijek sam tvrdoglavo vjerovao i postupao prema ovoj frazi. Svi organizirani događaji, svi koraci naprijed, svi uspjesi i sva dizanja nakon padova ljepši su i lakši uz iskreno zajedništvo.

Ne mogu i nikada neću zaboraviti iznimne ljude koji su mi pomogli da dođem na ovaj medicinski put i oblikuju me u čovjeka koji sam danas. Neiscrpno vjerujem kako danas ne bih završavao ovaj fakultet da nije bilo mojih nastavnika i profesora kroz cijeli obrazovni period koji su mi davali motivaciju za rad. Neću nikada zaboraviti dan kada mi je moja mentorica, profesorica Renata Pecotić, na hodniku pokraj ulaza na fakultet jednim kratkim pitanjem simbolično otvorila vrata fakulteta, promijenila mi studentski život i na tome sam joj beskrajno zahvalan. Također, zahvala ide ekipi s Katedre za neuroznanost i iz našeg Centra za medicinu spavanja. Ne bih bio ovdje da nije bilo osoba koje sam na filmske načine sreo i koji su imali velik utjecaj na mene. Ne bih bio ovdje da nije bilo iznimnih kolega, učenika, studenata, nastavnog i nenastavnog osoblja te drugih osoba od kojih sam jako puno naučio. Ne bih bio ovdje da nije bilo nevjerojatnih prijatelja koji su mi davali podršku u toliko puno prilika kada nije bilo lagano. Ne smijem zaboraviti reći veliku zahvalu timu iz NeuroSplita i iznimnim pojedincima s ovog fakulteta bez kojih bi ovaj trnovit put bio nemjerljivo teži. Ne bih bio ovdje da nije bilo mojih djedova, baka, rođaka i ostale šire obitelji koji su vjerovali da mogu uspjeti. I da, ne bih bio ovdje da jedna ljubav nije spojila dvoje prekrasnih ljudi koji se raduju više od mene samoga mojim uspjesima i tuguju više od mene kad mi dođu teški trenutci. Gordana i Davore, i kad budete ovo čitali za tko zna koliko godina, sjetite se i znajte da ste vi najzaslužniji što ovo sada na diplomskom radu pišem.

Na kraju, čak i ako neki od iznimnih ljudi, osobito najbližih, više nisu s nama, vječna im zahvala bila jer je njihov doprinos u mom životu veći i jači od bilo kojih riječi koje mogu sada napisati.

Stoga, reći ću ponovno rečenicu koju ponavljam na raznim javnim nastupima koji su mi ovi ljudi iznad gotovo nestvarnim timskim radom omogućili. Moja životna filozofija i nit vodilja u životu sažeti su u sljedećoj rečenici. Nikada neću prestati vjerovati da ako se budemo držali zajedno, ako budemo marljivo radili i ako budemo poštivali jedni druge usprkos našim razlikama koje ne da nas dijele već nas čine jačima, da su naši najbolji dani kao zajednice, kao društva još uvijek ispred nas i čekaju nas raširenih ruku, a mi prema njima ne da hodamo, već trčimo.

Vjeruj, dobro se, ipak, dobrim vraća.

SADRŽAJ

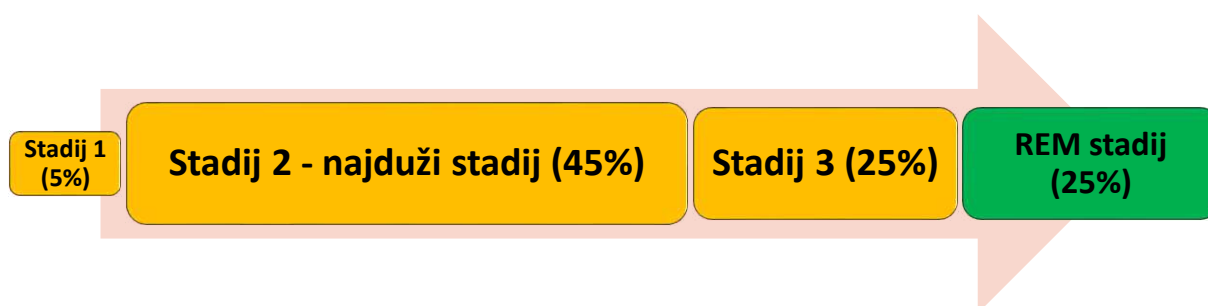
1. UVOD	1
1.1. Što je spavanje?	2
1.2. Cirkadijani ritam i biološki sat	3
1.3. Dijagnostičke metode u medicini spavanja	4
1.4. Budnost i stadiji non-REM i REM spavanja	6
1.4.1. Stadij 1 non-REM spavanja	8
1.4.2. Stadij 2 non-REM spavanja	8
1.4.3. Stadij 3 non-REM spavanja	10
1.4.4. REM stadij spavanja	11
1.5. Apneja tijekom spavanja.....	13
1.5.1. Učestalost i rizični čimbenici.....	13
1.5.2. Vrste i simptomi apneje tijekom spavanja	13
1.5.3. Dijagnostika i liječenje.....	15
1.5.4. Dugoročne komplikacije neliječene i nedijagnosticirane OSA-e	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	23
3. ISPITANICI I METODE	25
3.1. Ispitanici i opis istraživanja	26
3.2. Anketni upitnici	26
3.2.1. Epworthova ljestvica dnevne pospanosti	26
3.3. Statistički postupci.....	27
4. REZULTATI	28
5. RASPRAVA	34
6. ZAKLJUČCI	38
7. SAŽETAK	40
8. SUMMARY	42
9. POPIS CITIRANE LITERATURE	44
10. ŽIVOTOPIS	49

1. UVOD

1.1. Što je spavanje?

Negdje do 1950-ih godina, mnogi ljudi smatrali su kako je spavanje pasivni dio našeg života iako gotovo trećinu života provedemo spavajući. Danas sa sigurnošću znamo kako je naš mozak vrlo aktivan tijekom spavanja te su čak neki njegovi djelovi i aktivniji nego u stanju budnosti. Iako točnu definiciju spavanja nije lagano složiti, spavanje se definira kao prirodno stanje promijenjene svijesti koje je karakterizirano relativnom inhibicijom senzoričke aktivnosti, inhibicijom gotovo svih voljnih (skeletnih, porprečnoprugastih) mišića i smanjenom interakcijom s okolinom (1). Optimalan broj sati spavanja za osobe od 18 do 65 godina iznosi od 7 do 9 sati. Za starije osobe optimalan broj sati spavanja je nešto manji, za mlađe osobe nešto veći, dok djeca do 12 mjeseci trebaju čak 12 do 17 sati spavanja (2).

Spavanje se može podijeliti na dvije faze koje se međusobno izmjenjuju, a to su non-REM (engl. *non-Rapid Eye Movement*) i REM (engl. *Rapid Eye Movement*) faza. Non-REM faza se sastoji od tri stadija spavanja (stadij 1, stadij 2 i stadij 3), a REM faza uključuje samo REM stadij spavanja. Za vrijeme spavanja prolazimo kroz nekoliko (4 ili 5) ciklusa spavanja (Slika 1.1.) ovisno o količini vremena koje spavamo. Jedan ciklus spavanja traje od 90 do 110 minuta te se definira kao period u kojem osoba prolazi kroz prethodno navedene stadije non-REM i REM spavanja i to na način što zdravi ciklus spavanja počinje nakon što zaspemo sa stadijem 1, zatim ide u stadij 2 u kojem se vremenski najduže zadržavamo, potom stadij 3 te nakon toga u REM stadij čime završava jedan ciklus spavanja. Novi zdravi ciklus počinje tako što osoba nakon završenog REM stadija prelazi u stadij 1 ili stadij 2 te nastavlja slijediti klasični obrazac ciklusa spavanja (stadij 1 – stadij 2 – stadij 3 – REM stadij – novi ciklus). Zanimljivo, otkriveno je da sisavci u životinjskom svijetu imaju vrlo sličan temeljni ciklus spavanja (3).



Slika 1.1. Zdravi ciklus spavanja odrasle osobe – dužina pravokutnika okvirno korelira s vremenskim trajanjem pojedinog stadija spavanja; narančasto su obojeni non-REM, a zeleno REM stadiji spavanja

1.2. Cirkadijani ritam i biološki sat

Cirkadijani ritam (lat. *circa* = otprilike; lat. *diem* = dan) endogeni je ciklički ritam s periodičnošću od oko 24 sata. Ovim ritmom koji traje blizu 24 sata upravlja cirkadijani, odnosno biološki sat (1). Izuzetno je važan zato što brojni biokemijski i fiziološki procesi u organizmu ovise o njemu. Grana biologije koja proučava periodične fenomene u živim bićima naziva se kronobiologija (grč. *chronos* = vrijeme).

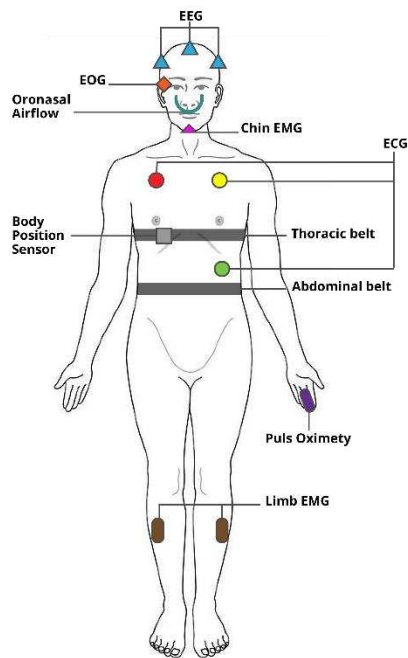
Glavni biološki sat (cirkadijani pacemaker) smješten je unutar hipotalamusa, točnije u suprahijazmatskoj jezgri (nucleus suprachiasmaticus, SCN) koja se, kako i samo ime govori, nalazi iznad optičke hijazme. Funkcija biološkog sata jako ovisi o ciklusu dan/noć. Naime, svjetlo (ne samo dnevno, već i od zaslona mobitela, televizije, računala i slično) ulazi kroz zjenicu u oko te pada na mrežnicu koja se histološki sastoji od 10 slojeva. Nakon aktivacije prvih neurona vidnog puta (fotoreceptori čunjići i štapići), signali preko bipolarnih (drugi neuron) i ganglijskih stanica (treći neuron vidnog puta) čiji aksoni čine vidni živac stižu u lateralno koljenasto tijelo (corpus geniculatum laterale, četvrti neuron) u talamusu iz kojeg odlaze u koru zatiljnog režnja gdje nam stvorena slika dolazi do razine svijesti. No, za biološki sat su važni prvi neuroni vidnog puta, odnosno fotoreceptori. Osim štapića (gledanje po noći) i čunjića (razlikovanje boja), u zadnje je vrijeme otkrivena mala populacija stanica nazvanih intrinzično fotosenzitivne ganglijske stanice mrežnice (engl. *intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cells*, ipRGCs) koje su također fotoreceptori. One sadrže fotopigment melanopsin koji je izravno zaslužan za njihovu fotoosjetljivost (4). Kod dužeg izlaganja svjetlu, zbog aktivacije melanopsina te preko raznih fizioloških procesa, kalcijevi ioni ulaze u ipRGCs te ih aktiviraju putem membranske depolarizacije (5). Stvoreni električni impuls putuje duž aksona ipRGCs stanica izravno kroz vidni živac upravo do SCN-a kojeg ekscitira glutamat iz živčanih završetaka. SCN zatim „shvaća“ da je u okolini osobe svjetlo te „zaključuje“ da je dan. Ovaj put koji povezuje ipRGCs sa SCN-om se zove retinohipotalamički put jer ide od mrežnice (retina) do hipotalamusa unutra kojeg je SCN i on je ključan u kontroli biološkog sata, odnosno cirkadijanog ritma (6).

Oko 20 000 neurona smještenih u SCN-u koji tvore neuronsku mrežu moraju biti sinkronizirani da bi funkcionirali. Glavna molekula važna za tu sinkronu aktivnost kompleksne mreže neurona je neuropeptid vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) koji služi kao signalna molekula među neuronima SCN-a. VIP ima i još jednu ulogu. Iz SCN-a postoje neuronske projekcije u hipofizu i indirektno projekcije preko gornjeg cervikalnog ganglija u epifizu koje

vjerojatno zahvaljujući VIP-u luče hormone kortizol (hipofiza), melatonin (epifiza) i ostale koji zatim idu u krv te u raznim dijelovima organizma potiču biokemijske i fiziološke procese ovisne o cirkadijanom ritmu (7). Uz glavni sat u SCN-u, postoje i periferni biološki satovi u raznim organima (srce, pluća, jetra) i sustavima (endokrini) koje kontrolira SCN i o kojem ovisi provođenje određenih procesa u tim organima ili sustavima.

1.3. Dijagnostičke metode u medicini spavanja

Mozak je fascinantan organ koji još uvijek stvara brojna pitanja u znanstvenika diljem svijeta. Mnoga pitanja dan danas nisu odgovorena, a jedno od vrlo zahtjevnih područja jest proučavanja moždane aktivnosti u budnosti i u spavanju kako bi se zaključilo koja područja mozga su zadužena za koje funkcije. Jedan od načina na koji se bilježi moždana aktivnost tijekom spavanja jest s pomoću elektroencefalografije (EEG). Glavni princip EEG-a je mjerenje kortikalne razlike potencijala (napona) između malih elektroda koje se stavljaju na točno određena mjesta na kožu iznad svoda lubanje. Korištena mjerna jedinica je volt (V), odnosno u ovom slučaju milivolt (mV) zbog manjih napona. Rezultat mjerenja očitava se na računalnom ekranu u obliku moždanih valova (Slika 1.3.) iz regija mozga iznad kojih su postavljene elektrode. Važno je da EEG kvalitetno mjeri jedino kortikalnu (površinsku) aktivnost mozga, a signal iz dubljih djelova mozga (npr. talamus) bude slab.



Slika 1.2. Prikaz polisomnografske dijagnostike na pacijentu s pripadajućom dijagnostičkom opremom

Optimalan prikaz moždane aktivnosti s pomoću EEG-a ključan je za prepoznavanje stadija spavanja jer svaki stadij spavanja ima individualan obrazac moždanih valova koji se može prepoznati. No, ovdje treba spomenuti da je za potpunu analizu spavanja neke osobe potreban zlatni standard u dijagnostici poremećaja spavanja i arhitekture spavanja, a to je cjelonoćna polisomnografija koja se radi u Centru (Laboratoriju) za medicinu spavanja. Potencijalni problem pri noćenju u Centru za medicinu spavanja jest tzv. „First night effect“, odnosno efekt prve noći koji može promijeniti kvalitetu spavanja određene osobe tako da ona ili slabije ili bolje spava zbog novog okoliša u kojem se nalazi. Tablica 1.1. sadrži cjelokupan popis pretraga koje polisomnografija uključuje.

Uz polisomnografski zapis važan je također i poligrafski zapis odnosno poligrafija. To je pretraga koja je važna za dijagnostiku specifičnih poremećaja spavanja, osobito poremećaja disanja tijekom spavanja poput opstruktivske apneje tijekom spavanja. Poligrafija uključuje gotovo sve pretrage kao i polisomnografija izuzev EEG-a i samim time se ne koristi u dijagnostici poremećaja arhitekture spavanja što je važna razlika. Također, pacijenti na poligrafiji mogu spavati kod kuće što je prikladno za određene pacijente za razliku od pacijenata na polisomnografiji koji spavaju u Centru za medicinu spavanja. Takav moderni centar postoji

u gradu Splitu u sklopu KBC-a Split i Medicinskog fakulteta u Splitu gdje se redovito obavljaju i poligrafiska i polisomnografska dijagnostika. U oba slučaja pacijenti najčešće budu snimani samo jednu noć, bilo kod kuće ili u Centru za medicinu spavanja.

Tablica 1.1. Prikaz pretraga u polisomnografiji i njihovo značenje

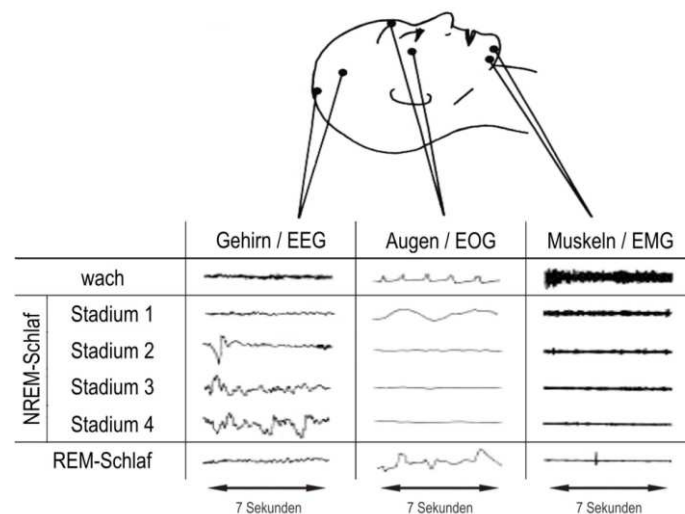
Pretraga	Značenje (napomena)
EEG (elektroencefalografija)	moždani valovi
EOG (elektrookulografija)	pokreti očiju
EMG (elektromiografija)	tonus mišića
Nosni mjerač protka zraka	disanje
Mikrofon	hrkanje
EKG (elektrokardiografija)	rutinska pretraga
Pulsni oksimetar	saturacija krvi kisikom
Torakalni (gornji) pojas i mjerač pozicije	pomak torakalnih mišića, pozicija spavanja na lijevom i desnom boku ili leđima
Abdominalni (donji) pojas	pomak abdominalnih mišića
Nožne EMG elektrode	trzaji nožnih mišića

1.4. Budnost i stadiji non-REM i REM spavanja

Budnost je stanje kada je većina moždanih regija generalno govoreći najaktivnija. Za stadij budnosti, odnosno tijekom usmjerene pozornosti karakteristični su na EEG-u beta valovi visoke frekvencije (16 – 31 Hz) i niske amplitude te alfa valovi frekvencije 8 – 13 Hz i relativno niske amplitude (Slika 1.6.). Osoba iz stanja budnosti prelazi u stanje spavanja te prolazi na tom putu prolazi kroz pospano stanje, a zatim stadije non-REM i REM spavanja. Važno je uočiti na slici 1.6. kako se amplituda EEG valova povećava, a frekvencija smanjuje kako osoba ide prema dubljim stadijima spavanja. Dakle, kako čovjek tone u dublje stadije spavanja, gotovo da postoji pravilo da se amplituda valova povećava, a frekvencija smanjuje. Ovo pravilo vrijedi zaključno sa stadijem 3. Kada čovjek prijeđe iz stadija 3 u REM stadij spavanja, amplituda se drastično smanji, a frekvencija poveća te REM stadij jako slični stanju budnosti. Važno je ovdje

naglasiti kako se s pomoću ranije opisanog EMG-a i EOG-a može pratiti mišićni tonus, odnosno pokreti očiju (Slika 1.3.). Mišićni tonus se kako tonemo u dublje stadije spavanja proporcionalno smanjuje te dolazi na najnižu razinu upravo u REM stadiju spavanja (atonija mišića). Pokreti očiju toneći u dublje spavanje postaju sve rjeđi zaključno sa stadijem 3 kada ih gotovo i nema. U REM stadiju spavanja oči se počinju jako često i brzo kretati po čemu je taj stadij i dobio ime. Treba spomenuti kako, idući od stadija 1 prema stadiju 3, parasimpatički dio autonomnog živčanog sustava prevladava te disanje postaje pravilnije, a frekvencija srca se smanjuje. REM stadij, nasuprot, donosi prevladavanje simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava te kao rezultat toga brzu frekvenciju srca, povišen arterijski tlak i nepravilno disanje zajedno s ostalim već opisanim fenomenima.

Nakon stadija budnosti gdje dominiraju alfa i beta valovi prelazi se u stadij pospanosti u kojem dominiraju alfa valovi (8 – 13 Hz) na EEG zapisu dominantno iz zatiljnog moždanog režnja. Alfa valovi mogu se javiti i u budnosti kada osoba stoji zatvorenih očiju i opuštena je. Ovi valovi nazivaju se i Bergerovi valovi prema izumitelju EEG-a Hansu Bergeru. Kako počinju nestajati alfa valovi, a pojavljuju se kortikalni theta valovi zaključujemo da je ta osoba prešla iz stadija pospanosti u stadij 1 spavanja. U sljedećim odjeljcima opisat će se svaki stadij spavanja zasebno.



Slika 1.3. Usporedba EEG-a, EOG-a i EMG-a kroz stadije spavanja – napomena da su danas stadij 3 i stadij 4 ujedineni u stadij 3 dok njem. *Wach* označava budnost. Tijekom prelaska iz budnosti prema stadiju dubokog spavanja EEG valovi imaju veću amplitudu, a manju frekvenciju osim u REM-u kada su slični budnosti; pokreti očiju (EOG) postaju sve rjeđi osim u REM-u kada su brzi i česti; EMG odnosno tonus mišića postaje sve niži i doseže minimum u REM stadiju spavanja. (preuzeto iz Borbély, 1998 (8))

1.4.1. Stadij 1 non-REM spavanja

Stadij 1 non-REM spavanja (Slika 1.6.) još se naziva i plitko spavanje jer je to prvi stadij u koji uđemo nakon što zaspemo. Kako je ovo stadij plitkog spavanja vrlo lako nas vanjski podražaji mogu probuditi. Stadij 1 karakterističan je po theta valovima na EEG-u niske amplitude i srednje visoke frekvencije (4 – 7 Hz). Također, počinje se smanjivati mišićni tonus i rjeđi su pokreti očiju. Ovo je stadij koji najmanje vremena zauzima u ukupnom vremenu spavanja (oko 5%).

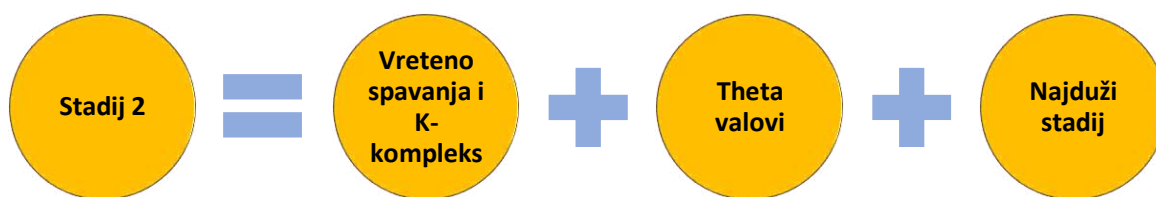
Ovdje valja napomenuti kako značajan dio osoba može upravo u stadiju 1 „osjetiti“ senzaciju padanja koja ih često probudi. Pojava se zove hipnički trzaj (eng. *hypnic myoclonia*) i događa se zbog smanjivanja mišićnog tonusa. Zanimljivo, osobe koje se probude u ovom stadiju spavanja često se sjećaju fragmentiranih slika koje su sanjali i nisu zbunjene nakon buđenja (9).



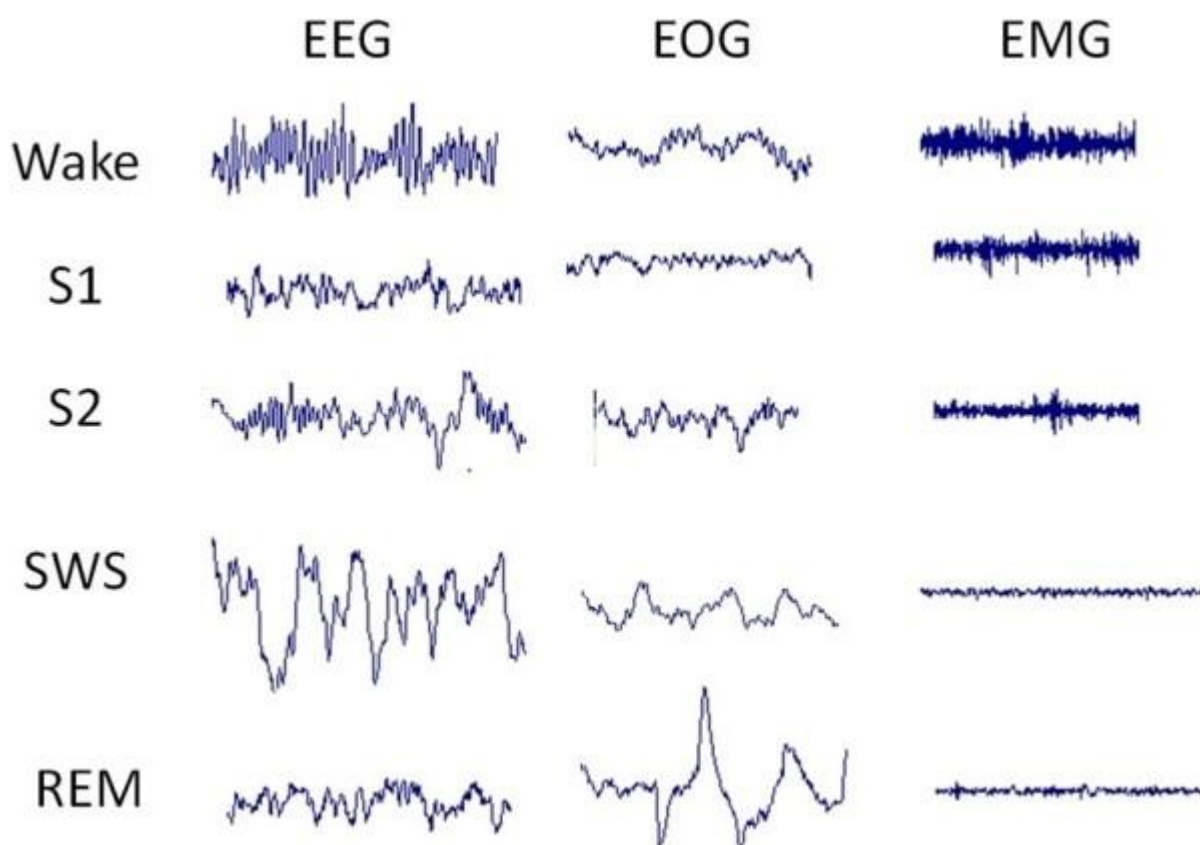
Slika 1.4. Ključne značajke stadija 1 non-REM spavanja

1.4.2. Stadij 2 non-REM spavanja

Stadij 2 (Slika 1.6.) je stadij spavanja koji zauzima oko 45% ukupnog vremena spavanja te stoga najviše vremena provedemo u ovom stadiju. Obilježavaju ga vrlo rijetki pokreti očiju (gotovo ih nema) te mišićni tonus koji je još niži nego u stadiju 1. Većinom prevladavaju theta valovi, no pojavljuju se i dva tipična znaka na EEG zapisu: K-kompleks i nagla pojava moždanih valova visoke frekvencije poznati kao vreteno spavanja (engl. *sleep spindle*, sigma val). K-kompleksi i vretena spavanja suprimiraju vanjske podražaje i pomažu u integraciji/konsolidaciji memorije i obradi informacija. Frekvencija srca usporava, a tjelesna temperatura se smanjuje. Osobe je iz stadija 2 teže probuditi vanjskim podražajima nego iz stadija 1.



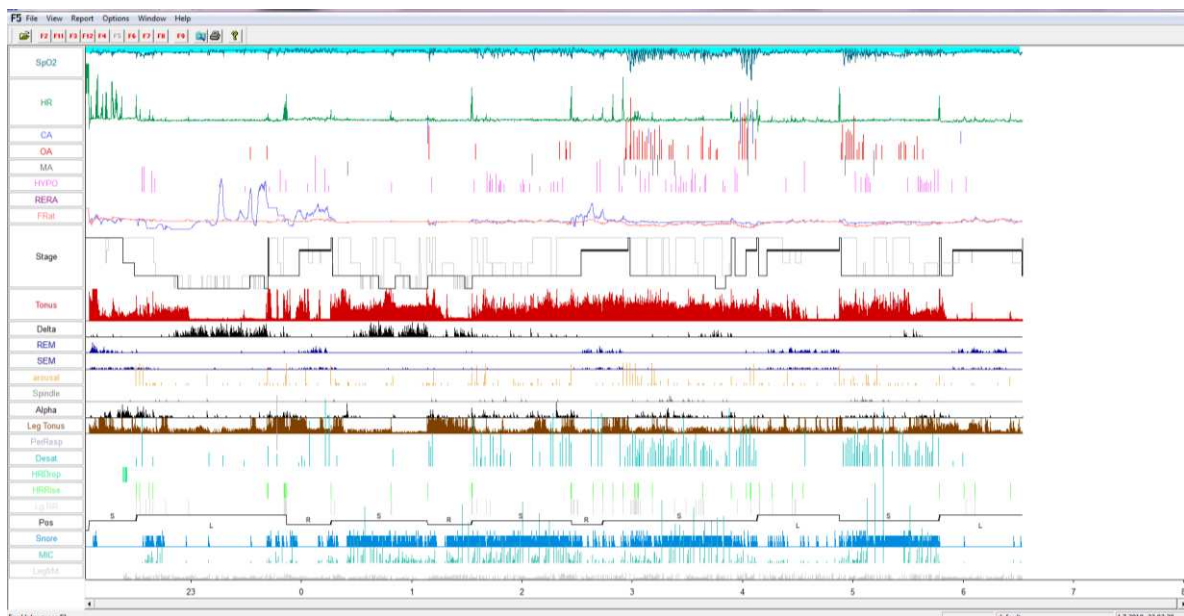
Slika 1.5. Ključne značajke stadija 2 non-REM spavanja



Slika 1.6. Tipičan zapis polisomnografije tijekom budnosti (Wake), stadija 1 (S1) i stadija 2 (S2) non-REM spavanja, sporovalnog dubokog spavanja (SWS) i REM stadija spavanja. Stupci prikazuju zapis elektroencefalografije (EEG), elektrookulografije (EOG) i elektromiografije (EMG) za vrijeme određenih stadija spavanja (preuzeto iz: Pan S.T. i sur.: A transition-constrained discrete hidden Markov model for automatic sleep staging, 2012 (10)).

1.4.3. Stadij 3 non-REM spavanja

Stadij 3 (Slika 1.6.) naziva se još i duboko, odnosno sporovalno spavanje (engl. *Slow Wave Sleep*, SWS) iz razloga što je iz ovoga stadija vrlo teško nekoga probuditi (duboko spavanje) te se pojavljuju delta valovi visoke amplitude i spore frekvencije (0.5 – 4 Hz). Nizak je mišićni tonus i nema pokreta očiju. U ovom stadiju spavanja provedemo oko 25% ukupnog vremena spavanja. Kada osobe probudimo iz stadija 3 osjećaju se zbunjeno, izgubljeno te im je potrebno nešto vremena da „dođu k sebi“. Ovo stanje je poznato kao inercija spavanja (sleep inertia). U stadiju 3 najviše se javljaju parasomnije kao i integracija/konsolidacija memorije/sjećanja (11).



Slika 1.7. Hipnogram – slika koja prikazuje stadija spavanja kroz vrijeme; polismonografija (preuzeto iz Centra za medicinu spavanja KBC-a Split i Medicinskog fakulteta u Splitu)

Valja spomenuti da se ponekad u literaturi spominje i stadij 4 koji se razlikuje od stadija 3 po tome što u jednoj epohi spavanja (period od 30 sekundi u polisomnografiji) delta valovi čine više od 50% ukupnih valova. Ukoliko u jednoj epohi delta valovi čine manje od 50% svih valova računa se da je to stadij 3.



Slika 1.8. Ključne značajke stadija 3 non-REM spavanja

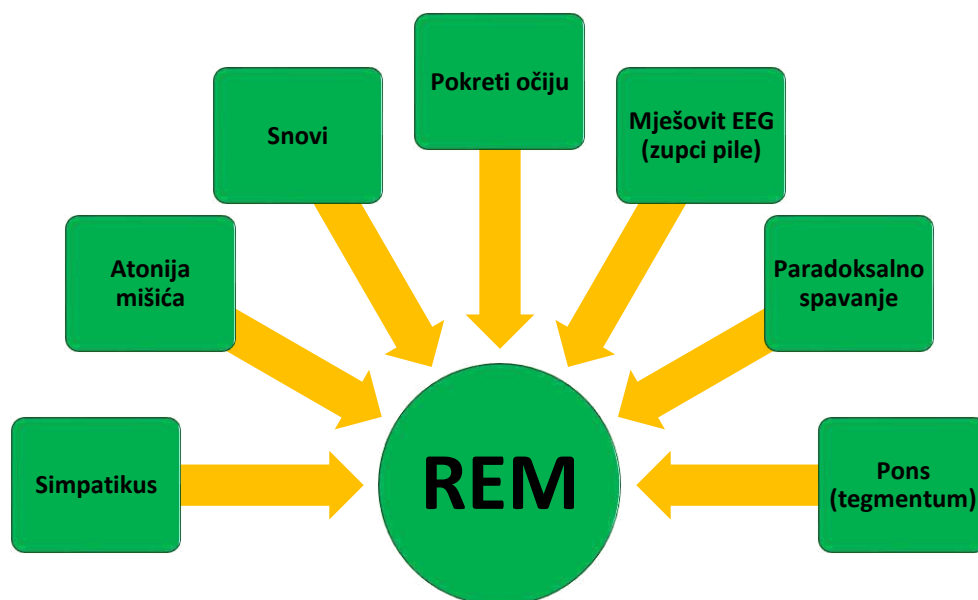
1.4.4. REM stadij spavanja

REM stadij spavanja (Slika 1.6.) poseban je po mnogočemu. Za razliku od non-REM stadija spavanja gdje prevladava parasimpatički dio autonomnog živčanog sustava, u REM-u počinje prevladavati simpatički dio autonomnog živčanog sustava. Kao posljedica njegove aktivacije, frekvencija srca povećava se kao i arterijski tlak, a disanje postaje plitko i nepravilno. Muškarci u ovom stadiju dobivaju erekciju i javljaju se česti brzi pokreti očiju po kojima je stadij i dobio ime. Kako se u REM-u sanja većina snova (osobito živopisnih i pamtljivih), ukoliko osobe probudimo iz ovog stadija spavanja, često se jako dobro sjećaju snova kao da su netom iz njih izašli. Zanimljivo, u većine sisavaca i ptica dokazano je postojanje REM stadija, dok u gmazova nije (9).

Tonus mišića doseže najniže vrijednosti. Gotovo svi mišići osim očnih, srca, dijafragme i ostalih neophodnih za život su inhibirani i javlja se atonija mišića (Slika 1.3.). Izvor ove mišićne inhibicije koja ide preko neurotransmitera noradrenalina nalazi se u ponsu moždanog debla, odnosno u locusu coeruleusu (ili nucleus subcoeruleus) koji inhibira motoričke neurone u kralježničnoj moždini uzrokujući mišićnu atoniju udova. Profesor Michel Jouvet (Sveučilište u Lyonu) dokazao je 60-ih godina prošlog stoljeća pokusima na mačkama da atonija mišića može služiti kao svojevrsna samoobrana od samoozljeđivanja u slučaju živopisnih i vividnih snova u REM fazi. Uništivši mačkama područja pontinog tegmentuma (oko locusa coeruleusa) nije bilo dovoljno dobre inhibicije motoričkih središta produljene moždine zbog čega je došlo do vidljivih motoričkih obrazaca na mačkama koje su se za vrijeme REM-a ponašale kao da napadaju nešto, brane se i slično što je moglo dovesti do samoozljeđivanja (12). Kasnija istraživanja dokazala su da se sličan fenomen događa i u ljudi. Naime, u zdravih ljudi za vrijeme REM-a signal iz ponsa inhibira motoričke neurone u kralježničnoj moždini te uzrokuje

privremenu paralizu udova. U osoba u kojih putevi prijenosa inhibicijskog signala ne funkcioniraju javlja se tzv. REM sleep behavior disorder (RBD). U tom poremećaju nema normalne atonije mišića tijekom REM-a i osobe dok sanjaju fizički proživljavaju svoje snove sa značajnom motorikom tijela i udova što je opasno za njih i njihovu okolinu. Neki od potencijalnih uzroka ovome stanju mogu biti određeni neurološki poremećaji. REM stadij se generalno aktivira uz pomoć neurotransmitera acetilkolina, a deaktivira putem drugog neurotransmitera serotonina. Oba procesa (aktivacija i deaktivacija REM-a) potječu iz ponsa (mosta) moždanog debla, odnosno njegovog tegmentuma. Dakle, zaključak je da sama aktivacija i deaktivacija REM-a kao i za REM tipična mišićna atonija imaju izvor u moždanom deblu odnosno u tegmentumu ponsa.

Oko 25% ukupnog vremena spavanja provedemo u ovom, posljednjem stadiju ciklusa spavanja i to najviše u rane jutarnje sate. Zapis na EEG-u je mješovit te može uključivati alfa, beta i theta valove, a javljaju se i tzv. valovi oblika zupca pile (engl. *sawtooth waves*). Pojava valova koji su tipični za budnost (beta, alfa) dobro korelira s moždanom potrošnjom kisika, energije i generalnom aktivnosti mozga u REM-u koja je u nekim regijama čak i veća nego u stanju budnosti. Zbog svih promjena u REM-u koje pokazuju sličnost sa stanjem budnosti ovaj je stadij dobio i naziv „paradoksalno spavanje“. Udio REM stadija se smanjuje s godinama života, a zanimljivost je da novorođenčad u REM stadiju provode čak i do 80% ukupnog vremena spavanja.



Slika 1.9. Ključne značajke REM stadija spavanja

1.5. Apneja tijekom spavanja

Opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*, OSA) jedan je od najčešćih poremećaja spavanja, a najčešći poremećaj disanja tijekom spavanja. Radi se, naime, o potpunom prekidu disanja za vrijeme spavanja koji traje minimalno 10 sekunda i praćen je desaturacijom od 3% i više. Prekid disanja koji traje manje od 10 sekunda i nije praćen klinički značajnom desaturacijom (3% i više) ne klasificira se kao apneja. Dijeli se u tri skupine: opstruktivsku apneju (najčešća), centralnu apneju i mješovitu apneju. Za potpunu dijagnozu putem polisomnografije ili poligrafije (tablica 1.1.) osim apneja klinički značajni događaj tj. smetnja disanja koja se javlja u oboljelih od OSA-e je i stanje koje se naziva hipopneja (plitko disanje) koje se definira kao smanjenje snage disanja za 30% ili više u odnosu na normalno disanje te trajanje od minimalno 10 sekunda često praćeno desaturacijom od minimalno 3%.

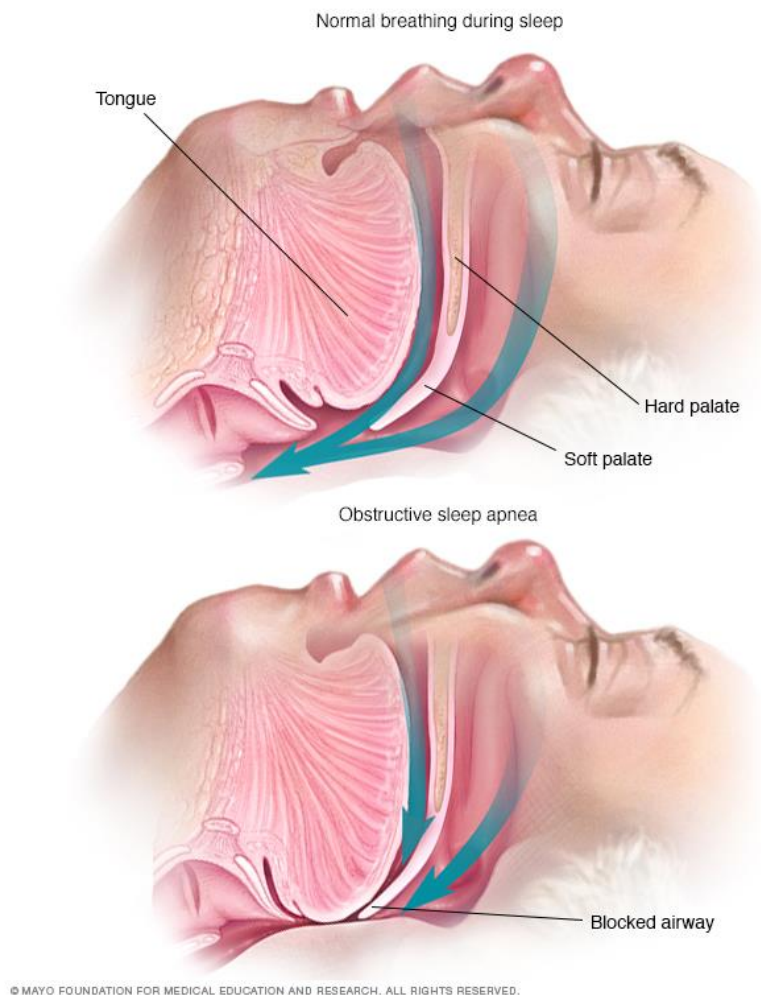
1.5.1. Učestalost i rizični čimbenici

Opstruktivska apneja tijekom spavanja predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Prema studiji iz 2017. godine prevalencija (učestalost) apneje tijekom spavanja varira od 9% to 38% (13) ponajprije zbog toga što se ona najčešće javlja u sredovječnih i starijih muškaraca, a značajno manje u djece i žena. Najčešća vrsta apneje je opstruktivska apneja; slijedi mješovita apneja te nakon nje centralna. U SAD-u minimalno 25 milijuna odraslih ljudi ima OSA-u, a broj je konstantno u porastu (14). Rizični čimbenici za obolijevanje od OSA-e uključuju prekomjernu tjelesnu masu (Indeks Tjelesne Mase, ITM > 25), sužen dišni put, široki vrat (> 43cm za muškarce, > 38cm za žene), muški spol, dob (> 40 godina), povijest apneje tijekom spavanja u obitelji, alkohol, pušenje, uzimanje sedativa, nazalna kongestija, moždani udar (za centralnu apneju). Zbog navedenih rizičnih čimbenika, jako je važno da osoba radi prevencije nastanka OSA-e i brojnih drugih bolesti vodi zdrav i aktivan način života (15).

1.5.2. Vrste i simptomi apneje tijekom spavanja

Apneja tijekom spavanja dijeli se u tri vrste: opstruktivsku (najčešća), centralnu i mješovitu apneju. Bitno je da ni u kojoj od tri vrste nema disanja minimalno 10 sekunda te da je svaka epizoda praćena s desaturacijom od 3% i više. Opstruktivska apneja je prestanak disanja tijekom spavanja koji se događa zbog nepoznatog uzroka koji blokira i/ili ometa

prolazak zraka do pluća. Oboljela osoba pokušava disati s torakalnim i/ili abdominalnim mišićima, no zbog potpune ili djelomične opstrukcije ne može. Najčešća mehanička prepreka bude zapadanje baze jezika prema natrag u ležećem položaju te blokiranje dišnog puta (Slika 1.10.). Ovdje značaju ulogu ima pretjerano smanjen mišićni tonus (hipotonija mišića) koji se javlja tijekom spavanja i koji uzrokuje kolabiranje mišića ždrijela i mekog nepca te blokiranje prolaska zraka do pluća. U djece, do OSA-e može doći zbog povećanih tonzila i/ili adenoida (nakupina limfnog tkiva) koji se kirurški uklanjaju s dobrim rezultatima.



Slika 1.10. Opstruktivska apneja tijekom spavanja – meko nepce i jezik zbog prevelike hipotonije mišića zapadaju prema natrag i blokiraju prolazak zraka kroz dišni put (preuzeto iz: Obstructive sleep apnea; Mayo Clinic; Aug. 02, 2017 (16))

Glavna razlika između centralne (CSA) i opstruktivske apneje je to što u centralnoj apneji signali iz respiracijskih centara u produljenoj moždini ne stižu do dišne muskulature

(međurebreni mišići, dijafragma) i ovdje pacijent ne diše niti pokušava disati. Čista centralna apneja ima karakteristike Cheyne-Stokesovog disanja koje se opisuje kao nepravilno disanje koje oscilira između hiperpneje i hipopneje/apneje na način da osoba diše plitko pa sve dublje pa opet pliće do trenutka kada nastupi prestanak disanja. Nakon toga se nastavlja isti obrazac disanja. Centralna apneja je rijetka i njeni uzroci nisu sasvim jasni, ali se spominju zatajenje srca, moždani udar, uzimanje opioida.

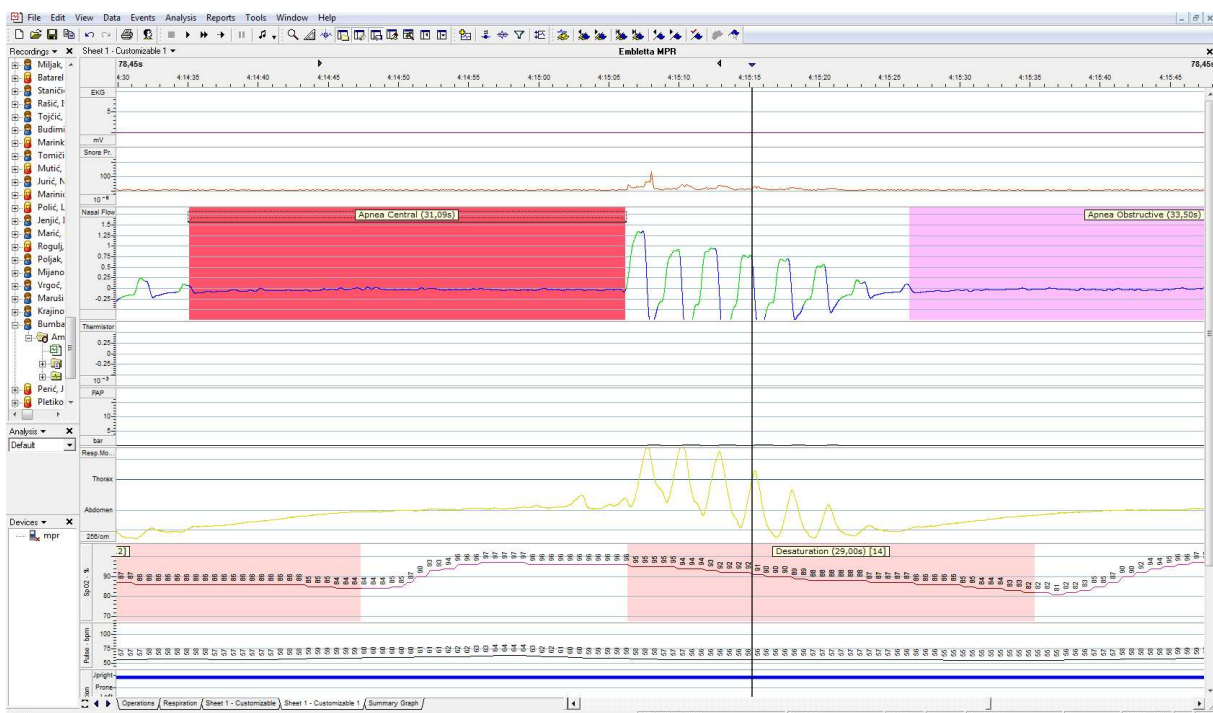
Mješovita apneja (MSA) ima karakteristike i opstruktivske i centralne apneje. Moguće je da pacijent tijekom jedne noći ima epizode i opstruktivske i centralne i mješovite apneje.

Česti simptomi apneje tijekom spavanja su hrkanje, prestanci disanja, osjećaj gušenja tijekom spavanja, umor tijekom dana, spavanje po danu, smanjenje razine entuzijazma i koncentracije tijekom dana, jutarnje glavobolje, suha usta (17).

1.5.3. Dijagnostika i liječenje

Zlatni standard za dijagnostiku apneje tijekom spavanja je cjelonoćna polisomnografija u Centru za medicinu spavanja pod nadzorom kvalificiranog osoblja. Također, vrijedna metoda je i cjelonoćna poligrafija, osobito što pacijenti mogu spavati kod kuće, no poligrafija ne uključuje nadzor kvalificiranog osoblja kao ni prikaz stadija spavanja (arhitekture spavanja) pošto ne uključuje EEG-zapis koji može biti vrijedan u slučaju potencijalnih poremećaja arhitekture spavanja. Prije polisomnografije/poligrafije za kvalitetnu procjenu rizika za apneju tijekom spavanja, pacijenti ispunjavaju upitnike kao što su Berlinski upitnik, STOP BANG, Pittsburgh Sleep Quality Index koji su sastavljeni od pitanja koja se baziraju na tome imaju li pacijenti zastoje u disanju, osjećaju li se pospano tijekom dana, hrču li i drugim sličnim simptomima apneje. Epworthova ljestvica pospanosti također se ispunjava, a ona procjenjuje stupanj pospanosti prilikom obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti (gledanje TV-a, čitanje...) obzirom na dokazanu povezanost između OSA-e i povećane dnevne pospanosti u oboljelih osoba (18).

u. Za usporedbu, AHI u djece od 1 do 4.9 smatra se blagom OSA-om, od 5 do 9.9 srednje teškom, a više od 10 teškom OSA-om (19). Spomenut ćemo i još jedan način vrjednovanja težine apneje, a to je RDI (engl. *Respiratory Disturbance Index*). RDI je vrlo sličan AHI-ju, ali on uz apneje i hipopneje zbraja i fenomene zvane RERA (engl. *Respiratory Effort Related Arousal*) tijekom spavanja i dijeli sve skupa s ukupnim brojem sati spavanja. Vrijednosti za laku, srednje tešku i tešku OSA-u iste su kao u slučaju korištenja AHI-ja. RERA je stanje koje je karakterizirano opstrukcijom (ne mora biti cjelovitom) gornjih dišnih puteva minimalno 10 sekundi koje rezultira povećanim naporom disanja koje ne zadovoljava kriterije ni apneje ni hipopneje. Povećani napor disanja uzrokuje buđenja, odnosno promjene na EEG-u u alfa valove i ta osoba „prelazi“ u stanje budnosti, ali nije svjesna toga (20).



Slika 1.12. Poligrafski zapis s prikazom centralne apneje – nema EEG zapisa pa ni mogućnosti za otkrivanje stadija spavanja te potencijalnog poremećaja arhitekture spavanja (preuzeto iz Centra za medicinu spavanja KBC-a Split i Medicinskog fakulteta u Splitu)

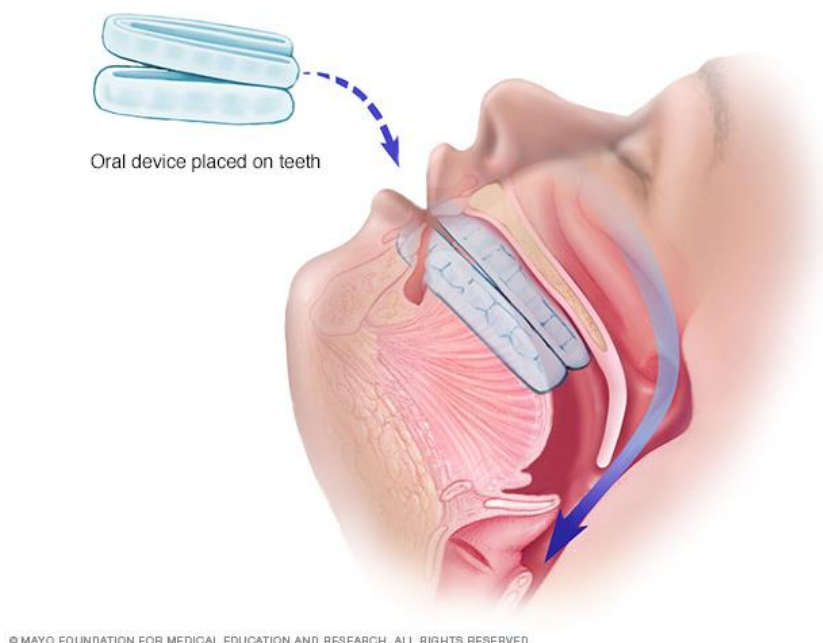
Što se tiče liječenja, u većini slučajeva se za apneju može reći više da se uspješno tretira i drži pod kontrolom nego da se može izliječiti. Bitno je prije samog liječenja naglasiti da vođenje zdravog i aktivnog načina života može puno pomoći u sprječavanju razvijanja kako apneje tako i raznih drugih bolesti. Također, navodi se da spavanje s gornjim dijelom tijela

uzdignutim za 30% kao i spavanje u bočnom položaju povećavaju stabilnost dišnog puta i značajno smanjuju opstruktivnu apneju (21). Zlatni standard u tretiranju apneje i značajnog smanjenja rizika nastanka potencijalnih komplikacija apneje je uređaj pod nazivom CPAP (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*). CPAP uređaj ima fleksibilnu cijev na kraju koje se nalazi maska koju, ovisno o modelu, osoba stavlja na nos i/ili usta (Slika 1.13.). CPAP se koristi samo za vrijeme spavanja i on pod pozitivnim tlakom od 5-15 cm vode kroz cijev i masku upuhuje sobni zrak u gornje dišne puteve, odnosno pluća da bi dišni put održao prohodnim. CPAP tijekom cijelog perioda spavanja upuhuje zrak pod minimalnim tlakom nakon individualne prilagodbe (tzv. titracija) za svakog pojedinog pacijenta kako bi se dišni put držao otvorenim. Ponekim osobama bude teško izdisati protiv zraka koji CPAP upuhuje te se njima preporučuje uređaj zvan BiPAP (engl. *Bilevel Positive Airway Pressure*). BiPAP je gotovo identičan CPAP-u samo što on dok pacijent udiše ima jednu razinu tlaka pod kojim upuhuje zrak, a kad pacijent izdiše ima drugu i to manju razinu tlaka kojim upuhuje zrak (bilevel = dvije razine pritiska) da bi pacijentu bilo lakše izdahnuti. Dakle, upuhivanjem zraka kao obrnuti usisavač CPAP održava dišni put otvorenim od potencijalnih zapreka (jezika koji zapadne natrag, hipotonije miškulature mekog nepca i ždrijela koji blokiraju dišni put) te zrak dolazi do pluća i pacijent nema apneju (22). CPAP / BiPAP ne sprječava samu hipotoniju miškulature ždrijela i mekog nepca nego sprječava da ta mlohava miškulatura mehanički kolabira dišni put. U Republici Hrvatskoj pacijenti dobivaju CPAP uređaj na teret zdravstvenog osiguranja u skladu s Pravilnikom Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje samo ako je AHI iznad 30 (teška OSA), ili pak iznimno i u slučaju umjerene OSA-e, no samo ako pacijent ima najmanje tri dodatna kriterija, a to su: pretilost, prekomjerna dnevna pospanost, rezistentna arterijska hipertenzija, neregulirana šećerna bolest te akutni događaj poput akutnog cerebrovaskularnog infarkta i/ili kardiovaskularnog infarkta.



Slika 1.13. Prikaz CPAP uređaja na pacijentu

Ostale moguće metode liječenja apneje tijekom spavanja su kirurške metode i oralna udlaga (Slika 1.14.). Kirurške metode ponajprije služe u otklanjanju anatomskih abnormalnosti gornjih dišnih puteva. Najpoznatiji zahvat je uvulopalatofaringoplastika (UPPP, UP3) gdje se uklanjaju adenoidi i tonzile (nakupine limfnog tkiva), a korigiraju uvula, meko nepce i ždrijelo. Često pomaže u otklanjanju hrkanja. Oralna udlaga se stavlja u usta na zube samo za vrijeme spavanja te ona izvlači donju čeljust prema naprijed i tako sprječava zapadanje jezika prema straga. U Republici Hrvatskoj prema trenutno važećem pravilniku HZZO udlaga se ne može dobiti na teret zdravstvenog osiguranja, a u skladu s rezultatima dosadašnjih istraživanja metoda je izbora za liječenje blage i umjerene OSA-e ili u slučaju kada se pacijent ne može prilagoditi na liječenje CPAP-om (23).

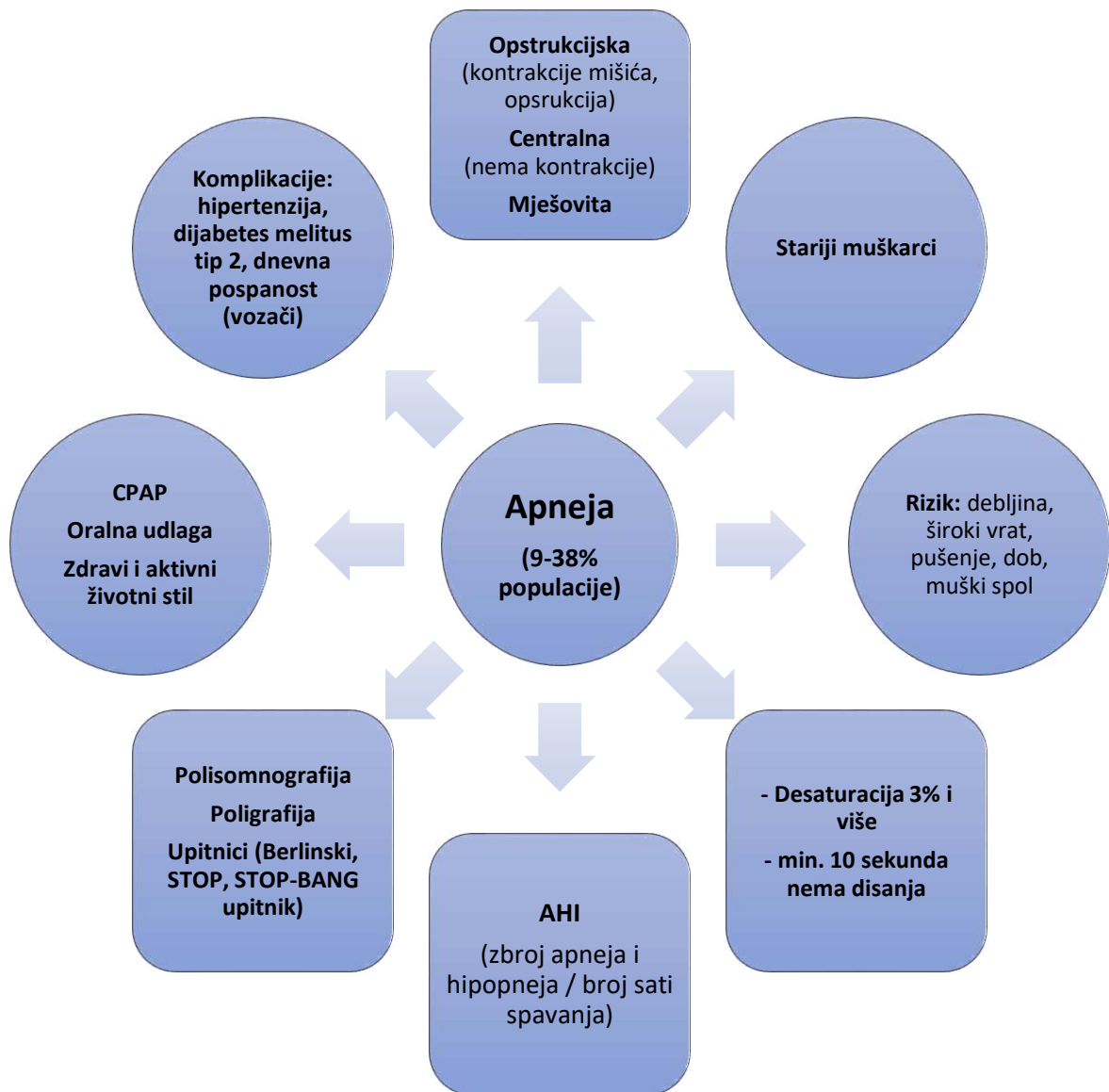


Slika 1.14. Prikaz primjene oralne udlage – uočite da primjena orale udlage sprječava zapadanje jezika te drži dišni put otvorenim; korisna samo u slučaju lakih i srednje teških apneja prema AHI-ju (preuzeto iz: Obstructive sleep apnea; Mayo Clinic; Aug. 02, 2017 (24))

1.5.4. Dugoročne komplikacije neliječene i nedijagnosticirane OSA-e

Brojne su opasne komplikacije do kojih može dovesti dugoročno netretirana apneja tijekom spavanja. Kao jedna od opasnih komplikacija je umor, odnosno pospanost tijekom dana koji je pogotovo opasan u vozača motornih vozila, a osobito profesionalnih vozača autobusa, kamiona i opasnog tereta jer sedam puta povećavaju rizik od prometne nesreće (25). Važna komplikacija je i povećan rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti (infarkt miokarda, atrijska fibrilacija, arterijska hipertenzija), dijabetesa melitusa tipa 2, moždanog udara, metaboličkog sindroma (pretilost, povišeni trigliceridi, lipidi, glukoza, arterijski tlak), problema s jetrom (nealkoholna masna jetra) i drugih (26). Zbog činjenica da se neposredno nakon apneje razina kisika u krvi smanjuje, a ugljikovog dioksida povećava, aktivira se simpatički dio autonomnog živčanog sustava kao posljedica ovih događaja. Periferni kemoreceptori primarno zbog hipoksemije (ali i hiperkapnije) aktiviraju simpatikus koji, između ostalog, vrši vazokonstrikciju povećavajući arterijski tlak, a s tim i naprezanje srčanog mišića sve dok se razina kisika i ugljičnog dioksida ne stabilizira. Do stabilizacije dolazi malo nakon što pacijent

prestane imati apneju. No, sljedeća apneja opet uzrokuje aktivaciju simpatikusa i konstantno ponavljanje ovog obrasca veliki broj puta tijekom jedne noći, odnosno nekoliko godina uzrokuje trajne promjene na organizmu u obliku povišenog arterijskog tlaka i drugih kardiovaskularnih komplikacija. U osoba koje su prije dijagnoze apneje tijekom spavanja imale dijagnosticiranu arterijsku hipertenziju, ista se može dodatno pogoršati (27). Povećana simpatička aktivnost dovodi do pojačane periferne inzulinske rezistencije koja zajedno s ponavljanom hipoksijom u osoba s apnejom i smanjenjem dužine spavanja dugoročno uzrokuje šećernu bolest tipa 2 (28). Dnevna pospanost i slabija koncentracija mogu dovesti do toga da vozači ili slabo reagiraju u određenim situacijama u prometu ili da zaspu za volanom što može imati kobne posljedice. Objašnjenje dnevne pospanosti proizlazi iz toga da se u pacijenata vrlo često nakon epizode apneje događa tzv. mikrobuđenje. Naime, dok pacijent prolazi kroz period apneje, tijelo se bori svim snagama da prodiše, a upravo hipoksemija i hiperkapnija koje se stvaraju u apneji uzrokuju seriju vrlo snažnih udaha odmah nakon epizode apneje te bude pacijenta, ali on toga nije svjestan. Ukoliko pacijent doživi velik broj mikrobuđenja tijekom noći, arhitektura i kvaliteta spavanja će mu biti poremećeni i preko dana će se osjećati umorno, bezvoljno, dekoncentrirano i imat će veliku želju za spavanjem.



Slika 1.15. Prikaz ključnih značajki apneje tijekom spavanja

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je ustvrditi povezanost položaja tijela tijekom spavanja sa stupnjem OSA-e u pacijenata s novodijagnosticiranom OSA-om nakon cjelonoćne polisomnografije.

HIPOTEZA

Stupanj OSA bit će značajno veći prilikom spavanja u položaju tijela na leđima u usporedbi sa spavanjem na lijevom ili desnom boku.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici i opis istraživanja

Istraživanje je po svom ustroju presječno i kliničko istraživanje. U ovo istraživanje je bilo uključeno ukupno 414 ispitanika (281 muškarac i 133 žene) koji su 2017. godine došli na dijagnostičku obradu u Centar za medicinu spavanja KBC-a Split i Medicinskog fakulteta u Splitu. Demografski podaci pacijenata uzeti su iz arhive Centra za medicinu spavanja. Svim pacijentima je napravljena cjelonoćna polisomnografija uređajem Alice 5LE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska, te je dijagnoza bolesti kao i procjena stupnja bolesti nakon cjelonoćne polisomnografije procijenjena s pomoću AHI-ja, a u skladu sa smjericama za dijagnostiku OSA-e koje su propisane od strane Američke akademije za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine, AASM*) i Europskog društva za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society, ESRS*) (29, 30). U istraživanje nisu uključeni pacijenti mlađi od 18 godina i pacijenti kojima je rađena dijagnostička obrada cjelonoćne poligrafije.

3.2. Anketni upitnici

Svi pacijenti u Centru za medicinu spavanja Split prilikom obrade u noći kada dolaze na cjelonoćnu polisomnografiju ispunjavaju nekoliko upitnika koji se uvriježeno koriste u procjeni rizika za OSA-u kao i razinu dnevne pospanosti.

3.2.1. Epworthova ljestvica dnevne pospanosti

Za procjenu pospanosti tijekom obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti koristila se Epworthova ljestvica dnevne pospanosti validirana na hrvatskom jeziku (31). Upitnik se sastoji se od 8 tvrdnji koje opisuju aktivnosti iz svakodnevnog života (sjedenje i čitanje, gledanje televizije, sjedenje na sastanku na kojem osoba aktivno ne sudjeluje, vožnja u automobilu duže od jednog sata kao putnik, sjedenje nakon obroka bez pijenja alkoholnog pića, sjedenje i pričanje s nekim, sjedenje u automobilu u gužvi nekoliko minuta, ležanje i odmaranje u dnevnom boravku). Pacijent nakon čitanja istih treba odgovoriti na tvrdnje s jednim od ponuđenih odgovora koji se boduju na Likertovoj ljestvici na sljedeći način:

0 – nemam potrebu za spavanjem

1 – imam blagu potrebu za spavanjem

2 – imam umjerenu potrebu za spavanjem

3 – imam neodoljivu potrebu za spavanjem

Ukupni broj bodova može biti od 0 do 24 s tim da zbroj bodova od 0 do 6 označava normalne vrijednosti, od 7 do 8 umjerenu razinu dnevne pospanosti, a od 9 do 24 visoku razinu dnevne pospanosti. Pacijente s visokom razinom dnevne pospanosti potrebno je uputiti na daljnju obradu (31).

3.3. Statistički postupci

Za statističku analizu korišten je statistički program Statistica v 8.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, SAD). Kvantitativne varijable su prikazane kao srednje vrijednosti i standardne devijacije, a kategorijske varijable kao cijeli brojevi i postotak. Za analizu demografskih značajki ispitanika obzirom na dijagnozu OSA-e, za nalaz cjelonoćne polisomnografije obzirom na položaj tijela tijekom spavanja kao i za distribuciju apneja i hipopneja u pacijenata u kojih je dijagnosticirana OSA korišteni su hi-kvadrat test te Studentov t-test za nezavisne uzorke. Nadalje, Pearsonov koeficijent korelacije korišten je za procjenu povezanosti AHI-ja s položajem tijela tijekom spavanja. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P < 0.05$.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 414 ispitanika (281 muškarac i 133 žene). Njihove demografske značajke prikazane su u Tablici 4.1. Medijan dobi za muškarce je iznosio 54 godine, dok je za žene bio 56 godina. Muškarci su u odnosu na žene imali veći opseg vrata, veću tjelesnu masu i veći indeks tjelesne mase (Tablica 4.1.). Nadalje, prosječan AHI je bio veći u muškaraca u odnosu na žene (29.8 ± 25.0 vs. 12.4 ± 12.6 , $P < 0.001$, Tablica 4.1.), te su muškarci bili značajno pospaniji u odnosu na žene prema rezultatima Epworthove ljestvice pospanosti (Tablica 4.1.).

Tablica 4.1. Demografske značajke ispitanika

Varijable*	Ukupno	Muškarci	Žene	P
Dob (godine)	55 (18–82)	54 (18–80)	56 (20–82)	0.319
Visina (cm)	175.9 ± 10.0	180.8 ± 7.4	165.9 ± 6.7	< 0.001
Masa (kg)	88.9 ± 18.7	96.0 ± 16.3	74.1 ± 14.1	< 0.001
ITM (kg/m^2)	28.5 ± 4.8	29.4 ± 4.5	26.8 ± 4.9	< 0.001
Opseg vrata (cm)	40.9 ± 4.7	43.2 ± 3.5	36.2 ± 3.4	0.002
ESS zbroj	7.3 ± 4.8	7.6 ± 4.7	6.3 ± 4.8	0.021
AHI	24.2 ± 23.2	29.8 ± 25.0	12.4 ± 12.6	< 0.001

* ITM – indeks tjelesne mase, ESS – Epworthova ljestvica pospanosti, AHI – apneja-hipopneja indeks

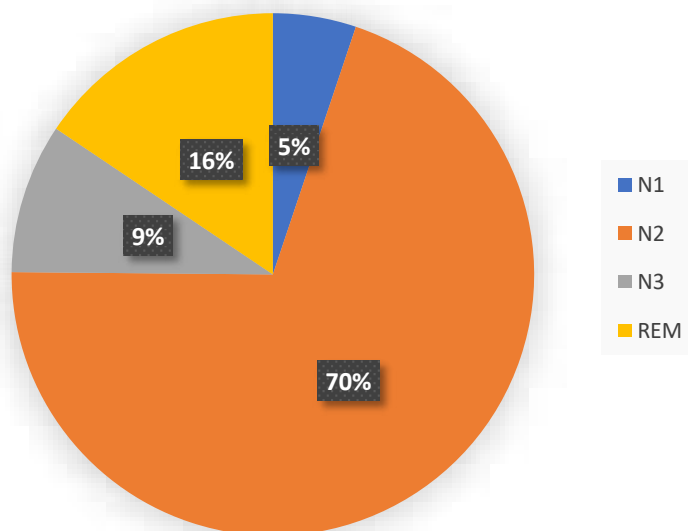
Svim ispitanicima je u Centru za medicinu spavanja Split načinjena cjelonoćna polisomnografija te rezultati snimanja ukazuju da od ukupnog vremena snimanja ispitanici najmanje vremena provedu u stadiju 1, a najviše u stadiju 2 (5.2% u odnosu na 70.1% ukupnog vremena spavanja, Tablica 4.2., Slika 4.1.). Muškarci statistički značajno više vremena provedu u stadiju 1 (21.6 ± 31.8 min vs. 12.6 ± 18.6 min, $P < 0.001$, Tablica 4.2.) i u stadiju 2 u odnosu na žene (264.8 ± 79.0 min vs. 258.4 ± 65.3 min, $P = 0.014$, Tablica 4.2.).

Tablica 4.2. Arhitektura spavanja prema nalazu cjelonoćne polisomnografije obzirom na spol ispitanika

Varijable*	Ukupno	M	Ž	P
Spol (N)	414	281	133	
N1 (min, %)	19.7±31.1 (5.2)	21.6±31.8 (5.6)	12.6±18.6 (3.2)	<0.001
N2 (min, %)	267.8±75.9 (70.1)	264.8±79.0 (69.6)	258.4±65.3 (68.1)	0.014
N3 (min, %)	35.5±30.3 (9.3)	34.2±28.9 (8.9)	47.2±32.8 (12.5)	0.091
REM (min, %)	59.6±34.4 (15.5)	59.8±33.6 (15.9)	61.6±33.9 (16.2)	0.865
Vrijeme spavanja (min)	382.1±77.8	379.7±82.2	378.5±72.3	0.095
Učinkovitost spavanja (%)	77.8±15.3	77.4±16.4	77.1±13.0	0.003

* M – muškarci, Ž – žene, N1 – stadij 1 spavanja, N2 – stadij 2 spavanja, N3 – stadij 3 spavanja, REM –engl. Rapid Eye Movement

Arhitektura spavanja



Slika 4.1. Zastupljenost stadija spavanja u ukupnoj arhitekturi spavanja prema rezultatima cjelonoćne polisomnografije. (N1 – stadij 1 spavanja, N2 – stadij 2 spavanja, N3 – stadij 3 spavanja, REM – rapid eye movement).

Temeljem vrijednosti AHI-ja ispitanicima je postavljena dijagnoza OSA-e. Ukoliko je vrijednost $AHI \geq 5$ ispitanicima je postavljena dijagnoza OSA dok se ispitanici kojima je $AHI < 5$ smatraju zdravima. Ukupni broj ispitanika s $AHI \geq 5$ kojima je dakle postavljena dijagnoza OSA bio je 317 (78%), dok su 92 (22%) ispitanika imala $AHI < 5$. Od ukupnog broja ispitanika kojima je dijagnosticirana OSA 74% ispitanika su muškarci i 26% žena (Tablica 4.3.). Pronađena je razlika u dobi, ITM-u i opsegu vrata između dvije skupine na način što su ispitanici s dijagnosticiranom OSA-om ($AHI \geq 5$) bili stariji, imali su veći opseg vrata i veći ITM u odnosu na ispitanike koji nemaju OSA-u (Tablica 4.3.). Razina dnevne pospanosti prema rezultatima Epworthove ljestvice pospanosti nije se razlikovala među ispitanicima s dijagnosticiranom i onima bez dijagnosticirane OSA-e (7.5 ± 4.8 vs 6.5 ± 4.5 , $P=0.071$, Tablica 4.3.).

Tablica 4.3. Demografske značajke ispitanika obzirom na dijagnozu OSA. $AHI < 5$ nema OSA-u, $AHI \geq 5$ ima OSA-u.

Varijable*		AHI < 5 N = 92	AHI ≥ 5 N = 317	P
Spol (N, %)	M	43 (15.5)	234 (84.5)	<0.001*
	Ž	49 (37.1)	83 (62.9)	
Dob (godine)		45 (18–72)	56 (20–82)	<0.001**
ITM (kg/m ²)		25.3±4.1	29.5±4.6	<0.001**
Opseg vrata (cm)		37.4±3.9	42.0±4.4	<0.001**
ESS zbroj		6.5±4.5	7.5±4.8	0.071**

M – muškarci, Ž – žene, ITM – indeks tjelesne mase, ESS – Epworthova ljestvica pospanosti

* χ^2 test

** Studentov t test za nezavisne uzorke

Nadalje, istražena je povezanost AHI-ja vrijednosti s položajem tijela tijekom spavanja u cjelokupnom uzorku od 414 ispitanika. Prosječno su ispitanici najduže vremena tijekom spavanja proveli u položaju tijela na leđima, a najmanje na desnom boku (189.9 ± 118.4 min vs. 80.6 ± 90.6 min, Tablica 4.4.). Nadalje, AHI je najveći kada pacijenti spavaju na leđima (31.1 ± 31.9 , Tablica 4.4.). Koristeći Studentov t test za nezavisne uzorke utvrđeno je da je AHI vrijednost statistički značajno veća kada ispitanici spavaju na leđima ($AHI=31.1 \pm 31.9$) u odnosu na lijevi ($AHI=18.9 \pm 24.1$) ili desni bok (14.7 ± 24.1). Detaljniji opis ovih rezultata nalazi se u Tablici 4.4. U ispitanika s dijagnosticiranom opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja

(AHI \geq 5) također je utvrđeno da je AHI statistički značajno veći (Tablica 4.4.) za vrijeme spavanja u položaju tijela na leđima (AHI=39.1 \pm 31.9) u odnosu na lijevi (AHI=23.8 \pm 25.2) i desni bok (AHI=18.5 \pm 25.6).

Tablica 4.4. Nalaz cjelonoćne polisomnografije obzirom na položaj tijela tijekom spavanja

Varijable	Ukupno svi položaji tijela	Lijevi bok	Leđa	Desni bok
Vrijeme spavanja (min)	379.8 \pm 78.6	113.3 \pm 90.9	189.9 \pm 118.4	80.6 \pm 90.6
AHI	24.2 \pm 23.2	18.9 \pm 24.1	31.1 \pm 31.9*	14.7 \pm 24.1
AHI \geq 5	30.8 \pm 22.4	23.8 \pm 25.2	39.1 \pm 31.9	18.5 \pm 25.6

AHI – apneja-hipopneja indeks
*One Way ANOVA (P<0.001)

Nadalje, u pacijenata u kojih je dijagnosticirana opstruktivska apneja tijekom spavanja (AHI \geq 5), najviše je opstruktivskih apneja, a najmanje centralnih apneja (72.6% vs. 9.7%, Tablica 4.5.). Također, u muškaraca je značajno više opstruktivskih, centralnih i mješovitih apneja, kao i ukupan broj apneja i hipopneja u odnosu na žene (P<0.001, Tablica 4.5.).

Tablica 4.5. Distribucija apneja i hipopneja u pacijenata u kojih je dijagnosticirana opstruktivska apneja tijekom spavanja (AHI \geq 5) prema rezultatima cjelonoćne polisomnografije.

Varijable*	Ukupno	M	Ž	P
Opstruktivska apneja (N, %)	74.2 \pm 93.1 (72.6)	73.9 \pm 98.2 (71.9)	20.9 \pm 34.8 (76.0)	<0.001
Centralna apneja (N, %)	9.9 \pm 17.6 (9.7)	9.8 \pm 17.8 (9.6)	3.7 \pm 9.3 (13.5)	<0.001
Mješovita apneja (N, %)	18.3 \pm 38.8 (17.9)	19.4 \pm 40.8 (18.9)	2.9 \pm 5.6 (10.6)	<0.001
Ukupno apneja (N)	102.2 \pm 122.9	102.8 \pm 130.2	27.5 \pm 41.0	<0.001
Hipopneja (N)	97.2 \pm 66.3	89.6 \pm 71.7	50.8 \pm 53.5	<0.001

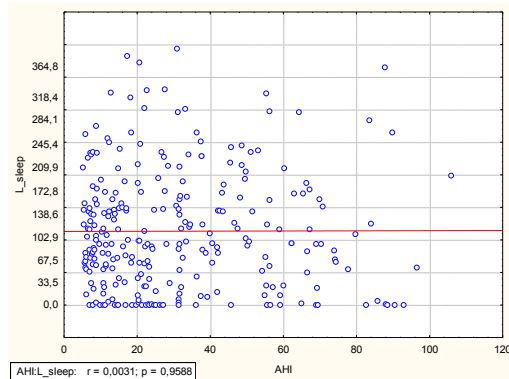
* M – muškarci, Ž – žene

Studentov t test za nezavisne uzorke

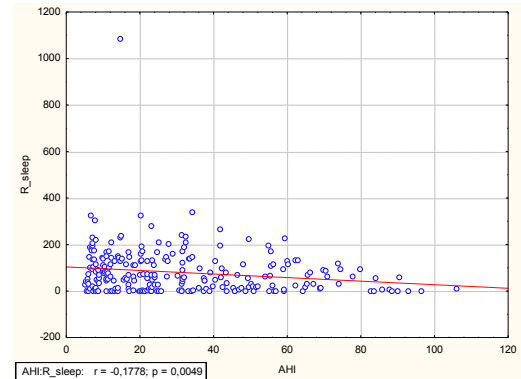
Koristeći Pearsonov koeficijent korelacije, promatrali smo povezanost AHI-ja i vremena provedenog u određenom položaju tijela tijekom spavanja. Uočena je negativna korelacija AHI-ja s vremenom spavanja na desnom boku u pacijenata s opstruktivskom apnejom tijekom

spavanja ($r=-0.178$, $P=0.005$, Slika 4.2-B). U pacijenata koji imaju opstruktivnu apneju tijekom spavanja pronađena je pozitivna korelacija AHI-ja i vremena spavanja na lijevom boku ($r=0.003$, $P=0.959$, Slika 4.2-A) kao i na leđima ($r=0.183$, $P=0.002$, Slika 4.2-C).

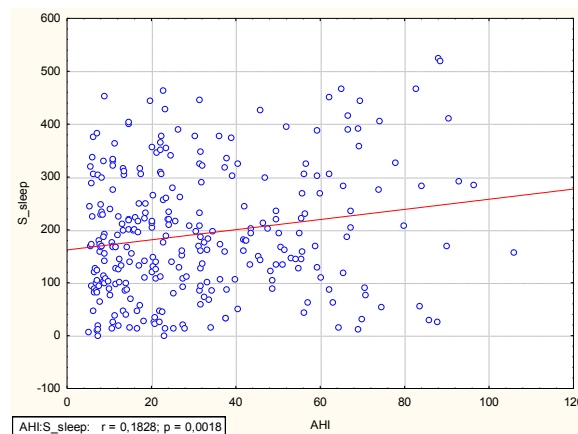
A



B



C



Slika 4.2. Korelacija (Pearsonov koeficijent korelacije) Apneja Hipopneja Indeksa (AHI) s vremenom provedenim u određenom položaju tijela tijekom spavanja; položaj na lijevom boku (L_sleep, A), desnom boku (R_sleep, B) i leđima (S_sleep, C) tijekom spavanja u pacijenata koji imaju opstruktivnu apneju tijekom spavanja ($AHI \geq 5$).

5. RASPRAVA

Rezultati istraživanja pokazuju da ispitanici koji su bili na cjelonoćnoj polisomnografiji u Centru za medicinu spavanja u Splitu najviše vremena provode u spavanju u položaju tijela na leđima u kojem imaju značajno veću vrijednost AHI u odnosu na spavanje u položaju tijela na lijevom i desnom boku. Ujedno vrijednost AHI pozitivno korelira s vremenom provedenim u spavanju u položaju tijela na leđima i lijevom boku, dok negativno korelira sa spavanjem na desnom boku.

Dosadašnja istraživanja pokazuju da je tijekom spavanja u položaju tijela na leđima veća vjerojatnost kolapsa gornjeg dišnog puta (21), te da izbjegavanje spavanja u položaju tijela na leđima doprinosi smanjenju broja i trajanja pojedinačnih epizoda ponavljanih opstrukcija gornjeg dišnog puta posebno u pacijenata s blagim i umjerenim apnejama (32, 33). Prema nekim istraživanjima procijenjeno je da gotovo 60% pacijenata koji imaju OSA-u ima veze sa spavanjem u položaju tijela na leđima (34). Nadalje u preglednom članku Menona A. i Kumara M. o utjecaju položaja tijela tijekom spavanja na OSA-u navodi se da se OSA pacijente može klasificirati u skupine tzv. položajne i nepoložajne OSA-e (engl. positional and nonpositional) (35). Skupina tzv. položajne OSA-e jest ona u kojoj je vrijednost RDI (engl. Respiratory Disturbance Index) više nego dvostruko veća u položaju tijela na leđima u odnosu na lateralne položaje (bilo lijevi ili desni bok), dok je nepoložajna skupina OSA pacijenata ona u kojoj je vrijednost RDI manje od dva puta veća u položaju tijela na leđima u odnosu na lateralne položaje. Frank M.H. i sur. definiraju pozicijsku OSA-u s pomoću omjera AHI ili ODI u položaju tijela na leđima u odnosu na druge položaje tijela u omjeru ≥ 2 ili > 2 (36, 37). Vrlo važna varijabla o kojoj se raspravlja u preglednoj literaturi je učinak dijagnostičkog postupka na stupanj OSA-e obzirom da više od 50% vremena tijekom snimanja cjelonoćnom polisomnografijom pacijenti provode u položaju tijela na leđima zbog brojnih odvoda i priključenih elektroda što se razlikuje u odnosu na snimanje cjelonoćnom poligrafijom ili pak u situaciji kada pacijent spava kod kuće u prirodnom okružju bez da se provodi dijagnostički postupak (38, 39). Stoga, ostaje mogućnost precijenjenog stupnja OSA-e u laboratorijskim uvjetima snimanja zbog većeg udjela vremena spavanja u položaju tijela na leđima, što je mogući limitirajući čimbenik i u našem istraživanju. Nadalje, o utjecaju položaja tijela na OSA stupanj i prognozu posebno se raspravlja u pogledu izbora načina liječenja. Naime novija istraživanja ukazuju na postojanje novih tzv. položaj-kontrolirajućih uređaja (engl. posture-control devices) koji su znatno sofisticiraniji u odnosu na do sada uobičajeni terapijski pristup ušivanja teniske loptice u pidžamu ili primjene raznoraznih improviziranih umetaka koji imaju za cilj ometanje spavanja u položaju tijela na leđima (40). Dosadašnja istraživanja pokazala su

kako je pozicijska terapija učinkovita u liječenju pacijenata s blagom i srednje teškom OSA-om (33, 34, 41). Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako ispitanici provode značajno više vremena tijekom spavanja u položaju tijela na leđima u odnosu na bočne položaje što je u skladu s objavljenim istraživanjima obzirom da se radi o cjelonoćnoj polisomnografiji u laboratorijskim uvjetima. Nadalje, vrijednost AHI značajno je veća u položaju tijela na leđima u odnosu na bočne položaje tijela u pacijenata s dijagnosticiranom OSA-om ($AHI \geq 5$).

Učinci položaja tijela na pojedine stadije spavanja pokazali su da položaj tijela različito utječe na REM i non-REM spavanje na način da povećanje AHI-ja u položaju tijela na leđima u usporedbi s lateralnim položajima tijela više dolazi do izražaja tijekom non-REM stadija spavanja (42). Prema našem istraživanju, non-REM stadiji spavanja zauzimaju 84%, a REM stadij 16% ukupnog vremena spavanja. Stadij 2 non-REM spavanja je najduži (70%), a stadij 1 najkraći (5%) u ukupnom vremenu spavanja.

Poznata je činjenica da na dulje spavanje u položaju tijela na leđima utječe povećani ITM te starija životna dob (39). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su naši ispitanici srednje do starije životne dobi (medijan 55 godina života) nešto većeg ITM-a ($28.5 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$) s prosječnim AHI-jem 24.2 ± 23.2 . Kada se u obzir uzme spol ispitanika muškarci su bili značajno viši, imali veći ITM i opseg vrata u odnosu na žene. Slični rezultati pronađeni su i u studijama Huanga i sur. vezano za ITM (43) i Dancey-a i sur. za opseg vrata (44). Nadalje, zbroj na ESS-u bio je značajno veći u muškraca u odnosu na žene što sugerira i veću dnevnu pospanost. Problemu održavanja budnosti tijekom dana pridonosi i značajno veći AHI u muškaraca u odnosu na žene što se i očekuje obzirom na dobro poznatu činjenicu kako veći stupanj OSA negativno utječe na kvalitetu spavanja, narušava cjelovitost i pravilnu izmjenu ciklusa spavanja, dovodi do učestalih mikrobuđenja i buđenja koja za posljedicu imaju izraženu pospanost tijekom dana.

Naše istraživanje pokazalo je i kako je muški spol značajan čimbenik rizika za OSA-u. Navedeni rezultat potvrđuje i istraživanje Senaratna i sur. gdje je utvrđeno da je prevalencija OSA-e u osoba starijih od 18 godina od 9% do 38%. U muškaraca je prevalencija iznosila između 13% i 33%, a u žena 6% do 19% (13, 45). Prema Cairnsu i sur. upravo je srednja životna dob dobar prediktor za OSA-u, osobito u žena (46). Heizner i sur. navode da je prevalencija apneje u muškaraca u dobi od 40 do 60 godina značajno veća nego u žena (79.6% u odnosu na 46.7%) (47). Naime, OSA je povezana s čitavim nizom kardiometaboličkih poremećaja te povećanja ukupnog morbiditeta i mortaliteta stanovništva (48). Pravovremena intervencija i tretiranje OSA-a ne samo da poboljšavaju kvalitetu života pacijenata već i poboljšavaju brojne

hemodinamske i metaboličke parametre koji u konačnici mogu dovesti do smanjenja rizika za određene bolesti.

Ova studija ima određena ograničenja u smislu da je uključila samo ispitanike snimane cjelonoćnom polisomnografijom tako da rezultati ne mogu biti primjenjivi na cijelu OSA populaciju pacijenata budući da se određeni broj pacijenata snima cjelonoćnom poligrafijom koja se obavlja u kući pacijenta. Isto tako, u literaturi se navodi podatak kako je točnost snimanja položaja tijela tijekom spavanja s pomoću specifičnih senzora varijabla o kojoj je potrebno razmisliti. Naime, izravni pregled video zapisa, kao i određivanje položaja tijela u stvarnom vremenu od strane kvalificiranog osoblja daje vjerodostojniji podatak o položaju tijela, no u našem istraživanju smo promatrali položaj tijela samo putem senzora što može biti ograničavajući čimbenik (49). Rezultati našeg istraživanja potvrdili su hipotezu kako će stupanj OSA-e biti značajno veći prilikom spavanja u položaju tijela na leđima u usporedbi sa spavanjem na lijevom ili desnom boku što je u skladu s pronalascima iz literature. Ostaje za istražiti kakav bi učinak imalo provođenje mjera pozicijske terapije i/ili smanjenja tjelesne mase na ishod OSA-e u populaciji naših pacijenata. Konačno, potrebna su daljnja istraživanja u smislu preciznijeg tumačenja mehanizama u podlozi pozicijske i nepozicijske OSA-e te izrada algoritma kojim bi se jasno definirao slijed postupaka u postavljanju dijagnoze i izbora metoda liječenja pacijenata s OSA-om povezanom s položajem tijela tijekom spavanja.

1. Muškarci s dijagnosticiranom OSA-om u odnosu na žene imaju veći opseg vrata, veću tjelesnu masu i veći indeks tjelesne mase
2. Muškarci s dijagnosticiranom OSA-om imaju veći AHI, kao i veći zbroj na Epworthovoj ljestvici dnevne pospanosti u odnosu na žene.
3. Stadij 1 i stadij 2 non-REM spavanja trajao je duže u muškaraca nego u žena s OSA-om.
4. Pacijenti s OSA-om su proveli najviše vremena spavajući na leđima te im je AHI statistički značajno veći (39.1 ± 31.9) dok su spavali u ovom položaju nego na lijevom (23.8 ± 25.2) ili desnom boku (18.5 ± 25.6).
5. Ukupni broj opstruktivskih, mješovitih i centralnih apneja, kao i hipopneja je bio statistički značajno veći u muškaraca nego u žena s OSA-om.
6. Pronađena je pozitivna korelacija između AHI vrijednosti te spavanja na lijevom boku i leđima, a negativna između AHI vrijednosti i spavanja na desnom boku.

7. SAŽETAK

Cilj: Cilj našeg istraživanja je utvrditi povezanost položaja tijela tijekom spavanja sa stupnjem OSA-e u pacijenata s novodijagnosticiranom OSA-om nakon cjelonoćne polisomnografije.

Ispitanici i metode: Proveli smo presječno i kliničko istraživanje koje je uključivalo 414 ispitanika (281 muškarac i 133 žene) starijih od 18 godina čiji je medijan starosti bio 55 godina. Ispitanici su 2017. godine došli na dijagnostičku obradu u Centar za medicinu spavanja KBC-a Split i Medicinskog fakulteta u Splitu te su njihovi podaci uzeti iz arhive istog centra. Svim pacijentima napravljena je cjelonoćna polisomnografija nakon koje je s pomoću AHI-ja procijenjena težina OSA-e u skladu sa smjernicama za dijagnostiku OSA-e koje su propisane od strane Američke akademije za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) i Europskog društva za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society*, ESRS). Prekomjerna dnevna pospanost procijenjena je Epworthovom ljestvicom pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS).

Rezultati: Statistička analiza pokazala je da su pacijenti prosječno više vremena proveli spavajući na leđima (189.9 ± 118.4 min) nego na lijevom (113.3 ± 90.9 min) ili desnom boku (80.6 ± 90.6 min) te da su imali najviše apneja tijekom spavanja na leđima (AHI= 31.1 ± 31.9). Pacijenti s dijagnosticiranom OSA-om (AHI ≥ 5) također su imali veću AHI vrijednost na leđima (39.1 ± 31.9) nego na lijevom (23.8 ± 25.2) ili desnom boku (18.5 ± 25.6). Pacijenti s dijagnosticiranom OSA-om u odnosu na pacijente bez dijagnoze OSA-e imali su statistički značajno veći ITM (29.5 ± 4.6 kg/m² vs 25.3 ± 4.1 kg/m², P<0.001) i opseg vrata (42.0 ± 4.4 cm vs 37.4 ± 3.9 cm, P<0.001). Ukupno gledajući cijeli uzorak, muškarci su bili viši (180.8 ± 7.4 cm u odnosu na 165.9 ± 6.7 cm, P<0.001), imali veći ITM (29.4 ± 4.5 kg/m² u odnosu na 26.8 ± 4.9 kg/m², P<0.001) i opseg vrata (43.2 ± 3.5 cm u odnosu na 36.2 ± 3.4 cm, P=0.002), kao i veći ESS zbroj (7.6 ± 4.7 u odnosu na 6.3 ± 4.8 , P=0.021). Koristeći Pearsonov koeficijent korelacije, uočili smo negativnu korelaciju AHI-ja s vremenom spavanja na desnom boku (r=-0.178, P=0.005) u pacijenata s OSA-om, dok je pozitivna korelacija pronađena kod spavanja na lijevom boku (r=0.003, P=0.959) i leđima (r=0.183, P=0.002).

Zaključak: Naše istraživanje pokazalo je da pacijenti najviše vremena provode spavajući na leđima te da je AHI vrijednost upravo u tom položaju veća u odnosu na druge položaje tijela što dugoročno narušava kvalitetu spavanja.

8. SUMMARY

ABSTRACT

CONNECTION BETWEEN BODY POSITION DURING SLEEP AND FINDINGS FROM FULL-NIGHT POLYSOMNOGRAPHY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Aim: The aim of our study was to determine the association between body position during sleep and OSA severity in patients with newly diagnosed OSA after full-length polysomnography.

Subjects and Methods: We conducted a cross-sectional and clinical study involving 414 subjects (281 men and 133 women) older than 18 whose median age was 55 years. In 2017, subjects came to the Center for Sleep Medicine at KBC Split and the Split School of Medicine and their data was taken from the archives of the same center. All patients did a full-night polysomnography after which the severity of OSA was estimated with the help of AHI in accordance with the OSA diagnosis guidelines prescribed by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) and European Sleep Research Society (ESRS). Excessive daily sleepiness has been estimated by the Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Results: Statistical analysis showed that patients had spent more time on the back (189.9 ± 118.4 min) than on the left (113.3 ± 90.9 min) or right side (80.6 ± 90.6 min) during sleep and had the most sleep apneas on their back (AHI = 31.1 ± 31.9). Patients with diagnosed OSA (AHI ≥ 5) also had higher AHI values on the back (39.1 ± 31.9) than on the left (23.8 ± 25.2) or right side (18.5 ± 25.6) during sleep. Patients with diagnosed OSA in comparison to patients without OSA diagnosis had statistically significantly higher BMI (29.5 ± 4.6 kg/m² vs. 25.3 ± 4.1 kg/m², $P < 0.001$) and neck circumference (42.0 ± 4.4 cm vs 37.4 ± 3.9 cm, $P < 0.001$). Overall, considering the whole sample, men were taller (180.8 ± 7.4 cm than 165.9 ± 6.7 cm, $P < 0.001$), had higher BMI (29.4 ± 4.5 kg/m² compared to 26.8 ± 4.9 kg/m², $P < 0.001$) and bigger neck circumference (43.2 ± 3.5 cm vs. 36.2 ± 3.4 cm, $P = 0.002$), as well as a larger ESS sum (7.6 ± 4.7 compared to 6.3 ± 4.8 , $P = 0.021$). Using the Pearson Correlation Coefficient, we showed a negative correlation of AHI with sleep time on the right side ($r = -0.178$, $P = 0.005$) in OSA patients, while positive correlation was found in sleep on the left side ($r = 0.003$, $P = 0.959$) and back ($r = 0.183$, $P = 0.002$).

9. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Zee PC, Attarian H, Videnovic A. Circadian rhythm abnormalities. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013;19(1 Sleep Disorders):132-47.
2. Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P. *Sleep Medicine Textbook*. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014.
3. National Sleep Foundation: Animal's sleep: Is there a human connection? [Internet]. Dostupno na: <https://sleepfoundation.org/sleep-news/animals-sleep-there-human-connection>. National Sleep Foundation; 2018 [citirano 5. lipnja 2018.].
4. Pickard GE, Sollars PJ. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2012;162:59-90.
5. Graham DM, Wong KY, Shapiro P, Frederick C, Pattabiraman K, Berson DM. Melanopsin ganglion cells use a membrane-associated rhabdomic phototransduction cascade. *J Neurophysiol*. 2008;99(5):2522-32.
6. Kofuji P, Mure LS, Massman LJ, Purrier N, Panda S, Engeland WC. Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells (ipRGCs) Are Necessary for Light Entrainment of Peripheral Clocks. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168651.
7. Vosko AM, Schroeder A, Loh DH, Colwell CS. Vasoactive intestinal peptide and the mammalian circadian system. *Gen Comp Endocrinol*. 2007;152(2-3):165-75.
8. Borbely AA. Processes underlying sleep regulation. *Horm Res*. 1998;49(3-4):114-7.
9. American Sleep Association: What is sleep? [Internet]. Dostupno na: <https://www.sleepassociation.org/about-sleep/what-is-sleep/>. 2018 [citirano 5. lipnja 2018.].
10. Pan ST, Kuo CE, Zeng JH, Liang SF. A transition-constrained discrete hidden Markov model for automatic sleep staging. *Biomed Eng Online*. 2012;11:52.
11. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(2):114-26.
12. Jouvet M, Vimont P, Delorme F. [Elective suppression of paradoxal sleep in the cat by monoamine oxidase inhibitors]. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1965;159(7):1595-9.
13. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, i sur.. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81.
14. American Sleep Association: Sleep and Sleep Disorder Statistics [Internet]. Dostupno na: <https://www.sleepassociation.org/sleep/sleep-statistics/>. 2018 [citirano 5. lipnja 2018.].
15. National Institutes of Health: Sleep Apnea [Internet]. Dostupno na: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/sleepapnea/>. 2018 [citirano 5. lipnja 2018.].

16. Mayo Clinic: Obstructive sleep disorder [Internet]. Dostupno na: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/obstructive-sleep-apnea/home/ovc-20205684>. 2018 [citirano 5. lipnja 2018.].
17. Mayo Clinic: Obstructive sleep disorder [Internet]. Dostupno na: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/obstructive-sleep-apnea/symptoms-causes/dxc-20205871>. 2018 [citirano 5. lipnja 2018.].
18. Corlateanu A, Pylchenko S, Sircu V, Botnaru V. Predictors of daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Pneumologia*. 2015;64(4):21-5.
19. Tan HL, Gozal D, Ramirez HM, Bandla HP, Kheirandish-Gozal L. Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(2):255-60.
20. Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigrakis MJ, Georgopoulos D, Liolios E. Guidelines for diagnosis and treatment of sleep-related breathing disorders in adults and children. Definition and classification of sleep related breathing disorders in adults: different types and indications for sleep studies (Part 1). *Hippokratia*. 2009;13(3):187-91.
21. Neill AM, Angus SM, Sajkov D, McEvoy RD. Effects of sleep posture on upper airway stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):199-204.
22. Alaska Sleep Clinic: What is the Difference Between CPAP and BiPAP Therapy? [Internet]. Dostupno na: <http://www.alaskasleep.com/blog/what-is-bipap-therapy-machine-bilevel-positive-airway-pressure> 2018 [citirano 5. lipnja 2018.].
23. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje: Medicinski proizvodi [Internet]. Dostupno na: <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/medicinski-proizvodi/>. 2018 [citirano 5. lipnja 2018.].
24. Mayo Clinic: Obstructive sleep apnea [Internet]. Dostupno na: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/obstructive-sleep-apnea/diagnosis-treatment/treatment/txc-20206034>. 2018 [citirano 5. lipnja 2018.].
25. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(6):573-81.
26. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-47.
27. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens*. 1997;15(12 Pt 2):1613-9.

28. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest*. 2008;133(2):496-506.
29. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, i sur. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
30. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P, i sur. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res*. 2012;21(4):357-68.
31. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth sleepiness scale and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2012;16(3):793-802.
32. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep*. 1984;7(2):110-4.
33. Cartwright RD, Lloyd S, Lilie J, Kravitz H. Sleep position training as treatment for sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Sleep*. 1985;8(2):87-94.
34. Oksenberg A, Silverberg DS. The effect of body posture on sleep-related breathing disorders: facts and therapeutic implications. *Sleep Med Rev*. 1998;2(3):139-62.
35. Oksenberg A, Khamaysi I, Silverberg DS, Tarasiuk A. Association of body position with severity of apneic events in patients with severe nonpositional obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(4):1018-24.
36. Cartwright RD, Diaz F, Lloyd S. The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep*. 1991;14(4):351-3.
37. Frank MH, Ravesloot MJ, van Maanen JP, Verhagen E, de Lange J, de Vries N. Positional OSA part 1: Towards a clinical classification system for position-dependent obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 2015;19(2):473-80.
38. Metersky ML, Castriotta RJ. The effect of polysomnography on sleep position: possible implications on the diagnosis of positional obstructive sleep apnea. *Respiration*. 1996;63(5):283-7.
39. Menon A, Kumar M. Influence of body position on severity of obstructive sleep apnea: a systematic review. *ISRN Otolaryngol*. 2013;2013:670381.
40. Levendowski DJ, Seagraves S, Popovic D, Westbrook PR. Assessment of a neck-based treatment and monitoring device for positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(8):863-71.

41. Omobomi O, Quan SF. Positional therapy in the management of positional obstructive sleep apnea-a review of the current literature. *Sleep Breath*. 2018;22(2):297-304.
42. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest*. 1997;112(3):629-39.
43. Huang KT, Chin CH, Tseng CC, Chang HC, Chen YC, Wang CC, i sur. The influence of obesity on different genders in patients with obstructive sleep apnea. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:487215.
44. Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Shepard J, Jr., Hoffstein V. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest*. 2003;123(5):1544-50.
45. Wahner-Roedler DL, Olson EJ, Narayanan S, Sood R, Hanson AC, Loehrer LL, i sur. Gender-specific differences in a patient population with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Gend Med*. 2007;4(4):329-38.
46. Cairns A, Poulos G, Bogan R. Sex differences in sleep apnea predictors and outcomes from home sleep apnea testing. *Nat Sci Sleep*. 2016;8:197-205.
47. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, i sur. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8.
48. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-76.
49. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh SK, Watwe V, Grant BJ. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest*. 2005;128(4):2130-7.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Alen Juginović

Datum i mjesto rođenja: 9. travnja 1993. godine, Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Vinkovačka 35, 21 000 Split, Republika Hrvatska

Telefon: +385 99 190 4488

E-adresa: alen.juginovic27@gmail.com

OBRAZOVANJE

2000. – 2008. Osnovna škola „Plokite“, Split

2008. – 2012. I. gimnazija, Split,

2012. – 2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

Engleski jezik (aktivno)

Talijanski jezik (osnove)

AKTIVNOSTI

Demonstrator na Katedri za neuroznanost Medicinskog fakulteta u Splitu (2014. – 2018.)

Predsjednik Studentske sekcije za neuroznanost NeuroSplit (2015. – 2018.)

Predsjednik Studentskog zbora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (2016. – 2018.)

Observership Program u Milwaukee, Wisconsin, SAD (rujan 2016.)

Dobitnik Rektorove nagrade 2018. za međunarodni skup „Praktična znanja za studente“