

Povezanost komorbiditeta s arhitekturom spavanja u oboljelih od opstruktivske apneje tijekom spavanja teškog stupnja

Odak, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:171:817258>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-15**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Odak

**POVEZANOST KOMORBIDITETA S ARHITEKTUROM SPAVANJA U
OBOLJELIH OD OPSTRUKCIJSKE APNEJE TIJEKOM SPAVANJA TEŠKOG
STUPNJA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

Doc. dr. sc. Ivana Pavlinac Dodig, dr.med.

Split, srpanj 2022.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Odak

**POVEZANOST KOMORBIDITETA S ARHITEKTUROM SPAVANJA U
OBOLJELIH OD OPSTRUKCIJSKE APNEJE TIJEKOM SPAVANJA TEŠKOG
STUPNJA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

Doc. dr. sc. Ivana Pavlinac Dodig, dr.med.

Split, srpanj 2022.

SADRŽAJ

1.UVOD	1
1.1.Fiziologija spavanja	2
1.1.1.Cirkadijani ciklus spavanja i budnosti	2
1.1.2.Stadiji spavanja.....	5
1.1.2.1.REM spavanje	6
1.1.2.2.NonREM spavanje.....	7
1.1.2.3.Konsolidacija pamećenja za vrijeme spavanja	7
1.1.2.4.Elektroencefalografski prikaz moždane aktivnosti za vrijeme spavanja.....	7
1.1.3.Neuronski krugovi koji upravljaju spavanjem i budnosti.....	10
1.2.Medicina spavanja.....	12
1.3.Poremećaji spavanja	14
1.3.1.Poremećaji disanja tijekom spavanja.....	17
1.3.1.1.Opstrukcijaska apneja tijekom spavanja.....	18
1.3.1.2.Komorbidity povezani sa OSA-om.....	20
1.3.1.2.1.OSA i kardiovaskularne bolesti	21
1.3.1.2.2.OSA i metaboličke bolesti.....	23
1.3.1.2.3.OSA i bolesti dišnog sustava	24
1.3.1.3.Utjecaj OSA-e i pridruženih komorbiditeta na arhitekturu i učinkovitost spavanja	25
2.CILJ ISTRAŽIVANJA	28
3.ISPITANICI I METODE	30
4.REZULTATI.....	34
5.RASPRAVA	40
6.ZAKLJUČAK	44
7.POPIS CITIRANE LITERATURE	46
8.SAŽETAK.....	54
9.SUMMARY	56
10.ŽIVOTOPIS.....	58

1. UVOD

1.1. SPAVANJE

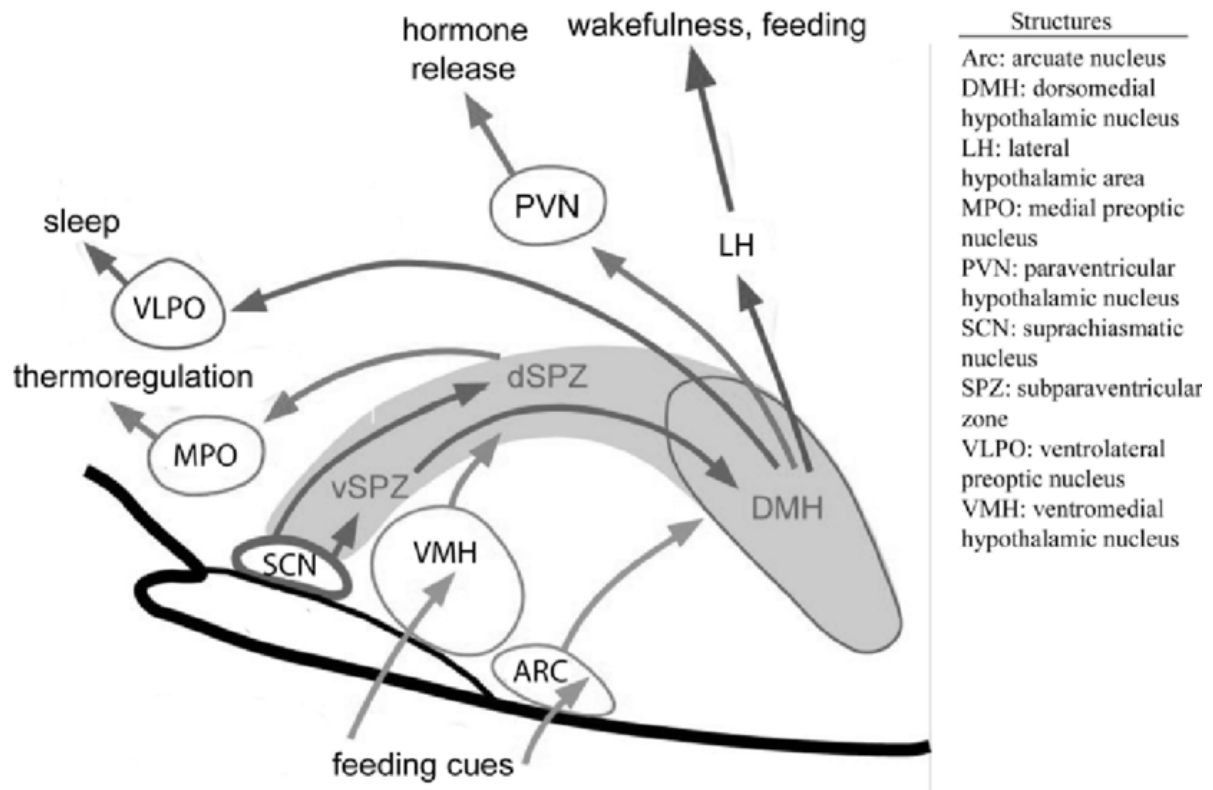
Spavanje je fiziološki proces koji se događa u svih sisavaca, a vjerojatno i svih kralježnjaka kao i nekih beskralježnjaka (1). Definira se kao normalni privremeni prekid svijesti, za razliku od kome koja je patološko stanje i predstavlja duboki gubitak svijesti (1). Spavajući provedemo otprilike jednu trećinu našeg života (1,2). To bi značilo da odraslim ljudima treba 7-8 sati spavanja kako bi se osjećali odmornima, dok novorođenčadi treba čak 17 sati, a tinejdžerima 9 sati (1,2). Uočavamo kako se broj potrebnih sati spavanja da bi se osoba probudila osvježena i odmorna smanjuje povećanjem životne dobi (2). Osim što se mijenja trajanje spavanja, također se mijenja i kvaliteta spavanja, tj. zastupljenost plitkog i dubokog spavanja (2). Stareći, sve više vremena spavanja provodimo u plitkom spavanju (3). Stoga, stariji ljudi kraće i pliće noćno spavanje nadoknađuju dnevnim spavanjejm (3). Unatoč tome što je sveprisutno među sisavcima, pa i među slabije razvijenim životinjama, prava uloga spavanja još nije u potpunosti definirana (4). Jedna uloga spavanja je nadoknađivanje energije iz razloga što se zalihe energije u mozgu potrošene u budnom stanju, nadoknađuju spavanjem (3). Također se tijekom spavanja izbacuju štetni proizvodi iz mozga te popravljaju oštećenja koja se događaju (3). Nadalje, noću je općenito niža temperatura zraka što bi značilo da bi čovjek trebao koristiti više energije na zagrijavanje tijela. S obzirom da temperatura ljudskog tijela ima svoj 24-satni ciklus, a minimum doseže tijekom noći, ovim obrascem se također omogućava ušteda energije (1). Tijekom spavanja konsolidira se pamćenje uslijed promjene snage sinaptičkih veza koje su pobuđene tijekom budnosti (4).

1.1.1. Cirkadijani ciklus spavanja i budnosti

Dokazano je da čak i kada osoba ne može doći do informacija koje je točno doba dana, kada nema nikakvih informacija o vanjskoj svjetlosti ili kada promjeni lokaciju na planetu, svejedno će zadržati svoj uobičajeni ritam ciklusa spavanja i budnosti (1). Spavanje i budnost u čovjeka se zbiva u cirkadijanom ritmu, za koji je pokazano da traje otprilike 1 dan tj. točnije 24 i pol sata. S obzirom da se taj ritam ne narušava u prethodno navedenim situacijama, pokazano je da postoje određeni neuronski putovi i jezgre koji kontroliraju održavanje cirkadijanog ritma (1). Za to je potrebna minimalna sposobnost „foto-uskalađivanja“, dakle potrebno je raspoznati smanjenje razine svjetla tijekom noći (1,5). Iako ritam ima tendenciju da se sam održava zahvaljujući određenim neuronskim putovima, izloženost svjetlu i mraku ga samo resetira, odnosno svaki dan iznova usklađuje (5). Štapići i čunjići su stanice koje se

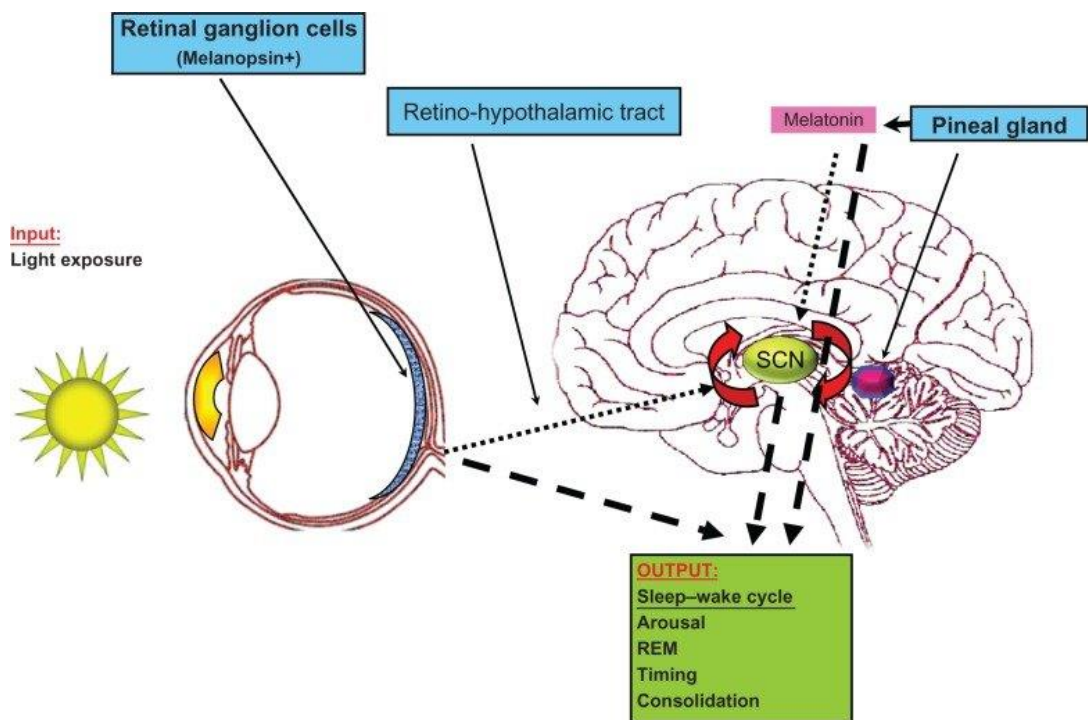
nalaze u mrežnici i one detektiraju razinu svjetla tj. hiperpolariziraju se pri aktivaciji svjetlom. Osim tih stanica, mrežnica sadržava i ganglijske stanice koje sadržavaju pigment melanopsin i njih svjetlo, za razliku od štapića i čunjića, depolarizira (1,5). Dakle, glavnu ulogu u održavanju cirkadijanog ritma u mrežnici nose ganglijske stanice koje kodiraju vanjsku osvjetljenost te time reguliraju biološki sat (1). Neuronski put započinje tako što tama aktivira ganglijske stanice koje sadržavaju melanopsin (1). Nadalje, aksoni tih neurona prenose impuls do suprahijazmatske jezgre (SCN od engl. *Suprachiasmatic Nucleus*) (1,5,6). Ta se jezgra nalazi u prednjem hipotalamusu i smatra se da ima glavnu ulogu u regulaciji cirkadijanog ritma (6). Nakon aktivacije SCN jezgre, impulsi se prenose u paraventrikularnu jezgru hipotalamusa te zatim u preganglijske simpatičke neurone u intermediolateralnoj zoni sive tvari torakalne kralježnične moždine (1,5,6). Potom ti preganglijski neuroni djeluju na neurone gornjeg cervikalnog ganglija, a zatim se njihova postganglijska vlakna projiciraju u epifizu (1,5,6). Epifiza, koja se još zove i pinealna žlijezda, nalazi se u središnjoj liniji epitalamusa (6). Epifiza zatim iz aminokiseline triptofana sintetizira hormon melatonin (*N*-acetil-5-metoksitriptamin) koji potiče spavanje modulirajući aktivnost SCN neurona ključnih u regulaciji cirkadijanog ritma (5,6). Sinteza melatonina obrnuto je proporcionalna razini svjetlosti te je zato vrhunac njegove sinteze između 2 i 4 sata tijekom noći (5). Melatonin je odgovoran i za to što stariji ljudi kraće spavaju, a razlog je u tome što u starijih ljudi epifiza stvara manje melatonina (5). Melatonin je dostupan u tabletama te se može koristiti za liječenje nesanice, a može se upotrijebiti i za ublažavanje simptoma promjene biološkog sata prilikom putovanja kroz vremenske zone (1). Neuroni SCN-a okidaju impulse u 24-satnom ciklusu kojeg pokreće transkripcijsko-translacijska petlja, koja traje čak i kada su neuroni izdvojeni u staničnoj kulturi (5). U normalnim okolnostima SCN se resetira svakih 24 sata na temelju svjetlosnih informacija iz mrežnice tijekom dana i melatonina izlučenog iz epifize tijekom noći (5). Dakle, SCN služi kao biološki sat, ali također se projicira u neuronske krugove zadužene za regulaciju spavanja (5) i to posebice u ventralnu i dorzalnu subparaventrikularnu zonu i dorzomedijalne jezgre hipotalamusa (DMH) (6). Neuroni ventralne subparaventrikularne zone primaju informacije nužne za organizaciju dnevnog ciklusa budnosti i spavanja (6). Zatim te informacije prima DMH i integrira ih zajedno s ostalim impulsima te tako kontrolira dnevni ciklus spavanja, hranjenja i sekrecije kortizola (6). Na taj se način cirkadijani ritam može prilagoditi okolišnim čimbenicima (6). Primjerice, vezano za hranjenje izlučuju se hormoni grelin i leptin koji stimuliraju ventromedijalnu i arkuatnu jezgru hipotalamusa koje onda prenose te informacije u ventralnu subparaventrikularnu zonu (5,6). Dnevni ciklus tjelesne temperature kontrolira dorzalna subparaventrikularna zona te informacije šalje u medijalnu preoptičku zonu

hipotalamusa, a odatle se informacije integriraju u VLPO jezgri hipotalamusa koja potiče spavanje pa na taj način i tjelesna temperatura utječe na spavanje (5,6). Slika 1 prikazuje navedno.



Slika 1. Shematski prikaz neuronskih veza suprahijazmatske jezgre (SCN). Dostupno na <https://www.researchgate.net/profile/TeriFurlong/publication/265810131/figure/fig4/AS:652229287636992@1532514988031/Schematic-representation-of-the-pathways-that-generate-circadian-rhythm-The-DMH.png>

Cirkadijani aspekt regulacije spavanja, koji se naziva Proces C, u međudjelovanju je sa homeostatskim aspektom regulacije spavanja i buđenja, a naziva se Proces S. Proces C kontrolira REM spavanje, a inhibira ga Proces S koji kontrolira sporovalno spavanje (SWS, engl. *Slow-Wave Sleep*), odnosno stadij 3 nonREM spavanja (od engl. *Non-Rapid Eye Movement*) (7). To znači da Proces S kontrolira početne cikluse spavanja s obzirom da je SWS većinom prisutan u prvim ciklusima spavanja (7). Proces S određuje početak spavanja na način da će deprivacija spavanja poticati spavanje (7). Suma navedena dva procesa čini ukupno noćno spavanje (7). Proces S možemo grafički prikazati kao padajuću eksponencijalanu funkciju s obzirom da kontrolira SWS, čije je trajanje obrnuto proporcionalno trajanju spavanja (7). Proces C grafički se prikazuje kao sinusoida (7). Sjecište ovih dvaju procesa označava trenutak buđenja (7). Slika 2 prikazuje neuronske putove i jezgre odgovorne za održavanje cirkadijanog ritma.

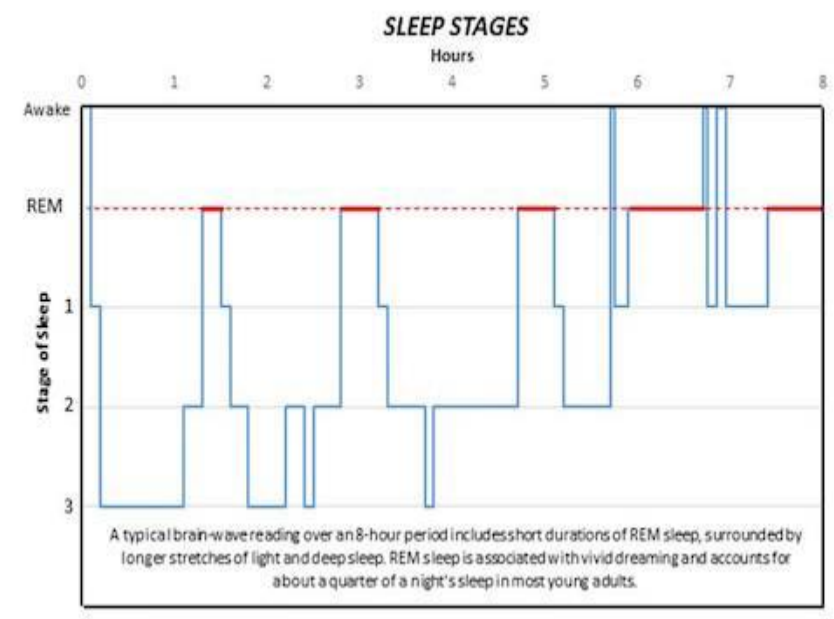


Slika 2. Shematski prikaz područja pod utjecajem fotoosjetljivih ganglijskih stanica mrežnice. Prilagođeno prema (Prives D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. Neuroznanost). **Kratice:** SCN - suprahijazmatska jezgra; REM – REM spavanje. Dostupno na <https://www.researchgate.net/profile/Alon-Avidan-2/publication/228477858/figure/fig1/AS:202684226379776@1425335093082/The-master-clock-in-the-suprachiasmatic-nucleus-SCN-controls-the-timing-of-the.png>

1.1.2. Stadiji spavanja

Spavanje ima dva glavna stadija koji se međusobno izmjenjuju (8). To su REM stadij spavanja, odnosno spavanje sa brzim pokretima očiju i nonREM spavanje (8). Distribucija REM i nonREM spavanja jest takva da spavanje započinje nonREM spavanjem (1,8,9). Ono ima 3 stadija koja označavaju dubinu spavanja, što znači da je u stadiju 3 najdublje spavanje (1). Nadalje, kada se dosegne stadij 3 nonREM spavanja, slijedi povratak kroz navedene stadije u obrnutom smjeru, dakle od stadija 3 pa sve do stadija 1, najpliće faze nonREM spavanja (1,8). Završetkom prvog ciklusa nonREM spavanja započinje REM spavanje (1,8). U stadiju 1 osoba provodi 5% od ukupnog vremena spavanja, u stadiju 2 otprilike 50%, a ostatak vremena provede podjednako u stadiju 3 i REM stadiju (8,9). REM spavanje se pojavljuje periodično otprilike svakih 90 minuta i čini približno 25% vremena spavanja u mladih odraslih osoba (8,9).

Svako REM spavanje traje otprilike 5 do 30 minuta u mladih odraslih osoba, s tim da se trajanje REM spavanja produljuje što spavanje duže traje (8). Nasuprot tome, nonREM spavanje se skraćuje, točnije u svakom slijedećem ciklusu zadržava se samo u svojim plićim stadijima tj. uglavnom u stadiju 2 (8). Razlog tome je što je stadij 3 odnosno duboko spavanje odgovorno za odmor organizma tako da na početku spavanja dok je čovjek još umoran stadij 3 je najzastupljeniji, a kako sati spavanja odmiču, organizam postaje odmorniji te se stoga smanjuje udio dubokog spavanja na račun REM spavanja (9). Bitno je napomenuti da se jasan ciklus spavanja uspostavlja u dobi od 16 tjedana te da je u novorođenčeta REM spavanje zastupljeno čak oko 50% (9). Slika 3 prikazuje opisanu arhitekturu spavanja u zdrave odrasle osobe.



Slika 3. Arhitektura spavanja u zdrave odrasle osobe. **Kratica:** REM – REM stadij spavanja. Dostupno na <https://earimediaproduct.azurewebsites.net/Api/v1/Multimedia/f3b91fa7-8270-474c-aa34-0e6a37b8d68d/Rendition/low-res/Content/Public>

1.1.2.1. REM spavanje

REM spavanje aktivan je oblik spavanja za vrijeme kojega čovjek sanja živahne snove (10). Skeletni mišići su inhibirani, ali se ipak mogu pojavljivati nepravilni mišićni pokreti (8). Nasuprot tome mišići pokretači očiju aktivno rade te se oči pomiču kao da je riječ o budnom stanju. Elektroencefalografski zapis (EEG, engl. *Electroencephalogram*) sličan je zapisu u budnom stanju te je povećana aktivnost mozga pa se zato zove spavanje s brzim pokretima očiju i paradoksalno spavanje (8). Unatoč tome što se naziva paradoksalnim i što je mozak vrlo aktivan za to vrijeme (ukupni metabolizam mozga se može povećati čak 20%), čovjek ipak nije

svjestan svoje okoline i zaista spava (8). Za to vrijeme prisutna je jaka inhibicija spinalnih mišićnih kontrolnih područja pa je mišićni tonus tijela izrazito smanjen (10). Srčana frekvencija i frekvencija disanja su nepravilne što je još jedno obilježje REM stadija spavanja. Iz REM spavanja teže je probuditi čovjeka nego iz nonREM spavanja, ali se spontano buđenje češće događa za vrijeme REM spavanja (8,10). Osobe koje se probude za vrijeme REM spavanja obično se sjećaju razrađenih, životopisnih i često emotivnih snova (1). Važno je napomenuti da snovi nisu isključivo povezani s REM spavanjem (1). Snovi se pojavljuju i tijekom nonREM spavanja, međutim oni su konceptualniji, manje životopisni i manje nabijeni emocijama (1). Stoga, ukoliko se osoba probudi za vrijeme nonREM spavanja, rjeđe će se sjećati da je sanjala (1).

1.1.2.2. NonREM spavanje

NonREM spavanje obilježeno je smanjenjem mnogih vegetativnih funkcija tijela te sniženjem perifernog vaskularnog tonusa (8). Dokazano je smanjenje arterijskog tlaka i vaskularnog tonusa za 10 do 30 % te usporavanje disanja (8). Na taj način se obnavlja organizam. U ovom spavanju se također pojavljuju snovi, a ponekad i noćne more (1,8). Tih snova se čovjek ne sjeća dobro s obzirom da tada izostaje njihovo učvršćivanje u pamćenju (1,8).

1.1.2.3. Konsolidacija pamćenja za vrijeme spavanja

Dokazano je da spavanje doprinosi konsolidaciji pamćenja (11). Pritom REM spavanje i SWS imaju različitu ulogu u ovom procesu (11). REM spavanje odgovorno je za konsolidaciju nedeklarativnog, proceduralnog i emocionalnog sjećanja (11). S druge strane, SWS odgovorno je za konsolidaciju deklarativnog pamćenja (11).

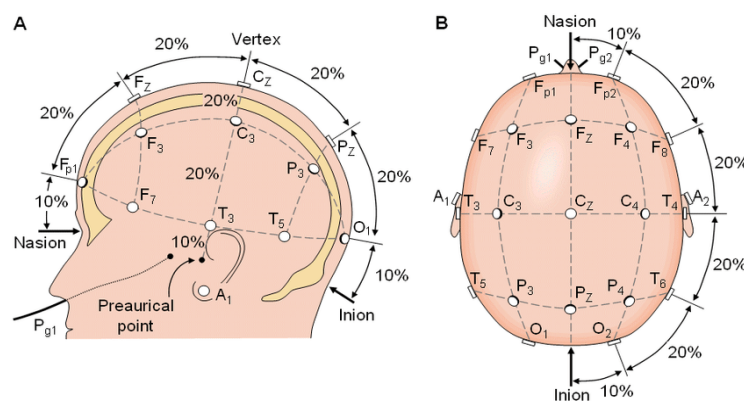
1.1.2.4. Elektroencefalografski prikaz moždane aktivnosti za vrijeme spavanja

Elektroencefalografija (EEG) je odvođenje i registracija promjene bioelektričnih potencijala koji prikazuju aktivnost većih skupina neurona (12). Promjene potencijala se s pomoću 16 ili više elektroda odvođe sa mekog oglavka te se preko sustava pojačala prenose u uređaj za registraciju (12). Na taj se način registrira bioelektrična aktivnost mozga. Prednosti

ove dijagnostičke metode su bezbolnost, neškodljivost, mogućnost ponavljanja prema potrebi, mogućnost izvođenja i u bolesnika poremećene svijesti (12).

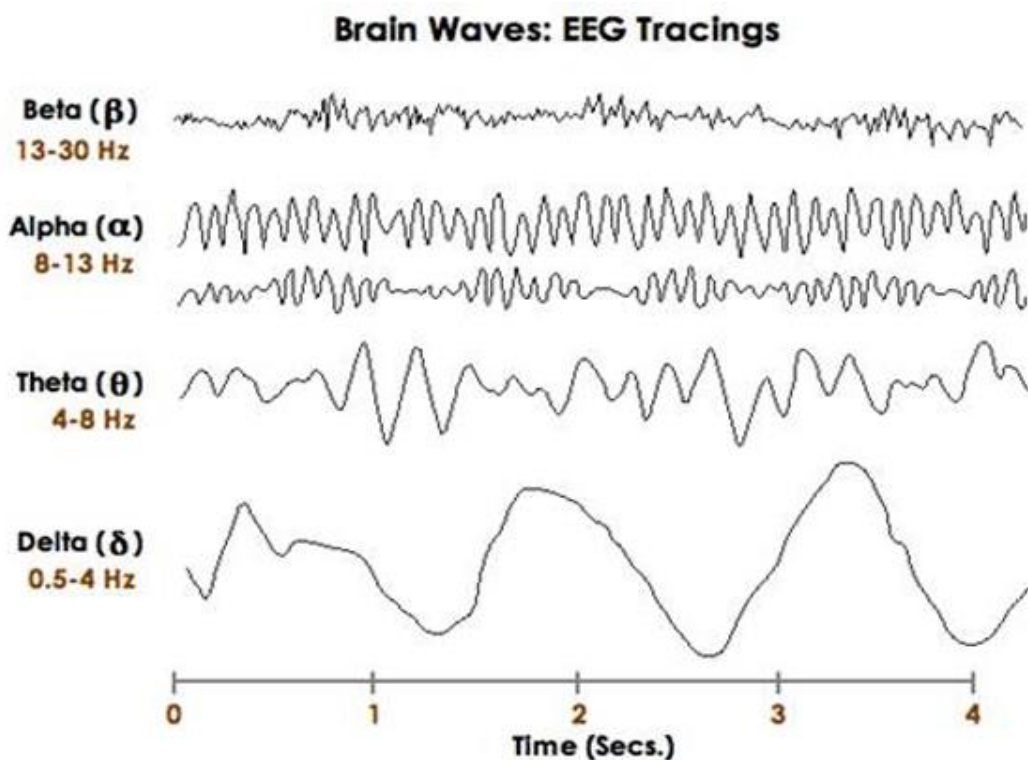
EEG i evocirani potencijali (EP) pokazatelji su električne aktivnosti mozga i skupa sa elektromioneurografijom spadaju u elektrofiziološke dijagnostičke metode (13). Pritom je razlika između EEG-a i evociranih potencijala ta što EEG bilježi spontanu aktivnost mozga dok evocirani potencijali mjere električnu aktivnost mozga koja nastaje kao odgovor na izvana aplicirane osjetne podražaje (13).

Biopotencijale koje proizvodi moždana kora registramo uz pomoć elektroda koje postavljamo na skalp, na točno određena mjesta prema međunarodno prihvaćenom sustavu „10-20“ (14). Elektroda najčešće ima 20, međutim taj broj može biti i 2 puta veći ukoliko se snimak koristi za istraživačke svrhe (14). Dvije povezane elektrode, između kojih se mjeri razlika potencijala, čine jedan odvod ili kanal (12,14). Ovo je primjer površnog, neinvazivnog EEG-a, ali postoji i invazivni oblik gdje se elektrode postavljaju izravno na moždanu koru, međutim on se rijetko koristi (12,14). U „10-20“ sistemu postavljanja EEG elektroda postoje 4 referentne točke koje se prve postavljaju (12,14). *Nasion* je naprijed, *Inion* je straga i dvije preaurikularne točke (14). Nakon njihova postavljanja određuju se točke koje su smještene na 10% udaljenosti od spomenutih referentnih točaka, a zatim na 20% udaljenosti (14). Spajanjem dobivenih paralela i meridijana dobivamo sjecišta gdje postavljamo preostale elektrode (14). Slika 4 prikazuje opisani način postavljanja EEG elektroda.



Slika 4. Shematski prikaz „10-20“ sistema postavljanja EEG elektroda. Dostupno na <https://www.researchgate.net/profile/Mohammad-Alomari-6/publication/322382927/figure/fig2/AS:581444324265984@1515638537330/The-international-10-20-system-24-as-seen-from-A-left-and-B-above-the-head.png>

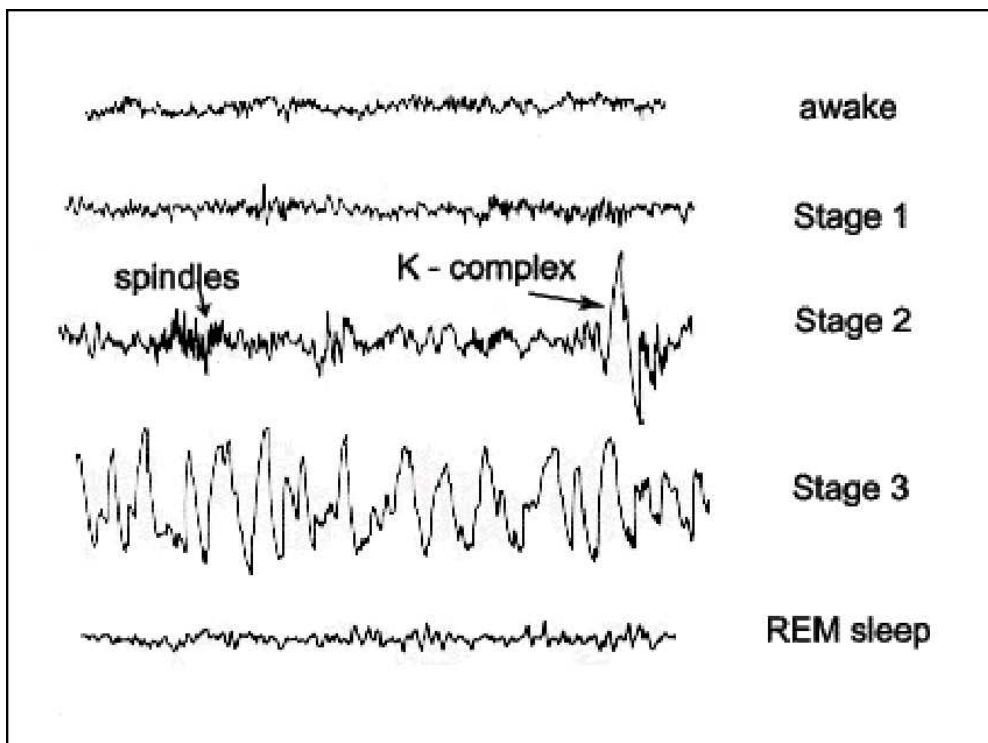
Valovi koji se registriraju u EEG-u klasificiraju se prema frekvenciji i amplitudi. Razlikujemo 4 vrste valova, a to su alfa, beta, theta i delta valovi (8). Frekvencija alfa valova je 8 do 13 u sekundi, a amplitude su od 10 do 50 mV (1,8,12). Alfa ritam osnovni je fiziološki ritam mozga u mirovanju, najizraženiji nad zatiljnim dijelovima mozga, te se tipično nalazi u budnih ispitanika sa zatvorenim očima (1,8,12). Beta valovi više su frekvencije nego alfa (14-30 sekundi) te niže amplitude (dakle, brži i niži valovi) (8,12). Označuju mentalnu aktivnost i pozornost, osobito su izraženi prilikom primjene osjetnih podražaja i u psihičkoj napetosti, ali mogu ukazivati i na intoksikaciju (12). Najizraženiji su nad centralnim i čeonim područjima (12). Frekvencija theta valova je 4-7 Hz, a delta valova 0,5-3 Hz (12). Fiziološki se theta valovi pojavljuju tijekom spavanja, a delta valovi obilježje su stadija 3 nonREM spavanja odnosno sporovalnog spavanja (12). Slika 6 prikazuje navedeno.



Slika 5. Valovi koji se mogu registrirati u EEG-u **Kratica:** Hz - herc. Dostupno na <https://psychmnemonics.files.wordpress.com/2015/02/eeg.jpg>

Dok je čovjek budan, otvorenih očiju i misaono aktivan dominiraju beta valovi. Kada mirno leži zatvorenih očiju prisutna je alfa aktivnost (1,12). Usnivanjem te ulaskom u stadij 1 nonREM spavanja započinje predominacija theta valova (1,8,12). Stadij 2 nonREM spavanja karakteriziraju oscilacije frekvencije 10-12 Hz i amplitude 50-100 mikrovolti, a nazivaju se

vretena spavanja (15). Također stadij 2 karakteriziraju i takozvani K kompleksi (15). To su oštri, spori valovi, sa negativnom pa zatim pozitivnom defleksijom (15). Amplituda im nije strogo određena, ali trebaju trajati barem 0,5 sekundi (15). Kao i vretena spavanja, također se predominantno zabilježavaju u centralnom području mozga (15). Stadij 3 nonREM spavanja, odnosno sporovalno spavanje, obilježeno je sporim delta valovima (12). Zatim se iz stadija 3 prelazi preko stadija 2 i 1 u REM spavanje (12). Njega obilježava moždana aktivnost vrlo slična onoj u budnom stanju, stoga predvladavaju niski valovi visoke frekvencije (14). Slika 6 prikazuje navedeno.



Slika 6. EEG zapis tijekom spavanja u zdravog odraslog čovjeka. Dostupno na <https://d3i71xaburhd42.cloudfront.net/702b1942f24f73208edbf7fdaf3d881ffe7e033a/4-Figure3-1.png>

1.1.3. Neuronski krugovi koji upravljaju spavanjem i budnosti

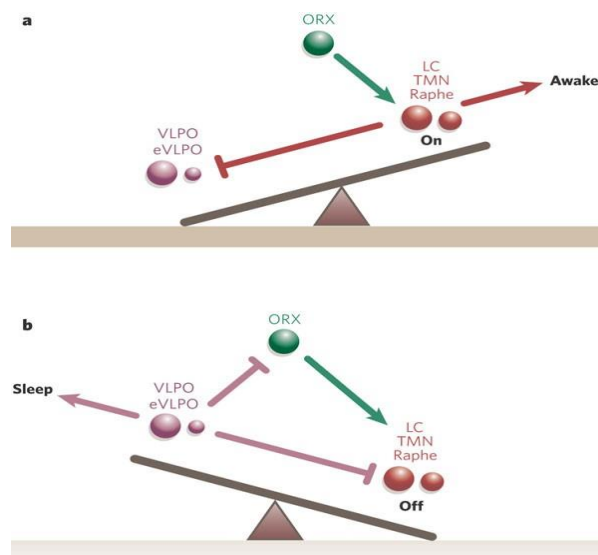
Pokazano je da su određeni neuronski krugovi aktivni u budnom stanju, a drugi pak za vrijeme spavanja (1). Također za vrijeme REM spavanja aktivni su isti neuronski sustavi kao i u budnom stanju, uz neke razlike u intenzitetu njihove aktivnosti (1). Riječ je o području moždanog debla koje se proteže kroz pons i mezencefal, a naziva se retikularni aktivacijski sustav (16). Smatra se da je glavna sastavnica ovog sustava skupina kolinergičkih jezgara čija

je aktivnost primarni uzrok budnosti i REM stadija spavanja, a sukladno tome relativna neaktivnost je prisutna za vrijeme nonREM spavanja (16). Osim kolinergičkih neurona u neuronski temelj budnosti uključene su i druge jezgre moždanog debla, a to su *locus coeruleus* sa noradrenergičkim neuronima i *nuclei raphe* sa serotoninergičkim neuronima (1,16). U hipotalamusu se također nalazi sastavnica bitna za održavanje budnosti i REM spavanja, a to je tuberomamilarna jezgra s neuronima koji sadržavaju histamin (5). Navedene jezgre moždanog debla i tuberomamilarnu jezgru hipotalamusa stimulira peptid oreksin/hipokretin koji potiče buđenje, a stvara se u lateralnom hipotalamusu (5). Dakle, monoaminergički i kolinergički sustavi su aktivni tijekom budnog stanja, a za vrijeme REM stadija spavanja monoaminergički i serotoninergički neuroni su manje aktivni uz visoku kolinergičku aktivnost sličnu onoj u budnom stanju (5). Smanjena aktivnost kolinergičkih i monoaminergičkih neurona obilježava nonREM spavanje (5). Korištenjem MR i PET snimanja pokazano je da se razlikuju područja mozga koja su aktivna u budnom stanju od onih za vrijeme REM stadija spavanja (16). Frontalni korteks smanjene je aktivnosti za vrijeme REM spavanja, a limbički sustav je povećane aktivnosti (1). To objašnjava povećanu količinu emocija tijekom REM stadija spavanja (1). Za vrijeme budnosti vrijedi obrnuto (1). Pokreti očima prisutni za vrijeme REM stadija spavanja također su pod kontrolom pontine retikularne formacije (1).

Nasuprot tome, stimulacija talamusa uzrokuje nonREM stadije spavanja (6). Interakcija talamusa i moždane kore preko talamokortikalnih neurona dovodi to takozvanog "isključivanja" korteksa iz vanjskog svijeta koje je najveće za vrijeme spirovalnog spavanja odnosno stadija 3 (6). Dakle, što je podraženiji talamus, to je spavanje dublje (6). Stimulacija talamusa odvija se preko GABA-ergičkih neurona u ventrolatero-preoptičkoj (VLPO) jezgri hipotalamusa (6,16). Nakon stimulacije talamusa talamokortikalni neuroni postaju aktivni, odnosno postaju sinkroni s neuronima u kori te se na taj način korteks "isključuje" iz vanjskog svijeta (6,16). U suprotnome, dok je dominantan retikularni sustav u moždanom deblu, talamokortikalni neuroni su u toničko aktivnom stanju i nisu sinkronizirani sa neuronima u korteksu pa je osoba budna (6). Osim navedenog, hipotalamička VLPO jezgra inhibira jezgre moždanog debla odgovorne za održavanje budnosti i tuberomamilarnu jezgru hipotalamusa, što znači da ima učinak suprotan oreksinskim neuronima hipotalamusa (6).

Ovaj sustav budnosti i spavanja možemo zamisliti kao vagu gdje se na jednom kraju nalaze jezgre čija aktivnost potiče spavanje, a na drugom kraju jezgre čija aktivnost potiče budnost (17). Te dvije suprotne strane su VLPO jezgra hipotalamusa i monoaminergičke jezgre moždanog debla tj. retikularne formacije (17). U budnosti monoaminergičke jezgre retikularne

formacije inhibiraju VLPO jezgru hipotalamusa koja je odgovorna za spavanje (17). Oreksinski neuroni koji se nalaze u lateralnom hipotalamusu stimuliraju monoaminergične jezgre tako da one jače inhibiraju VLPO hipotalamusa (17). Oreksinski neuroni na taj način posredno djeluju na VLPO jezgru jer ona nema receptore za oreksin (17). Za vrijeme spavanja VLPO jezgra inhibira monoaminergične jezgre retikularne formacije, ali isto tako i oreksinske neurone u lateralnom hipotalamusu (17). Na taj način onemogućeno je buđenje djelovanjem oreksina (17). Dakle VLPO jezgra i monoaminergične jezgre se mogu izravno međusobno inhibirati, oreksinski neuroni stimuliraju monoaminergičke jezgre i tako posredno pojačavaju njihov inhibicijski učinak na VLPO, dok VLPO može neposredno inhibirati oreksinske neurone (17). Slika 7 prikazuje opisane interakcije.



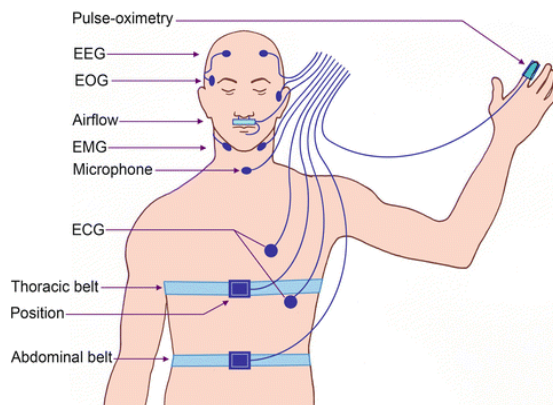
Slika 7. Shematski prikaz neuronskih krugova koji upravljaju spavanjem i budnošću. **Kratice:** ORX - oreksin; VLPO - ventrolatero-preoptička jezgra hipotalamusa; LC - locus coeruleus; TMN - tuberomamilarna jezgra hipotalamusa. Dostupno na https://media.springernature.com/lw685/springerstatic/image/art%3A10.1038%2Fnature04284/MediaObjects/41586_2005_Article_BFnature04284_Fig4_HTML.jpg

1.2. MEDICINA SPAVANJA

Stoljećima se znanje o spavanju i poremećajima spavanja temeljilo samo na vlastitom iskustvu ili promatranju osobe dok spava (18). Kohlscütter je prvi započeo sa ozbiljnijim proučavanjem spavanja tako što je 1863. godine proučavao dubinu spavanja primjenjujući sustavno različite akustične podražaje (19). Tijekom slijedećih desetljeća znanstvenici su započeli proučavati fiziološke promjene za vrijeme spavanja, kao što su promjene krvnog tlaka

i mišićnog tonusa (19). S obzirom da je mozak ključan organ u regulaciji spavanja potpune informacije se nisu mogle dobiti sve dok nije izumljen EEG (19). Ubrzo nakon početka uporabe EEG-a u primjenu je ušao kontinuirani EEG koji se koristio za vrijeme spavanja (19). Tako se dobilo puno više podataka, a razvojem neurofiziologije otkrivena su područja u moždanom deblu koja reguliraju spavanje i budnost (19). Prepoznavanje poremećaja spavanja dovelo je do sve veće potrebe za razvijanjem medicine spavanja (18,19). Ta disciplina ujedinjuje više medicinskih grana i svoj brzi napredak bilježi od sredine 20. stoljeća pa sve do sada (19).

Razvijeni su laboratoriji za poremećaje spavanja u kojima pacijenti provedu noć te im se učini polisomnografija (20). Polisomnografija je neinvazivna metoda ispitivanja spavanja kojom se mogu dijagnosticirati različiti poremećaji spavanja (20). Polisomnografija uključuje EEG, elektromiogram (EMG) mišića brade, elektrookulogram (EOG) i elektrokardiogram (EKG) (20). Također, mikrofoni detektiraju zvuk iz dušnika, mjeri se protok zraka kroz nos i usta, aktivnost pomoćne dišne muskulature, zasićenost krvi kisikom te se vrši video nadzor pacijenta (20). Rezultati navedenih mjerenja prikazuju se na računaru (20). Bolesnici se za ovu pretragu probiru na temelju anamnestičkih podataka i rezultata na testovima probira (STOP-BANG upitnik, Berlinski upitnik, Epworthova ljestvica pospanosti) (21). Slika 8 prikazuje pacijenta pripremljenog za polisomnografiju.



Slika 8. Pacijent pripremljen za polisomnografiju. **Kratice:** EEG-elektorencefalogram; EOG-elektrookulogram; EMG-elektromiogram; ECG-elektrokardiogram. Dostupno na https://media.springernature.com/lw685/springerstatic/image/chp%3A10.1007%2F978-1-4939-1185-1_4/MediaObjects/308161_2_En_4_Fig6_HTML.gif

1.3. POREMEĆAJI SPAVANJA

Poremećaji spavanja iznimno su česti u modernom društvu, a prema ICSD3 iz 2014. godine (engl. *International Classification of Sleep Disorders*) ima ih čak 82 (22). Neki od njih su insomnije, hipersomnije, parasomnije, poremećaji cirkadijanog ritma, poremećaji pokreta tijekom spavanja te poremećaji disanja tijekom spavanja (22). Epidemiološki najčešći poremećaji spavanja su nesanica, apneja tijekom spavanja i sindrom nemirnih nogu (22).

Nesanica (insomnija) označava poremećaj arhitekture spavanja, tj. strukture REM spavanja i nonREM spavanja (23). S kliničkog aspekta riječ je o poremećaju usnivanja ili prosnivanja, tj. održavanja spavanja unatoč uvjetima koji pogoduju spavanju (23). Očekuje se da osoba zaspe 30 do 45 minuta nakon odlaska u krevet (23). Ukoliko to traje duže, riječ je o nesanicu (23). Osoba se uz to može često buditi tijekom noći pa je ukupno vrijeme provedeno spavajući skraćeno i rezultira dnevnim umorom te kognitivnim i emocionalnim disfunkcijama (23). Da bi nesanica bila kronična mora trajati barem tri mjeseca i pojavljivati se barem tri puta tjedno (24,25). Ukoliko simptomi traju kraće, riječ je o epizodnoj nesanicu (23-25). Prije se nesanicu klasificiralo u dvije skupine, primarnu i sekundarnu, ovisno o tome je li udružena s nekom psihijatrijskom bolesti, no danas je ta podjela napuštena (25). Približno 5-10% populacije pati od nesanicu (25). Primjećeno je da češće obolijevaju žene, stariji ljudi te osobe s kroničnim bolestima (25). Etiologija nesanicu može se opisati kroz takozvani 3P-model (25). To znači da predisponirajući, percipitirajući i perpeturajući čimbenici dovode do nesanicu (24,25). Predisponirajući čimbenici su genetička predispozicija, određene crte ličnosti poput perfekcionizma, sklonost ruminaciji i osjetljivost (24,25). U percipitirajuće čimbenike spadaju traumatični događaji kojima je osoba bila izložena kao npr. smrt bliske osobe (24,25). Perpeturajući čimbenici podrazumijevaju lošu higijenu spavanja tj. neodgovorno i neustaljeno ponašanje vezano uz spavanje (24,25).

Liječenje nesanicu je složeno, zahtjevno i traži multimodalni pristup (24). Postoji farmakološko i nefarmakološko liječenje (23). Lijekovi koji se koriste su benzodiazepini, agonisti benzodiazepinskih lijekova, tzv. Z-lijekovi (zolpidem i zaleplon), agonisti melatoninskih receptora, triciklički antidepresivi, antidepresiv mirtazapin koji ima sedirajući učinak te oreksinski antagonisti (suvoreksant) (23,24). Kadkad se pribjegava liječenju atipičnim antipsihoticima kao što je kvetiapin (u dozi od 25 mg) ili antiepilepticima npr. gabapentin (23,24). Epizodična nesanica može se liječiti melatoninom ili antihistaminicima (23). Nefarmakološko liječenje podrazumijeva kognitivno-bihevioralnu terapiju, relaksacijske tehnike i poboljšanje higijene spavanja (24). Kognitivno-bihevioralna terapija nosi bolju

prognozu, međutim to je dugotrajan proces, često iscrpljujuć pacijentu (24). Bitno je napomenuti da postoje određeni problemi prilikom liječenja nesanice hipnoticima (24). Klasični hipnotici narušavaju arhitekturu spavanja zato što suprimiraju REM i stadij 3 nonREM spavanja (24). To bi značilo da spavanje svode samo na stadije 1 i 2 nonREM spavanja (24). Nadalje, nakon 2 do 3 tjedna raste tolerancija na te lijekove i više nisu učinkoviti (24). Prestankom njihova korištenja događa se takozvani „REM rebound“ te sada čovjek počinje spavati samo REM spavanjem (24). Puno su prihvatljiviji tkz. Z-lijekovi zato što oni puno manje remete ili uopće ne remete arhitekturu spavanja (24).

Hipersomnija centralnog uzroka obuhvaća nekoliko bolesti koje karakterizira prekomjerna pospanost tijekom dana, a koja se pritom ne može prepisati nekom drugom poremećaju spavanja (23). Riječ je o narkolepsiji tipa 1, narkolepsiji tipa 2, idiopatskoj hipersomniji, Kleine-Levineovom sindromu, hipersomniji zbog lijekova i hipersomniji zbog psihijatrijskih bolesti (26). Od navedenih najčešća je narkolepsija čija prevalencija iznosi 0,05% (23). Narkolepsija tip 1 povezana je s katapleksijom, kratkotrajnim, najčešće simetričnim gubitkom mišićnog tonusa pri čemu je osoba u potpunosti budna (27). Osim toga, obilježena je sniženim vrijednostima oreksina u cerebrospinalnom likvoru (27). To je nasljedna bolest zbog koje oboljeli pojedinci uslijed autoimunog procesa imaju oštećene oreksinske neurone u lateralnom hipotalamusu (27). To uzrokuje poremećenu regulaciju REM spavanja i budnosti pa REM spavanje ili njegovi elementi iznenadno prekidaju budno stanje (27). Stoga je obilježje narkolepsije tip 1 uz katapleksiju i snižene razine oreksina u cerebrospinalnom likvoru i pojava barem dvije epizode REM stadija za vrijeme napadaja spavanja (27). Narkolepsija tip 2 nije obilježena ni katapleksijom niti sniženom koncentracijom oreksina (6,26,27). Klinička slika narkolepsije opisuje se kao tzv. narkolepsijska tetrad (23,27). Čine ju prekomjerna pospanost tijekom dana koja se manifestira kao napadaji spavanja u trajanju do 15 minuta nakon kojih se osoba osjeća odmoreno (23,27). Slijedeće obilježje je katapleksija (gubitak mišićnog tonusa izazvan najčešće pozitivnim emocijama), zatim hipnagogne halucinacije prilikom usnivanja i na kraju paraliza spavanja odnosno osjećaj oduzetosti prilikom buđenja ili rjeđe usnivanja (23,27). Liječenje je farmakološko ili nefarmakološko (23,27). Nefarmakološko liječenje podrazumijeva poboljšanje higijene spavanja te planirano višekratno kratkotrajno dnevno spavanje (23,27). Farmakoterapija je usmjerena na suzbijanje prekomjerne pospanosti i katapleksije (23,27). Lijekovi protiv prekomjerne pospanosti su modafinil i armodafinil, a katapleksija se liječi Na-oksibatom (23,26,27).

Poremećaji cirkadijanog ritma dijele se na poremećaje zbog kašnjenja ritma budnosti, poremećaje uranjenja ritma spavanja i budnosti te na poremećaje zbog smjenskog rada ili putovanja kroz različite vremenske zone (23). Poremećaji zbog kašnjenja ritma i budnosti češći su u adolescenata, a uvjetovani su kasnijim lučenjem melatonina (5,6,23). Suprotno tome, poremećaji uranjenja ritma spavanja i budnosti zastupljeniji su među starijim osobama, a razlog leži u ranijem lučenju melatonina (5,6,23). U nekim slučajevima ovi poremećaji se naslijeđuju autosomno dominantno (23). Da bi se dijagnosticirali ovi poremećaji, potrebno je voditi dnevnik spavanja (23). Liječenje poremećaja ritma koji kasni zasniva se na primjeni melatonina, izbjegavanju svijetla prije spavanja te izlaganju svijetlu kroz jutro (6,23). Preuranjeni ritam liječi se na suprotan način, dakle izlaganjem svijetlu navečer, dok uloga melatonina u liječenju ovog poremećaja nije u potpunosti razjašnjena (6,23).

Parasomnije obuhvaćaju nonREM parasomnije, REM parasomnije i ostale parasomnije. NonREM parasomnije pojavljuju se tijekom stadija 3 nonREM spavanja (23). Osoba doživljava ponavljajuće epizode nepotpuna buđenja iz stadija dubokog spavanja, ima ograničeno ili izostalo sjećanje na san, parcijalnu ili potpunu amneziju na navedeno nepotpuno buđenje te izostanak reakcije na podražaje iz okoline (23,28). Ovdje ubrajamo noćne strahove, somnambulizam, poremećaj hranjenja u spavanju, enurezu, pojavu gastroezofagealnog refluksa te govor u snu (23,28). Ove parasomnije mogu biti nasljedne što znači da se pojavljuju već u djetinjstvu ili adolescenciji (28). Diferencijalno dijagnostički bitno ih je razlikovati od epileptičkih napadaja u spavanju (28). Epileptički napadaji pojavljuju se u stadiju 2 nonREM spavanja i najčešće su fokalni su (28). Osim što se događaju u različitom stadiju spavanja, epileptički napadaji mogu se javljati više puta u jednoj noći za razliku od nonREM parasomnija koje se najčešće pojavljuju samo jedan put u noći (28). Nasreću, nonREM parasomnije oboljeli doživljavaju uglavnom svega nekoliko puta godišnje pa se liječenje zasniva na kognitivno bihevioralnoj terapiji uz prilagođavanje stambenog prostora radi sprječavanja ozljeda. Kadkad se mogu uključiti u terapiju benzodiazepini i triciklički antidepresivi, međutim ne pokazuju visoku učinkovitost (28).

REM parasomnije označavaju poremećaj ponašanja za vrijeme REM spavanja (23,29). Klinička slika uključuje epizode vokalizacije i motoričku aktivnost za vrijeme REM spavanja što se naziva odglumljivanje snova (29). Snovi su najčešće agresivna sadržaja poput borbe ili bijega pa osoba često ozlijeđuje sebe ili partnera (29). Za razliku od nonREM parasomnija, REM parasomnije se pojavljuju najčešće iza 50-te godine života (29). Liječenje se zasniva također na kognitivno bihevioralnoj terapiji te primjeni melatonina i klonazepama (29).

Sindrom eksplozije u glavi spada u ostale parasomnije (23). Prezentira se osjećajem iznenadnog glasnog zvuka u glavi bez ikakve boli (23). Događa se najčešće na prijelazu iz budnosti u spavanje te se osoba budi prestrašena i tjeskobna (23). Diferencijalno dijagnostički važno je ovu parasomniju razlikovati od novonastale glavobolje (23). Za sve parasomnije vrijedi da je zlatni standard u dijagnostici polisomnografija s proširenim EEG-om uz videonadzor pacijenta (23).

Poremećaji pokreta tijekom spavanja karakterizirani su jednostavnim, stereotipnim, ponavljajućim pokretima tijekom spavanja (30). Najpoznatiji su sindrom nemirnih nogu (*RLS*, engl. *Restless Legs Syndrome*) i sindrom periodičkog pokretanja nogama u spavanju (*PLM*, engl. *Periodic Limb Movements*) (30). Sindrom nemirnih nogu odnosno Ekbomov sindrom pogađa 5-10% ukupne populacije i to ga čini najčešćim poremećajem u ovoj skupini (30). Patofiziološka pozadina je centralna dopaminska disfunkcija (30). Diferencijalno dijagnostički važno je razlikovati ovaj poremećaj od artritisa, mijalgije, polineuropatije ili grčeva u nogama (23,30). Osobe osjećaju mravinjanje, trnjenje i bol u nogama pri usnivanju te teže usnivaju zbog toga, a pomicanje nogu olakšava tegobe (23,30). Dijagnosticira se polisomnografski, a liječi se dopaminskim agonistima te pregabalinom (30). Sindrom PLM obilježavaju pokreti nogama tijekom usnivanja koji su češći od 15 puta u sat vremena, a oboljeli ih nisu svjesni (30). Ovaj poremećaj može postajati samostalno, ali i udruženo sa opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja te Ekbomovim sindromom (30). Dijagnosticira se polisomnografski, a rijetko zahtjeva liječenje (30). U ovu skupinu spada i bruksizam, škripanje ili stiskanje zubima tijekom spavanja, koji je također češći u osoba koje pate od opstrukcijske apneje tijekom spavanja (23). Liječi se postavljanjem oralnih udlaga da bi se zaštitili zubi, a medikamentno klonazepamom (23).

1.3.1. Poremećaji disanja tijekom spavanja

Disanje se tijekom spavanja mijenja ovisno o stadiju spavanja (31). Početak spavanja obilježava prijelaz iz budnog stanja u stadij 1 nonREM spavanja te potom stadij 2 nonREM spavanja. Za to vrijeme disanje je sporije, a parcijalni tlak ugljikova dioksida je povećan (31,32). Za vrijeme nonREM stadija spavanja disanje je stabilno, nema velikih promjena frekvencije niti amplitude disanja (31). Trajanje udisaja kao i ukupno trajanje ciklusa disanja se ne mijenja, ali protok zraka tijekom udisaja se smanjuje u odnosu na budno stanje (31). Aktivnost trbušne muskulature je povećana, aktivnost dijafragme je povećana ili jednaka kao u

budnom stanju, dok je aktivnost prsnog koša smanjena (31). Zbog povećanja otpora u području epiglotisa i smanjene toničke aktivnosti mišića dilatatora ždrijela, otpor protoku zraka u gornjem dišnom putu povećava se za otprilike 230% (31,32). Zasićenost arterijske krvi kisikom smanjuje se za 2% ili manje te dolazi do periodičnih promjena plućnog arterijskog tlaka (32).

Za vrijeme REM spavanja disanje je nepravilno, obilježeno iznenadnim promjenama frekvencije i amplitude disanja te je često praćeno kratkotrajnim centralnim apnejama koje su fiziološka pojava (32,33). Aktivnost dijafragme povećava se dok se aktivnost međurebrenih mišića i prsnog koša smanjuje (32). Otpor prolasku zraka u gornjem dišnom putu povećava se zbog kolapsa ždrijela uslijed smanjene aktivnosti mišića dilatatora (32). Za vrijeme ovog stadija spavanja također je prisutna hipoksemija i plućni arterijski tlak se povećava (32).

Poremećaji disanja tijekom spavanja obuhvaćaju sindrom centralne apneje tijekom spavanja, opstruktivsku apneju tijekom spavanja (OSA, engl. *Obstructive Sleep Apnea*), hipoventilacijske sindrome i hipoksemijske sindrome u spavanju (22,23). Naziv apneja označava zastoj spontanog disanja (22,23).

Sindrom centralne apneje obuhvaća primarnu centralnu apneju, sekundarnu centralnu apneju koja je povezana s drugim bolestima i centralnu apneju koja je izazvana uporabom lijekova (23,33). Centralna apneja pojavljuje se u manje od 1% populacije (33). Riječ je o zastoju disanja zbog izostanka neuralnog signala koji potiče disanje pa je posljedično smanjen protok zraka uslijed smanjenog nagona za disanjem (33). Najčešće je povezana s oštećenjem dišnih centara ili poremećajima dišnog neuromuskularnog sustava (23,33). To znači da dišnim mišićima privremeno prestaje dolaziti poticaj iz središnjeg živčanog sustava (23,33). Oboljeli mogu voljno disati, ali i u budnom stanju mogu imati smanjenu ventilaciju (23,33). Uzrok ovog poremećaja nije jasno određen, ali utvrđeno je da nestabilnost dišnih putova može nastati kao posljedica moždanog udara (23,33). Postoji također i mješovita apneja koja ima karakteristike i opstruktivske i centralne apneje (33). Hipoventilacijski i hipoksemijski sindromi tijekom spavanja vrlo su rijetki (22,33).

1.3.1.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja

Opstruktivska apneja tijekom spavanja (OSA) najučestaliji je poremećaj ove skupine (22). Čak 5 do 20% opće populacije boluje do ove bolesti (22). Riječ je o zastojima disanja tijekom spavanja koji traju barem 10 sekundi (34). Zastoj disanja nastaje zbog opstrukcije

gornjega dijela dišnog puta te je protok zraka smanjen usprkos snažnom naporu da se udahne (35). Ukoliko opstrukcija nije potpuna riječ je o hipopneji (35). Predisponirajući čimbenici za ovu bolest su muški spol (muškarci oboljevaju 8 puta češće od žena), dob (40 do 60 godina), prekomjerna tjelesna masa, kraniofacijalne malformacije (npr. hipotrofična donja čeljust), uzimanje lijekova, hipotiroidizam, akromegalija i genetički čimbenici (36). Najčešće je riječ o pretilim osobama s prekomjernim nakupljanjem masti u vratu koja vrši pritisak na ždrijelo (37). Neki pacijenti pak imaju začepljen nos, prevelik jezik ili krajnike i nepravilan oblik nepca. Prilikom fizikalnog pregleda često se pronalazi i uvećana uvula, malen orofarinks te veliki adenoidi (36,37).

Opstruktivna apneja tijekom spavanja uzrokovana je zatvaranjem gornjih dišnih putova (35,38). Mišići ždrijela odgovorni su za održavanje dišnih putova otvorenim (35). Oni se za vrijeme spavanja lagano opuste, ali dišni put i dalje ostaje dovoljno otvoren za prolazak zraka (35). Oboljelima su dišni putovi izrazito uski zbog navedenih predisponirajućih čimbenika, stoga već lagano opuštanje mišića ždrijela tijekom spavanja potpuno zatvori dišni put pa zrak ne može ući u pluća (38). Povremene apneje tijekom spavanja fiziološka su pojava, ali u oboljelih one traju puno duže (više od 10 sekundi) i pojavljuju se jako često (čak 300 do 500 puta svake noći) (34). Na početku spavanja bolesnici glasno hrču i naporno dišu (34). Hrkanje se zatim nastavlja i postaje sve glasnije pa se u jednom trenutku naglo prekine dužim tihim razdobljem tijekom kojeg osoba ne diše (apneja) (34). Za vrijeme apneje raste parcijalni tlak ugljikova dioksida, a parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi pada što podražuje respiracijski centar te rezultira iznenadnim naglim pokušajem disanja (32,34,35). Osoba tada glasno dahće i ponovno počinje hrkati te se ciklus ponavlja (32,34,35). Izravne posljedice ove bolesti su fragmentacija spavanja pa posljedično osoba pati i od prekomjerne pospanosti (23,32,35). Kako ponavljana hipoksemija pospješuje razvoj ateroskleroze, OSA povećava rizik za razvoj kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i metaboličkih bolesti (38,39). Tako velik udio oboljelih ima sistemsku hipertenziju, nešto manji broj razvija plućnu hipertenziju, a zabilježeno je povećanje rizika od srčanog udara, razvoja aritmija, čak i iznenadne smrti (39). Ponekad se može razviti i *cor pulmonale* (39). Zbog dnevne pospanosti i mogućih neurokognitivnih promjena smanjuje se radna učinkovitost, povećan je rizik od prometnih nesreća te može doći do promjene osobnosti (39).

Hetroanamnestički dobivaju se podatci o glasnom hrkanju te napadajima gušenja tijekom spavanja, nemogućnosti udisaja ili zastoju disanja (23,35). Pacijent prijavljuje nikturiju, dnevnu pospanost, jutarnju glavobolju i suha usta (23). Ukoliko je OSA prisutna u

dječjoj dobi, u kliničkoj slici zapaža se hiperaktivnost, agresivno ponašanje, glasno disanje tijekom spavanja, neobičan položaj tijela dok dijete spava, uvlačenje rebrenog luka te treperenje rebara (40).

Zlatni standard u dijagnostici OSA-e je polisomnografija. Kriteriji na temelju kojih se dijagnosticira OSA-u su 5 ili više apneja u jednom satu spavanja odnosno apneja-hipopneja indeks (AHI) od 5 ili više (23). Diferencijalno dijagnostički važno je razlikovati centralnu apneju od opstruktivske. Kod opstruktivske na polisomnografskom zapisu bilježi se prestanak disanja (apneja) uz kontrakcije prsne i abdominalne respiracijske muskulature, a kod centralne apneje bilježi se prestanak disanja bez kontrakcija prsne i trbušne respiracijske muskulature (21).

Liječenje ovisi o težini bolesti. Blaga (AHI<15) i umjerena OSA (AHI<30) liječi se smanjenjem tjelesne težine, prestankom uzimanja sedativa i konzumacije alkohola, uporabom oralnih udloga koje otvaraju dišni put tako što zabacuju jezik prema naprijed (23,34). Kiruško liječenje, primjerice uvulopalatofaringoplastikom (UPPP) dolazi u obzir ukoliko postoje indikacije u smislu suženog gornjeg dišnog puta (23,34). Teška OSA (AHI≥30) i umjerena OSA sa prisutnim komorbiditetima liječe se primjenom CPAP aparata (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*). Taj uređaj drži dišni put otvorenim uz pomoć pozitivnog tlaka zraka koji je veći od atmosferskog te tako sprječava kolaps gornjeg dišnog puta (23).

1.3.1.2. Komorbiditeti povezani sa OSA-om

OSA je povezana s mnogo komorbiditeta. Neki od njih su arterijska hipertenzija, šećerna bolest, srčano zatajenje, aritmije, iznenadna smrt, hiperlipidemija, hiperkolesterolemija, gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), astma, poremećaji ponašanja i raspoloženja (39).

Patofiziološka pozadina povezanosti navedenih bolesti i OSA-e leži u ponavljanim epizodama hipoksemije i hiperkapnije (39,41). Smanjena zasićenost arterijske krvi kisikom dovodi do aktivacije simpatikusa te lučenja katekolamina što dovodi do tahikardije i hipertenzije (39,41). S obzirom da se apneja javlja mnogo puta tijekom spavanja, takvi hipertenzivni skokovi se sukladno tome isto ponavljaju (42). To dovodi do navikavanja organizma na ovakve uvjete te se dugoročno pojačano luče katekolamini i dolazi do dugoročne disfunkcije baroreceptora koji se inače aktiviraju kad je povišen arterijski tlak (39,42). Osim toga, snižen parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi povećava oksidacijski stres što dovodi do

otpuštanja slobodnih kisikovih radikala i ireverzibilnog oštećivanja bioloških makromolekula. Ovaj patološki mehanizam najviše utječe na ubrzanje ateroskleroze (43). Također, OSA kao sistemska bolest uzrokuje povišenu razinu upalnih citokina, interleukina 6 (IL-6), faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) te povećava inzulinsku rezistenciju i dovodi do intolerancije glukoze (39). Osim toga, zabilježena je hiperkoagulabilnost, endotelna disfunkcija i metabolički disbalans (43).

Sve navedeno u prvom redu dovodi do arterijske hipertenzije zbog aktivacije simpatikusa, zatim ubrzane ateroskleroze zbog hiperkoagulabilnosti, endotelne disfunkcije, oksidacijskog stresa i pojačanog upalnog odgovora (39). Arterijska hipertenzija i ateroskleroza zajedno dovode do povećanog rizika od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata (41). Povećana inzulinska rezistencija i intolerancija glukoze dovode do šećerne bolesti i metaboličkog disbalansa (39). Nekvalitetno spavanje dovodi do depresije i poremećaja ponašanja (39). Primjena CPAP-a značajno smanjuje rizik od gastroezofagealne refluksne bolesti tako što smanjuje izloženost jednjaka želučanoj kiselini (44).

1.3.1.2.1. OSA i kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti povezane s OSA-om su arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, cerebrovaskularni infarkt, ishemijska bolest srca i srčano zatajenje (45).

Arterijska hipertenzija vjerojatno je najvažniji javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama (46). Često je to i asimptomatsko stanje koje se lako otkriva i u većini slučajeva lako liječi, ali ako se ne liječi, može dovesti do letalnih ishoda (46). Dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije vjerojatno je najvažniji čimbenik snižavanja kardiovaskularne smrtnosti u posljednjih 20 godina (46). Unatoč tome što je patofiziologija ove bolesti većinom razjašnjena, etiologija je (pa time i ciljane prevencija i liječenje) u 90-95% slučajeva još nepoznata (46). Zato se hipertenzija većinom liječi nespecifično, a to je praćeno većim brojem nuspojava i visokom stopom neadekvatnog korištenja antihipertenziva (46). Arterijska hipertenzija najučestalija je bolest povezana sa OSA-om, 20-40% hipertoničara boluje i od OSA-e, a 71% pacijenata koji boluju od rezistentne hipertenzije ima OSA-u (47). Pokazano je da liječenje OSA-e CPAP-om snižava arterijski tlak za 2 mmHg (48).

Atrijska fibrilacija označava deorganiziranu atrijsku aktivnost bez jasnih P-valova na EKG prikazu (46). To je česta aritmija koja se može javiti i u zdravih osoba za vrijeme izraženog emocionalnog stresa, nakon kirurškog zahvata ili nakon alkoholne intoksikacije (46). Poznajemo paroksizmalni i perzistentni oblik atrijske fibrilacije (46). U bolesnika s

kardiovaskularnim bolestima, kao npr. reumatska bolest srca, nereumatska bolest mitralnog zaliska ili atrijskim septalnim defektom nalazimo perzistentnu atrijsku fibrilaciju (46). Fibrilacija atrijske može biti vrlo opasna ukoliko je riječ o obliku s ekstremno brzim odgovorom klijetki koji može dovesti do hipotenzije, plućnog zastoja ili angine pectoris (46). Također, povećan je rizik od sustavnih embolija (46). Liječi se farmakološki konverzijom u sinus ritam ili snižavanjem frekvencije, a ukoliko farmakoterapija ne pomaže, pribjegava se elektrokardioverziji ili ablaciji AV spoja (46). Iako je prevalencija atrijske fibrilacije veća u pacijenata s OSA-om (3-5%) nego u onih koji ne boluju od OSA-e (0.4-1%), povezanost atrijske fibrilacije i OSA-e nije toliko izražena kao kod arterijske hipertenzije (49). Patofiziološka pozadina leži u promjeni intratorakalnog tlaka, nestabilnosti tonusa autonomnog živčanog sustava i atrijskom remodeliranju i upali (45). Pokazano je da liječenje OSA-e CPAP-om smanjuje rizik za nastanak fibrilacije atrijske (50).

Cerebrovaskularna bolest ima ukupnu prevalenciju 794 na 100 000 i to ju čini trećim po redu uzrokom smrti u razvijenim zemljama nakon bolesti srca i zloćudnih tumora (46). Cerebrovaskularna bolest može biti uzrokovana aterosklerozom, upalom unutar krvne žile, lipohijalinozom, dilatacijom aneurizme, ali može biti i udaljenog podrijetla te nastati zbog embolusa (46). Ukoliko osoba boluje od poremećaja disanja tijekom spavanja, rizik od cerebrovaskularne bolesti je 2 do 3 puta veći (51). Pokazano je da 50 do 70% osoba koje u anamnezi imaju cerebrovaskularnu bolest boluju i od OSA-e (43). Patofiziološki mehanizam objašnjen je kao kombinacija hipertenzije, aritmije, desaturacije arterijske krvi i endotelne disfunkcije. Također, što je AHI indeks veći, veća je vjerojatnost oboljevanja od cerebrovaskularne bolesti (51).

Ishemijska bolest srca definira se kao stanje uzrokovano različitom etiologijom koju povezuje neravnoteža između potreba za kisikom i njegove dopreme krvlju (46). Aterosklerotska bolest epikardnih koronarnih arterija najčešći je uzrok ishemijske bolesti srca (46). Čak 70% bolesnika s akutnom ishemijom miokarda ima i nedijagnosticiranu OSA-u. Osim toga, pokazano je da je OSA 2 puta češća u bolesnika sa ishemijskom bolesti srca nego u zdrave populacije (43). Zbog desturacija krvi i povećanog tlačnog opterećenja u bolesnika s OSA-om, opseg ishemičnog dijela srca veći je nego u bolesnika bez OSA-e. Smatra se da OSA povećava rizik od srčanog infarkta između ponoći i 6 sati ujutro (52). Veliko kohortno istraživanje koje se odvijalo kroz 20-ak godina (Wisconsin Sleep Cohort) pokazalo je da pacijenti koji boluju od teške OSA-e imaju 2,6 puta veći rizik za razvoj ishemijske srčane bolesti nego osobe koje ne boluju od OSA-e (53).

Zatajenje srca je stanje u kojem abnormalna srčana funkcija odgovorna za nesposobnost srca da zadovolji metaboličke potrebe tijela (46). Ovo stanje može se kompenzirati samo uz abnormalno povišen ventrikulski dijastolički volumen (46). Razlikujemo sistoličko i dijastoličko zatajenje srca (46). Sistoličko zatajenje označava oslabljeno inotropno stanje srca što znači da je smanjena srčana kontraktilnost te srce ispumpava neadekvatan udarni volumen (46). Dijastoličko zatajenje označava nemogućnost adekvatnog dijastoličkog ventrikulskog punjenja što opet dovodi do smanjenog udarnog volumena (46). 11 do 37% bolesnika sa srčanim zatajenjem pati i od OSA-e (54). Velika kohortna studija Sleep Heart Health Study pokazala je da je relativni rizik razvoja zatajenja srca 2,38 puta veći u bolesnika s OSA-om. Osim toga, ustanovljeno je da muškarci s teškim oblikom OSA-e imaju 58% veću šansu za razvoj srčanog zatajenja od zdravih muškaraca. Patofiziološki mehanizam objašnjava se na način da pojačana aktivnost simpatikusa u bolesnika s OSA-om uzrokuje aritmiju koja zatim vodi do disinkronije ventrikula i tahikardijom potaknute kardiomiopatije (54). Također, negativni intratorakalni tlak koji nastaje tijekom apneje povećava tlačno opterećenje lijevog ventrikula i tako smanjuje srčanu kontraktilnost i dovodi do sistoličkog srčanog zatajenja (43). Liječenjem OSA-e smanjuje se rizik za razvoj srčanog zatajenja (55).

1.3.1.2.2. OSA i metaboličke bolesti

Sindrom Z naziv je za kombinaciju metaboličkog sindroma i OSA-e (56). Umjerena do teška OSA dijagnosticira se u skoro 60% pacijenata s metaboličkim sindromom, a sam metabolički sindrom je čak 9 puta češći u bolesnika s OSA-om. Patofiziološka podloga OSA-e i metaboličkog sindroma vrlo je slična što objašnjava ovako veliku povezanost u pojavnosti tih dviju bolesti (56).

Metabolički sindrom uključuje 4 patofiziološka stanja koja su abdominalna (visceralna) pretilost, hiperglikemija (inzulinska rezistencija), arterijska hipertenzija i dislipidemija (57). Pritom, abdominalna pretilost i inzulinska rezistencija čine glavne patofiziološke mehanizme metaboličkog sindroma (57). Abdominalna pretilost označava opseg struka veći od 94 cm u muškaraca i 80 cm u žena zajedno sa barem 2 od slijedećih kriterija: hipertrigliceridemija 1,7 mmol/l i više, HDL kolesterol manji od 1,03 mmol/l za muškarce i 1,29 mmol/l za žene, bolesnik se liječi od dislipidemije, bolesnik se liječi od hipertenzije ili arterijski tlak viši od 130/85 mmHg te glikemija na tašte od barem 5,6 mmol/l ili prethodno dokazana šećerna bolest tipa 2 (56).

Inzulinska rezistencija je smanjena osjetljivost perifernih tkiva na inzulin, što dovodi do kompenzacijske hiperinzulinemije (58). Abdominalna pretilost, akantoza, akne, masna jetra i prekomjerna dlakavost znakovi su inzulinske rezistencije (58,59). Pokazana je povezanost OSA-e i inzulinske rezistencije kao i OSA-e i šećerne bolesti tipa 2 (60,61). Kriteriji za dijagnosticiranje šećerne bolesti uključuju vrijednost glukoze u krvi natašte barem 7,0 mmol/l te nakon oralnog uzimanja 75 g glukoze barem 11,1 mmol/l (46). Šećerna bolest tipa 2 nije ovisna o inzulinu i češća je od šećerne bolesti tipa 1 (46). Glavne komplikacije šećerne bolesti su retinopatija, nefropatija i neuropatija (46). U pravilu, u trenutku dijagnosticiranja šećerne bolesti tipa 2 osoba već ima razvijene navedene komplikacije bolesti (46). Pokazano je da 15 do 30% pacijenata koji boluju od OSA-e imaju i šećernu bolest tipa 2 s tim da se učestalost povećava proporcionalno težini OSA-e. Također, 86% dijabetičara ima OSA-u, a 50% njih pati od umjerene OSA-e (62).

1.3.1.2.3. OSA i bolesti dišnog sustava

Opstruktivske bolesti pluća (astma i kronična opstruktivska plućna bolest – KOPB, engl. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) i OSA imaju približno jednaku prevalenciju u općoj populaciji (63). Primijećeno je da se često pojavljuju skupa te da OSA može dovesti do egzacerbacije astme i KOPB-a i suprotno (63). S obzirom da je preklapanje ovih bolesti jako često, uveden je pojam „preklapajući sindrom“ za kombinaciju OSA-e i KOPB-a te „alternativni preklapajući sindrom“ za kombinaciju astme i OSA-e (63). Ove nazive uveo je Flenley te preporučio izvođenje PSG-je svim pretilim pacijentima s KOPB-om koji nakon terapije kisikom imaju jake glavobolje (64). Pretpostavljao je da pacijenti s KOPB-om kojima se nakon primjene kisika hiperkapnija pogorša, imaju i OSA-u (64).

Prevalencija preklapajućeg sindroma u osoba starijih od 40 godina je 0,5 do 1% (65). Različitim istraživanjima pokazano je da je KOPB prisutan u 9 do 56% pacijenata s OSA-om, a OSA prisutna u 5 do 85 % pacijenata s KOPB-om (66,67). Patofiziologija preklapajućeg sindroma je složena, a proizlazi iz kombinacije pojačane hipoksije i većeg napora koji je potrebno uložiti u disanje (68). Hipoksija je izraženija u ovom sindromu nego u izoliranoj OSA-i ili KOPB-u (69). Razlog tome je kolaps gornjih dišnih putova za vrijeme spavanja, smanjen funkcionalni rezidualni kapacitet te korištenje pomoćne dišne muskulature za kompenzaciju hiperinflacije pluća (70,71). Osim toga prisutna je i hiperkapnija koja dovodi do poremećenog odgovora respiracijskog centra na hipoksiju i zamora respiracijske muskulature te je uz to prisutan i poremećen ventilacijsko-perfuzijski omjer (70,71). Pokazano je da bolesnici koji pate

od ovog sindroma imaju veću stopu mortaliteta i morbiditeta nego pacijenti koji imaju izoliranu OSA-u ili KOPB (63). Također, liječenje preklapajućeg sindroma CPAP-om poboljšava ishod ove bolesti (63). Pacijenti liječeni CPAP-om imali su 5-godišnje preživljenje od 71% za razliku od onih koji su liječeni samo kisikom te je njima 5-godišnje preživljenje 26% (72).

Alternativni preklapajući sindrom može se javiti i u dječjoj i u odrasloj dobi (73). Pokazano je da atopičari, osobe koje žive u lošijim socio-ekonomskim uvjetima te pripadnici nacionalnih manjina imaju veću šansu da će razviti ovaj sindrom u dječjoj dobi (73). Također, astmatičari imaju veći rizik za razvoj OSA-e (73). Ukoliko osoba ima veći rizik za razvoj OSA-e, vrlo vjerojatno u kliničkoj slici astme ima teže simptome tijekom dana i tijekom noći (63). Za razliku od izoliranih slučajeva gdje muškarci imaju veći rizik za razvoj OSA-e, u alternativnom preklapajućem sindromu vjerojatnije je da će ženska osoba oboljela od astme razviti OSA-u i obrnuto (74). Također, povećan rizik za razvoj OSA-e imaju osobe s težom kliničkom slikom astme te osobe koje boluju od GERB-a (75). Pokazano je da starija životna dob i OSA otežavaju kontrolu astme (75). Starije osobe koje boluju od OSA-e imaju 7 puta veći rizik za razvoj teške astme u odnosu na opću populaciju, a mlađe osobe sa OSA-om imaju 3 puta veći rizik (75). Osobe koje uz astmu imaju i OSA-u, imaju češće egzacerbacije astme te vrlo često pridružene druge bolesti kao što su bolest sinusa, učestale infekcije dišnog sustava, GERB (76). Pokazano je da liječenje astme kortikosteroidima čini OSA-u težom, ali nije jasan patofiziološki mehanizam (77). Liječenje OSA-e CPAP-om smanjuje komplikacije astme i OSA-e te smanjuje potrebu za bronhodilatatorima u liječenju astme (78).

Pokazano je da OSA uzrokuje malo do umjereno povećanje plućnog arterijskog tlaka (79). Stoga, plućna hipertenzija rijedak je komorbiditet pridružen uz OSA-u koji, ako se i razvije, vrlo često nema tešku kliničku sliku (79). Nasuprot tome, preklapajući sindrom značajno povećava rizik za razvoj plućne hipertenzije s teškom kliničkom slikom. Kako bi se popravila plućna hemodinamika, nužno je uz plućnu hipertenziju liječiti i OSA-u odnosno preklapajući sindrom (79). To se postiže CPAP-om za koji je pokazano da poboljšava ishod ove bolesti (79).

1.3.1.3. Utjecaj OSA-e i pridruženih komorbiditeta na arhitekturu i učinkovitost spavanja

Pacijenti koji boluju od OSA-e vrlo se često bude te im je jako teško doći do stadija najdubljeg spavanja s obzirom da prvo treba proći kroz pliće stadije 1 i 2. Zbog toga će u ovih pacijenata plići stadiji biti zastupljeniji, a stadij 3 i REM stadij nakon njega bit će manje

zastupljeni (80). Također, pokazano je da subjektivna kvaliteta spavanja ne ovisi o AHI indeksu te da je ukupno trajanje spavanja duže i REM stadij spavanja zastupljeniji u OSA pacijenata s boljom kvalitetom spavanja u usporedbi s pacijentima s lošijom kvalitetom spavanja. Učinkovitost spavanja je također manja u onih koji loše spavaju u usporedbi s onima koji dobro spavaju (81).

Metabolički komorbiditeti pridruženi uz OSA-u remete arhitekturu spavanja i smanjuju učinkovitost spavanja (82). Ukupno vrijeme spavanja smanjeno je ukoliko ispitanici imaju visok indeks tjelesne mase (ITM), ukupni kolesterol i trigliceride (82). U istih pacijenata pokazan je smanjen udio stadija sporovalnog spavanja i REM stadija spavanja (82). Pretilost također negativno utječu na ukupno trajanje spavanja i učinkovitost spavanja, a AHI indeks, spol i dob nemaju utjecaja (83). Nadalje, u oboljelih od OSA-e teškog stupnja stadij 3 nonREM spavanja znatno je manje zastupljen nego u zdravih pojedinaca, ali i manje zastupljen u odnosu na blagu i umjerenu OSA-u (84).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog istraživanja je istražiti povezanost pojavnosti komorbiditeta s očuvanošću arhitekture spavanja u oboljelih od opstruktivske apneje tijekom spavanja teškog stupnja.

Specifični ciljevi ovog istraživanja su istražiti povezanost pojavnosti najučestalijih komorbiditeta opstruktivske apneje tijekom spavanja kao što su kardiovaskularni, metabolički i respiracijski komorbiditeti s udjelima pojedinih stadija spavanja i učinkovitosti spavanja na temelju objektivnog nalaza cjelonoćne polisomnografije.

HIPOTEZE

1. Oboljeli od opstruktivske apneje tijekom spavanja teškog stupnja imat će smanjenu učinkovitost spavanja i narušenu arhitekturu spavanja.
2. Oboljeli od opstruktivske apneje tijekom spavanja teškog stupnja imat će povećan udio stadija 2 nonREM spavanja i smanjene udjele stadija 3 i REM stadija spavanja.
3. Arhitektura spavanja bit će lošija u pacijenta s komorbiditetima na način da će imati veći udio stadija 2, a manje udjele stadija 3 i REM stadija spavanja u odnosu na pacijente bez komorbiditeta.
4. Pacijenti s komorbiditetima imat će manju učinkovitost spavanja u odnosu na pacijente bez komorbiditeta.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Etička načela

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Ovo istraživanje obavljeno je u skladu sa svim potrebnim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje sudjeluju u ovom znanstvenom istraživanju, uključujući Kodeks medicinske etike i deontologije (NN 55/08 i 139/15), Helsinšku deklaraciju, Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi (NN 14/10, 127/10, 25/15 i 124/15), Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 100/18) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/08).

3.2. Ispitanici

U ovom presječnom retrospektivnom istraživanju sudjelovalo je 368 pacijenta s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja teškog stupnja, prethodno je isključeno 9 pacijenata (4 zbog polisomnografskih podataka koji se nisu mogli pravilno interpretirati te 5 zbog nedostatnih podataka o pridruženim komorbiditetima). Od 368 uključenih pacijenata bilo je 294 muškaraca i 74 žene. Ispitanici su bili prosječne dobi 58 godina (49,66). Riječ je o redovnim pacijentima Centra za medicinu spavanja u Splitu koji su u razdoblju od siječnja 2011. do travnja 2022. godine podvrgnuti cjelonoćnoj polisomnografiji zbog sumnje na OSA-u. Svim ispitanicima je na temelju polisomnografskog nalaza dijagnosticirana teška OSA ($AHI \geq 30$). Kriteriji na temelju kojih su navedeni pacijenti uključeni u istraživanje bili su: $dob \geq 18$ godina, potpisan informirani pristanak za cjelonoćnu PSG, uspješna cjelonoćna PSG (najmanje ukupno vrijeme spavanja 180 min), teška OSA te primjerene psihofizičke sposobnosti. Ovo istraživanje započelo je u lipnju 2022. te je trajalo do srpnja 2022. godine.

3.3. Postupci

Cjelonoćna polisomnografija neinvazivna je metoda kojom se mogu otkriti različiti poremećaji spavanja. Pacijent dolazi u Centar za medicinu spavanja navečer te odlazi spavati u uobičajeno vrijeme. Potrebno je doći čiste kose i bez laka na noktima. Također, ne smiju se konzumirati kofein, alkohol ili sedativi prije ove pretrage (21). Polisomnografija uključuje EEG, EKG, EMG, EOG. Također mikrofoni detektiraju zvuk iz dušnika, mjeri se protok zraka kroz nos i usta, aktivnost pomoćne dišne muskulature, zasićenost krvi kisikom te se vrši video nadzor pacijenta. Za snimanje polisomnografije korišteni su uređaji Alice 5LE i Alice 6 (Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska). U skladu s uvriježenim dijagnostičkim algoritmom Centra za medicinu spavanja Split svim ispitanicima se prije početka snimanja uzimaju

demografski i antropometrijski podatci, neinvazivno se mjeri arterijski tlak i puls te se uzimaju anamnestički podatci o dosadašnjim bolestima i lijekovima.

3.3.1. Mjesto istraživanja

Mjesto ovog istraživanja bio je Centar za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC-a Split.

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Za potrebe izrade ovog diplomskog rada, demografski, antropometrijski i anamnestički podatci kao i polisomnografski nalazi bili su dostupni isključivo u šifriranom obliku iz digitalne baze podataka Centra za medicinu spavanja.

3.4.1. Primarne mjere ishoda

Primarna mjera ishoda je ukupno vrijeme spavanja i arhitektura spavanja, tj. udio stadija I, II, III i REM stadija spavanja te učinkovitost spavanja u pacijenata oboljelih od opstruktivske apneje tijekom spavanja sa i bez kardiovaskularnih, metaboličkih ili respiracijskih komorbiditeta.

3.4.2. Sekundarne mjere ishoda

Sekundarna mjera ishoda je broj apneja i hipopneja po satu spavanja (AHI indeks), desaturacija i desaturacijski indeks u pacijenata oboljelih od opstruktivske apneje tijekom spavanja sa i bez kardiovaskularnih, metaboličkih ili respiracijskih komorbiditeta.

3.4.3. Statistička obrada podataka

Podaci korišteni u istraživanju preuzeti su iz digitalne arhive Centra za medicinu spavanja te pohranjeni u računalni program Microsoft Excel za Windows, verzija 11.0 (Microsoft Corporation, Washington, SAD). Za statističku obradu korišteni su programi Microsoft Excel, MedCalc za Windows, verzija 19.1.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija) i online kalkulator za χ^2 test (dostupan na www.socscistatistics.com). Podaci su prikazani kao frekvencije i postotci za kategorijske varijable, aritmetička sredina \pm standardna devijacija za kontinuirane varijable te kao medijan (interkvartilni raspon) za dob pacijenata. Za statističku analizu korišteni su χ^2 test, studentov t-test, Mann-Whitney U test, Pearsonov koeficijent korelacije i multipla linearna regresija. Pojavnosti komorbiditeta s obzirom na spol testirana je χ^2 testom. Razlike u dobi ispitanika izračunate su Mann-Whitney U testom.

Parametri težine OSA-e i arhitektura spavanja među pacijentima s i bez komorbiditeta analizirani su studentovim t-testom. Korelacije AHI indeksa s arhitekturom spavanja i s učinkovitošću spavanja testirane su Pearsonovim koeficijentom korelacije. Doprinos AH indeksa, spola i komorbiditeta učinkovitosti spavanja analizirani su multiplom linearnom regresijom. Vrijednost $P < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 368 ispitanika, od čega je 294 (79,89%) muškaraca i 74 (20,11%) žena. Žene su bile statistički značajno starije od muškaraca (63 godine (54, 67) vs. 56 godina (48, 66), $P=0,001$). Antropometrijske značajke ispitanika prikazane su u Tablici 1.

Tablica 1. Usporedba antropometrijskih obilježja ispitanika s obzirom na spol.

Obilježje	Ukupno N=368	Muškarci N=294 (79,89%)	Žene N=74 (20,11%)
Dob (godine)	58 (49,66)	56 (48, 66)	63 (55, 67)
Visina (cm)	178,17±12,95	180,71±12,81	168,07±7,42
Težina (kg)	104,15±21,01	107,36±19,44	91,42±22,29
ITM (kg/m ²)*	32,64±5,51	32,74±5,13	32,27±6,85
Opseg struka (cm)	114,56±15,78	116,51±15,17	107,81±16,31
Opseg bokova (cm)	114,38±13,63	113,48±13,35	117,26±14,22
Opseg vrata (cm)	43,74±4,44	44,83±3,73	39,45±4,45

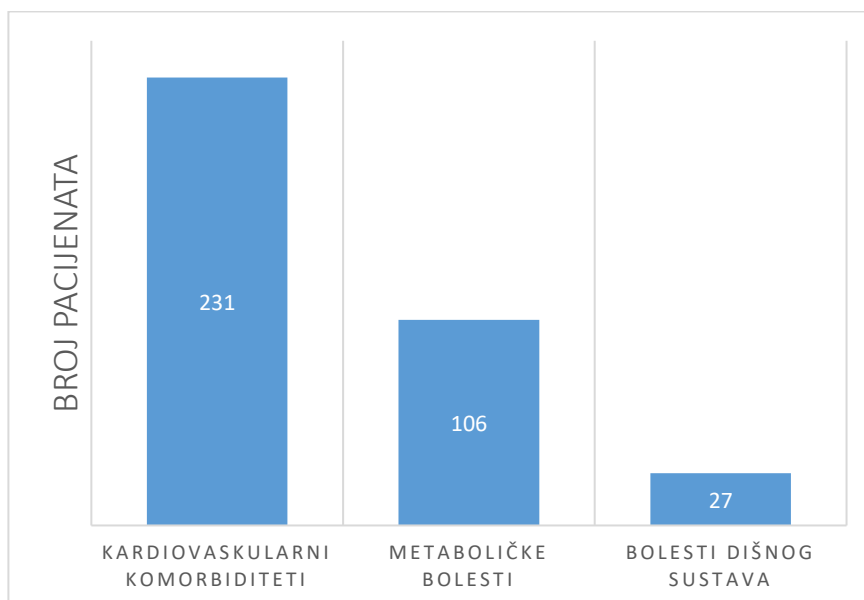
*ITM - indeks tjelesne mase

Dob je prikazana kao medijan (najmanja, najveća vrijednost), dok su ostale varijable prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

U Tablici 1 prikazani su antropometrijski podatci ispitanika. Srednja vrijednost ITM-a za ukupan broj ispitanika iznosi 32,64±5,51 kg/m², dok primjerice opseg struka iznosi 114,56±15,78 cm (Tablica 1). U muškaraca srednja vrijednost ITM-a iznosi 32,74±5,13 kg/m² dok u žena iznosi 32,27±6,85 kg/m² (Tablica 1). Srednja vrijednost opsega struka u muških ispitanika iznosi 116,51±15,17 cm, a u ispitanica 107,81±16,31 cm (Tablica 1).

Od ukupno 368 pacijenata kojima je cjelonoćnom polisomnografijom dijagnosticirana teška OSA (AHI≥30), 256 (69,56%) pacijenata imalo je pridružene komorbiditete. Među 256 pacijenata s komorbiditetima, 231 (90,23%) pacijent imao je komorbiditete kardiovaskularnog sustava, 106 (41,41%) imalo je metaboličke bolesti, a 27 (10,55%) bolesti dišnog sustava (Slika 10). 212 (82,81%) pacijenata imalo je arterijsku hipertenziju, 14 (5,47%) ishemijsku bolest srca i/ili preboljen infarkt miokarda, 3 (1,17%) cerebrovaskularnu bolest, 26 (10,15%) aritmije, 7 (2,73%) srčane bolesti (npr. kardiomiopatija, srčano zatajenje i sl.) te 4 (1,56%) trombozu.

Nadalje, 63 (24,61%) pacijenata imalo je šećernu bolest tipa 2, 30 (11,72%) pacijenata imalo je hiperlipidemiju, 14 (5,47%) šećernu bolest tipa 1, 14 (5,47%) hiperuricemiju te 10 (3,91%) ostale metaboličke bolesti. Od bolesti dišnog sustava, astmu je imalo 20 (7,81%) pacijenata, kroničnu opstruktivnu bolest pluća 6 (2,34%) pacijenata, te ostale bolesti (npr. restriktivnu bolest pluća) 5 (1,95%) pacijenata.



Slika 9. Prikaz broja bolesnika s komorbiditetima prema organskim sustavima

Tablica 2. Usporedba pojavnosti komorbiditeta s obzirom na spol.

Obilježje	Ukupno N=368	Muškarci N=294	Žene N=74	<i>P</i> *
Bez komorbiditeta	112 (30,43%)	93 (31,63%)	19 (25,68%)	0,076
1 komorbiditet	133 (36,14%)	106 (36,05%)	27 (25,68%)	
2 komorbiditeta	87 (23,64%)	72 (24,49%)	15 (20,27%)	
3 i više komorbiditeta	36 (9,78%)	23 (7,82%)	13 (17,57%)	

* χ^2 test

Ukupno 112 (30,43%) pacijenata nema pridružene komorbiditete, od toga 93 (31,63%) muškaraca i 19 (25,68%) žena. Među muškarcima i ženama nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti komorbiditeta ($P=0,076$, Tablica 2).

Tablica 3. Usporedba parametara težine OSA-e s obzirom na postojanje komorbiditeta

Obilježje	Ukupno N=368	Pacijenti s komorbiditetima N=256	Pacijenti bez komorbiditeta N=112	P [‡]
AHI (br/sat)*	54,58±20,40	55,20±20,08	53,17±21,13	0,390
Srednja zasićenost arterijske krvi kisikom (%)	92,36±4,00	92,33±3,71	92,44±4,46	0,820
Najniža zasićenost arterijske krvi kisikom (%)	71,65±13,48	71,34±13,26	72,38±14,01	0,507
ODI [†]	54,25±25,53	54,33±24,00	54,08±28,82	0,936

*Apneja-hipopneja indeks (AHI)

†Indeks desaturacije kisikom (ODI)

‡t-test za nezavisne uzorke

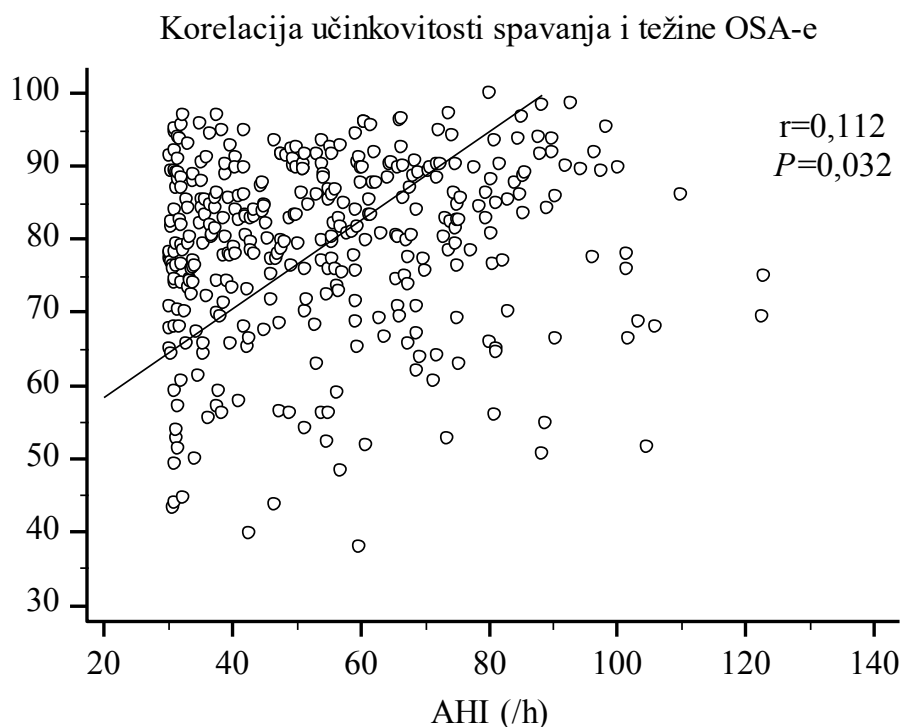
Srednja vrijednost AHI indeksa oboljelih od OSA-e iznosila je 54,58±20,40, srednja zasićenost arterijske krvi kisikom 92,36±4,00 %, najniža zasićenost arterijske krvi kisikom 71,65±13,48 %, dok je indeks desaturacije kisikom bio 54,25±25,53 (Tablica 3). Nije bilo statistički značajne razlike u navedenim parametrima između pacijenata koji imaju i koji nemaju pridružene komorbiditete (Tablica 3).

Pacijenti s pridruženim komorbiditetima spavali su značajno kraće od pacijenata bez komorbiditeta (387,45±66,33 min vs. 405,72±69,00 min, $P=0,019$, Tablica 4). Također, pacijenti sa pridruženim komorbiditetima imali su manju učinkovitost spavanja u odnosu na pacijente bez komorbiditeta (77,90±12,99 % vs. 81,76±11,70 %, $P=0,005$, Tablica 4). Pacijenti sa pridruženim komorbiditetima proveli su značajno veći dio noći u stadiju 2 nonREM spavanja u odnosu na pacijente bez komorbiditeta (77,62±12,05 % vs. 74,67±13,29%, $P=0,045$, Tablica 4). Pacijenti sa pridruženim komorbiditetima proveli su značajno manji dio noći u REM stadiju spavanja u usporedbi s pacijentima bez komorbiditeta (11,98±7,31% vs. 14,03±6,87 %, $P=0,011$, Tablica 4). Ne postoje značajne razlike u zastupljenosti stadija 1 i stadija 3 nonREM spavanja u pacijenata s i bez komorbiditeta (Tablica 4).

Tablica 4. Usporedba arhitekture spavanja s obzirom na postojanje komorbiditeta

	Ukupno N=368	Pacijenti sa komorbiditetima N=256	Pacijenti bez komorbiditeta N=112	P*
Ukupno vrijeme spavanja (min)	393,01±67,58	387,45±66,33	405,72±69,00	0,019
Učinkovitost spavanja (%)	79,07±12,72	77,90±12,99	81,76±11,70	0,005
Stadij 1 nonREM spavanja (%)	4,82±6,61	4,72±5,82	5,02±8,16	0,726
Stadij 2 nonREM spavanja (%)	76,72±12,50	77,62±12,05	74,67±13,29	0,045
Stadij 3 nonREM spavanja (%)	5,98±7,60	5,74±7,18	6,51±8,49	0,406
REM stadij (%)	12,61±7,23	11,98±7,31	14,03±6,87	0,011

*t-test za nezavisne uzorke

**Slika 10.** Korelacija učinkovitosti spavanja i težine OSA-e

Postoji pozitivna korelacija između težine OSA-e mjerene AHI indeksom i učinkovitosti spavanja ($r=0,112$ $P=0,032$, Slika 11).

Postojala je pozitivna korelacija između težine apneje iskazane AHI indeksom i udjela stadija 2 spavanja ($r=0,31$, $P<0,001$). Također, postojala je negativna korelacija između AHI indeksa i udjela stadija 3 ($r=-0,19$, $P<0,001$) i REM stadija spavanja ($r=-0,29$, $P<0,001$, Tablica 5). Navedene korelacije bile su prisutne i u oboljelih s i u onih bez komorbiditeta (Tablica 5).

Tablica 5. Prikaz korelacije AHI indeksa i stadija spavanja na ukupnom uzorku pacijenata s teškom OSA-om te u pacijenata s i bez komorbiditeta

Obilježje	Ukupno N=368		Pacijenti s komorbiditetima N=256		Pacijenti bez komorbiditeta N=112	
	r	P	r	P	r	P*
Stadij 1	-0,01	0,879	-0,00	0,990	-0,02	0,860
Stadij 2	0,31	<0,001	0,28	<0,001	0,34	<0,001
Stadij 3	-0,19	<0,001	-0,17	0,007	-0,24	0,012
REM stadij	-0,29	<0,001	-0,27	<0,001	-0,35	<0,001

*Pearsonov koeficijent korelacije

Od varijabli analiziranih multiplom regresijom, doprinos učinkovitosti spavanja imaju samo komorbiditeti ($\beta=-0,121$, $P=0,021$), a spol i težina OSA-e iskazana AHI indeksom nemaju utjecaj ($P=0,910$ i $P=0,058$, Tablica 6).

Tablica 6. Utjecaj AHI indeksa, spola i komorbiditeta na učinkovitost spavanja.

	R ²	P*	β	t	P*
AHI (br/sat)			0,01	1,905	0,058
Spol	0,015	0,039	0,006	0,113	0,910
Komorbiditeti			-0,121	-2,325	0,021

*multipla linearna regresija

5. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je istražiti arhitekturu i učinkovitost spavanja u pacijenata s OSA-om teškog stupnja s i bez komorbiditeta. Pokazano je da svi pacijenti s teškom OSA-om imaju narušenu arhitekturu spavanja na način da imaju povećan udio stadija 2, smanjen udio REM stadija i stadija 3, te smanjenu učinkovitost spavanja. Nadalje, pokazano je pacijenti s pridruženim kardiovaskularnim, metaboličkim i respiracijskim komorbiditetima spavaju kraće, imaju manju učinkovitost spavanja, veći udio stadija 2 i manji udio REM stadija spavanja u odnosu na pacijente bez komorbiditeta.

U ovo istraživanje bili su uključeni pacijenti koji boluju od OSA-e teškog stupnja te je pokazano da su i muškarci i žene imali velik ITM te povećan opseg struka, vrata i bokova, a velika većina bila je u srednjoj do starijoj životnoj dobi. S obzirom da je jedan od najznačajnijih rizičnih čimbenika za razvoj OSA-e pretilost, antropometrijska obilježja pacijenata u ovom istraživanju u skladu su s time. Starija životna dob te muški spol također su čimbenici rizika za razvoj OSA-e, što je u skladu s uzorkom ispitanika u ovom istraživanju. Također, pacijentice u ovom istraživanju bile su malo starije od pacijenata što se može objasniti protektivnim učinkom ženskih spolnih hormona na nastanak OSA-e tijekom reproduktivne dobi žena te gubitkom tog učinka ulaskom u menopauzu. Stoga, u žena je vidljivo naglo povećanje rizika za OSA-u u starijoj životnoj dobi za razliku od muškaraca u kojih postoji kontinuirano povećanje rizika povećanjem životne dobi (32,23,34,85). Slične dobne i antropometrijske značajke te udjeli muškaraca i žena bili su prisutni i u drugim istraživanjima na pacijentima s teškom OSA-om (81).

Velik broj pacijenata uključenih u ovo istraživanje je uz OSA-u imao i pridružene komorbiditete među kojima prednjače kardiovaskularni komorbiditeti i to posebice arterijska hipertenzija. Slični rezultati prikazani su i u drugim istraživanjima (47,86-88,94). Razlog su ponavljane epizode hipoksije i hiperkapnije koje dovode do smanjene razine kisika u krvi te posljedično aktivacije simpatikusa i hipertenzije. Također, često su pridruženi bili i metabolički komorbiditeti, posebice šećerna bolest tipa 2 što je u skladu s rezultatima drugih istraživanja (89-92). Patofiziološka podloga OSA-e i metaboličkog sindroma, koji uključuje inzulinsku rezistenciju, abdominalnu pretilost, arterijsku hipertenziju i dislipidemiju i OSA-e vrlo je slična što je razlog velike učestalosti metaboličkih komorbiditeta u oboljelih od OSA-e. Štoviše, zbog učestalosti zajedničkog pojavljivanja, kombinacija metaboličkog sindroma i OSA-e naziva se sindrom Z.

U ovom istraživanju nije pronađena značajna razlika u učestalosti komorbiditeta između muškaraca i žena. Razlog tome je vjerojatno što za razvoj komorbiditeta vrijede isti patofiziološki mehanizmi u muškaraca i žena i što su u ovo istraživanje bili uključeni isključivo

pacijenti koji boluju od OSA-e teškog stupnja pa nije bilo razlike u težini osnovne bolesti. Osim toga, velika većina pacijentica bila je u postmenopauzalnoj dobi kada rizik za obojavanje od OSA-e raste i izjednačava se s rizikom u muškaraca (85). Slijedom toga možemo zaključiti da su muškarci i žene u ovom istraživanju imali jednak rizik za razvoj komorbiditeta pridruženih uz OSA-u.

U ovom istraživanju uspoređivani su parametri težine OSA-e između pacijenata koji imaju pridružene komorbiditete i onih koji nemaju. Pokazano je da nema razlike u AHI indeksu, srednjoj i najnižoj zasićenosti arterijske krvi kisikom te ODI indeksu između pacijenata sa i bez pridruženih komorbiditeta. Razlog tome mogao bi biti što su u ovo istraživanje uključeni isključivo pacijenti s OSA-om teškog stupnja koja je sama po sebi dovoljna da izazove velike desaturacije bez značajnog utjecaja komorbiditeta. Stoga na ozbiljnost OSA-e komorbiditeti nisu toliko utjecali, već su oni vjerojatno posljedica osnovne bolesti. Naime, pacijenti koji dugo boluju od OSA-e i/ili boluju od OSA-e teškog stupnja imaju povećanu vjerojatnost za morbiditet s obzirom da je organizam dugo izložen intenzivnim patofiziološkim promjenama uzrokovanim OSA-om (92,93). Dakle, možemo reći da OSA vjerojatno utječe na razvoj komorbiditeta, ali komorbiditeti ne otežavaju dodatno OSA-u koja je teška već sama po sebi.

U svih pacijenata koji su sudjelovali u ovom istraživanju pokazana je smanjena učinkovitost spavanja te smanjen udio stadija 3 i REM stadija, a povećan udio stadija 2 u odnosu na zdrave osobe. Ovakva arhitektura spavanja proizlazi iz toga što se pacijenti jako često razbuđuju. Naime, svi pacijenti koji boluju od OSA-e se vrlo često bude tijekom noći tj. imaju mikrobuđenja kao posljedicu apneja i hipopneja te posljedičnih desaturacija arterijske krvi kisikom. Stoga jako često prolaze kroz stadije 1 i 2, a rijetko uspijevaju ući u stadij 3 i REM stadij spavanja. Iz ovoga proizlazi povećan udio plićih stadija (stadij 1 i 2) naspram smanjenog udjela stadija 3 i REM stadija spavanja (80).

Usporedbom polisomnografskih podataka (ukupno vrijeme spavanja, učinkovitost spavanja, udio pojedinog stadija spavanja) između pacijenata bez i sa komorbiditetima pokazano je da komorbiditeti dodatno remete arhitekturu i učinkovitost spavanja. Pacijenti s komorbiditetima spavali su kraće od pacijenata bez komorbiditeta, učinkovitost spavanja im je bila manja, REM stadij je bio manje zastupljen, a stadij 2 više u odnosu na pacijente bez komorbiditeta. Slični rezultati već su opisani u istraživanju Feng i sur. Ipak, za razliku od navedenog istraživanja, u našem istraživanju udio stadija 3 nije bio smanjen u pacijenata koji imaju komorbiditete u odnosu na pacijente bez komorbiditeta. Istraživanjem Wu i sur. pokazano je da teška OSA više remeti arhitekturu spavanja nego blaga i umjerena, isto na račun smanjenja udjela stadija 3. Kako su u ovo istraživanje bili uključeni samo pacijenti sa teškom OSA-om

povezanost stupnja OSA-e s udjelom stadija 3 nije pokazana. S druge strane, ispitivana je korelacija težine OSA-e iskazane AHI indeksom i udjela pojedinih stadija spavanja. Pokazano je da što je OSA teža, udio stadija 2 je veći, a stadija 3 i REM stadija manji što je u skladu s rezultatima prethodnih istraživanja (81). Slična korelacija težine apneje i udjela pojedinih stadija spavanja pokazana je i u pacijenata sa i u onih bez pridruženih komorbiditeta. Također je pokazana pozitivna korelacija između težine OSA-e i učinkovitosti spavanja što bi značilo da pacijenti s težom OSA-om odnosno većim AHI indeksom imaju bolju učinkovitost spavanja. Možemo pretpostaviti da su pacijenti s većim AHI-jem pospaniji, što rezultira većom učinkovitosti spavanja u usporedbi s pacijentima s manje teškom OSA-om. Dakle, postojanje OSA-e smanjuje učinkovitost spavanja, ali smanjenje učinkovitosti nije proporcionalno težini OSA-e.

Ispitivano je kako komorbiditeti, AHI indeks odnosno težina apneje i spol djeluju na učinkovitost spavanja. Pokazano je da samo komorbiditeti značajno smanjuju učinkovitost spavanja, a AHI indeks i spol nemaju velik doprinos učinkovitosti. To je u skladu sa rezultatima istraživanja O' Halloran D. i sur. gdje je pokazano da samo pretilost ima značajan utjecaj na učinkovitost spavanja (83). Pretilost je vrlo čest pridruženi komorbiditet te pretili pacijenti koji boluju od OSA-e imaju veći rizik za razvoj ostalih komorbiditeta (91).

Jedno od ograničenja ovog istraživanja je što nije postojala kontrolna skupina tj. zdravi pojedinci koji ne boluju od OSA-e. Također, svi ispitanici u ovom istraživanju su bili oboljeli od OSA-e teškog stupnja, zbog čega se nisu mogli usporediti rezultati oboljelih od OSA-e teškog stupnja sa rezultatima oboljelih od OSA-e blagog ili umjerenog stupnja. Također, nije uzeto u obzir da postoji OSA povezana sa REM stadijem. To je OSA u kojoj je AHI indeks za vrijeme REM stadija visok, a van REM stadija manji (95). Ti pacijenti su trebali biti svrstani u kategoriju oboljelih od teške OSA-e s obzirom da im je AHI indeks za vrijeme REM stadija visok te tada imaju iste patofiziološke posljedice kao i oboljeli kojima je AHI indeks visok konstantno za vrijeme spavanja. Nadalje, nisu prikupljene informacije o tome uzmaju li pacijenti neke lijekove s obzirom da određeni lijekovi kao npr. sedativi mogu remetiti arhitekturu spavanja. S obzirom da se radilo o presječnom istraživanju, nisu bili dostupni podaci o učinku CPAP-a na ispitivane parametre te bi to bilo zanimljivo analizirati u novom istraživanju.

6. ZAKLJUČAK

1. Osobe koje boluju od OSA-e teškog stupnja imaju smanjenu učinkovitost spavanja u odnosu na zdravu populaciju.
2. Oboljeli od OSA-e teškog stupnja imaju poremećenu arhitekturu spavanja na način da imaju smanjen udio stadija 3 i REM stadija spavanja te povećan udio stadija 2.
3. Nema razlike u učestalosti kardiovaskularnih, metaboličkih i respiracijskih komorbiditeta između muškaraca i žena oboljelih od OSA-e teškog stupnja.
4. Osobe oboljele od OSA-e teškog stupnja koje imaju i pridružene komorbiditete imaju lošiju arhitekturu spavanja u vidu povećanja udjela stadija 2 i smanjenja udjela REM stadija spavanja u odnosu na osobe koje uz OSA-u teškog stupnja nemaju pridružene komorbiditete.
5. Osobe koje uz OSA-u teškog stupnja imaju pridružene komorbiditete imaju manju učinkovitost spavanja u odnosu na osobe koje nemaju pridružene komorbiditete.
6. Postoji pozitivna korelacija između težine OSA-e i učinkovitosti spavanja u oboljelih od OSA-e teškog stupnja.
7. Postoji pozitivna korelacija između zastupljenosti stadija 2 spavanja i AHI indeksa te negativna korelacija između zastupljenosti stadija 3 i REM stadija spavanja i AHI indeksa u oboljelih od OSA-e teškog stupnja.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Spavanje i budnost. U: Pruves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. Neuroznanost. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 625-45.
2. Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF. We spend about one-third of our life either sleeping or attempting to do so. *Handb Clin Neurol.* 2011;98:vii.
3. Bah TM, Goodman J, Iliff JJ. Sleep as a Therapeutic Target in the Aging Brain. *Neurotherapeutics.* 2019;16:554-68.
4. Abel T, Havekes R, Saletin JM, Walker MP. Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. *Curr Biol.* 2013;23:774-88.
5. Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of Circadian Rhythm Regulation. *Sleep Med Clin.* 2015;10:403-12.
6. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437:1257-63.
7. Borbély A. The two-process model of sleep regulation: Beginnings and outlook. *J Sleep Res.* 2022. doi: 10.1111/jsr.13598.
8. Guyton AC, Hall JE. States of brain activity-sleep, brain waves, epilepsy, psychoses. U: Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011. str. 721-5.
9. Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron.* 2017;93:747-65.
10. Blumberg MS, Lesku JA, Libourel PA, Schmidt MH, Rattenborg NC. What Is REM Sleep? *Curr Biol.* 2020;30:38-49.
11. Ackermann S, Rasch B. Differential effects of non-REM and REM sleep on memory consolidation? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:430.
12. Brinar V. Dijagnostički postupci u neurologiji. U: Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare.* 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str.127-9.
13. Jobert M. Recording EEG and EP data. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002;24:7-16.
14. Acharya JN, Acharya VJ. Overview of EEG Montages and Principles of Localization. *J Clin Neurophysiol.* 2019;36:325-9.
15. Dijk DJ. EEG slow waves and sleep spindles: windows on the sleeping brain. *Behav Brain Res.* 1995;69:109-16.
16. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 2001;24:726-31.
17. Saper, C., Scammell, T. & Lu, J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437:1257–63.

18. Kryger M, Roth T. Principles and practice of sleep medicine. 6. izdanje. Philadelphia PE: Elvise; 2016.
19. Schulz H, Salzarulo P. The development of sleep medicine: A historical sketch. *J Clin Sleep Med.* 2016;12:1041–52.
20. Jafari B, Mohsenin V. Polysomnography. *Clin Chest Med.* 2010;31:287–97.
21. Slater JA, Rossely A, Minogue T. Polysomnography: the measurement of sleep and sleep disorders. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, sur. *Sleep medicine.* Melbourne: IP Communication; 2017. str. 65-79.
22. ICSD-3. International Classification of Sleep Disorders. Westchester, IL.: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
23. Barun B. Poremećaji spavanja. U: Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare.* 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 576.-83.
24. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol.* 2015;14:547–58.
25. Sateria MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13:307-49.
26. Trotti LM, Arnulf I. Idiopathic hypersomnia and other hypersomnia syndromes. *Neurotherapeutics.* 2021;18:20–31.
27. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora Rn i sur. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep.* 2007;30:1705.
28. Castelnovo A, Lopez R, Proserpio P, Nobili L, Dauvilliers Y. NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:470–81.
29. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi P-H, Plazzi G, et al. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:19.
30. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR i sur. Update to the AASM Clinical Practice Guideline: "The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses". *Sleep.* 2012;35:1037.
31. Remmers JE. Sleeping and breathing. *Chest.* 1990;97:77-80.
32. Đogaš Z, Crljen V. Regulacija disanja. U: Guyton AC, Hall JE, Andreis I, Taradi M, Taradi SK. *Guyton i Hall medicinska fiziologija-udžbenik.* 13.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada. 2017. 539-46.

33. Riemann D. Focus on sleep-related breathing disorders. *J Sleep Res.* 2019. doi: 10.1111/jsr.12908.
34. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med* . 2019;86:2–9.
35. Kairaitis K, Wheatley J. Clinical features of adult obstructive sleep apnoea and pathophysiology of upper airway obstruction. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, ur. *Sleep medicine*. Melbourne: IP Communication; 2017. str. 114-24.
36. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004;291:2013-6.
37. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:462-6.
38. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:144-53.
39. Pinto JA, Ribeiro DK, Cavallini AF da S, Duarte C, Freitas GS. Comorbidities associated with obstructive sleep apnea: A retrospective study. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2016;20:145–50.
40. Chan J, Edman JC, Koltai PJ. Obstructive Sleep Apnea in Children. *afp* [Internet]. 2004;69:1147–55.
41. Cheng L, Ivanova O, Fan HH, Khoo MC. An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;174:4-28.
42. Duffin J, Mohan RM, Vasiliou P, Stephenson R, Mahamed S. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Respir Physiol.* 2000;120:13-26.
43. Sanchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013;1:61-72.
44. Shepherd K L, James A L, Musk A W, Hunter M L, Hillman D R, Eastwood P R. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res.* 2011;20:241–9.
45. Djavadkhani Y, Yee BJ, Phillips CL. Cardiovascular and metabolic complications of obstructive sleep apnoea. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, sur. *Sleep medicine*. Melbourne: IP Communication; 2017. str. 142-50.

46. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S. Harrison's principles of internal medicine, 19th ed. [monograph on the Internet]. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2015 [cited 24 Jun 2022]. Dostupno na ://www.accesspharmacy.com.
47. Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:43-52.
48. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*.2015;17(3):215-22.
49. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J*. 2013;41:1439-51.
50. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8:265-72.
51. Birkbak J, Clark AJ, Rod NH. The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:103-8.
52. Buchner S, Satz A, Debl K, Hetzenecker A, Luchner A, Husser O, i sur. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35:192-9.
53. Hla KM, Young T, Hagen EW, Stein JH, Finn LA, Nieto FJ, i sur. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*.2015;38:677-84.
54. Rosen D, Roux FJ, Shah N. Sleep and breathing in congestive heart failure. *Clin Chest Med*. 2014;35:521-34.
55. Kendzerska T, Mollayeva T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2014;18:49-59.
56. Radman M. Patofiziologija metaboličkog sindroma. U: Tičinović Kurir T, ur. Patofiziologija endokrinopatija. Split: Redak; 2013. str. 103-8.
57. Martí ML. The metabolic syndrome. *Prensa Med Argent*. 2016;102:353–76.
58. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–607.
59. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Med* . 2011;9:48.

60. Lindberg E, Theorell-Haglow J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest*.2012;142:935-42.
61. Bozic J, Galic T, Supe-Domic D, Ivkovic N, Ticinovic Kurir T, Valic Z, i sur. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. *Endocrine*. 2016;53:730-9.
62. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, i sur. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1017-9.
63. Khatri SB, Ioachimescu OC. The intersection of obstructive lung disease and sleep apnea. *Cleve Clin J Med*. 2016;83:127–40.
64. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6:651–61.
65. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:237–41.
66. Lopez-Acevedo MN, Torres-Palacios A, Elena Ocasio-Tascon M, Campos-Santiago Z, Rodriguez-Cintron W. Overlap syndrome: an indication for sleep studies? A pilot study. *Sleep Breath* 2009;13:409–13.
67. Shaya FT, Lin PJ, Aljawadi MH, Scharf SM. Elevated economic burden in obstructive lung disease patients with concomitant sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2009;13:317–23.
68. Connaughton JJ, Catterall JR, Elton RA, Stradling JR, Douglas NJ. Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis* 1988;138:341–4.
69. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest* 1996;109:387–94.
70. Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1984;57:1011–7.
71. Mulloy E, Fitzpatrick M, Bourke S, O'Regan A, McNicholas WT. Oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1995;89:193–8.
72. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010;35:132–7.
73. Ramagopal M, Mehta A, Roberts DW, et al. Asthma as a predictor of obstructive sleep apnea in urban African-American children. *J Asthma* 2009;46:895–9.

74. Auckley D, Moallem M, Shaman Z, Mustafa M. Findings of a Berlin Questionnaire survey: comparison between patients seen in an asthma clinic versus internal medicine clinic. *Sleep Med* 2008;9:494–9.
75. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B. Gender differences in symptoms related to sleep apnea in a general population and in relation to referral to sleep clinic. *Chest* 2003;124:204–11.
76. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest* 2010;138:543–50.
77. Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812–8.
78. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma* 2003;40:865–71.
79. Lafond C, Series F, Lemiere C. Impact of CPAP on asthmatic patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2007;29:307–11.
80. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57:2002258.
81. Korkalainen H, Leppanen T, Duce B, Kainulainen S, Aakko J, Leino A, et al. Detailed assessment of sleep architecture with deep learning and shorter epoch-to-epoch duration reveals sleep fragmentation of patients with obstructive sleep apnea. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2021;25:2567–74.
82. Lusic Kalcina L, Valic M, Pecotic R, Pavlinac Dodig I, Dogas Z. Good and poor sleepers among OSA patients: sleep quality and overnight polysomnography findings. *Neurol Sci*. 2017;38:1299–306.
83. Feng N, Yang J, Xu H, Zhang C, Wang F, Wu X, et al. The associations between sleep architecture and metabolic parameters in patients with obstructive sleep apnea: A hospital-based cohort study. *Front Neurol*. 2021;12:606031.
84. O'Halloran D, O'Boyle C, Doherty L. Poor sleep associated with clinically severe obesity is independent of OSA status. *Obes Surg*. 2021;31:4734–40.
85. Wu B, Cai J, Yao Y, Pan Y, Pan L, Zhang L, et al. Relationship between sleep architecture and severity of obstructive sleep apnea. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49:455–61.
86. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med*. 1979;300:513-7.

87. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1036–46.
88. Schulz R, Grebe M, Eisele H-J, Mayer K, Weissmann N, Seeger W. Vaskuläre Folgeerkrankungen bei obstruktiver Schlafapnoe. *Med Klin (Munich).* 2006;101:321–7.
89. Das AM, Khayat R. Hypertension in obstructive sleep apnea: risk and therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7:619–26.
90. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev.* 2018;42:211–9.
91. Kim DH, Kim B, Han K, Kim SW. The relationship between metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome: a nationwide population-based study. *Sci Rep.* 2021;11:8751.
92. Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev.* 2022;31:210256.
93. Xia W, Huang Y, Peng B, Zhang X, Wu Q, Sang Y, Luo Y, Liu X, Chen Q, Tian K. Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose-response meta-analysis. *Sleep Med.* 2018;47:11–8.
94. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension.* 2003;42:1067–74.
95. Mokhlesi B. REM-related obstructive sleep apnea: to treat or not to treat? *J Clin Sleep Med.* 2012;8:249–50.

8. SAŽETAK

Cilj: Istražiti povezanost pojavnosti komorbiditeta s očuvanošću arhitekture spavanja u oboljelih od opstruktivne apneje tijekom spavanja teškog stupnja te istražiti povezanost pojavnosti najčešćih komorbiditeta OSA-e s udjelima pojedinih stadija spavanja i učinkovitosti spavanja na temelju objektivnog nalaza cjelonoćne polisomnografije.

Ispitanici i postupci: U ovom istraživanju sudjelovalo 368 pacijenta s OSA-om teškog stupnja, od kojih je bilo 294 muškaraca i 74 žene. Medijan dobi ispitanika bio je 58 godina (49, 66). Riječ je o redovnim pacijentima Centra za medicinu spavanja u Splitu koji su u razdoblju od siječnja 2011. do travnja 2022. godine podvrgnuti cjelonoćnoj polisomnografiji zbog sumnje na OSA-u te im je dijagnosticirana OSA teškog stupnja. Demografski, antropometrijski i anamnestički podaci te polisomnografski nalazi korišteni su isključivo u šifriranom obliku iz digitalne baze podataka Centra za medicinu spavanja.

Rezultati: Od ukupno 368 pacijenata, njih 256 (69,56%) imalo je pridružene komorbiditete, od čega je 231 (90,23%) imao kardiovaskularne komorbiditete, 106 (41,41%) metaboličke, a 27 (10,55%) bolesti dišnog sustava. Među muškarcima i ženama nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti komorbiditeta ($P=0,076$). Također, nije bilo statistički značajne razlike u AHI indeksu, srednjoj i najnižoj zasićenosti arterijske krvi kisikom te ODI indeksu između pacijenata koji imaju i koji nemaju pridružene komorbiditete. Pacijenti s pridruženim komorbiditetima spavali su značajno kraće od pacijenata bez komorbiditeta ($387,45 \pm 66,33$ min vs. $405,72 \pm 69,00$ min, $P=0,019$). Također, pacijenti sa pridruženim komorbiditetima imali su manju učinkovitost spavanja u odnosu na pacijente bez komorbiditeta ($77,90 \pm 12,99$ % vs. $81,76 \pm 11,70$ %, $P=0,005$) te su proveli su značajno veći udio noći u stadiju 2 ($77,62 \pm 12,05$ % vs. $74,67 \pm 13,29$ %, $P=0,045$), a manji u REM stadiju spavanja u usporedbi s pacijentima bez komorbiditeta ($11,98 \pm 7,31$ % vs. $14,03 \pm 6,87$ %, $P=0,011$). Također, postojala je pozitivna korelacija između težine OSA-e i učinkovitosti spavanja ($r=0,112$, $P=0,032$) te udjela stadija 2 spavanja ($r=0,31$, $P<0,001$), te negativna korelacija između težine OSA-e i udjela stadija 3 ($r=-0,19$, $P<0,001$) te REM stadija spavanja ($r=-0,29$, $P<0,001$).

Zaključak: Pacijenti koji uz OSA-u teškog stupnja imaju pridružene komorbiditete imaju manju učinkovitost i narušenu arhitekturu spavanja na način da im je smanjen udio REM stadija, a povećan udio stadija 2 spavanja u odnosu na pacijente bez pridruženih komorbiditeta.

9.SUMMARY

Diploma thesis title: Association of comorbidities with sleep architecture in patients with severe obstructive sleep apnea

Objectives: To investigate the association between the occurrence of comorbidities and the sleep architecture in patients with severe obstructive sleep apnea and to investigate the association of incidence of the most common comorbidities of OSA with duration of individual sleep stages and sleep efficiency based on the objective findings of whole-night polysomnography.

Subjects and methods: This study included 368 patients with severe OSA, from whom 294 were men and 74 were women. The median age was 58 years (49, 66). These were patients of the Sleep Medicine Center in Split who, in the period from January 2011 to April 2022, who underwent whole-night polysomnography for suspected OSA and were diagnosed with severe OSA. Demographic, anthropometric and anamnestic data and polysomnographic findings were used only in encrypted form from the digital database of the Sleep Medicine Center.

Results: Out of a total of 368 patients, 256 (69.56%) had associated comorbidities, of which 231 (90.23%) were cardiovascular, 106 (41.41%) metabolic, and 27 (10.55%) respiratory comorbidities. There was no statistically significant difference in the frequency of comorbidities ($P=0.076$) among men and women. Also, there was no statistically significant difference in the AHI index, mean and lowest arterial blood oxygen saturation and the ODI index between patients with and without associated comorbidities. Patients with comorbidities slept significantly shorter than patients without comorbidities (387.45 ± 66.33 min vs. 405.72 ± 69.00 min, $P=0.019$). Also, patients with associated comorbidities had lower sleep efficiency compared to patients without comorbidities ($77.90\pm 12.99\%$ vs. $81.76\pm 11.70\%$, $P=0.005$) and spent significantly higher proportion of night in stage 2 ($77.62\pm 12.05\%$ vs. $74.67\pm 13.29\%$, $P=0.045$), and less in the REM stage of sleep compared to patients without comorbidities ($11.98\pm 7.31\%$ vs. $14.03\pm 6.87\%$, $P=0.011$). Also, there was a positive correlation between OSA severity and sleep efficiency ($r=0.112$, $P=0.032$) and the proportion of stage 2 sleep ($r=0.31$, $P<0.001$). There was also a negative correlation between OSA severity and the proportion of stage 3 ($r=-0.19$, $P<0.001$) and REM sleep stage ($r=-0.29$, $P<0.001$).

Conclusions: Patients who, in addition to severe OSA, have associated comorbidities have lower sleep efficiency and disturbed sleep architecture, specifically reduced REM and prolonged stage 2 compared to patients without associated comorbidities.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Maja Odak

Datum i mjesto rođenja: 9. veljače 1998. godine, Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Dubrovačka 3, 21 000 Split, Republika Hrvatska

Telefon: +385 99 696 1489

E-mail: maja.odak98@gmail.com

OBRAZOVANJE

2004.-2012. Osnovna škola Split 3, Split

2012.-2016. III. gimnazija, Split

2016.-2022. Medicinski fakultet Split, studij Medicina

MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

Engleski jezik (aktivno)

Njemački jezik (osnove)