

Povezanost značajki opstruktivne apneje tijekom spavanja s neurografskim značajkama perifernih živaca

Mihalj, Mario

Doctoral thesis / Disertacija

2016

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:171:174906>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Mario Mihalj

POVEZANOST ZNAČAJKI OPSTRUKCIJSKE APNEJE
TIJEKOM SPAVANJA S NEUROGRAFSKIM ZNAČAJKAMA
PERIFERNIH ŽIVACA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Split, 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Mario Mihalj

POVEZANOST ZNAČAJKI OPSTRUKCIJSKE APNEJE
TIJEKOM SPAVANJA S NEUROGRAFSKIM ZNAČAJKAMA
PERIFERNIH ŽIVACA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Split, 2016.

Disertacija je izrađena u Klinici za neurologiju Kliničke bolnice Split i Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Zoran Đogaš

"Sne,
gospodaru svih bogova i svih smrtnika,
poslušaj me sad,
usliši moje riječi,
i ako me nekad prije nisi slušao,
poslušaj me sad,
a ja ću biti zahvalna dovijeka tebi."

Homer, Ilijada, XIV. pjevanje (Hera uspavljuje Zeusa a moli Morfeja, boga sna).

Neizmjereno zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Zoranu Đogašu na strpljenju, potpori i razumijevanju tijekom planiranja, izrade i pisanja disertacije, kao i na ukazanom povjerenju i dopuštenoj slobodi u znanstvenom radu.

Zahvaljujem svojoj obitelji na potpori u trenucima malodušnosti.

SADRŽAJ

1.	UVOD	
1.1.	Neuroanatomija i neurofiziologija perifernih živaca.....	1
1.1.1.	Glavne patofiziološke promjene perifernih živaca.....	3
1.2.	Elektroneurografija.....	4
1.2.1	Kratka povijest elektroneurografije.....	4
1.2.2	Elektroneurografija – opća načela.....	5
1.2.3.	Neurografske značajke perifernih živaca.....	6
1.3.	Najvažniji čimbenici koji utječu na neurografske značajke perifernih živaca.....	10
2.	Poremećaji disanja tijekom spavanja.....	13
2.1.	Kratka povijest poremećaja disanja tijekom spavanja.....	14
2.2.	Opstruktivska apneja tijekom spavanja	15
2.2.1.	Definicija	16
2.2.2.	Klinička prezentacija - znakovi i simptomi	16
2.3.	Epidemiologija	17
2.4.	Etiologija i rizični čimbenici.....	18
2.4.1.	Patogeneza i mogući uzročni mehanizmi	21
2.5.	Dijagnostički kriteriji.....	22
2.5.1.	Cjelonoćna polisomnografija	25
2.6.	OSA i popratne bolesti.....	26
2.7.	Liječenje.....	29

3.	CILJ ISTRAŽIVANJA	
3.1.	Cilj istraživanja.....	31
3.2.	Hipoteza.....	31
4.	Ispitanci i postupci	31
4.1.	Ispitanci	32
4.1.1.	Upitnici.....	32
4.2.	Elektroneurografija.....	33
4.3.	Polisomnografija.....	35
4.4.	Statistička raščlamba.....	36
5.	REZULTATI	37
6.	RASPRAVA	60
7.	ZAKLJUČCI	66
8.	LITERATURA	67
9.	SAŽETAK	80
10.	SUMMARY	81
11.	ŽIVOTOPIS	82
12.	DODATAK	83

POPIS OZNAKA I KRATICA

(abecednim redom)

AHI	apneja/hipopneja indeks
BMI	indeks tjelesne mase; engl. body-mass index
CAHS	sindrom centralne alveolarne hipoventilacije; engl. Central Alveolar Hypoventilation Syndrome
CMAP	sumacijski mišićni akcijski potencijal; engl. Compound Muscle Action Potential
CPAP	stalni pozitivni tlak zraka; engl. Continuous Positive Airway Pressure
CSAS	centralna apneja za vrijeme spavanja; engl. Central Sleep Apnea Syndrome
DML	distalna motorna latencija; engl. Distal Motor Latency
DSL	distalna osjetna latencija; engl. Distal Sensory Latency
EDS	prekomjerna dnevna pospanost; engl. Excessive Daytime Sleepiness
EKG	elektrokardiogram
EOG	elektrookulogram
ENG	elektroneurografija
ESS	Epwothova ljestvica pospanosti
IURA	povećan otpor gornjih dišnih putova; engl. Increased Upper Airway Resistance during sleep
mNCV	brzina motorne provodljivosti; engl. Motor Nerve Conduction Velocity
ms/cm	milisekunda po centimetru
m/s	metar u sekundi
mV	milivolt
ODI	desaturacijski indeks kisika; engl. Oxygen Desaturation Index
OSA	opstruktivska apneja tijekom spavanja; engl. Obstructive Sleep Apnea
OSAS	sindrom opstruktivske apneje tijekom spavanja; engl. Obstructive Sleep Apnea Syndrome
PSG	polisomnografija
RERA	buđenje povezano s povećanim respiracijskim naporima; engl. Respiratory Effort Related Arousals
SD	standardna devijacija

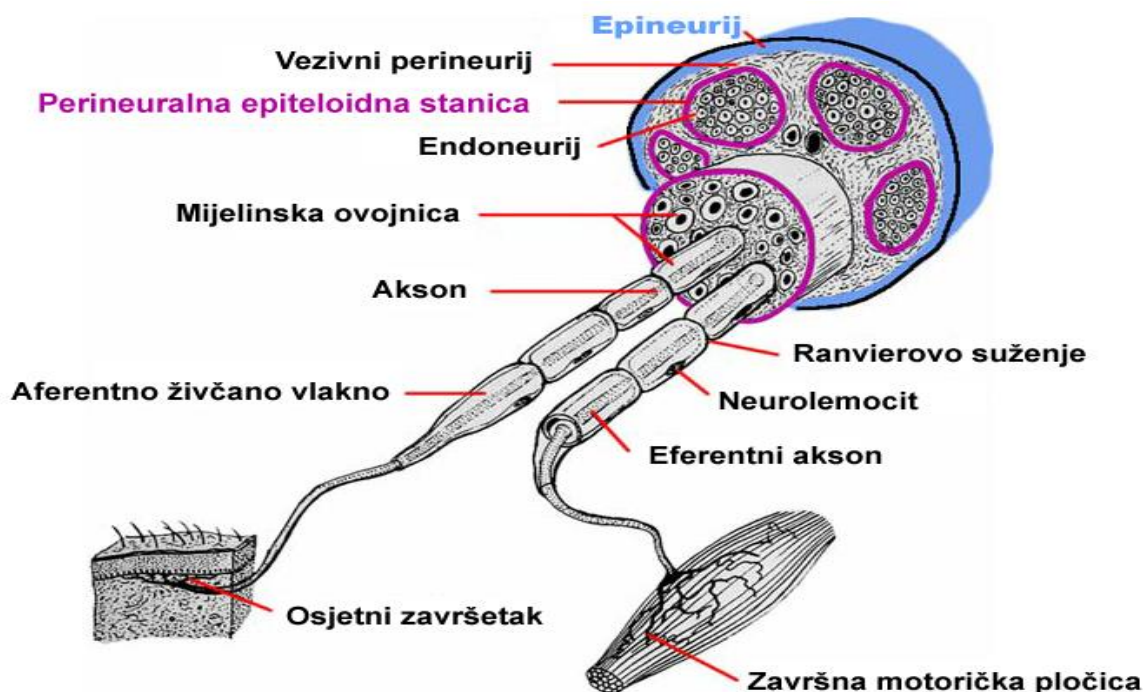
SDB	poremećaji disanja tijekom spavanja; engl. Sleep Disordered Breathing
SNAP	osjetni živčani akcijski potencijal; engl. Sensory Neural Action Potential
sNCV	brzina osjetne provodljivosti; engl. sensory Nerve Conduction Velocity
SpO ₂	zasićenost hemoglobina kisikom
UARS	sindrom povećanog otpora gornjih dišnih puteva; engl. Upper Airway Resistance Syndrome
μV	mikrovolt

1.UVOD

1.1. Neuroanatomija i neurofiziologija perifernih živaca

Neuroanatomija

Periferni živci sastoje se od aksona (nastavaka tijela živčanih stanica: somatskih spinalnih motoneurona u prednjim rogovima kralješnične moždine, autonomnih (simpatičkih i parasimpatičkih) te osjetnih pseudounipolarnih neurona spinalnih ganglija) i mijelinskih ovojnica. Eferentna (motorička) vlakna prednjih korijenova poglavito su aksoni alfa i gama-motoneurona prednjeg roga kralješnične moždine, koji kroz prednje korijenove moždine zajedno s autonomnim vlaknima ulaze u sastav živčanih spletova i živaca i inerviraju poprečnoprugaste mišiće. Aferentna vlakna stražnjih korijenova su nastavci pseudounipolarnih neurona spinalnih ganglija [1].



Slika 1. Poprečni presjek perifernog živca

Neurofiziologija perifernih živaca

Periferni živci su mješoviti, tj. sastavljeni su od različitih funkcionalnih vrsta živčanih vlakana. Osim funkcionalne podjele, živčana vlakna razlikujemo i na temelju promjera i brzine provođenja akcijskih potencijala.

Mijelinska ovojnica aksona djeluje kao izolator i sprječava protjecanje iona, koji olako prolaze jedino kroz aksolemu Ranvierovih suženja. Ranvierovo suženje stoga služi kao mjesto samoobnavljanja živčanog impulsa, a lokalne bioelektrične struje nastale na Ranvierovom suženju sežu kroz aksoplazmu i izvanstaničnu tekućinu do drugog suženja. Struja se elektrotonički širi s aktivnog na neaktivno Ranvierovo suženje, a akcijski potencijal pritom 'skače' od suženja do suženja. Stoga takvo vođenje akcijskog potencijala nazivamo skokovitim (saltatorna kondukcija). Za navedeni način provođenja električnog impulsa suodgovorna je i nejednolika distribucija naponskih ionskih kanala u membrani mijeliniziranih aksona: K^+ kanali smješteni su samo u membrani internodalnog odsječka, dok su Na^+ kanali smješteni u membrani Ranvierovog suženja [1].

Što je akson deblji, odsječak aksona ovijenog mijelinom između dva Ranvierova suženja (200 μm do 1-2 mm) je duži, pa akcijski potencijal treba manje puta 'skočiti' da bi prešao istu udaljenost u jedinici vremena; drugim riječima, što je udaljenost između dva Ranvierova suženja (tzv. internodalna udaljenost) veća, brže je vođenje impulsa - mijelinska ovojnica povećava signalizacijsku učinkovitost aksona [1, 2].

Za razliku od mijeliniziranih, nemijelinizirani aksoni provode živčani impuls kontinuirano. Pri oštećenju mijelina uslijed patoloških procesa brzina provodljivosti se smanjuje [1,2,3]. Slična redukcija brzine provodljivosti se zbiva ako su blokirani ionski kanali u području Ranvierovog suženja te ako je promjer aksona manji od normalnoga.

Sumacijski (složeni) akcijski potencijal je potencijal zabilježen tijekom snimanja aktivnosti snopa živčanih vlakana (tj. cijelog živca), a sastavljen je od akcijskih potencijala svih pojedinačnih aksona u tom živcu. Različita vlakna u živcu vode akcijske potencijale različitim brzinama. Skupini debelih mijeliniziranih motornih i osjetnih neurona pripadaju $A\alpha$ i $A\beta$ vlakna. Skupinu tankih osjetnih neurona čine mijelinizirana $A\delta$ i nemijelinizirana C vlakna [1].

Uzduž živca, gdje je mijelinizacija nepotpuna, brzina provođenja akcijskog potencijala je usporena, jer se prijenos akcijskog potencijala odvija kontinuirano, umjesto skokovito. Stoga kod demijelinizacijskih neuropatija nalazimo usporeno provođenje akcijskih potencijala i polifaziju

akcijskih potencijala. Visina amplitude akcijskih potencijala proporcionalna je broju aksona u provođenju. Pri propadanju aksona dolazi do redukcije amplituda evociranih neuralnih i mišićnih akcijskih potencijala.

Latencije i oblici evociranih odgovora te motorne i senzorne brzine provodljivosti živaca su pokazatelji stanja mijelinskog omotača (A α i A β vlakna) [1,3].

Glavne anatomske, neurofiziološke te kliničke karakteristike disfunkcije živčanih vlakana prikazane su u tablici 1.

Tablica 1.

vrsta vlakna	tip vlakna	Promjer vlakna (μ m)	funkcija	brzina provođenja (m/sec)	disfunkcija
Mijelinizirana					
velika vlakna	A α	12-20	motorna	80-120	slabost, atrofija, grčevi, fascikulacije
	A β	5-15	osjetna	35-75	propriocepcija, dodir, vibracija
mala vlakna	A δ	3-8	osjetna	5-30	duboka trgajuća bol, osjet za hladno, osjet pritiska
Nemijelinizirana					
mala vlakna	C	0,2-1,5	osjetna	0,5-2	žareća bol, osjet topline
	C	0,2-1,5	autonomna	0,5-2	znojenje, crijeva, mjehur, krvni tlak

1.1.1. Glavne patofiziološke promjene perifernih živaca

Na izlasku aksona iz kralježnične moždine Schwannove glija stanica ovijaju mijelinizirane i nemijelinizirane aksone.

U perikarionu (područje neposredne blizine jezgre neurona) se sintetiziraju bjelančevine, koje se putem aksona prenose do periferije. Poremećaj aksonalnog transporta (bjelančevina, enzima, trofičkih, ekscitacijskih i inhibicijskih tvari koje se sintetiziraju u blizini jezgre - u perikarionu i

prenose uzduž aksona do završetaka živaca) je osnova distalnih degeneracija. Živčana i mišićna stanica uzajamno se potiču u trofici i funkcionalnom ekvilibriju.

Kada se njihov dotok uspori ili prestane, živac i pripadajući mišići odumiru. U neuropatski promijenjenom živcu, očuvani motoneuroni novim kolateralama reinerviraju denervirana mišićna vlakna propalih motoneurona i njihovih pripadajućih aksona, šireći pripadajuće inervacijsko područje. Taj fenomen nazivamo prostorna kompenzacija. Povećanje vremenske učestalosti izbijanja akcijskih potencijala nazivamo vremenska kompenzacije [3,4,5].

Promjene u funkcioniranju perifernih živaca uzrokuju tri glavna patološka procesa: demijelinizacija aksona, degeneracija aksona te blok provođenja impulsa kroz živac. Ne postoji apsolutno razgraničenje između navedenih patoloških procesa; oni pokazuju stanovita preklapanja. S vremenom jedan dinamički patološki proces potiče razvoj drugoga, zbog interakcije i međusobne ovisnosti između Schwannovih stanica i aksona. U slučajevima demijelinizacije brzina provođenja se značajno smanjuje (živčani impuls se ne širi saltatorno). Prilikom degeneracije aksona brzina provođenja može biti normalna ili granična, no dovodi do smanjenja amplitude sumacijskih akcijskih potencijala motornih i osjetnih živaca (CMAP od engl. Compound Muscle Action Potential i SNAP od engl.- Sensory Neural Action Potential). Etiološki, polineuropatije se mogu podijeliti na nasljedne (genetski određene) i stečene. U pozadini nastanka stečenih polineuropatija, uzroci mogu biti različiti: a) imunološki (autoimuni); b) u sklopu vaskulitisa, bolesti vezivnog tkiva te granulomatoznim bolestima; c) metabolički i endokrini; d) nutritivni i alkoholna neuropatija; e) toksični; f) infektivni; g) traumatski.

Najudaljeniji aksoni od tijela živčane stanice odumiru najranije i najintenzivnije, pa tako nastaje neuropatija takozvanog unatražnog odumiranja (engl. dying back). To je osnovni razlog zašto su u polineuropatijama najčešće pogođena najduža živčana vlakna i na živcima donjih udova [3,4,5].

1.2. Elektroneurografija

1.2.1. Kratka povijest elektroneurografije

Koncem 18. stoljeća, u djelu *Commentarius* Luigi Galvani objavljuje zapažanja o djelovanju unutrašnjeg elektriciteta koji uzrokuje mišićnu kontrakciju u žabe. Nešto kasnije, 1848. godine Emil Dubois - Raymond, otac eksperimentalne elektrofiziologije, otkriva neuralni akcijski potencijal i opisuje ga kao negativnu varijaciju potencijala živca u mirovanju povezanog s

provođenjem živčanog impulsa. Ubrzo nakon toga, njemački liječnik i fizičar Hermann von Helmholtz prvi put mjeri i bilježi brzinu provođenja ljudskog živca, n.medianusa [6].

1.2.2. Elektroneurografija – opća načela

Elektroneurografija (ENG) je najosjetljivija i najreproducibilnija elektrofiziološka metoda za ispitivanje funkcije perifernih živaca. ENG je važan dio kliničke rutine pri ispitivanju funkcije perifernih živaca, a od 60-tih godina prošlog stoljeća navedena je metoda postala osjetljivija i specifičnija.

Ovom metodom se analizira funkcija mijeliniziranih aksona. Električno podraživanje perifernog živca izaziva živčanomišićni akcijski potencijal. Mjesta elektrostimulacije pojedinih živaca i registracije evociranih odgovora su standardizirana. Za neurografiju se koriste površinske stimulacijske i registracijske elektrode. Elektroneurografskom metodom se mjeri brzina motorne i senzorne provodljivosti (mNCV / sNCV od engl. Nerve Conduction Velocity izražena u metrima u sekundi - m/s), distalna motorna latencija (DML od engl. Distal Motor Latency izražena kao milisekunda / centimetar - ms/cm), veličina amplitude složenog mišićnog akcijskog potencijala izražena u milivoltima - mV, distalna senzorna latencija (DSL od engl. Distal Sensory Latency izražena u ms/cm) te amplitude senzornog živčanog akcijskog potencijala izražene u mikrovoltima - μ V) [3,7].

Detekcijska površinska elektroda se stavlja iznad završne motoričke pločice (engl. endplate zone) mišića koji je inerviran od ispitivanog živca, kako bi se akcijski potencijal zabilježio u trenutku depolarizacije, nakon što živčani impuls stigne na završnu motoričku pločicu. Mišićni odgovor na živčani stimulus u navedenoj zoni se naziva sumacijski (složeni) mišićni akcijski potencijal i ima nagli negativan otklon od izoelektrične linije. Ako je elektroda udaljena od endplate zone, akcijski potencijal će početi s pozitivnom fazom, koja odgovara približavanju električnog polja impulsa u pojedina mišićna vlakna. Početak pozitivne faze odgovara početku depolarizacije.

Referentna elektroda bi trebala biti smještena na takav način da ne utječe na snimanje mišićne aktivnosti, npr. ako je preblizu mišića, primjerice na tetivi mišića, pridonijet će značajnom količinom aktivnosti.

Stimulacija se obično obavlja na dva ili više mjesta uzduž živca. Vrijeme provođenja je sporije u distalnim dijelovima živca jer uključuje vrijeme provođenja kroz živčano-mišićnu spojnicu i

vrijeme provođenja kroz neka mišićna vlakna. Stimulacija živca na više od dva mjesta uzduž živca nazivamo plurisegmentalnim ispitivanjem, a provodi se kada postoji sumnja na lokalna oštećenja živca.

U situacijama lokalnog oštećenja živca izvodi se takozvana inching tehnika, na način da se na više mjesta stimulira živac pomicanjem stimulacijske elektrode svakih 10 mm uzduž živca a registracijska elektroda ostaje uvijek na istom mjestu. Analiza se usredotočava na bilježenje naglih produljenja vrijednosti latencije ili naglog pada amplitude akcijskog potencijala [3].

Kod duboko smještenih živaca koriste se iglene elektrode, par monopolarnih iglenih elektroda; u tim slučajevima potreban je manji intenzitet podražaja od onog za površinske elektrode. Kako je pri tome mogućnost ozljede živca veća, ista se tehnika izbjegava.

Električni impuls je pravokutni val u trajanju od 0,1 ili 0,2 milisekunde. Ponekad je potrebno povećati trajanje impulsa na 0,5 ili 1 ms kako bismo dobili maksimalnu amplitudu. Kako bismo pouzdano provjerili maksimalnu amplitudu CMAP-a, poželjno je povećavati intenzitet električnog impulsa za 10 -25% od potrebnoga za dobivanje maksimalne amplitude [7].

Standardizacijom metode, tehnika je postala ponovljiva i omogućuje usporedbu dobivenih rezultata između različitih laboratorija. Tehnika izvođenja i referentne vrijednosti su prikazane u literaturi [3,7,8]. Tehnički detalji za neurografiju pojedinih živaca su iscrpno opisani u metodama.

1.3. Neurografske značajke perifernih živaca

Amplituda akcijskog potencijala

Amplituda sumacijskog mišićnog akcijskog potencijala ovisi o broju aksona koji provode impulse iz stimulacijske točke u mišić inerviran ispitivanim živcem, o broju motoričkih završnih ploča koje su u funkciji te volumenu (eutrofiji) mišića. Amplitude potencijala određuju se od vrha do vrha potencijala, tzv. peak - to - peak; dakle, od najviše do najniže točke otklona akcijskog potencijala od izoelektrične crte. U nekim laboratorijima se amplituda mjeri od izoelektrične linije do negativnog vrha potencijala, a distalne latencije vremenom od primjene impulsa do vrha

amplitude (kad su potencijali malih amplituda i slabo uočljivog početka negativnog otklona od izoelektrične linije) [7,8].

Amplituda evociranih osjetnih živčanih akcijskih potencijala se mjeri od vrha do vrha akcijskog potencijala ili pak od vrha prvog pozitivog otklona do vrha negativnog otklona potencijala, a odražava broj živčanih vlakana promjera $\geq 9 \mu\text{m}$ [7]. Amplitude SNAP-a su oko 1000 puta manje od sumacijskih mišićnih akcijskih potencijala i mjere se u mikrovoltima. Snimanje se izvodi na samom živcu, i samo je jedno stimulacijsko mjesto neophodno za izračunavanje brzine povodljivosti. Snimanje se najčešće izvodi ortodromno (u fiziološkom smjeru živca), rjeđe antidromno (obrnuto od fiziološkog smjera). Glavna razlika između ove dvije tehnike snimanja je u veličini amplitude koja se dobiva. Amplituda osjetnog potencijala je veća kod antidromnog načina snimanja, jer se stimulira deblji (proksimalniji) dio živca, a time i veći broj aksona. Potreban je manji intenzitet električnog podražaja koji uzrokuje manju nelagodu i bol u ispitanika. Trajanje stimulacije je često 0,1 ms i frekvencije oko 1 Hz. Intenzitet stimulacije se postupno povećava dok registrirana amplituda potencijala raste; dakle, stimulacija je submaksimalna dok se ne dobije maksimum amplitude. Jači intenzitet od toga dovodi do boli i stvaranja mišićnih artefakata. Antidromna tehnika se najčešće izvodi kad su potencijali mali i teško ih je evocirati. Glavna mana antidromne tehnike je češće uzrokovanje mišićnih artefakata. Kada su amplitude osjetnih potencijala male i ne mogu se izdvojiti od ostalih signala, koristi se tehnika uprosječavanja (engl. averaging), kako bi se dobio dobar omjer signala i šuma [7,8]. Nema razlike u brzini provođenja kroz živac između ortodromnog i antidromnog načina snimanja. Najčešće se koriste površinske elektrode. Elektrode mogu biti tzv. prstenaste elektrode (postavljaju se oko cijelog obujma prsta), ili pak elektrode s fiksnom međuelektrodnom udaljenosti između dva pola. Površinska elektroda se postavlja uzduž živca s aktivnom elektrodom – katodom usmjerenom prema stimulacijskoj točki.

Oblik, a osobito trajanje i amplituda snimljenog signala ovisi o vremenu provođenja između dva pola (udaljenost i brzina provođenja). To znači da međuelektrodna udaljenost mora biti konstantna. Oblik SNAP-a je bifazičan, s malom inicijalnom komponentom i većim pozitivnim dijelom, a ponekad ima i trifazičnu konfiguraciju. Ponekad se koristi tehnika near nerve iglenom elektrodom. Tada su osim brzine provođenja svi parametri različiti. Specijalne iglene elektrode se umetnu blizu ruba živca za stimulaciju. Optimalan položaj se nalazi kada je mišićni odgovor

dobiven s minimalnim intenzitetom električnog impulsa, manjom od 2 mA. Amplituda ovisi o položaju igle u odnosu na živac te udaljenosti između stimulacijske i registracijske točke. Akcijski potencijal snimljen na taj način često ima multiple vrškove koji odražavaju različiti brzinu provođenja pojedinih aksona u ispitivanom živcu [3,7,8].

Površina akcijskog potencijala

Ponekad se određuje površina potencijala (engl. area), a to je integrirano područje ispod krivulje akcijskog potencijala i osnovne tzv. izoelektrične linije, a predstavlja kombinaciju veličine amplitude i duljine trajanja akcijskog potencijala. Odražava broj i vremensku usklađenost aktiviranih živčanih, a kod CMAP-a i pripadajućih mišićnih vlakana. Određuje se kod demijelinizacijskih oštećenja perifernih živaca. Produljenje trajanja potencijala može uzrokovati prividno smanjenje amplitude i može se pogrešno protumačiti kao blok provođenja. U takvim slučajevima ne dolazi do značajnih promjena u površini akcijskog potencijala, unatoč promjeni u amplitudi [6,7,8].

Trajanje akcijskog potencijala

Trajanje akcijskog potencijala odražava vremensku usklađenost električnog provođenja pojedinačnih živčanih i mišićnih vlakana. Ako postoji značajna razlika u brzini provođenja impulsa između živčanih vlakana, trajanje akcijskog potencijala će se produžiti. To se uglavnom odnosi na brzine provođenja velikih mijeliniziranih vlakana. Trajanje se mjeri od početka do kraja akcijskog potencijala, a u nekim laboratorijima od početka potencijala do križanja prve negativne komponente potencijala s izoelektričnom linijom i prelaska u pozitivnu fazu [7,8]. Kod SNAP-a trajanje se mjeri od prvog pozitivnog otklona akcijskog potencijala od izoelektrične linije (ili od prvog pozitivnog vrha) do posljednjeg pozitivnog vrha.

Latencija akcijskog potencijala

Distalna motorna latencija mjeri se vremenom od primjene električnog impulsa na živac do početnog otklona akcijskog potencijala od izoelektrične crte. Proksimalna latencija je vrijeme od primjene električnog impulsa iz proksimalne stimulacijske točke do prvog negativnog otklona od izoelektrične linije [7,8]. Latencija SNAP-a je vrijeme od podražaja do prvog pozitivnog otklona

akcijskog potencijala od izoelektrične linije ili pak, u nekim laboratorijima, do vrha pozitivnog otklona akcijskog potencijala. Za normalnu latenciju, osjetni živac mora imati otprilike oko dvije stotine živčanih vlakana koja su normalne provodljivosti i promjera $\geq 10 \mu\text{m}$ [7].

Brzina provodljivosti

Brzina provodljivosti motornih živaca izračunava se dijeljenjem razlike udaljenosti (razlika udaljenosti proksimalne i distalne stimulacijske točke živca izražene u centimetrima) i vremenske razlike (razlika proksimalne i distalne latencije izražene u milisekundama).

$$MCV (m / s) = \text{udaljenost } S1 \text{ od } S2 (cm) / \text{proksimalna latencija} - \text{distalna latencija (ms)}$$

Brzina provođenja osjetnih živaca izračunava se dijeljenjem duljine segmenta živaca od stimulacijske točke do točke registracije s vremenom latencije.

$$SNV (m / s) = \text{udaljenost (centimetar - cm) / latencija (milisekunda - ms)}$$

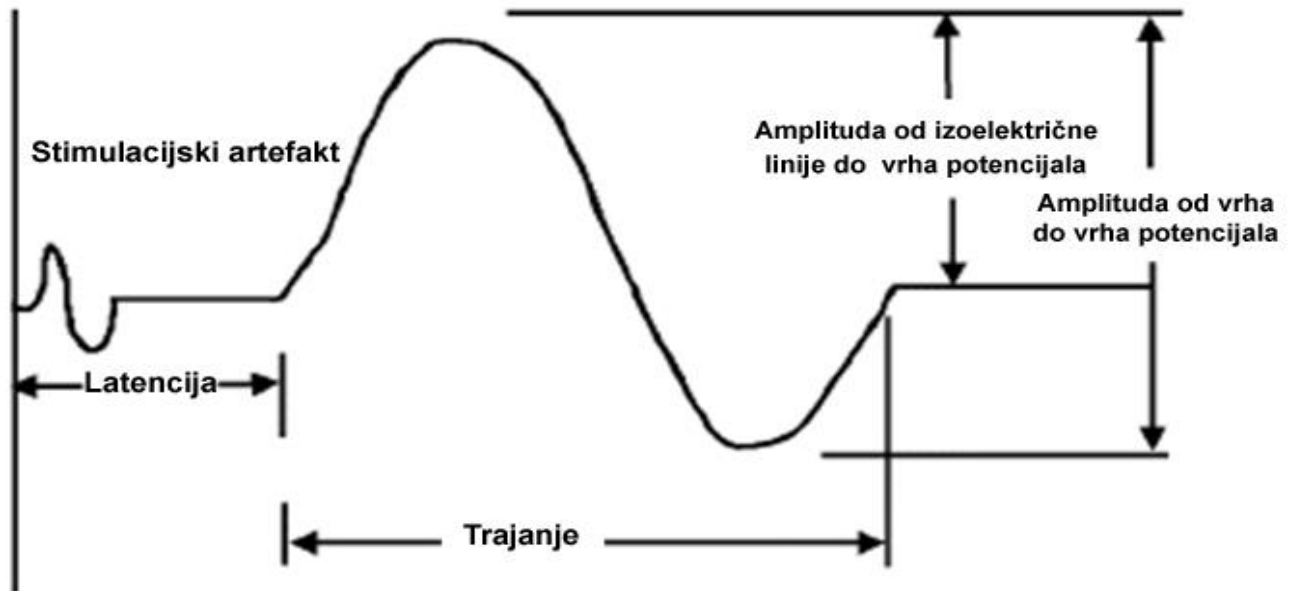
Brzina je odraz provođenja najbržih mijeliniziranih aksona, jer eliminira sporije distalno provođenje ili pak moguće kašnjenje pri neuromuskularnom prijenosu impulsa [3, 7, 8, 26].

Blok provođenja akcijskog potencijala

Jedan od parametara u neurografiji odnosi se na prisutnost bloka provođenja električnog impulsa. Blok provođenja je nemogućnost širenja akcijskog potencijala ograničen na manji segment mijeliniziranog aksona.

Glavni nalaz je uredna amplituda CMAP-a pri stimulaciji iz distalne točke, dok se iz proksimalne stimulacijske točke dobiva smanjena amplituda. Kod bloka provođenja nema produljenja trajanja CMAP-a. Najčešće se zbiva na mjestima lokalnog uklještenja živca i tipičan je za autoimune neuropatije (Guillain - Barre - Sthrol sindrom (GBS); kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija - engl. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) i u multifokalnim motornim neuropatijama s trajnim blokom provođenja – engl. Multifocal Motor Neuropathy (MMN) [6, 4].

Glavne značajke evociranog sumacijskog mišićnog akcijskog potencijala prikazane su na slici 2.



Slika 2. Značajke evociranog sumacijskog mišićnog akcijskog potencijala (CMAP)

1.4. Najvažniji čimbenici koji utječu na neurografske značajke perifernih živaca

Temperatura

Temperatura ima dvojak učinak na amplitudu akcijskog potencijala i brzinu provodljivosti kroz periferne živce. Amplituda akcijskog potencijala se povećava kako se smanjuje temperatura na mjestu snimanja i to za 1,7% po porastu temperature za stupanj Celzijusa [9].

Temperatura također utječe i na brzinu provođenja živaca. U širokom temperaturnom rasponu (od 29 do 38°C), senzorne i motorne brzine provodljivosti su u pozitivnoj, gotovo linearnoj korelaciji s tjelesnom temperaturom. Otprilike u rasponu 1,2 do 2,4 m/s ili pak prosječno 4% -

5% po stupnju °C brzina se povećava; posebno je ta korelacija izražena pri nižim temperaturama navedenog raspona [3].

Da bi se standardizirala mjerenja brzine provodljivosti i veličine amplituda, preporučuje se da se temperatura kože održava iznad 29 °C na hrbatu šake i 27 °C na hrbatu stopala [10].

Dob

Brzina provodljivosti perifernih živaca ovisi o dobi. Dojenčad imaju gotovo dva puta sporije brzine provodljivosti od odraslih. Kako se odrastanjem mijelinizacija aksona ubrzava, u dobi od 3-5 godina doseže vrijednosti otprilike oko 70 % od brzina odraslih osoba. U adolescentnoj dobi brzine provođenja dosežu vrijednosti odraslih [11, 12]. Nakon drugog do četvrtog desetljeća života brzine se počinju postupno i sporo smanjivati, otprilike za 0,5 do 1,8 m/s sa svakim navršenim desetljećem [3,13,14]. Smanjenje brzine provođenja i amplituda osjetnih akcijskih potencijala starenjem se pripisuje smanjenju broja živčanih vlakna [15], gubitku mijelinske ovojnice, tj.smanjenju dijametra živčanih vlakana [15, 16], te promjenama svojstava stanične membrane živčanih vlakana [17]. Otprilike za svaku navršenu dekadu dolazi do usporenja brzine provodljivosti za oko 2.4 m/sec u dobi od 40 - 70 godina [18,20]. Produljenje distalnih latencija osjetnih živaca i pad brzina su u korelaciji s dobi, a posljedica su propadanja i gubitka nemijeliniziranih i mijeliniziranih živčanih vlakana perifernih živaca uvjetovanih starenjem [19].

Indeks tjelesne mase (BMI)

Glavni uzrok smanjenju veličine amplituda sumacijskih akcijskih potencijala motoričkih i osjetnih perifernih živaca u pretilih osoba je debljina potkožnog masnog tkiva. Efekt je izraženiji kod stimulacije i registracije površinskim elektrodama u odnosu na iglene elektrode. Za napomenuti je da je pretilost povezana s mnogim drugim metaboličkim poremećajima koji bi mogli biti involvirani u navedene promjene [21, 22, 23].

Buschbacher je u istraživanju utjecaja indeksa tjelesne mase (engl. BMI, body mass index) na neurografske značajke perifernih živaca zabilježio smanjenje veličine amplituda osjetnih i motoričkih / miješanih živaca za oko 20 - 40% u pretilih osoba. Redukcija amplituda je zaostala i nakon usklađivanja za ostale antropometrijske čimbenike koji mogu utjecati na amplitudu, kao

što su dob, spol i visina. Nije nađena korelacija BMI-ja i ostalih neurografskih značajki poput brzine provođenja i distalnih latencija [23].

U našem laboratoriju smo uočili da BMI nije sam po sebi čimbenik koji utječe na veličinu amplituda akcijskih potencijala. Važan je oblik pretilosti (s obzirom na područja na kojima se masno tkivo nakuplja - centralni ili visceralni te potkožni ili periferni) te debljina kože i potkožnog tkiva (masno tkivo, edemi, otpor kože itd.); oni također utječu na veličinu amplituda, a ne samo BMI, posebno na osjetne potencijale koji su manji i teže ih je evocirati.

Visina

Mnoge dosadašnje studije potvrđuju negativnu korelaciju amplituda SNAP-a i visine, ali isto tako i negativnu korelaciju visine i brzine provodljivosti živaca, poglavito suralnih i peronealnih živaca [20,24,25].

Dulji živci općenito provode sporije nego kraći živci [24,25]. Dokazana je pozitivna korelacija između visine ispitanika i procijenjene duljine aksona. U perifernim živcima donjih udova, brzina provođenja se smanjuje za 2-3 m/s za svakih 10 cm visine [26].

Širenje živčanih impulsa je brže u proksimalnijim nego u distalnijim dijelovima perifernih živaca, što se objašnjava debljinom aksona i mijelinske ovojnice, koji su tanji u perifernim dijelovima živaca [27].

Spol

Nema značajnih razlika u neurografskim značajkama između spolova u dobi od 40-70 godina [28, 29, 30]. Neki autori smatraju da su brzine provođenja sporije u žena u odnosu na muškarce, međutim, ova zapažanja treba uzeti oprezno, jer je korelacija spola i brzine složena. Spol i visina nisu međusobno neovisni; muškarci su u prosjeku viši, a visina je u negativnoj korelaciji s brzinom provodljivosti [26]. U praksi koristimo iste referentne vrijednosti za žene i za muškarce [3, 7, 8].

2. Poremećaji disanja tijekom spavanja

Poremećaji disanja tijekom spavanja - SDB (engl. Sleep Disordered Breathing) skupni je naziv koji se upotrebljava za različite sindrome koji su karakterizirani patološkim obrascima disanja za vrijeme spavanja. Prema klasifikaciji Američkog udruženja za poremećaje disanja tijekom spavanja postoje sljedeći poremećaji disanja: hrkanje, opstruktivska apneja tijekom spavanja (OSA, engl. Obstructive Sleep Apnea), centralna apneja za vrijeme spavanja (CSAS, engl. Central Sleep Apnea Syndrome), sindrom centralne alveolarne hipoventilacije (engl. central alveolar hypoventilation syndrome) te sindrom povećanog otpora gornjih dišnih puteva - UARS (engl. Upper Airway Resistance Syndrome) i druge [31].

Centralna apneja tijekom spavanja je rijetka, a karakterizirana je izostankom protoka zraka i potpunim gubitkom respiracijskih napora.

Centralna alveolarna hipoventilacija je uzrokovana različitim neurološkim oštećenjima središnjeg živčanog sustava i lijekovima koji utječu na mehanizam disanja. Sindrom s opstruktivskim poremećajima disanja - OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) tijekom spavanja ima sličnu, ako ne i identičnu patofiziologiju, s razlikom samo u intenzitetu opstrukcije koja može biti djelomična ili potpuna (hrkanje, UARS, OSA).

Hrkanje se nalazi na početku spektra, kod kojeg nisu značajno izmijenjeni spavanje i disanje, a OSA predstavlja drugi kraj spektra težine poremećaja. Povijesno, hrkanje je smatrano jednostavnom smetnjom i nepoželjnim društvenim problemom. Hrkanje međutim može predstavljati početak razvoja težih oblika poremećaja spavanja [32]. Prevalencija hrkanja je visoka i u SAD-u iznosi otprilike oko 40 % u muškaraca i 20 % u žena. Zvuk hrkanja je uzrokovan vibracijama struktura usne šupljine i ždrijela: mekog nepca, resice, krajnika, baze jezika, epiglotisa, ždrijelnog zida, itd. U supinacijskom položaju se javlja češće, a karakterizirano je povećanim inspiracijskim naporom te povećanim intratorakalnim negativnim tlakom zbog suženja gornjih dišnih putova. Uobičajeno hrkanje je karakterizirano razdobljima hrkanja tijekom noći, koja mogu biti isprekidana sporadičnim apnejama i/ili hipopnejama, ali bez buđenja i dnevnih simptoma.

Dijagnoza hrkanja se postavlja isključivanjem respiratorne patologije tijekom noći [32, 33, 34].

Pojam opstruktivske apneje tijekom spavanja - OSA (engl. Obstructive Sleep Apnea) uključuje prisutnost dnevnih simptoma uz pozitivan laboratorijski polisomnografski nalaz, a definiran je

kao "povremena, potpuna ili djelomična opstrukcija gornjih dišnih putova tijekom spavanja koja uzrokuje psihičke i/ili tjelesne posljedice".

Najčešći i glavni simptom OSA-e je prekomjerna dnevna pospanost - EDS (engl. Excessive Daytime Sleepiness). Ostali simptomi uključuju gubitak pamćenja, smetnje koncentracije, poremećaje raspoloženja, noćno znojenje, noćno mokrenje, smanjen libido, impotenciju, jutarnje glavobolje [35]. UARS je karakteriziran učestalim epizodama povećanog otpora gornjih dišnih putova tijekom par udisaja koji dovodi do kratkotrajnih buđenja, pretjeranog dnevnog umora i/ili pospanosti, ali bez značajne hipoksemije ili apneja [36].

Povećan otpor gornjih dišnih putova - IURA (engl. Increased Upper Airway Resistance during sleep) definiran je progresivnim rastom negativnog ezofagealnog tlaka (Pes) i paralelnim smanjenjem protoka zraka, a da nisu zadovoljeni uvjeti za apneju i/ili hipopneju, niti dolazi do značajne desaturacije. Progresivni rast Pes-a traje minimalno 10 sekundi i završava buđenjem.

To buđenje, povezano s povećanim respiracijskim naporima - RERA (engl. Respiratory Effort Related Arousals), dovodi do smanjenja vrijednosti Pes-a (takozvani obrat ezofagealnog tlaka) [37].

2.1. Kratka povijest poremećaja disanja tijekom spavanja

Poremećaji disanja tijekom spavanja, ponajprije simptomi hrkanja i OSA-e, poznati su još od antičkih vremena. Prvi opisi glasnog hrkanja i posljedične pospanosti tijekom dana datiraju unazad više od 2 000 godina. Među prvima spominju se u djelu *Poikiles Historias* Claudiusa Aelianusa (330. godina prije Krista): "Dionizije Heraklejski, kralj Ponta, pohlepan, pretio, s velikim teškoćama u disanju, probuđen s iglama kako bi se izbjeglo gušenje" [38].

Prvi medicinski opis apneje tijekom spavanja potječe od Bickelmanna i suradnika iz 1956. godine, a opisan je slučaj pospanog, pretilog bolesnika poznat i kao eponim Pickwickov sindrom [39]. Izraz „Pickwickov“ usvojen je u kasnom 19. stoljeću, a izveden je iz djela *The Posthumous Papers of the Pickwick Club* Charlesa Dickensa, u kojem dječak Joe podsjeća na 'modernog' pacijenta s opstrukcijskom apnejom za vrijeme spavanja jer je bio pretio i pospan tijekom dana, glasno je hrkao i crvenio se u licu [40].

Intermitentnu opstrukciju gornjih dišnih putova kao glavni patofiziološki mehanizam OSA-e uočili su i opisali Jung i suradnici 1965. godine i zaključili da uzrok pospanosti nije povišena

razina ugljičnog dioksida u krvi [41]. Posljedične učinke OSA-e na hemodinamiku, točnije na plućni i sistemski arterijski tlak te respiraciju, prvi put opisuju Lugaresi i suradnici nakon invazivnog snimanja i praćenja krvnog tlaka tijekom spavanja u bolesnika s Pickwickovim sindromom. U svojim daljnjim radovima oni razjašnjavaju povezanost patofiziologije hrkanja i opstruktivske apneje u snu te naglašavaju postojanje slijeda od beznačajnog hrkanja do teških oblika OSA-e [42, 43].

Godine 1981. revolucionarnu metodu liječenja uvodi Colin Edward Sullivan konstruirajući CPAP (engl. Continuous Positive Airway Pressure) uređaj, nazvan ResCare, kojim se primjenjuje stalan pozitivan tlak zraka u dišnim putovima preko maske na nosu. Niska razina tlaka (raspon od 4,5 - 10 cm H₂O) potpuno sprječava zatvaranje gornjih dišnih putova tijekom spavanja. Navedena metoda je gotovo u potpunosti zamijenila radikalne kirurške metode poput traheostomije pri liječenju teških oblika OSA-e [44]. Važan doprinos u istraživanju prevalencije OSA-e u općoj populaciji i ukazivanju na veliki javnozdravstveni značaj pripisuje se Youngu i suradnicima [33].

Unatoč učestalijem prepoznavanju OSA-e od strane zdravstvenih djelatnika, procjene kazuju da ogromna većina bolesnika sa srednje teškim i teškim oblicima OSA-e ostaju nedijagnosticirani i neliječeni, što govori u prilog izrazite potrebe za edukacijom zdravstvenog osoblja i opće populacije, koja očito nije dostatna [45, 46].

2.2. Opstruktivska apneja tijekom spavanja

Opstruktivska apneja tijekom spavanja je karakterizirana učestalim kratkotrajnim epizodama djelomične ili potpune opstrukcije gornjih dišnih putova tijekom spavanja koja rezultira potpunim prekidom (apneja) ili smanjenjem (hipopneja) protoka zraka uz prisutne respiracijske napore. Prekid protoka zraka uzrokuje desaturaciju hemoglobina kisikom to jest dovodi do hipoksemije kao glavne neposredne patofiziološke posljedice. Disfunkcija dilatatornih mišića ždrijela zajedno s promjenama načina aktivacije mišića ždrijela pri početku sna neophodna je za razvoj bolesti. Opstrukcija dovodi do porasta respiracijskih napora s ciljem savladavanja opstrukcije. Epizoda opstrukcija završava buđenjem tijekom kojeg povećani tonus mišića gornjih dišnih puteva osigurava prohodnost istih [32, 35].

Patogeneza OSA-e nije u potpunosti razjašnjena. Osim anatomskih čimbenika koji reduciraju promjer gornjih dišnih putova, pretpostavlja se da periferna neurogena oštećenja, motorička i osjetna, dovode do hipotonije mišića orofarinksa i posljedičnog kolapsa gornjih dišnih putova.

OSA je veliki javnozdravstveni problem, povezana je s povećanim stupnjem pobola i smrtnosti uslijed komplikacija bolesti koje su s njome povezane, kao što su: šećerna bolest, arterijska hipertenzija, kardiovaskularni poremećaji, prometne nezgode, smanjenje neurokognitivnih funkcija, smanjenje kvalitete života, što će biti objašnjeno u nastavku.

Glavni oblici liječenja u većine bolesnika su niz konzervativnih mjera: promjena načina života i navika (prestanak pušenja, smanjenje tjelesne težine, smanjenje unosa alkohola i uporabe sedativa, spavanje na boku, itd.) te primjena uređaja - CPAP (engl. Continuous Positive Airway Pressure) za potpomognuto disanje tijekom spavanja.

2.2.1. Definicija

Opstruktivska apneja tijekom spavanja je definirana smanjenjem ili prestankom protoka zraka u gornjim dišnim putevima u trajanju od 10 sekundi i dulje, uz prisutnost dišnih napora.

Hipopneja je karakterizirana smanjenim protokom zraka za $\geq 50\%$ u trajanju od ≥ 10 sekundi, a popraćena je fiziološkim učincima kao što su desaturacija hemoglobina kisikom, promjena frekvencije pulsa, elektroencefalografski dokaz buđenja, itd.

Učestalost ponavljanja događaja (apneja, hipopneja, desaturacija hemoglobina kisikom) tijekom spavanja se izražava indeksom, gdje se koristi pojam apneja/hipopneja indeks - AHI (engl. Apnea/Hypopnea Index) koji je definiran kao prosječan zbroj apneja i hipopneja po satu spavanja. Desaturacija hemoglobina kisikom izražena kao ODI indeks (engl. Oxygen Desaturation Index) definiran je kao prosječan broj destauracija hemoglobina kisikom (pad saturacije $\geq 3\%$) po satu spavanja [35].

2.2.2. Klinička prezentacija - znakovi i simptomi

Simptomi OSA-e se pojavljuju polako i neprimjetno te su često prisutni više godina prije traženja liječničke pomoći i postavljanja dijagnoze. Općenito se mogu podijeliti na noćne i dnevne. Noćni

simptomi uključuju: hrkanje, gušenje noću, prestanak disanja, nokturiju, česta buđenja i okretanja u krevetu, nesanicu.

U dnevne simptome se ubrajaju: neosvježavajući san, jutarnja glavobolja, jutarnja konfuzija, osjećaj suhoće u grlu, pretjerana dnevna pospanost (u početku pri radnjama koje zahtijevaju nizak stupanj pozornosti a pogoršanjem bolesti i tijekom radnji koje zahtijevaju visok stupanj pozornosti kao npr. tijekom upravljanja strojevima, prijevoznim sredstvima, tijekom rada...), smetnje koncentracije i pozornosti, oslabljena memorija, promjene raspoloženja, razdražljivost, depresivnost, tjeskoba, seksualna disfunkcija (smanjen libido, impotencija).

U dječjoj dobi se prezentira glasnim disanjem tijekom sna, disanjem na usta, uvlačenjem rebrenog luka, hiperaktivnošću, poremećajem ponašanja (agresivnost, okrutnost...), zaostajanjem u rastu, mokrenjem u krevet, itd. [32, 35].

2.3. Epidemiologija

OSA je najčešći poremećaj disanja tijekom spavanja. Moderan način života, pogotovo u ekonomski razvijenim zemljama, dovodi do porasta pretilosti kao jednog od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj OSA-e, a time i do značajnog porasta pobola od OSA-e [49].

Prevalencija OSA-e se razlikuje između studija uslijed korištenja različitih dijagnostičkih kriterija i metoda. U Wisconsin Sleep Cohort studiji oko 2 % žena i 4 % muškaraca u dobi od 30 do 60 godina ima OSA-u ukoliko su zadovoljena najmanje dva kriterija za dijagnosticiranje OSA-e (AHI > 5 i dnevna pretjerana pospanost) [33]. Učestalost OSA-e je 24 % u muškaraca i 9% u žena ukoliko je OSA definirana samo s jednim kriterijem, AHI > 5 [33].

Razne populacijske studije pokazale su da jedna od pet odraslih osoba ima blagi oblik OSA-e, a jedna od petnaest umjereni ili teški. Procjenjuje se da u Americi više od 15 milijuna odraslih pati od ovog poremećaja, 15% muškaraca i 5% žena [33, 45]. Prevalencija ovisi o učestalosti čimbenika rizika u određenoj populaciji, poput dobi, rase, indeksa tjelesne mase te spola. Iako su muški spol (dvostruko veći rizik) i pretilost (četverostruko veći rizik) jasni čimbenici rizika, umjereni ili teški stupanj OSA-e nije rijetkost u žena, mršavih ili starijih osoba. Učestalost nedijagnosticiranih OSA u populaciji radno sposobnog stanovništva je visoka i oko 93 % žena i 82 % muškaraca s umjerenim i teškim oblikom OSA-e ostaje nedijagnosticirana [46, 47, 60].

U razdoblju od 1990.-1998. godine učestalost postavljanja dijagnoze je porasla 12 puta među izvanbolničkim pacijentima, što ukazuje na poboljšanje edukacije zdravstvenog osoblja [48].

2.4. Etiologija i rizični čimbenici

Etiologija OSA-e uključuje strukturalne (anatomske anomalije) te nestrukturalne čimbenike koji dovode do suženja promjera gornjih dišnih puteva.

Najvažniji čimbenici rizika za razvoj OSA-e su: smanjen promjer gornjih dišnih putova, pretilost, povećan opseg vrata i struka, starija dob te muški spol poznati su rizični čimbenici za razvoj OSA-e [33, 49].

Hipotonija mišića gornjih dišnih putova, pretjeran unos alkohola, pušenje te pripadnost određenim nacionalnim skupinama su dodatni čimbenici rizika.

U strukturalne čimbenike koji smanjuju promjer gornjih dišnih putova ubrajamo različite urođene ili stečene anatomske anomalije kao što su hipoplazija kostiju lica, retro i mikrognatija, uski nosni hodnici, povećan jezik, velike tonzile i adenoidi, mišićna hipotonija te autonomna disfunkcija u Down-ovom sindromu, itd. Različiti metabolički i imunološki uzroci također uzrokuju suženje promjera poput akromegalije, hipotireoze, reumatoidnog artritisa. U akromegaliji suženje je uzrokovano povećanjem kraniofacijalnog skeleta uslijed difuznog zadebljanja sluznično - hrskavičnih dijelova gornjih dišnih putova, povećanjem jezika (makroglosija). U hipotireozu je suženje putova uzrokovano zadebljanjem mekog tkiva grkljana, edemom te pretilošću, ali i miopatijom muskulature gornjih dišnih putova, a u reumatoidnom artritisu suženja može uzrokovati razaranje temporomandibularnog zgloba te posljedičnu retrognatiju. Povećane tonzile i/ili adenoidi te opstrukcija nosa su najčešći uzrok razvoju OSAS-a u dječjoj dobi. Nazalna opstrukcija može biti uzrokovana polipima, alergijskim ali i upalnim promjenama sluznice, devijacijom nosne pregrade. Djelomična nosna opstrukcija dovodi do porasta negativnog tlaka u ždrijelu tijekom inspirija u nastojanju da se prevlada zapreka disanju, što stvara predispoziciju za razvoj OSA-e, dok kompletna nosna opstrukcija dovodi do disanja na usta i pogoduje nastanku OSA-e [58, 59].

Opseg vrata

Mnoge studije ukazuju na važnost opsega vrata kao rizičnog čimbenika u nastanku OSA-e [52, 53], no ima i suprotnih mišljenja, po kojima je opseg struka bolji predskazatelj za razvoj OSA-e od opsega vrata ili BMI-ja [54].

Povećan opseg vrata uzrokovan stvaranjem naslaga masnog tkiva uzrokuje smanjenje poprečnog promjera ždrijela i jedan je od uzroka kolapsa gornjih dišnih putova [55]. Opseg vrata je neovisan rizični čimbenik i u pozitivnoj je korelaciji s težinom OSA-e mjerenom AHI indeksom i stupnjem desaturacije hemoglobina kisikom a značajan je predskazatelj ne samo razvoja OSAS-a, već i metaboličkog sindroma [56, 57].

U nestrukturalne čimbenike ubrajamo pretilost, muški spol, stariju dob, postmenopauzalnu dob, pušenje, abuzus alkohola i sedativa, supinacijski položaj pri spavanju, i tako dalje.

Pretilost

Pretilost je najvažniji čimbenik rizika; prisutan je u oko 70% pacijenata s ovim poremećajem, doseže razmjere epidemije i reverzibilan je čimbenik rizika [50, 51].

Jedan od najvažnijih razloga porasta prevalencije bolesnika s OSA-om je trajni trend rasta pretilosti [49].

Spol

U nekoliko studija dokazana je povezanost spola s OSA-om, koja je 2,0 - 3,7 puta češća u muškaraca [60, 61]. Neki autori navode znatno veći rizik za razvoj OSA-e u muškaraca, pet do šest puta veći rizik u odnosu na žene [50].

U žena je utvrđen peterostruko povećan rizik za razvoj OSA-e u postmenopauzalnoj dobi (bez hormonske nadomjesne terapije), u odnosu na premenopauzalne žene.

Utjecaj ženskog spola na prevalenciju OSA-e ovisan je o dobi, točnije o hormonalnom statusu žena, jer se razlika između spolova gubi u postmenopauzalnih žena. Mogući patofiziološki mehanizmi koji objašnjavaju spolno vezani zaštitni učinak uključuju razlike u pretilosti i distribuciji masnog tkiva, anatomiji gornjih dišnih putova, mišićnoj funkciji gornjih dišnih putova, kontroli ventilacije, učinku spolnih hormona i leptina [61, 62].

Dob

OSA je češća u određenim dobnim skupinama, zbog čega se smatralo da postoje dvije vrste apneje, iako se može pojaviti u bilo kojoj dobi. Prvi, simptomatski tip OSA-e se javlja oko 55. godine starosti, a drugi je tip dobn ovisan i učestalost mu raste starenjem, ali nije jasno povezan sa simptomatologijom i posljedicama OSA-e [63, 64]. Studija Bixlera i suradnika na slučajnom uzorku 4 364 ispitanika u dobi od 20-100 godina ukazuje da OSA definirana s dva pokazatelja ($AHI \geq 10$, pozitivna dnevna simptomatologija) ima najveću zastupljenost u srednjoj dobi (od 45. do 64. godine). Prevalencija OSA-e raste s dobi, dok istovremeno težina bolesti mjerena AHI indeksom i desaturacijom hemoglobina kisikom pada s dobi, i nakon usklađivanja za BMI [64]. Nije poznata točna prevalencija OSAS-a u dječjoj dobi, no procjenjuje se da iznosi oko 2,9 % - 3,5%. Bimodalni porast prevalencije OSA-e bilježi se u djece u dobi od 2-8 godina. Najčešći uzrok prvom porastu je opstrukcija gornjih dišnih putova povećanim tonzilama i /ili adenoidnim vegetacijama, a drugi porast je u adolescenciji, i u pozitivnoj je povezanosti s porastom BMI-ja [65, 66].

Hipotonija mišića gornjih dišnih putova

Dilatacijska funkcija mišića ždrijela je važna za održavanje prohodnosti gornjih dišnih putova. Smanjenje napetosti (lat. hypotonia) mišića ždrijela je glavni predisponirajući čimbenik kolapsa gornjih dišnih putova. Hipotoniju mišića uzrokuje povećan unos alkohola, pretjerano konzumiranje nikotinskih pripravaka i uporaba miorelaksirajućih sredstava, različite živčanomišićne bolesti, itd. [58, 59].

Miorelaksirajuća sredstva, najčešće rabljena skupina lijekova - benzodiazepini, uzrokuju opuštanje napetosti mišića gornjih dišnih putova. Dokazano je da je benzodiazepinima inducirana koma karakterizirana hrkanjem i ograničenim protokom zraka te opstrukcijskim apnejama [67]. Opstrukcija gornjih dišnih putova uzrokovana gubitkom mišićnog tonusa uobičajena je tijekom opće anestezije [68]. Hipotonija je rezultat promjenjene središnje kontrole nad mišićnom gornjih dišnih putova. Opstrukcijske apneje tijekom anestezije se javljaju tijekom i u fazi oporavka od anestezije [58, 59].

OSA je uobičajena u pacijenata s neuromuskularnim poremećajima, gdje se na oštećenu neuromuskularnu kontrolu ventilacije nadovezuje difuzno oslabljena dilatacijska funkcija mišića gornjih dišnih putova [69-71].

Povećan unos alkohola uzrokuje povećanje broja i trajanje apneja uslijed smanjene sposobnosti buđenja i mišićne hipotonije [58, 59,72]. Nikotinski pripravci i njihova zloupotreba uzrokuju difuznu kroničnu upalu sluznice usta i ždrijela te promijenjenu respiratornu kontrolu uslijed farmakoloških učinaka nikotina [58, 73].

Etnicitet

Učestalost poremećaja disanja tijekom spavanja u različitim etničkim skupinama proučavalo je nekoliko autora. Skupina autora navodi veću učestalost u Hispanaca i ne-bijelaca, u usporedbi s bijelcima i Kinezima, neovisno o BMI-ju, spolu i dobi [74]. Redline i suradnici navode da etnička razlika postoji samo u nižim dobnim skupinama, a opadala je s povećanjem dobi [75]; stoga je zaključiti da je nađena razlika prevalencije SDB-a, a time i OSA-e u različitim etničkim skupinama vjerovatno ovisna o dobi. Novije studije ukazuju da etnicitet utječe na različitu SDB prevalenciju uslijed različitih kraniofacijalnih fenotipova, te različite sklonosti pretilosti između različitih etničkih skupina. Primarni razlog kolapsa gornjih dišnih putova u Azijata su anatomske promjene gornjih dišnih putova te učestalije kraniofacijalne anomalije, u Afroamerikanaca glavni razlog je hipertrofija mekog tkiva te veća sklonost pretilosti, a u bijelaca (Kavkazani) je podjednako zastupljena abnormalnost koštanog i mekog tkiva [76].

2.4.1. Patogeneza i mogući uzročni mehanizmi

Prohodnost gornjih dišnih putova ovisi o dilatacijskoj aktivnosti mišića kao i anatomske promjene čimbenicima koji sužavaju promjer. Dilatacijska aktivnost mišića povremeno nije dovoljna da nadvlada negativni tlak tijekom udisaja pa dolazi do kolapsa. Etiopatogeneza opstruktivne apneje tijekom spavanja do sada nije u cijelosti razjašnjena.

Dva najučestalija razloga sužavanja promjera gornjih dišnih putova navedena u literaturi su:

1. anatomske

2. neurogeni uzrokovana mišićna hipotonija gornjih dišnih putova.

Većina bolesnika s OSA-om ima sužen promjer gornjih dišnih putova u budnom stanju prikazan neuroradiološkim metodama uključujući i magnetsku rezonanciju [58, 77]. Mogući uzroci sužavanja promjera navedeni su u poglavlju o rizičnim čimbenicima.

Nedavno objavljene studije podupire hipotezu o neurogenom uzroku nastanka hipopneja i apneja u OSA bolesnika uslijed oštećenja osjetnih aferentnih i/ili motoričkih eferentnih putova. Promjer dišnih putova je prvenstveno određen međudjelovanjem osjetnih aferentnih ulaznih signala u respiracijski centar u moždanom deblu te povratnih eferentnih motoričkih izlaznih signala prema muskulaturi gornjih dišnih putova. Mehanički i osjetni receptori gornjih dišnih putova reagiraju na promjene protoka i tlaka zraka, temperature, ali i same napetosti mišića. Primjena lokalnih anestetičkih sredstva u području gornjih dišnih putova uzrokuje apneju pri hrkanju, a produljuje trajanje apneja u OSA bolesnika. Dokazano je da su u OSA bolesnika reducirane amplitude evociranih potencijala povezanih s respiracijom - RREP (engl. Respiratory Related Evoked Potentials) tijekom sporovalnog spavanja - SWS (engl. Slow Wave Sleep), ukazujući na promjenjen i oslabljen prijenos informacija o promjenama tlaka zraka u gornjim dišnim putovima prema višim kortikalnim centrima [78]. Takvo oštećenje kortikalne obrade aferentnih respiracijskih informacija nije zabilježeno za nerespiracijske (slušne) evocirane potencijale tijekom spavanja u djece [79].

Novije elektromiografske studije mišića orofarinksa izvedene tehnikom iglene elektromiografije, posebice studije mišića jezika, m.genioglossusa, ukazuju na znakove djelomične denervacije, ali i znakove reinervacije uslijed aksonalnog gubitka [80-82]. Neurogene promjene mišića su i histopatološki potvrđene pri mikroskopskim ispitivanjima uzoraka nepčanog tkiva, a nakon uvulopalatofaringealnih plastičnih zahvata [83, 84]. Dakle, neurogene promjene orofaringealne muskulature navode se kao važan patogenetski čimbenik u razvoju OSA-e. Uzrokuje li OSA neurogene promjene muskulature ili pak neurogene promjene uzrokuju nastanak OSA-e, do sada nije razjašnjeno.

2.5. Dijagnostički kriteriji

Godine 1999. Američka akademija za medicinu spavanja (American Academy of Sleep Medicine) predložila je sljedeće kriterije za dijagnozu OSA-e: ≥ 5 respiracijskih događanja (AHI, ODI ili RERA) po satu spavanja povezanih s prekomjernom dnevnom pospanošću koja se ne može objasniti drugim čimbenicima, ili najmanje dva od sljedećih znakova i simptoma: gušenje i/ili dahtanje za vrijeme spavanja, ponavljana buđenja tijekom spavanja, neosvježavajuće spavanje, neuobičajeni dnevni umor i/ili smanjena koncentracija.

OSA se može stupnjevati prema težini na osnovi AHI indeksa u tri stupnja: **blaga** (5-15 događaja po satu spavanja), **umjerena** (15-30 događaja po satu spavanja) i **teška** (> 30 događaja / sat spavanja).

Za pretjeranu dnevnu pospanost (EDS) predložena su tri stupnja težine: **blaga** - javlja se tijekom aktivnosti koje zahtijevaju malu pozornost (npr. gledanje televizije, čitanje); **umjerena** - javlja se tijekom aktivnosti koje zahtijevaju osrednju pozornost (npr. slušanje koncerata, pri razgovoru); **teška** - događa se tijekom aktivnosti koje zahtijevaju visok stupanj pozornosti (npr. za vrijeme obroka, vožnje, predavanja) [35]. Najčešće korištena ljestvica dnevne pospanosti je Epworthova ljestvica pospanosti - ESS (engl. Epworth Sleepiness Scale). To je jednostavan upitnik za mjerenje opće razine pospanosti tijekom dana, a mjeri vjerojatnost hoće li osoba zaspati u različitim situacijama [85].

Postavljanje dijagnoze - anamneza i fizikalni status

Pored općih pitanja o zdravstvenom stanju, anamneza treba sadržavati pitanja o hrkanju (koliko učestalo, kada, u kojem položaju), o zastojima disanja (koliko puta tijekom noći, koliko dugo zastoj traje, na koji način zastoj disanja prestaje, prisutnost grlobolje ili glavobolje sljedeće jutro), prekomjerne dnevne pospanosti (kad se javlja, javlja li se umor tijekom dana čak i nakon dnevnog spavanja, kakav je utjecaj na društveni život, na vožnju, na gubitak pozornosti i slično), o drugim poremećajima spavanja (sindrom nemirnih nogu, mjesečarenje, poremećaji ritma spavanja i budnosti), te o nedavnim promjenama u tjelesnoj masi i o uporabi lijekova. Tijekom fizikalnog pregleda pozornost treba obratiti na tjelesnu visinu, masu, opseg vrata, pregled nosa, usta i grla, pulmološki i kardiovaskularni status. Ponekad je potrebno laboratorijskim testovima potvrditi ili isključiti sumnju na postojanje komorbiditeta [86].

Upitnici za poremećaje spavanja

Postoje brojni strukturirani upitnici za poremećaje spavanja koji se češće rabe u znanstvenom istraživanju, rijetko u svakodnevnoj praksi, za probir pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti s rizikom za poremećaj spavanja. Među najpoznatije spadaju Pittsburgh Sleep Quality Indeks (PSQI) kreiran 1989. godine, Sleep Disorders Questionnaire (SDQ), Berlin Questionnaire (BQ), Global Sleep Assessment Questionnaire (GSAQ). Posebnu skupinu čine upitnici koji se bave

dnevnim simptomima kao što su Stanford Sleepiness Scale (SSS), Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) itd. [86].

STOP (BANG) upitnik

Najčešće rabljeni je STOP (BANG) upitnik. STOP (BANG) je akronim od engleskih riječi (Snoring, Tired, Observed, Pressure te BMI, Age, Neck circumference, Gender) a njime se ispituje rizik za sindrom apneje tijekom spavanja. U STOP upitniku sadržani su opći podaci o ispitaniku i osam pitanja (ukupan zbroj bodova je 8 bodova), od kojih su prva tri pitanja vezana za poremećaje spavanja, a posljednjih pet za pojedine bolesti ili čimbenike rizika za razvoj apneje tijekom spavanja. Ispitanici na postavljena pitanja odgovaraju s DA ili NE, a svaki pozitivan odgovor iznosi jedan bod. Ispitanici su na osnovi odgovora podijeljeni u dvije skupine: "niskorizičnu" (bez rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja) i "visokorizičnu" (s rizikom za opstruktivnu apneju tijekom spavanja). U "rizičnu skupinu" pripadaju bolesnici s dva ili više pozitivnih DA odgovora na pitanja u STOP upitniku [87].

Epworthova ljestvica pospanosti

Epworthova ljestvica pospanosti se sastoji od osam tvrdnji koje se odnose na potrebu za spavanjem pri uobičajenim dnevnim aktivnostima. Te tvrdnje ispitanici ocjenjuju ocjenama od 0 do 3, pri čemu 0 označava da nema potrebe za spavanjem ili drijemanjem, a 3 označava neodoljivu potrebu za spavanjem. Ukupan maksimalan broj bodova je 24. Ispitanici su na osnovi zbroja bodova u Epworthovoj ljestvici podijeljeni u tri kategorije: prva kategorija sa zbrojem bodova do 6 (mala dnevna pospanost), druga sa zbrojem bodova 7 i 8 (umjerenjena dnevna pospanost), a treća kategorija su ispitanici sa zbrojem bodova 9 i većim (velika dnevna pospanost). Kao granica prekomjerne pospanosti prema ESS-u, koja bi mogla biti značajna, uzima se 6 i više bodova [85]. U našem ispitivanju koristili smo hrvatsku inačicu STOP upitnika i Epworthove ljestvice pospanosti, a granica rizičnosti za OSA-u u kontrolnih (zdravih) ispitanika za isključenje su bila dva ili više bodova u STOP upitniku te više od 6 bodova u Epworthovoj ljestvici pospanosti. Struktura upitnika je u prilogu [88].

2.5.1. Cjelonoćna polisomnografija

Polisomnografija je "zlatni standard" za postavljanje dijagnoze poremećaja disanja tijekom spavanja, a rutinski bi se trebala koristiti kada postoji sumnja na poremećaje disanja tijekom spavanja. Cjelonoćno snimanje se vrši sa ≥ 6 -kanalnim polisomnografom tijekom kojega se bilježi više parametara: elektroencefalogram (EEG) obostranih frontalnih, centralnih i okcipitalnih odvoda zbog utvrđivanja stadija spavanja i znakova buđenja, elektrookulogram (EOG) lijevog i desnog oka zbog praćenja horizontalnih i vertikalnih pokreta očiju tijekom spavanja, SEM (engl. Slow Eye Movements) ili REM (engl. Rapid Eye Movements), elektromiogram (EMG) m. mentalisa zbog praćenja tonusa mišića i atonije tijekom REM spavanja, elektrokardiogram - EKG, termistor za praćenje protoka zraka – oralni za registraciju apneje te nazalni pretvarač tlaka zraka za bilježenje hipopneje, pulsna oksimetrija za mjerenje desaturacije hemoglobina kisikom, prsni i trbušni pojasevi s otpornicima za mjerenje respiracijskih napora, mikrofoni uz traheju za bilježenje zvučnih fenomena poput hrkanja, EMG s površinskom elektrodrom na prednjem tibijalnom mišiću obje noge za praćenje pokretanja udova. Prvi standardi i praktični parametri cjelonoćne polisomnografije pri sumnji na poremećaje disanja tijekom spavanja preporučeni su od strane Američke akademije za medicinu spavanja (American Academy of Sleep Medicine, AASM) i Američkog torakalnog društva (American Thoracic Society, ATS) [89].

U našem istraživanju koristili smo preporuke Izvršnog odbora Skupštine nacionalnih društava za medicinu spavanja te Odbora Europskog društva za istraživanje sna (Executive Committee (EC) of the Assembly of the National Sleep Societies (ANSS); Board of the European Sleep Research Society (ESRS) [90].

2.6. OSA i popratne bolesti

Kognitivni deficit i smanjena kvaliteta života

Respiratorno pokrenuta ponavljana buđenja tijekom noći uzrokuju fragmentaciju sna te smanjenje ukupnog vremena provedenog u sporovalnom spavanju, što u konačnici dovodi do najvažnijeg simptoma - prekomjerne dnevne pospanosti. Širok raspon kognitivnih smetnji, uključujući smanjenje intelektualnog funkcioniranja, smanjenje pozornosti, radne memorije i sposobnosti učenja, izvršnih funkcija i motoričkih karakteristika, u djece dovodi i do razvoja ADHD sindroma (engl. Attention Deficit Hyperactivity Disorder - deficit pozornosti/hiperaktivni poremećaj) uz prije nevedene poremećaje [91, 92]. Čest neuroradiološki nalaz u navedenih poremećaja je smanjen volumen hipokampusa te žarišno stanjenje moždane kore frontalnog i parijetalnog režanja. Desaturacija hemoglobina kisikom za vrijeme apneja također može pridonijeti nastanku navedenih kroničnih neuropsiholoških deficita [91].

Smanjenje kvalitete života u OSA bolesnika je značajno, a vjerojatno je posljedica najvažnijeg simptoma - prekomjerne dnevne pospanosti, ali i drugih ozbiljnih posljedica koje OSA uzrokuje [93, 94]. OSA i posljedični simptomi su neovisni predskazatelji češćih bolovanja, lošije radne sposobnosti te većeg postotka razvoda brakova [94].

Nezgode i nesreće

Mnogi radovi ukazuju na povećani rizik (2-4 puta) za prometne nezgode u OSA bolesnika u odnosu na zdravu populaciju [95, 96].

Nadalje, bolesnici sa OSA-om imaju dvostruko veći rizik od ozljeda na radu u odnosu na zdrave ispitanike. Dnevna pospanost je glavni čimbenik koji povećava rizik za nastanak nezgoda i nesreća [97].

Arterijska hipertenzija

OSA je neovisan čimbenik rizika za razvoj arterijske hipertenzije [98, 99]. Istraživanje Peppard i suradnika iz Wisconsin Sleep Cohort studije pokazuje dva do tri puta veći rizik za razvoj arterijske hipertenzije u OSA bolesnika tijekom četiri godine praćenja. Rizik ponajprije ovisi o težini OSA-e i zaostaje nakon usklađivanja ispitanika i kontrola po dobi, spolu, indeksu tjelesne mase, pušenju i unosu alkohola [100].

Inzulinska rezistencija i metabolički sindrom

Zbog sjedilačkog načina života i pretjeranog unosa kalorija, pretilost i metabolički sindrom postaju sve češći zdravstveni problem. Prisutnost tri od sljedećih pet rizičnih čimbenika (povećan opseg struka, povišena koncentracija triglicerida, snižena koncentracija HDL-a (engl. High Density Lipoproteins), povišena koncentracija glukoze na tašte) neophodna je za dijagnozu metaboličkog sindroma. Poznato je da je pretilost povezana s poremećajem metabolizma glukoze [101]. Brojne studije su pokazale da je OSA povezana s poremećajem metabolizma glukoze, neovisno o pretilosti [102, 103].

Na uzorku od 270 uzastopnih ispitanika s poremećajem disanja tijekom spavanja, u rasponu od blagih do teških oblika (185 ispitanika s $AHI \geq 5$), dokazano je da inzulinska rezistencija postoji i u OSA bolesnika s normalnim indeksom tjelesne mase [103].

Punjabi i suradnici [104] su otkrili da je inzulinska rezistencija prisutna i u blagih oblika OSA-e te je u pozitivnoj korelaciji s težinom desaturacije hemoglobina kisikom i AHI indeksom, neovisno o BMI-ju.

Inzulinska rezistencija (oslabljen odgovor tkiva na inzulin što uzrokuje poremećaj u preuzimanju glukoze u mišićima i loše inhibiranu lipolizu u masnom tkivu, itd.) povezana je s visceralnim masnim tkivom koje je glavni čimbenik rizika nastanka iste [105]. SDB je čimbenik rizika za razvoj pretilosti, inzulinske rezistencije te dijabetesa tipa 2 [106].

Inzulinska rezistencija je poznat rizični čimbenik za aterosklerozu te indirektno i poveznica između OSA-e i kardiovaskularnih bolesti. Većina bolesnika s OSA-om imaju visceralni oblik pretilosti (količina masnog tkiva u struku - tzv. centripetalni oblik), ali i druge značajke metaboličkog sindroma [107,108]. Noćna intermitentna hipoksemija je neovisno povezana s metaboličkom dislipidemijom i čimbenik je povećanog rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti u bolesnika OSA-om [108].

Srčanožilne bolesti

Postoji velik broj studija koje dokazuju povezanost između OSA-e i srčanožilnih incidenata kao što su srčane aritmije, infarkt miokarda, nagla srčana smrt [109-111]. Čini se da postoji povezanost OSA-e s većom incidencijom infarkta miokarda, ali i sa ishemijskom srčanom bolešću i kardiovaskularnom smrtnošću [112,113]. U muškaraca postoji povezanost OSA-e i

povećane stope smrtnosti te lošijeg ishoda kardiovaskularnih oboljenja; najstalniji predskazatelj te povezanosti je AHI indeks [114].

U poznatoj Sleep Heart Health studiji [115] dokazan je dvostruko veći rizik za srčanožilne bolesti, uključujući i infarkt miokarda, u bolesnika s $AHI \geq 11$, u usporedbi s normalnim ispitanicima, a u drugoj studiji [116] je dokazana pozitivna povezanost težine koronarne ateroskleroze i indeksa desaturacije kisikom (ODI), pa se smatra da je ODI najznačajnija, neovisna odrednica težine koronarne ateroskleroze od svih ispitanih koronarnih rizičnih čimbenika.

Parametri OSA-e kao što su vrijeme spavanja sa saturacijom hemoglobina kisikom manjim od 90%, broj buđenja, frekvencija srčanog rada te pretjerana dnevna pospanost, neovisni su čimbenici povezani s povećanim rizikom razvoja složenih kardiovaskularnih zbivanja i nakon usklađivanja za poznate rizične čimbenike [117].

S obzirom da su OSA bolesnici uglavnom pretili, a to je važan čimbenik za nastanak obje bolesti, vrlo je važno kontrolirati utjecaj pretilosti kao kovarijable u nastanku kardiovaskularnih incidenata u bolesnika s OSA-om. Zbog nedostatka kontroliranih intervencijskih studija još je uvijek dvojbeno radi li se o komorbiditetu ili uzročno-posljedičnoj vezi OSA-e i srčanožilnih bolesti.

U velikoj kohortnoj studiji na uzorku 10 981 muškaraca s apnejom tijekom spavanja, u razdoblju od 1991-2000. godine ispitivani su mogući predskazatelji povećane smrtnosti. Zaključak autora studije je da je ukupna smrtnost povezana s komorbiditetima i pretilošću, te da težina OSA-e utječe na povećanu smrtnost u interakciji s navedenim [118].

Značajno povećan rizik za kardiovaskularne događaje (uključujući i smrtne ishode) tijekom razdoblja od 10 godina zabilježen je u OSAS bolesnika s teškim oblikom bolesti, u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (usklađenih po dobi i indeksu tjelesne mase). Isto tako je zabilježeno smanjenje takvog rizika na razinu rizika u kontrolnih ispitanika tijekom CPAP liječenja [119].

Štoviše, neki autori ukazuju na povećan pobol i smrtnost čak i u dječijoj dobi [120].

Nekoliko mogućih patofizioloških mehanizama su u pozadini povezanosti OSA-e i srčanožilnih oboljenja.

Jedan od važnijih mehanizama je povećana simpatička aktivnost uslijed ponavljano buđenja i fragmentacija spavanja [121, 122, 123]. Nadalje, pri OSA-i je povećana osjetljivost na vazokonstrikciju [124], koja je u osnovi patogeneze ateroskleroze.

U nekoliko studija u OSA bolesnika je potvrđena povišena razina aktivacija adhezijskih molekula i upalnih citokina interleukina-6 (IL-6), faktor nekroze tumora-alfa (TNF- α), povećana razina C reaktivne bjelančevine (CRP) - važnog čimbenika rizika za aterosklerozu i koronarnu srčanu bolest [125, 126].

Cerebrovaskularne bolesti

Bolesnici s cerebrovaskularnim incidentima imaju veću prevalenciju OSA-e nego kontrolni ispitanici bez OSA-e, i nakon usklađivanja po dobi i spolu [127]; štoviše, OSA bolesnici imaju povećan rizik za nastanak moždanog udara i veću smrtnost [128]. Poremećaji disanja tijekom spavanja mogu biti posljedica moždanog udara [129].

U Sleep Heart Health studiji dokazana je povezanost i blažih oblika OSA-e s povećanim rizikom nastanka cerebrovaskularnih oboljenja [130].

2.7. Liječenje

Dostupno je više načina liječenja ovisno o uzroku i težini OSA-e. Konzervativne bihevioralne mjere su redukcija tjelesne težine, promjena položaja tijela tijekom spavanja, povišeno uzglavlje, prestanak pušenja, prestanak uzimanja sedativa, alkohola, velikih obroka prije spavanja, liječenje alergije, infekcije. U konzervativne mjere spada i farmakološko liječenje kvalitete spavanja ili pak simptoma OSA-e (triciklički antidepresivi koji produljuju duboku fazu i REM fazu spavanja, centralni psihostimulansi koji smanjuju dnevnu pospanost) te hormonska nadomjesna terapija u postmenopausalnoj dobi [131-134].

Ovisno o uzroku suženja gornjih dišnih putova koriste se razna pomagala (npr. pomagalo za protruziju donje čeljusti, razni umetci za usnu šupljinu, itd.) [132], kirurški zahvati kao što su adenotonzilektomija, uvulopalatofaringoplastika (pomoću lasera ili koblacijske radiofrekvencije), lingvoplastika, nazalna septoplastika [131,133], a u najtežih oblika i traheostomija [134].

Glavno liječenje u bolesnika s umjerenim i teškim oblicima sastoji se u redovitoj i trajnoj primjeni CPAP-uređaja koji fiksnim ili varijabilnim (autotitrirajućim) pozitivnim tlakom zraka

putem nosne maske (rjeđe maske nos-usta) širi kolabirane gornje dišne puteve tijekom spavanja. Učinak se CPAP-a povećava što duljom noćnom uporabom (tijekom barem 4 sata, a optimalno tijekom 6 sati prema novijim smjericama) [131].

Takav način liječenja dovodi do poboljšanja glavnih simptoma OSA-e, ali i stanja te bolesti uzrokovanih s OSA-om: poboljšava kvalitetu spavanja, smanjuje prekomjernu dnevnu pospanost, poboljšava kognitivne sposobnosti, kvaliteta života bolesnika se vraća na razinu kvalitete normalne populacije [135]. Liječenje CPAP-om dovodi do normaliziranja arterijskog krvnog tlaka i u bolesnika s farmakološki rezistentnom arterijskom hipertenzijom [136], snižava razinu triglicerida u krvi te smanjuje inzulinsku rezistenciju [137]. Rizik od kardiovaskularnih incidenata, uključujući i one sa smrtnim ishodom značajno se smanjuje [138], kao i broj prometnih nezgoda te rizik za nastanak istih [139].

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

3.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Utvrditi postoji li razlika u neurografskim značajkama perifernih živaca gornjih i donjih ekstremiteta između OSA bolesnika i zdravih kontrolnih ispitanika bez OSA-e, usklađenih po dobi, spolu, visini te indeksu tjelesne mase.
- Ispitati postoji li simetričnost promjena neurografskih značajki u OSA bolesnika te utvrditi povezanost AHI indeksa kao mjerila težine opstruktivske apneje s neurografskim značajkama perifernih živaca na rukama i nogama, kao što su: veličina sumacijskih mišićnih akcijskih potencijala, brzine provodljivosti živaca, distalne latencije, veličina amplituda senzornih neuralnih akcijskih potencijala živaca.
- Utvrditi postoji li razlika neurografskih značajki perifernih živaca ruku i nogu, posebno sumacijskih akcijskih potencijala u OSA bolesnika i kontrola, u usporedbi s normativnim vrijednostima.

3.2. HIPOTEZE

- Pacijenti s OSA-om imat će značajno niže vrijednosti amplituda sumacijskih akcijskih potencijala perifernih živaca gornjih i donjih ekstremiteta u usporedbi s ispitanicima kontrolne skupine, te u usporedbi s referentnim vrijednostima, kako osjetnih tako i motoričkih živaca.
- Brzine provodljivosti akcijskih potencijala kroz periferne živce kao i distalne latencije neće se značajno razlikovati u ispitanika s OSA-om u usporedbi s kontrolnom skupinom i normativima.
- Amplituda sumacijskih akcijskih potencijala perifernih živaca gornjih i donjih ekstremiteta u ispitanika s OSA-om bit će negativno povezana s AHI indeksom kao mjerilom težine OSA-e.
- Neurografske značajke živaca donjih ekstremiteta, posebno veličina amplituda osjetnih akcijskih potencijala, bit će više zahvaćene u odnosu na gornje.

4. ISPITANICI I POSTUPCI

4.1. Ispitanici

Nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Split i Medicinskog fakulteta u Splitu, studija je izvršena na 43 ispitanika od 50 uzastopno unovačenih bolesnika s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja s apneja/hipopneja indeksom (AHI indeks) većim od 10 potvrđenim cjelonoćnim polisomnografskim snimanjem u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split. Sedam OSA bolesnika je isključeno iz ispitivanja sukladno isključujućim kriterijima. Kontrolna skupina je brojila 40 od 67 uzastopno unovačenih ispitanika koji su pregledani u Laboratoriju za elektromioneurografiju Klinike za neurologiju KBC Split uslijed različitih stanja i bolesti.

4.2. Upitnici

Anketa je izvršena STOP upitnikom i Epworthovom ljestvicom pospanosti, a svi kontrolni ispitanici koji su imali zbroj bodova ≥ 2 u STOP upitniku te ≥ 6 u ESS isključeni su iz daljnjeg ispitivanja. Detaljan opis upitnika dan je u poglavlju 2.2., a primjerci upitnika u prilogima. Pozitivna anamneza i klinički nalaz na bolesti perifernog živčanog sustava također su bili isključujući čimbenik. Polisomnografija nije provedena u kontrolnih ispitanika zbog racionalnosti, ali i zbog činjenice da, i ako neki od kontrolnih ispitanika pate od OSA-e, to može samo smanjiti razliku promatranih učinaka između OSA bolesnika i kontrola.

Svi ispitanici su upoznati sa studijom i potpisali su informirani pristanak.

Iz studije su isključeni ispitanici koji imaju poznate bolesti koje mogu utjecati na oštećenje perifernog živčanog sustava: šećernu bolest, bubrežnu bolest, jetrenu bolest, hematološke bolesti, alkoholizam, periferne vaskularne bolesti, oštećenja funkcije štitne žlijezde, manjak B12 vitamina ili folne kiseline, imunološko-reumatološke bolesti, paraneoplastične bolesti, što smo utvrdili prikladnim laboratorijskim testovima (u dodatku). Utjecaj oštećenja korijenova živaca te živčanog spleta na promjene neurografskih značajki, poglavito amplitude evociranog mišićnog akcijskog potencijala (CMAP) i senzornog neuralnog akcijskog potencijala (SNAP), isključen je

izostankom kliničkih simptoma potvrđenim detaljnom anamnezom i kliničkim pregledom ili snimanjem magnetne rezonancije vratnog i/ili lumbosakralnog dijela kralješnice.

4.2. Elektroneurografija

Ovom standardiziranom neurofiziološkom metodom mjerila se brzina motorne i senzorne provodljivosti, distalna motorna i senzorna latencija, veličina amplitude evociranog sumarnog mišićnog i senzornog živčanog akcijskog potencijala.

Amplitude CMAP i SNAP potencijala određivane su od vrha do vrha, tzv. peak - to - peak, dakle, od najviše do najniže točke defleksije akcijskog potencijala od izoelektrične crte. Distalna latencija mjerila se vremenom od primjene električnog impulsa na živac do početne defleksije akcijskog potencijala od izoelektrične crte.

Pri snimanju su se koristile stimulacijska bipolarna površinska te registracijska pravokutna površinska "bar" elektroda s fiksnim razmakom između katode i anode od 23 mm. Intenzitet električnog podražaja bio je supramaksimalan za motorne živce (10 % - 30 % više u odnosu na intenzitet potreban za maksimalni akcijski potencijal, maksimalno 100 miliampera - mA) te submaksimalan za senzorne. Postavke filtera su bile podešene na 2 Hz do 10 kHz, odnosno 20 Hz do 2 kHz, osjetljivost na 1 mV, odnosno 20 μ V/odjeljak, ovisno jesu li snimani motorni odnosno osjetni živci. Otpor između elektroda i kože je smanjena uporabom gela, otpor elektroda je održavan ispod 5 k Ω .

Temperatura prostorije je iznosila 26⁰ C i održavala se klimatizacijskim uređajem. Temperatura kože se održavala iznad 33⁰ C, a za zagrijavanje kože sušilom za kosu nije bilo potrebe. Temperatura kože se kontrolirala termometrom u obliku trake (LCD thermochromic thermometer - Zhejiang, China) na dorzumu šaka i stopala.

Neurografsko snimanje prije navedenih značajki u svih ispitanika je izvršeno za n. medianus i n. ulnaris obje ruke, za njihove motorne i senzorne dijelove, te za n. peroneus i n. suralis obje noge.

Snimanje je izvršeno na elektromioneurografskom uređaju Medelec Synergy EMG and EP system (software version 11), Oxford Instruments, Oxford, Velika Britanija.

Udaljenost između registracijske i stimulacijske elektrode pri određivanju distalnih latencija je standardizirana, fiksna: za motorna živce je iznosila 8 cm, za osjetne živce 14 cm (osim za suralni živac) zbog usporedivosti dobivenih nalaza. Pri snimanju suralnog živca iznosila je 10 cm, kako bi smanjili utjecaj debljine kože i potkožja te obujma potkoljenice na veličinu amplituda sumacijskih osjetnih akcijskih potencijala. Tehnika uprosječavanja (engl. averaging) se koristila za indentifikaciju osjetnih potencijala malih amplituda.

Brzina provođenja i amplitude su mjerene ortodromno (u fiziološkom smjeru provodnje živaca), sukladno laboratorijskoj rutini prethodno opisanoj, a normativi elektrofizioloških vrijednosti su preuzeti iz Oh S.J.2006 ; Buschbacher i sur. 2006.

4.2.1 Elektroneurografija motornih živaca

Registracijska površinska elektroda za zabilježbu evociranog mišićnog akcijskog potencijala (CMAP) za ularni živac bila je postavljena na hipotenaru iznad m. abductor digiti minimi (ADM), na sredini linije koja spaja os pisiforme i peti metakarpofalangealni zglob. Stimulacijska elektroda je 8 cm proksimalnije, u liniji koja je blago radijalno prema tetivi m. flexor carpi ulnaris.

Registracijska elektroda za medijani živac je na tenaru iznad m. abductor pollicis brevis (ABD), u sredini između distalnog nabora ručnog zgloba i prvog metakarpofalangealnog zgloba, a stimulacijska elektroda 8 cm proksimalnije u sredini distalnog nabora ručnog zgloba, malo medijalno prema tetivi m. flexor carpi radialis. Za peronealni živac registracijska elektroda bila je postavljena iznad m. extensor digitorum brevis na dorzumu stopala. Distalna stimulacijska točka je bila 8 cm proksimalnije, lateralno od tetive m. tibialis anterior. Druga stimulacijska točka je bila ispod koljena, blago posteriorno i inferiorno od glavice lisne kosti, a po potrebi treća stimulacijska točka je bila 10 cm iznad glavice lisne kosti, medijalno od tetive m. biceps femoris, ako bi postojala klinička sumnja na kompresiju živca u razini glavice lisne kosti ili fibularnom tunelu.

Kad bismo dobili veću amplitudu CMAP stimulacijom iz proksimalne točke nego iz distalne, vršena je stimulacija iza lateralnog maleola kako bi se utvrdilo postojanje akcesornog peronealnog živca te, u slučaju dokaza, takvi bi ispitanici bili isključeni iz daljnjeg ispitivanja.

4.2.2 Elektroneurografija osjetnih živaca

Registracijska površinska elektroda za registraciju SNAP-a za ulnarni živac bila je postavljena u razini ručnog zgloba iznad ularnog živca, malo radijalno prema tetivi m. flexor carpi ulnaris, 14 cm proksimalnije od stimulacijske prstenaste (engl. ring) elektrode koje su postavljene oko baze proksimalne falange petog prsta tako da je u kontaktu s radijalnom i ulnarnom stranom prsta.

Za medijani živac registracijska elektroda bila je postavljena po sredini ručnog zgloba, između tetiva m. flexor carpi radialis i m. palmaris longus, 14 cm proksimalnije od stimulacijske prstenaste elektrode koja je postavljena oko baze proksimalne falange kažiprsta, u kontaktu s radijalnom i ulnarnom stranom prsta.

Senzorna brzina provodljivosti suralnog živca mjerila se ortodromno u distalnom dijelu potkoljenice, stimulacijska elektroda bila je postavljena iznad lateralnog maleola, a registracijska 10 cm proksimalnije od stimulacijske u sredini donjeg dijela potkoljenice ili blago lateralno od sredine.

4.3. Polisomnografija

Cjelonoćno snimanje je izvršeno na 6-kanalnom polisomnografu - Alice 5LE Diagnostics System; Philips-Respironics; Eindhoven, Nizozemska i detaljno je opisano u poglavlju 2.5.1.

4.4. Statistička raščlamba

Dobiveni rezultati s nesimetričnom raspodjelom prikazani su s pomoću medijana (interkvartilni raspon) kao što su dob i indeks tjelesne mase (BMI), a podatci s normalnom raspodjelom prikazani su kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija (SD) za visinu i AHI indeks. Kategorijske varijable, kao što je spol, iskazane su raspodjelom učestalosti.

Usporedba kontinuiranih metričkih varijabli sa simetričnom distribucijom kao što su CMAP i SNAP amplitude, brzine provodljivosti motornih i osjetnih živaca te distalne motorne i osjetne latencije između kontrolnih i OSA ispitanika, izvršena je s pomoću parametrijskog Studentovog t-testa za nezavisne uzorke. Usporedba i statistička značajnost između metričkih varijabli s nesimetričnom raspodjelom kao što su dob i BMI između kontrolnih i OSA ispitanika, izvršena je s pomoću Mann-Whitney neparametrijskog testa za kontinuirane varijable. Usporedba i statistička značajnost kvalitativne varijable kao što je spol između OSA i kontrola izvršena je s pomoću χ^2 testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima ispitivanih varijabli testirani su s pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa.

Analiza povezanosti kontinuiranih metričkih varijabli kao što su CMAP i SNAP amplitude i AHI indeksa, izvršena je s pomoću linearne regresije i Pearsonovog koeficijenta korelacije.

5. REZULTATI

OSA ispitanici bili su značajno stariji [62 (54-65,5)] u odnosu na kontrolne [52 (44,75-61)]; $P=0,020$ i s većim indeksom tjelesne mase (BMI) [32,31 (28,72-37,10) vs. 27,73 (25,63-29,50); $P<0,001$].

U OSA skupini su pretežno bili ispitanici muškog spola, u odnosu na kontrolnu skupinu (11 žena / 32 muškarca vs. 23 žene / 17 muškaraca; $P=0,003$). Nije bilo značajne razlike u visini ispitanika obje skupine (175,8±10,7 vs. 173,6±8,8; $P=0,304$), ni nakon stratifikacije za BMI (175,6±10,07 vs. 175,05±9,5; $P=0,859$). Rezultati su prikazani u tablici 1a.

Tablica 1a. Dob, spol, antropometrijske i polisomnografske značajke uzastopno unovačenih OSA bolesnika i kontrola prije uslojavanja na poduzorke

	Kontrolna skupina	Bolesnici s OSA-om	P^* vrijednost
Uzastopni ispitanici	N=40	N=43	
Dob (godine)	52 (44,75-61)	62 (54-65,5)	0,020
Spol (Ž/M)	23/17	11/32	0,003
BMI (kg/m ²)	27,73 (25,63-29,50)	32,31 (28,72-37,10)	<0,001
Visina	173,6±8,8	175,8±10,7	0,304
AHI indeks		46,6±23,7	
ODI Index	-	41,5±26,5	NA
Prosječna SpO ₂ (%)	-	91,2±5,9	NA
Najniža SpO ₂ (%)	-	67,8±15	NA

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) za dob i BMI, aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD) za visinu i AHI indeks, i raspodjela učestalosti za spol.

* Statistička značajnost Mann-Whitney neparametrijskog testa za kontinuirane varijable; statistička značajnost χ^2 testa za kategorijske varijable; statistička značajnost parametrijskog Studentovog t-testa za nezavisne uzorke.

S obzirom da navedeni antropometrijski čimbenici, a posebice BMI i dob značajno utječu na ishod ispitivanih neurografskih značajki perifernih živaca, izvršena je rigorozna stratifikacija oba ispitivana uzorka na poduzorke. Poduzorak kontrolnih ispitanika je učinjen tako da su izdvojeni ispitanici koji su dvije kvartile iznad medijana BMI za tu skupinu (s obzirom da su imali

značajno manji BMI i da su bili mlađi), te poduzorak OSA ispitanika koji su dvije kvartile ispod medijana BMI za tu skupinu (imali su značajno veći BMI i bili su stariji prije stratifikacije).

Nakon provedene stratifikacije na poduzorke ostalo je 21 OSA i 20 kontrolnih ispitanika koji se nisu značajno razlikovali po dobi [64 (57-66) vs. 60 (52-67,25); $P=0,433$], po spolu (7 žena /14 muškaraca vs. 8 žena / 12 muškaraca; $P=0,658$). Nije bilo značajne razlike ni u visini ispitanika obje skupine ($175,6\pm 10,07$ vs. $175,05\pm 9,5$; $P=0,859$).

Kontrolna skupina imala je veći BMI od OSA skupine [29,58 (28,74-31,42) vs. 28,68 (27,34-29,41), $P=0,028$] nakon stratifikacije. Rezultati su prikazani u tablici 1b.

Tablica 1b. Dob, spol, antropometrijske i polisomnografske značajke uzastopno unovačenih OSA bolesnika i kontrola nakon uslojavanja na poduzorke

	Kontrolna skupina	Bolesnici s OSA-om	
Poduzorci nakon stratifikacije za BMI	2 kvartile iznad BMI medijana	2 kvartile ispod BMI medijana	P^* vrijednost
	N=20	N=21	
Dob (godine)	60 (52-67,25)	64 (57-66)	0,433
Spol (Ž/M)	8/12	7/14	0,658
BMI (kg/m ²)	29,58 (28,74-31,42)	28,68 (27,34-29,41)	0,028
Visina	175,05± 9,5	175,6± 10,07	0,859
AHI indeks		40,7±16,8	
ODI Index	-	34,4±15,2	NA
Prosječna SpO ₂ (%)	-	93,4±1,7	NA
Najniža SpO ₂ (%)	-	71±13,6	NA

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) za dob i BMI, aritmetička sredina ± standardna devijacija (SD) za visinu i AHI indeks, i raspodjela učestalosti za spol.

* Statistička značajnost Mann-Whitney neparametrijskog testa za kontinuirane varijable; statistička značajnost χ^2 testa za kategorijske varijable; statistička značajnost parametrijskog Studentovog t-testa za nezavisne uzorke.

5.1. Periferni živci gornjih udova

Veličine amplituda sumacijskih akcijskih mišićnih potencijala za n. medianus i n. ulnaris bile su značajno manje u OSA ispitanika, u usporedbi s kontrolnom skupinom prije i nakon usklađivanja za poznate antropometrijske čimbenike. Nakon usklađivanja, veličina CMAP amplituda motornih živaca u OSA bolesnika bila je u granicama normativnih vrijednosti.

Za n. medianus, prosječna CMAP amplituda bila je značajno veća u kontrolnih ispitanika u usporedbi s OSA ispitanicima prije usklađivanja [za lijevi n. medianus $10,61 \pm 3,4$ vs. $8,47 \pm 2,66$; $P=0,002$, a za desni medijani živac $11,28 \pm 3,42$ vs. $8,23 \pm 2,57$; $P < 0,001$]. Pri usporedbi s normativnim vrijednostima, u OSA skupini je dobivena reducirana CMAP amplituda za jedan desni n. medianus, no statistički bez značaja. U kontrolnoj skupini nije zabilježena redukcija CMAP amplitude. Rezultati su prikazani u tablici 2a.

Tablica 2a. Srednje vrijednosti amplituda (\pm SD) evociranih sumacijskih akcijskih mišićnih potencijala (CMAP) perifernih živaca ruku (n. medianus) u kontrolnoj i OSA skupini, i udjeli normalnih / smanjenih vrijednosti po grupama prije stratifikacije

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=40	Bolesnici s OSA-om N=43	P^* vrijednost
CMAP amplitude			
N. medianus – lijevi	10,61 (3,4)	8,47 (2,66)	0,002
N. medianus – desni	11,28 (3,42)	8,23 (2,57)	<0,001
Broj ispitanika s normalnim/smanjenim vrijednostima †	39/0 39/0	43/0 40/1	>0,999 0,512

* CMAP amplitude između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima testirani su s pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa. Nije bilo značajne razlike CMAP amplituda između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine. † Normalne ili smanjene vrijednosti utvrđene su s pomoću normativa iz (Oh S.J., 2006.; Buschbacher i sur., 2006.).

Podaci koji nedostaju: jedan kontrolni ispitanik je odbio snimanje živaca ruku zbog nepodnošljivosti boli i nelagode; jedan OSA ispitanik nije imao CMAP za desni n. medianus poradi desnostrane Martin-Gruber anastomoze; jedan OSA ispitanik nije imao CMAP za desni n. medianus zbog desnostrane Riche-Cannieu anastomoze.

Sličan rezultat dobiven je i za CMAP amplitude ulnarnih živaca, značajno veće u kontrolnih nego u OSA ispitanika [za lijevi n. ulnaris $9,29 \pm 2,88$ vs. $6,93 \pm 1,44$; $P < 0,001$, a za desni $9,54 \pm 2,61$ vs. $7,13 \pm 2,02$; $P < 0,001$] prije usklađivanja. Pri usporedbi s normativnim vrijednostima, u OSA skupini dobivene su reducirane CMAP amplitude za dva lijeva i dva desna ularna živca, no bez statističke značajnosti. U kontrolnoj skupini nije bilo zabilježeno sniženje CMAP amplitude. Rezultati su prikazani u tablici 2b.

Tablica 2b. Srednje vrijednosti amplituda (\pm SD) evociranih sumacijskih akcijskih mišićnih potencijala (CMAP) perifernih živaca ruku (n. ulnaris) u kontrolnoj i OSA skupini te udjeli normalnih / smanjenih vrijednosti po skupinama prije stratifikacije

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=40	Bolesnici s OSA-om N=43	<i>P</i> * vrijednost
	CMAP amplitude		
N. ulnaris – lijevi	9,29 \pm 2,88	6,93 \pm 1,44	<0,001
N. ulnaris – desni	9,54 (2,61)	7,13 (2,02)	<0,001
Broj ispitanika s normalnim/smanjenim vrijednostima	39/0 39/0	41/2 40/2	0,272 0,266

* CMAP amplitude između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima testirani su s pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa. Nije bilo značajne razlike CMAP amplituda između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine. † Normalne ili smanjene vrijednosti utvrđene su s pomoću normativa iz (Oh S.J., 2006.; Buschbacher i sur., 2006.).

Podaci koji nedostaju: jedan kontrolni ispitanik odbio je snimanje živaca ruku zbog nepodnošljivosti boli i nelagode; jedan OSA ispitanik nije imao CMAP za desni n. ulnaris poradi desnostrane Martin-Gruber anastomoze.

I nakon usklađivanja za prije navedene antropometrijske čimbenike [lijevi n. medianus $10,69 \pm 2,93$ vs. $8,73 \pm 2,32$; $P = 0,024$, a za desni $11,14 \pm 3,29$ vs. $7,6 \pm 2$; $P < 0,001$], zaostaju značajno veće CMAP amplitude u kontrolnih ispitanika za n.medianus. Nakon usklađivanja, veličina CMAP amplituda n. medianusa u OSA bolesnika je bila u granicama normativnih vrijednosti. Rezultati su prikazani u tablici 3a.

Tablica 3a. Srednje vrijednosti amplituda (\pm SD) evociranih sumarnih akcijskih mišićnih potencijala (CMAP) perifernih živaca ruku (n. medianus) u kontrolnoj i OSA skupini te udjeli normalnih / smanjenih vrijednosti po skupinama nakon usklađivanja

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=20	Bolesnici s OSA-om N=21	<i>P</i> * vrijednost
CMAP amplitude			
N. medianus – lijevi	10,69 (2,93)	8,73 (2,32)	0,024
N. medianus – desni	11,14 (3,29)	7,6 (2)	<0,001
Broj ispitanika s normalnim/smanjenim vrijednostima †	19/0 19/0	21/0 21/0	>0,999 >0,999

* CMAP amplitude između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima testirani su s pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa. Nije bilo značajne razlike CMAP amplituda između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine. † Normalne ili smanjene vrijednosti utvrđene su s pomoću normativa iz (Oh S.J., 2006.; Buschbacher i sur., 2006.). Podaci koji nedostaju: jedan kontrolni ispitanik odbio je snimanje živaca ruku zbog nepodnošljivosti boli i nelagode.

I nakon stratifikacije (dob, BMI i spol) amplitude su bile značajno veće u kontrolnih, u usporedbi s OSA ispitanicima [za lijevi ulnarni živac $9,61 \pm 2,81$ vs. $7,18 \pm 1,65$; $P=0,002$, a za za desni ulnarni živac $9,76 \pm 2,84$ vs. $7,25 \pm 1,87$; $P=0,002$]. Nakon usklađivanja, veličina CMAP amplituda n. ulnarisa u OSA bolesnika bila je u granicama normativnih vrijednosti. Nije bilo značajne razlike CMAP amplituda za n. medianus niti n. ulnaris između lijeve i desne strane svih testiranih živaca, u obje skupine ispitanika. Rezultati su prikazani u tablici 3b.

Tablica 3b. Srednje vrijednosti amplituda (\pm SD) evociranih sumarnih akcijskih mišićnih potencijala (CMAP) perifernih živaca ruku (n. ulnaris) u kontrolnoj i OSA skupini, i udjeli normalnih / smanjenih vrijednosti po skupinama nakon usklađivanja

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=20	Bolesnici s OSA-om N=21	<i>P</i> * vrijednost
CMAP amplitude			
N. ulnaris – lijevi	9,61 (2,81)	7,18 (1,65)	0,002
N. ulnaris – desni	9,76 (2,84)	7,25 (1,87)	0,002
Broj ispitanika s normalnim/smanjenim vrijednostima †	19/0 19/0	20/1 21/0	0,525 >0,999

* CMAP amplitude između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima testirani su s pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa. Nije bilo značajne razlike CMAP amplituda između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine. † Normalne ili smanjene vrijednosti utvrđene su s pomoću normativa iz (Oh S.J., 2006.; Buschbacher i sur., 2006.). Podaci koji nedostaju: jedan kontrolni ispitanik odbio je snimanje živaca ruku zbog nepodnošljivosti boli i nelagode.

Osjetni živčani akcijski potencijali (SNAP) bili su značajno veći u ispitanika kontrolne, u odnosu na OSA skupinu [za lijevi n. medianus 21,56 \pm 9,12 vs. 12,49 \pm 5,44; P <0,001, a za desni 25,46 \pm 13,79 vs. 12,35 \pm 5,07; P <0,001] prije usklađivanja. Također, prije stratifikacije i udjeli OSA ispitanika sa smanjenim SNAP amplitudama medijanih živaca, u usporedbi s normativnim vrijednostima, bili su značajno veći u odnosu na kontrolne ispitanike [desni medijani živci 16 vs. 2; P <0,001 a za lijeve 17 vs.3; P <0,001]. Rezultati su prikazani u tablici 4a.

Tablica 4a. Srednje vrijednosti amplituda (\pm SD) evociranih osjetnih živčanih akcijskih potencijala (SNAP) perifernih živaca ruku (n. medianus) u kontrolnoj i OSA skupini, i udjeli normalnih / smanjenih vrijednosti po skupinama prije stratifikacije

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=40	Bolesnici s OSA-om N=43	<i>P</i> * vrijednost
	SNAP amplitude		
N. medianus – lijevi	21,56 (9,12)	12,49 (5,44)	<0,001
N. medianus – desni	25,46 (13,79)	12,35 (5,07)	<0,001
Broj ispitanika s normalnim/smanjenim vrijednostima †	36/3 37/2	24/17 25/16	<0,001 <0,001

* CMAP amplitude između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima testirani su s pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa.

† Normalne ili smanjene vrijednosti su utvrđene pomoću normativa iz (Oh S.J., 2006; Buschbacher i sur., 2006). Podaci koji nedostaju: jedan kontrolni ispitanik odbio s je nimanje živaca ruku zbog nepodnošljivosti boli i nelagode; u jednog OSA ispitanika bio je nedetektabilni SNAP za desni n. medianus; jedan OSA ispitanik imao je nedetektabilni SNAP za lijevi n. medianus; jedan OSA ispitanik imao je obostrano nedetektabilne SNAP za n. medianus zbog izraženog edema i obilnog potkožnog tkiva.

Veličine SNAP-a za ulnarne živce također su bile veće u kontrolnih ispitanika [za lijevi ularni živac $12,98 \pm 6,54$ vs. $7,38 \pm 2,98$; $P < 0,001$; a za desni $13,92 \pm 8,32$ vs. $7,76 \pm 2,94$; $P < 0,001$]. Udjeli OSA ispitanika sa smanjenim SNAP amplitudama ulnarnih živaca, u usporedbi s normativnim vrijednostima, bili su značajno veći u odnosu na kontrolne ispitanike [za lijevi 31 vs. 6; $P < 0,001$, a za desni 26 vs. 6; $P < 0,001$].

Rezultati su prikazani u tablici 4b.

Tablica 4b. Srednje vrijednosti amplituda (\pm SD) evociranih osjetnih živčanih akcijskih potencijala (SNAP) perifernih živaca ruku (n. ulnaris) u kontrolnoj i OSA skupini, i udjeli normalnih / smanjenih vrijednosti po skupinama prije stratifikacije

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=40	Bolesnici s OSA-om N=43	<i>P</i> * vrijednost
	SNAP amplitude		
N. ulnaris – lijevi	12,98 (6,54)	7,38 (2,98)	<0,001
N. ulnaris – desni	13,92 (8,32)	7,76 (2,94)	<0,001
Broj ispitanika s normalnim/smanjenim vrijednostima †	33/6 33/6	11/31 16/26	<0,001 <0,001

* CMAP amplitude između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima testirani su s pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa.

† Normalne ili smanjene vrijednosti su utvrđene pomoću normativa iz (Oh S.J., 2006; Buschbacher i sur., 2006). Podaci koji nedostaju: jedan kontrolni ispitanik je odbio snimanje živaca ruku zbog nepodnošljivosti boli i nelagode; jedan OSA ispitanik imao je obostrano nedetektabilne SNAP za n. ulnaris zbog izraženog edema i obilnog potkožnog tkiva.

Nakon stratifikacije rezultati su ostali slični; značajno veće SNAP amplitude su zabilježene u kontrolnih ispitanika [za lijevi n. medianus 18,62 \pm 7,69 vs. 13 \pm 5,27; $P=0.01$, a za desni 22,42 \pm 8,59 vs. 12,59 \pm 5,15; $P<0.001$]. Zaostaje razlika u udjelu OSA ispitanika s reduciranim SNAP amplitudama u odnosu na kontrolne ispitanike. Za medijane živce [za lijeve 8 vs. 3; $P=0,110$, a za desne 8 vs.1; $P=0,012$].

Rezultati su prikazani u tablici 5a.

Tablica 5a. Srednje vrijednosti amplituda (\pm SD) evociranih osjetnih živčanih akcijskih potencijala (SNAP) perifernih živaca ruku (n. medianus) u kontrolnoj i OSA skupini te udjeli normalnih / smanjenih vrijednosti po skupinama nakon stratifikacije.

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=20	Bolesnici s OSA-om N=21	P^* vrijednost
	SNAP amplitude		
N. medianus – lijevi	18,62 (7,69)	13 (5,27)	0,01
N. medianus – desni	22,42 (8,59)	12,59 (5,15)	<0,001
Broj ispitanika s normalnim/smanjenim vrijednostima †	16/3 18/1	13/8 12/8	0,110 0,012

* SNAP amplitude između kontrolnih i OSA ispitanika su testirane pomoću Studentovog t-testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima testirani su s pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa. Nije bilo značajne razlike SNAP amplituda između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

† Normalne ili smanjene vrijednosti su utvrđene pomoću normativa iz (Oh S.J., 2006; Buschbacher i sur., 2006). Podaci koji nedostaju: jedan kontrolni ispitanik je odbio snimanje živaca ruku zbog nepodnošljivosti boli i nelagode; u jednog OSA ispitanika je nedetektabilan SNAP za lijevi n.medianus; jedan OSA ispitanik imao je nedetektabilan SNAP za desni n.medianus.

I za ulnarne živce zabilježena je značajno veća SNAP amplituda u kontrolnoj skupini [za lijevi $10,96 \pm 4,6$ vs. $8,14 \pm 3,07$; $P=0,027$, a za desne $12,65 \pm 6,38$ vs. $8,98 \pm 3,03$; $P=0,023$]. Zaostaje razlika u udjelu OSA ispitanika s reduciranim SNAP amplitudama u odnosu na kontrolne ispitanike [za lijeve 13 vs. 4; $P=0,010$ a za desne 9 vs. 3; $P=0,063$].

Rezultati su prikazani u tablici 5b.

Tablica 5b. Srednje vrijednosti amplituda (\pm SD) evociranih osjetnih živčanih akcijskih potencijala (SNAP) perifernih živaca ruku u kontrolnoj i OSA skupini, i udjeli normalnih / smanjenih vrijednosti po grupama nakon stratifikacije

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=20	Bolesnici s OSA-om N=21	<i>P</i> * vrijednost
	SNAP amplitude		
N. ulnaris – lijevi	10,96 (4,6)	8,14 (3,07)	0,027
N. ulnaris – desni	12,65 (6,38)	8,98 (3,03)	0,023
Broj ispitanika s normalnim/smanjenim vrijednostima †	15/4 16/3	8/13 12/9	0,010 0,063

* SNAP amplitude između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima testirani su s pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa. Nije bilo značajne razlike SNAP amplituda između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

† Normalne ili smanjene vrijednosti su utvrđene pomoću normativa iz (Oh S.J., 2006; Buschbacher i sur., 2006). Podaci koji nedostaju: jedan kontrolni ispitanik odbio je snimanje živaca ruku zbog nepodnošljivosti boli i nelagode.

Distalne motorne latencije za n. medianus bile su prolongirane u OSA ispitanika u odnosu na kontrolnu skupinu [za lijevi $4,53 \pm 0,83$ vs. $4,12 \pm 0,62$; $P=0,015$, a za desni $4,34 \pm 0,65$ vs. $4,05 \pm 0,56$; $P=0,041$] prije usklađivanja.

Distalne motorne latencije za ulnarne živce nisu se značajno razlikovale između OSA i kontrola [za lijeve $3,37 \pm 0,61$ vs. $3,2 \pm 0,53$; $P=0,182$, a za desne $3,1 \pm 0,38$ vs. $3,12 \pm 0,41$; $P=0,784$] prije stratifikacije. Rezultati su prikazani u tablici 6a.

Tablica 6a. Srednje vrijednosti distalnih motornih latencija (\pm SD) perifernih živaca ruku u kontrolnoj i OSA skupini prije stratifikacije

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=40	Bolesnici s OSA-om N=43	<i>P</i>* vrijednost
	distalne motorne latencije/DML		
N. medianus – lijevi	4,12 \pm 0,62	4,53 \pm 0,83	0,015
N. medianus – desni	4,05 \pm 0,56	4,34 \pm 0,65	0,041
N. ulnaris – lijevi	3,2 \pm 0,53	3,37 \pm 0,61	0,182
N. ulnaris – desni	3,12 \pm 0,41	3,1 \pm 0,38	0,784
	distalne osjetne latencije/DSL		
N. medianus – lijevi	2,73 \pm 0,45	2,72 \pm 0,45	0,922
N. medianus – desni	2,77 \pm 0,45	2,8 \pm 0,38	0,673
N. ulnaris – lijevi	2,65 \pm 0,32	2,65 \pm 0,32	0,998
N. ulnaris – desni	2,66 \pm 0,34	2,67 \pm 0,41	0,893

* DML, DSL između kontrolnih i OSA ispitanika su testirane pomoću Studentovog t-testa. Nema značajne razlike između OSA i kontrolnih ispitanika, a niti između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

Nakon usklađivanja, zabilježene razlike u DML nije bilo za n. medianus [za lijevi 4,44 \pm 0,76 vs. 4,27 \pm 0,7; $P=0,481$, a za desni n. medianus 4,23 \pm 0,74 vs. 4,2 \pm 0,46; $P=0,865$], ni za ulnarne živce [3,36 \pm 0,66 vs. 3,4 \pm 0,57; $P=0,846$, a za desni 3,05 \pm 0,4 vs. 3,2 \pm 0,4; $P=0,217$]. Rezultati su prikazani u tablici 6b.

Tablica 6b. Srednje vrijednosti distalnih motornih latencija (\pm SD) perifernih živaca ruku u kontrolnoj i OSA skupini nakon stratifikacije

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=20	Bolesnici s OSA-om N=21	<i>P</i>* vrijednost
	distalne motorne latencije /DML		
N. medianus – lijevi	4,27 \pm 0,7	4,44 \pm 0,76	0,481
N. medianus – desni	4,2 \pm 0,46	4,23 \pm 0,74	0,865
N. ulnaris – lijevi	3,4 \pm 0,57	3,36 \pm 0,66	0,846
N. ulnaris – desni	3,2 \pm 0,4	3,05 \pm 0,4	0,217

* Vrijednosti DML između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa. Nije bilo značajne razlike između OSA i kontrolnih ispitanika, ni između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine

Osjetne distalne latencije za n. medianus nisu se značajno razlikovale između OSA i kontrolnih ispitanika za n. medianus [za lijeve $2,72 \pm 0,45$ vs. $2,73 \pm 0,45$; $P=0,922$, a za desne $2,8 \pm 0,38$ vs. $2,77 \pm 0,45$; $P=0,673$] prije stratifikacije, kao ni osjetne distalne latencije ulnarnih živaca [za lijeve $2,65 \pm 0,32$ vs. $2,65 \pm 0,32$; $P=0,998$; a za desne $2,67 \pm 0,41$ vs. $2,66 \pm 0,34$; $P=0,893$].

Rezultati su prikazani u tablici 7a.

Tablica 7a. Srednje vrijednosti distalnih osjetnih latencija (\pm SD) perifernih živaca ruku u kontrolnoj i OSA skupini prije stratifikacije

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=40	Bolesnici s OSA-om N=43	P^* vrijednost
	distalne osjetne latencije /DSL		
N. medianus – lijevi	$2,73 \pm 0,45$	$2,72 \pm 0,45$	0,922
N. medianus – desni	$2,77 \pm 0,45$	$2,8 \pm 0,38$	0,673
N. ulnaris – lijevi	$2,65 \pm 0,32$	$2,65 \pm 0,32$	0,998
N. ulnaris – desni	$2,66 \pm 0,34$	$2,67 \pm 0,41$	0,893

* DSL između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa. Nije bilo značajne razlike između OSA i kontrolnih ispitanika, a niti između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

Osjetne distalne latencije za oba živca nisu se značajno razlikovale između OSA i kontrolnih ispitanika niti nakon stratifikacije [za lijevi n. medianus $2,76 \pm 0,49$ vs. $2,76 \pm 0,50$; $P=0,981$, a za desni $2,81 \pm 0,44$ vs. $2,86 \pm 0,45$, $P=0,726$], te za ulnarne živce [za lijevi $2,6 \pm 0,3$ vs. $2,72 \pm 0,36$, $P=0,304$, a za desni $2,57 \pm 0,4$ vs. $2,72 \pm 0,22$; $P=0,154$].

Rezultati su prikazani u tablici 7b.

Tablica 7b. Srednje vrijednosti distalnih osjetnih latencija (\pm SD) perifernih živaca ruku u kontrolnoj i OSA skupini nakon stratifikacije

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=20	Bolesnici s OSA-om N=21	<i>P</i>* vrijednost
	distalne osjetne latencije/DSL		
N. medianus – lijevi	2,76 \pm 0,50	2,76 \pm 0,49	0,981
N. medianus – desni	2,86 \pm 0,45	2,81 \pm 0,44	0,726
N. ulnaris – lijevi	2,72 \pm 0,36	2,6 \pm 0,3	0,304
N. ulnaris – desni	2,72 \pm 0,22	2,57 \pm 0,4	0,154

* Vrijednosti između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa. Nije bilo značajne razlike između OSA i kontrolnih ispitanika, ni između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

Pri usporedbi brzina motorne provodljivosti za n. medianus između OSA i kontrolnih ispitanika [za lijeve 57,43 \pm 4,23 vs. 58,08 \pm 4,65; $P=0,503$, a za desne 57,5 \pm 3,88 vs. 57,64 \pm 4,23; $P=0,877$] te brzina motorne provodljivosti za ulnarne živce [56.78 \pm 4.85 vs. 56.63 \pm 5.26, $P=0,891$, a za desne 54,94 \pm 4,16 vs. 55,45 \pm 5,36; $P=0,620$], nije zabilježena značajna razlika prije stratifikacije. Slične rezultate dobili smo i za osjetne brzine provodljivosti za n. medianus i n. ulnaris. Bez značajne razlike između OSA i kontrolnih ispitanika dobiveni su rezultati pri usporedbi brzina osjetne provodljivosti za medijane i ulnarne živce [lijevi n.medianus: 52,91 \pm 8,23 vs. 52,50 \pm 7,44, $P=0,816$, a za desni 50,66 \pm 6,16 vs. 51,65 \pm 7,69; $P=0,527$, a za lijevi n. ulnaris: 53,02 \pm 6,63 vs. 52,81 \pm 6,11; $P=0,882$; a za desni 51,4 \pm 6,57 vs. 52,9 \pm 6; $P=0,291$] prije stratifikacije.

Rezultati su prikazani u tablici 8a.

Tablica 8a. Srednje vrijednosti motornih i osjetnih brzina provodljivosti (\pm SD) perifernih živaca ruku u kontrolnoj i OSA skupini prije stratifikacije

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=40	Bolesnici s OSA-om N=43	<i>P</i> * vrijednost
	motorna brzina provodljivosti (mNCV)		
N. medianus – lijevi	58,08 \pm 4,65	57,43 \pm 4,23	0,504
N. medianus – desni	57,64 \pm 4,23	57,5 \pm 3,88	0,878
N. ulnaris – lijevi	56,63 \pm 5,26	56,78 \pm 4,85	0,891
N. ulnaris – desni	55,45 \pm 5,36	54,94 \pm 4,16	0,635
	osjetna brzina provodljivosti (sNCV)		
N. medianus – lijevi	52,50 \pm 7,44	52,91 \pm 8,23	0,816
N. medianus – desni	51,65 \pm 7,69	50,66 \pm 6,16	0,528
N. ulnaris – lijevi	52,81 \pm 6,11	53,02 \pm 6,63	0,882
N. ulnaris – desni	52,9 \pm 6	51,4 \pm 6,57	0,291

* mNCV, sNCV između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa. Nije bilo značajne razlike između OSA i kontrolnih ispitanika, ni između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

Razlike u brzinama motorne provodljivosti za n. medianus [58,2 \pm 4,17 vs. 56,17 \pm 4,8; $P=0,161$, a za desni 58,58 \pm 4,06 vs. 56,26 \pm 4,13; $P=0,081$] i za n. ulnaris [za lijeve 57,06 \pm 4,83 vs. 54,8 \pm 5,18; $P=0,141$, a za desne 54,74 \pm 3,45 vs. 53,4 \pm 5,2; $P=0,336$] nije utvrđena između ispitivanih skupina ni nakon stratifikacije. Sličan je rezultat bio s brzinama osjetne provodljivosti [za lijevi n. medianus: 52,45 \pm 8,74 vs. 52,06 \pm 7,98; $P=0,884$; za desni 50,8 \pm 7,14 vs. 50,8 \pm 7,14; $P=0,692$, a za lijevi n. ulnaris 53,8 \pm 6 vs. 51,08 \pm 6,1; $P=0,164$, a za desni 51,8 \pm 6,13 vs. 51,87 \pm 4,59; $P=0,968$]. Rezultati su prikazani u tablici 8b.

Tablica 8 b. Srednje vrijednosti motornih i osjetnih brzina provodljivosti (\pm SD) perifernih živaca ruku u kontrolnoj i OSA skupini nakon stratifikacije

Živci gornjih udova	Kontrolna skupina N=20	Bolesnica s OSA-om N=21	<i>P</i>* vrijednost
	motorna brzina provodljivosti (mNCV)		
N. medianus – lijevi	56,17 \pm 4,8	58,2 \pm 4,17	0,161
N. medianus – desni	56,26 \pm 4,13	58,58 \pm 4,06	0,082
N. ulnaris – lijevi	54,68 \pm 5,18	57,06 \pm 4,83	0,142
N. ulnaris – desni	53,4 \pm 5,2	54,74 \pm 3,45	0,336
	osjetna brzina provodljivosti (sNCV)		
N. medianus – lijevi	52,06 \pm 7,98	52,45 \pm 8,74	0,884
N. medianus – desni	49,9 \pm 7,19	50,8 \pm 7,14	0,692
N. ulnaris – lijevi	51,08 \pm 6,1	53,8 \pm 6	0,164
N. ulnaris – desni	51,87 \pm 4,59	51,8 \pm 6,13	0,969

* Vrijednosti između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa. Nije bilo značajne razlike između OSA i kontrolnih ispitanika, ni između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

5.2. Periferni živci donjih udova

Proječna CMAP amplituda bila je značajno veća u kontrolnih ispitanika prije stratifikacije (za BMI, dob i spol), u usporedbi s OSA ispitanicima (za lijevi peronealni živac: 6,63 \pm 1,48 vs. 4,7 \pm 2,37; P <0,001; za desni 6,89 \pm 1,85 vs. 4,15 \pm 1,96; P <0,001). Kontrolnih ispitanika s reduciranim CMAP amplitudama za lijeve odnosno desne peronealne živce, u usporedbi sa standardnim vrijednostima, nije bilo prije stratifikacije za već navedene antropometrijske čimbenike, a u OSA skupini bilo je 20 odnosno 23 ispitanika, (P <0,001). Rezultati su prikazani u tablici 9a.

Table 9a. Srednje vrijednosti amplituda (\pm SD) evociranih sumacijskih akcijskih mišićnih potencijala (CMAP) perifernih živaca (n. peroneus) donjih udova u kontrolnoj i OSA skupini te udjeli normalnih / smanjenih vrijednosti po grupama prije stratifikacije

Živci donjih udova	Kontrolna skupina N=40	Bolesnici s OSA-om N=43	<i>P</i> * vrijednost
	CMAP amplitude		
N. peroneus - lijevi	6,63 (1,48)	4,7 (2,37)	<0,001
N. peroneus - desni	6,89 (1,85)	4,15 (1,96)	<0,001
Broj ispitanika s normalnim/smanjenim vrijednostima †	37/0 37/0	21/20 17/23	<0,001 <0,001

* CMAP amplitude između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima su testirani pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa. Nije bilo značajne razlike CMAP amplituda između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

† Normalne ili smanjene vrijednosti utvrđene su s pomoću normativa iz (Oh S.J., 2006; Buschbacher i sur., 2006). Podaci koji nedostaju: tri kontrolna ispitanika odbila su snimanje živaca donjih udova; dva OSA ispitanika imala su nedetektabilan CMAP zbog atrofije mišića dorzuma stopala; jedan OSA ispitanik imao je nedetektabilan CMAP za desni n. peroneus zbog atrofije mišića dorzuma stopala.

I nakon stratifikacije, CMAP amplitude ostale su značajno veće u kontrolnih ispitanika (za lijevi peronealni živac: $6,47 \pm 1,58$ vs. $4,33 \pm 2,29$; $P=0,002$; a za desni: $6,54 \pm 1,57$ vs. $4,07 \pm 1,45$; $P<0,001$). Nakon stratifikacije, u kontrolnoj skupini su svi ispitanici imali CMAP amplitude u granicama standardnih vrijednosti, a u OSA skupini bilo je po 11 ispitanika s reduciranim vrijednostima, ($P<0,001$, tablica 9b).

U obje ispitane grupe (OSA, kontrolna skupina), značajne razlike u veličini CMAP amplituda između lijevih i desnih peronealnih živaca nije bilo.

Tablica 9b. Srednje vrijednosti amplituda (\pm SD) evociranih sumacijskih akcijskih mišićnih potencijala (CMAP) perifernih živaca donjih udova u kontrolnoj i OSA skupini te udjeli normalnih / smanjenih vrijednosti po grupama nakon stratifikacije za BMI

Živci donjih udova	Kontrolna skupina N=20	Bolesnici s OSA-om N=21	<i>P</i> * vrijednost
	CMAP amplitude		
N. peroneus – lijevi	6,47 (1,58)	4,33 (2,29)	0,002
N. peroneus – desni	6,54 (1,57)	4,07 (1,45)	<0,001
Broj ispitanika s normalnim/smanjenim vrijednostima †	19/0 19/0	9/11 9/11	<0,001 <0,001

* CMAP amplitude između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima su testirani pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa. Nije bilo značajne razlike CMAP amplituda između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

† Normalne ili smanjene vrijednosti su utvrđene pomoću normativa iz (Oh S.J., 2006; Buschbacher i sur., 2006). Podaci koji nedostaju: jedan kontrolni ispitanik je odbio snimanje živaca donjih udova; jedan OSA ispitanik imao je nedetektabilni CMAP obostrano zbog atrofije mišića dorzuma stopala.

Prosječna veličina SNAP amplituda bila je značajno veća u kontrolnih ispitanika u usporedbi s OSA ispitanicima, za lijevi suralni živac ($11,93 \pm 5,23$ vs. $4,68 \pm 2,76$; $P < 0,001$), a za desni ($11,54 \pm 5,18$ vs. $4,72 \pm 2,72$; $P < 0,001$). Bila su po dva ispitanika kontrolne skupine s reduciranim SNAP amplitudama za lijevi i desni suralni živac, u usporedbi sa standardnim vrijednostima, a u OSA skupini 27 odnosno 29 ispitanika, ($P < 0,001$).

Rezultati su prikazani u tablici 10a.

Tablica 10a. Srednje vrijednosti amplituda (\pm SD) evociranih osjetnih živčanih akcijskih potencijala (SNAP) perifernih živaca donjih udova u kontrolnoj i OSA skupini te udjeli normalnih / smanjenih vrijednosti po grupama prije stratifikacije za BMI

Živci donjih udova	Kontrolna skupina N=40	Bolesnici s OSA-om N=43	P* vrijednost
	SNAP amplitude		
N. suralis - lijevi	11,93 (5,23)	4,68 (2,76)	<0,001
N. suralis - desni	11,54 (5,18)	4,72 (2,72)	<0,001
Broj ispitanika s normalnim/smanjenim vrijednostima †	35/2 35/2	14/27 12/29	<0,001 <0,001

* SNAP amplitude između kontrolnih i OSA ispitanika su testirane pomoću Studentovog t-testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima testirani su s pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa. Nije bilo značajne razlike SNAP amplituda između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

† Normalne ili smanjene vrijednosti su utvrđene pomoću normativa iz (Oh S.J.2006; Buschbacher i sur.2006). Podaci koji nedostaju: tri kontrolna ispitanika su odbila snimanje živaca donjih udova; dva OSA ispitanika su imala nedetektabilan SNAP za oba suralna živca.

I nakon stratifikacije bile su značajno veće SNAP amplitude u kontrolnih ispitanika (za lijevi suralni živac: $10,32 \pm 4,78$ vs. $5,08 \pm 2,7$; $P=0,001$, a za desni: $10,66 \pm 5,43$ vs. $5,25 \pm 2,91$; $P<0,001$).

U kontrolnoj skupini bila su po dva ispitanika s reduciranim SNAP amplitudama, a u OSA skupini bilo je 11 odnosno 13 ispitanika s reduciranim vrijednostima, ($P=0,005$; $P=0,001$, tablica 10b).

Tablica 10b. Srednje vrijednosti amplituda (\pm SD) evociranih osjetnih živčanih akcijskih potencijala (SNAP) perifernih živaca donjih udova u kontrolnoj i OSA skupini, i udjeli normalnih / smanjenih vrijednosti po grupama nakon stratifikacije za BMI

Živci donjih udova	Kontrolna skupina N=20	Bolesnici s OSA-om N=21	<i>P</i>* vrijednost
	SNAP amplitude		
N. suralis – lijevi	10,32 (4,78)	5,08 (2,7)	<0,001
N. suralis – desni	10,66 (5,43)	5,25 (2,91)	<0,001
Broj ispitanika s normalnim/smanjenim vrijednostima †	17/2 17/2	10/11 8/13	0,005 0,001

* SNAP amplitude između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa, a omjeri ispitanika s normalnim ili smanjenim vrijednostima su testirani pomoću χ^2 testa te Fisherovog egzaktnog testa. Nema značajne razlike SNAP amplituda između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine. † Normalne ili smanjene vrijednosti su utvrđene pomoću normativa iz (Oh S.J.2006; Buschbacher i sur.2006). Podaci koji nedostaju: jedan kontrolni ispitanik odbio je snimanje živaca donjih udova.

U obje skupine ispitanika nije bilo značajne razlike u vrijednostima distalnih motornih latencija peronealnih živaca (za lijevi peronealni živac: $4,94 \pm 0,73$ vs. $4,95 \pm 0,55$; $P=0,990$; a za desni: $4,88 \pm 0,63$ vs. $5,08 \pm 0,75$; $P=0,212$). Značajne razlike između ispitivanih skupina nije bilo ni u osjetnim distalnim latencijama suralnih živaca prije stratifikacije (za lijevi suralni živac: $2,17 \pm 0,29$ vs. $2,26 \pm 0,2$; $P=0,111$; a za desni: $2,21 \pm 0,28$ vs. $2,29 \pm 0,26$; $P=0,210$).

Rezultati su prikazani u tablici 11a.

Tablica 11a. Srednje vrijednosti distalnih motornih i osjetnih latencija (\pm SD) perifernih živaca donjih udova u kontrolnoj i OSA skupini prije stratifikacije za BMI

Živci donjih udova	Kontrolna skupina N=40	Bolesnici s OSA-om N=43	P^* vrijednost
distalne motorne latencije /DSL			
N. peroneus - lijevi	4,94 \pm 0,73	4,95 \pm 0,55	0,990
N. peroneus - desni	4,88 \pm 0,63	5,08 \pm 0,75	0,212
distalne senzorne latencije /DSL			
N. suralis - lijevi	2,17 \pm 0,29	2,26 \pm 0,2	0,111
N. suralis - desni	2,21 \pm 0,28	2,29 \pm 0,26	0,210

* Vrijednosti između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t- testa. Nije bilo značajne razlike između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

Nakon usklađivanja nije bilo značajne razlike u distalnim latencijama, motornim (za lijevi peronealni živac: 5,04 \pm 0,9 vs. 4,94 \pm 0,5; $P=0,653$, a za desni: 4,87 \pm 0,64 vs. 5,06 \pm 0,5; $P=0,291$) i osjetnim (za lijevi suralni živac: 2,19 \pm 0,32 vs. 2,25 \pm 0,2; $P=0,436$, a za desni: 2,24 \pm 0,33 vs. 2,25 \pm 0,17, $P=0,946$). Nije bilo značajne razlike osjetnih i motornih distalnih latencija između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine, tablica 11b.

Tablica 11b. Srednje vrijednosti distalnih motornih i osjetnih latencija (prosječna \pm SD) perifernih živaca donjih udova u kontrolnoj i OSA skupini nakon stratifikacije za BMI

Živci donjih udova	Kontrolna skupina N=20	Bolesnici s OSA-om N=21	P^* vrijednost
distalne motorne latencije /DML			
N. peroneus - lijevi	5,04 \pm 0,9	4,94 \pm 0,5	0,653
N. peroneus - desni	4,87 \pm 0,64	5,06 \pm 0,5	0,291
distalne senzorne latencije/DSL			
N. suralis - lijevi	2,19 \pm 0,32	2,25 \pm 0,2	0,436
N. suralis - desni	2,24 \pm 0,33	2,25 \pm 0,17	0,946

* Vrijednosti između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t- testa. Nije bilo značajne razlike između OSA i kontrolnih ispitanika, ni između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

Brzine provodljivosti za lijevi peronealni živac bile su značajno veće u kontrolnoj skupini u odnosu na OSA ispitanike ($49,35 \pm 5,28$ vs. $46,66 \pm 3,24$; $P=0,008$, a za desni bez značajne razlike $49,46 \pm 3,86$ vs. $47,76 \pm 5,47$; $P=0,121$), dok su brzine osjetne provodljivosti za oba suralna živca bile veće u kontrolnih, u odnosu na OSA ispitanike (za lijevi suralni živac: $46,93 \pm 6$ vs. $43,7 \pm 7,02$; $P=0,033$ a za desni $46,36 \pm 5,17$ vs. $44,19 \pm 4,71$; $P=0,056$) prije stratifikacije, tablica 12a.

Tablica 12a. Srednje vrijednosti motornih i osjetnih brzina provodljivosti (\pm SD) perifernih živaca donjih udova u kontrolnoj i OSA skupini prije stratifikacije

Živci donjih udova	Kontrolna skupina N=40	Bolesnici s OSA-om N=43	P* vrijednost
	motorne brzine provodljivosti (mNCV)		
N. peroneus - lijevi	49,35 \pm 5,28	46,67 \pm 3,24	0,008
N. peroneus - desni	49,46 \pm 3,86	47,76 \pm 5,47	0,122
	osjetne brzine provodljivosti (sNCV)		
N. suralis - lijevi	46,93 \pm 5,99	43,7 \pm 7,02	0,033
N. suralis - desni	46,36 \pm 5,17	44,19 \pm 4,71	0,056

*Vrijednosti između kontrolnih i OSA ispitanika testirane su s pomoću Studentovog t-testa. Nije bilo značajne razlike između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

Nakon stratifikacije (za BMI, dob i spol) razlike između skupina u brzini provodljivosti, kako za motorne (za lijevi n.peroneus: $48,83 \pm 5$ vs. $47,43 \pm 2,3$; $P=0,265$, a za desni: $48,7 \pm 4,3$ vs. $49,7 \pm 4,9$; $P=0,518$), tako i za osjetne živce (za lijevi n. suralis: $46,64 \pm 6,66$ vs. $44,73 \pm 3,77$; $P=0,265$; a za desni: $46,33 \pm 5,76$ vs. $44,75 \pm 3,5$; $P=0,296$) nije bilo. Nije bilo značajne razlike u brzinama provodljivosti osjetnih i motornih ispitanih živaca između lijeve i desne strane u obje skupine ispitanika, tablica 12b.

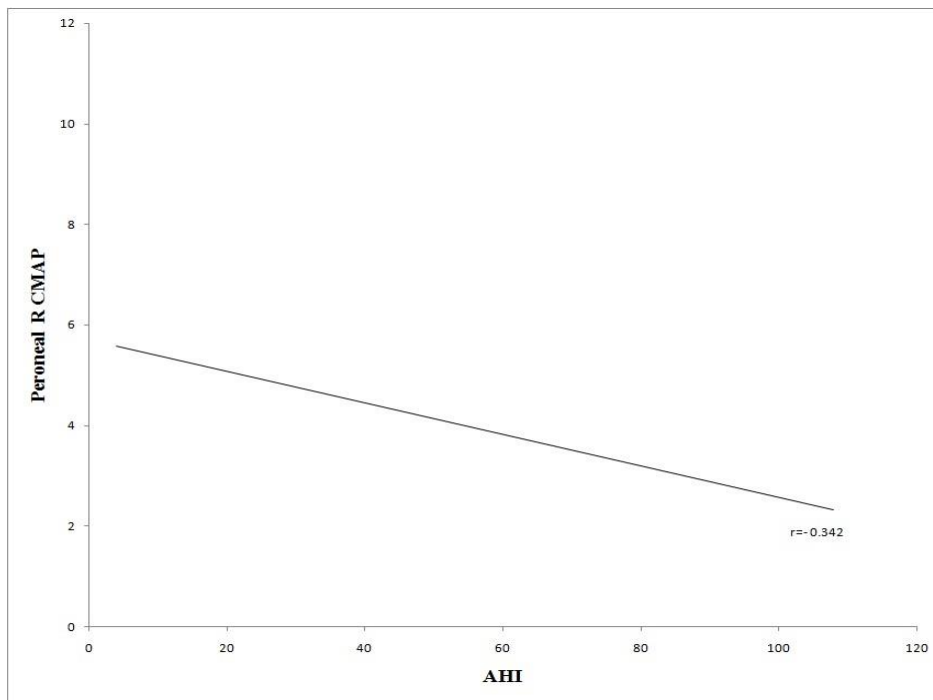
Tablica 12b. Srednje vrijednosti motornih i osjetnih brzina provodljivosti (\pm SD) perifernih živaca donjih udova u kontrolnoj i OSA skupini nakon stratifikacije

Živci donjih udova	Kontrolna skupina N=20	Bolesnici s OSA-om N=21	P* vrijednost
	motorne brzine provodljivosti (mNCV)		
N. peroneus – lijevi	48,83 \pm 5	47,43 \pm 2,3	0,265
N. peroneus – desni	48,7 \pm 4,3	49,7 \pm 4,9	0,518
	osjetne brzine provodljivosti (sNCV)		
N. suralis – lijevi	46,64 \pm 6,66	44,73 \pm 3,77	0,266
N. suralis – desni	46,33 \pm 5,76	44,75 \pm 3,5	0,296

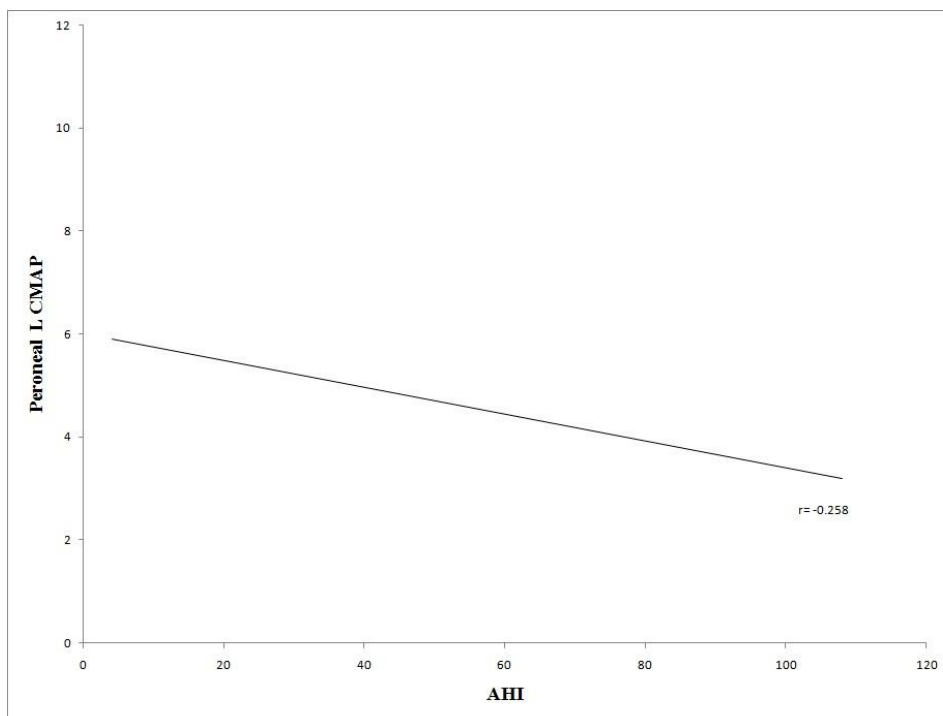
* Vrijednosti između kontrolnih i OSA ispitanika su testirane pomoću Studentovog t-testa. Nema značajne razlike između OSA i kontrolnih ispitanika, a niti između lijevih i desnih ispitanih živaca u obje skupine.

Statistički značajna korelacija između AHI indeksa i amplituda evociranih osjetnih i motornih akcijskih potencijala nije utvrđena. Postojala je slaba negativna korelacija između SNAP amplituda za suralne živce i AHI indeksa (za lijevi suralni živac $R=-0,19$; za desni $R=-0,12$), te CMAP amplituda za peronealne živce i AHI indeksa (za desni $R=-0,26$; lijevi $R=-0,34$).

Slika 1. i 2.



Slika 1. Grafički prikaz korelacije AHI indeksa i CMAP amplituda desnog n. peroneusa



Slika 2. Grafički prikaz korelacije AHI indeksa i CMAP amplituda lijevog n. peroneusa

6. RASPRAVA

Glavni nalaz ovog istraživanja je značajni poremećaj neurografskih značajki perifernih živaca, amplituda evociranih akcijskih potencijala (osjetnih i motornih) u ispitanika s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja te značajno sniženje tih vrijednosti u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Osim redukcije osjetnih potencijala za n. suralis i n. medianus, rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajnu redukciju amplituda evociranih akcijskih potencijala motoričkih živaca na nogama (n. peroneus) i rukama (n. medianus, n. ulnaris – subklinička) što do sada nije zabilježeno u dostupnoj literaturi.

Učinak kronične hipoksemije u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB), okluzivnom bolesti perifernih arterija te policitemijom verom na periferne živce, poznat je otprije. Kronična hipoksemija povezana je s oštećenjem perifernih živaca, najčešće osjetnih živaca donjih udova na kojima promjene počinju. Podaci o neurografskim parametrima kao što su amplitude evociranih sumacijskih mišićnih i osjetnih potencijala, distalne motorne i osjetne latencije te brzine provodljivosti motornih i osjetnih živaca koji su zahvaćeni učinkom kronične hipoksemije, u do sada objavljenim studijama su različiti i nisu konzistentni. U studiji Nowak i suradnici [140] navodi se da je od 151 ispitanika s KOPB-om njih 20% imalo klinički jasnu, a 4% subkliničku perifernu polineuropatiju, te da je prevalencija periferne polineuropatije u KOPB bolesnika bila u pozitivnoj korelaciji s težinom hipoksemije.

Štoviše, Jarratt i suradnici [141] navode da su u 44% od 89 ispitanika s KOPB-om našli poremećaje neurografskih parametara, a da su ovisno o dijagnostičkim kriterijima u 5-18 % ispitanika postojali elektrofiziološki znaci neuropatije. Neurografske promjene bile su uglavnom na distalnim osjetnim živcima i pretežno aksonalne promjene.

Bone i sur. [141] opisuju povezanost i mogući učinak kronične hipoksemije u bolesnika s KOPB-om na periferne živce i navodi da su promjene najizraženije distalno i uglavom na osjetnim živcima donjih udova. Definitivna dijagnoza kliničke i subkliničke polineuropatije je bila u 27% ispitanika od ukupno 37 hipoksemičnih ($pO_2 < 65$ mmHg; 8,7 kPa) KOPB ispitanika. Brzine motorne provodljivosti za n. medianus su bile značajno manje ($P < 0,01$) u hipoksemičnoj KOPB-i nego u kontrolnoj skupini. Brzine osjetne provodljivosti za n. medianus te n. suralis, kao i

motorne brzine za peronealne živce, također su bile sporije u KOPB-u u odnosu na kontrolnu skupinu, no razlike statistički nisu bile značajne. Nadalje, utvrđena je značajna korelacija između težine hipoksemije (pO_2) u hipoksemičnih KOPB bolesnika i prisutnosti te težine polineuropatije ($P < 0,05$). Težina hipoksemije je bila značajan predskazatelj postojanja polineuropatije [142].

Nukada i suradnici ukazuju na redukciju amplituda, ali i na usporavanje brzina provodljivosti za osjetne (n. suralis) i motorne (n. peroneus) živce u oboljelih od kronične periferne aterosklerotske bolesti krvnih žila. Nadalje, patohistološke promjene navedenih živaca ukazuju na znakove demijelinizacije i remijelinizacije, na prisutnost endoneuralnog edema posebice u subperineuranom prostoru, na edem endotelijalnih stanica te na relativnu očuvanost nemijeliniziranih vlakana. Zaključak autora je da su promjene na perifernim živcima posljedica učinka akutne ishemije/reperfuzije te kronične hipoksemije [143].

U studiji Laghi Pasini i sur. [143] izvršeno je elektroneurografsko ispitivanje motornih (tibijalni i peronealni živci) i osjetnih (superficialni peronealni i suralni) živaca. Autori su zabilježili značajno smanjenje brzina provodljivosti za osjetne živce nogu u većine bolesnika s izraženim simptomima intermitentne vaskularne klaudikacije, a gotovo u svih ispitanika u kojih je bol u nogama bila prisutna i u mirovanju, što je bio znak težine bolesti. U istih ispitanika zabilježeno je samo blaže usporenje motornih brzina [144]. Weber i suradnici [145] su, pri usporedbi 25 bolesnika s perifernom okluzivnom bolesti arterija i 37 dobno usklađenih zdravih kontrola (ispitanici sa zbunjujućim čimbenicima za perifernu polineuropatiju su isključeni), našli produljenje distalnih motornih latencija, smanjenje brzine motorne i osjetne provodljivosti (najčešći nalaz za n. suralis), te smanjenje CMAP amplituda. CMAP amplitude su bile niže u bolesnika koji su imali bolove i u mirovanju te s većim neurološkim deficitom. Zaključak je da kronična okluzivna bolest arterija uzrokuje aksonalnu degeneraciju, to jest dovodi do aksonalne polineuropatije. Zahvaćanje više neurografskih parametara se može objasniti činjenicom da pri ishemiji postoji više patogenetskih čimbenika i mehanizama koji sinergistički dovode do oštećenja perifernih živaca. U bolesnika oboljelih od policitemije vere Yiannikas i sur. [146] su utvrdili značajno smanjene brzina senzorne provodljivosti u ulnarnim i suralnim živcima, te blaže usporenje motorne brzine lateralnog poplitealnog živca bez redukcije CMAP i SNAP amplituda.

O mogućem učinku i povezanosti intermitentne kronične hipoksemije u OSA-e na periferne živce objavljene su do sada tri studije. Prvo istraživanje proveli su Mayer i suradnici [147]

analiziranjem neurografskih parametara n. medianusa prije, tijekom i nakon 30-minutne ishemije nadlaktice u OSA-e i kontrolnih ispitanika bez OSA-e. Zabilježene su niže SNAP amplitude i usporenje brzine osjetne provodljivosti za n. medianus u OSA ispitanika, u usporedbi s kontrolama. Snimanje je bilo unilateralno.

Godine 2001. Lüdemann i suradnici [148] su izvršili neurografsko snimanje živaca donjih udova, i to jednog motornog (n. peroneus) i jednog osjetnog živca (n. suralis) u 23 OSA i 21 kontrolnog ispitanika koji su bili bez OSA-e (polisomnografski potvrđena). Zabilježeno je smanjenje SNAP amplitude za suralne živce; dakle, utvrđena je osjetna aksonalna neuropatija. Nadalje, težina OSA-e mjerena vremenskim trajanjem destauracije hemoglobina kisikom ispod <90% tijekom spavanja bila je u negativnoj korelaciji s veličinom SNAP amplitude suralnih živaca. Nije utvrđena korelacija AHI indeksa i veličine amplitude.

U studiji učinka šestomjesečne CPAP terapije u 23 OSA bolesnika s neurografski dokazanom redukcijom osjetnih akcijskih potencijala suralnog živca Dziewas i sur. [149] su zabilježili djelomičan oporavak amplitude osjetnih akcijskih potencijala suralnih živaca, i to prosječno za 2,6 μV ($P<0,001$) u bolesnika koji su bili suradljivi i pridržavali se uputa o načinu liječenja. Dakle, osjetna aksonalna neuropatija je bila djelomično reverzibilna.

Od ranije je poznato da je aksonalni gubitak ovisan o duljini aksona, tako da najdulji živci budu prvi zahvaćeni procesom, a tijekom vremena gubitak progredira prema proksimalnim dijelovima živca. Zbog toga su oštećenja najizraženija na distalnim živcima nogu, posebno osjetnim živcima. Redukcija SNAP amplitude prije nastaje i izraženija je od redukcije CMAP amplitude [150, 151].

Sukladno navedenoj činjenici rezultati našeg istraživanja potvrđuju da su amplitude osjetnih akcijskih potencijala značajno niže ($P<0,001$) u OSA-e, u odnosu na kontrolne ispitanike, a i u usporedbi s normativima redukcija amplitude je izraženija na osjetnim živcima nogu. Zabilježena je značajna redukcija CMAP amplitude i na živcima ruku, premda u usporedbi s normativima još u granicama normale; dakle, zabilježeno je subkliničko oštećenje amplitude akcijskih potencijala motornih živaca ruku.

Statistički neznačajna, slaba negativna korelacija između SNAP amplitude za suralne i CMAP amplitude za peronealne živce i AHI indeksa može se pripisati malom uzorku OSA ispitanika.

Moguće objašnjenje ranijeg i opsežnijeg zahvaćanja osjetnih živaca donjih udova je u anatomskoj činjenici da osjetni živci imaju velik udio velikih mijeliniziranih vlakana koja su energetski (metabolički) zahtjevnija i stoga osjetljivija na ishemiju [152].

Brzine motorne i osjetne provodljivosti su normalne ili granične, a mogu biti i blaže usporene, ovisno o stupnju aksonalnog oštećenja živca [151-153].

U našem istraživanju, brzine provodljivosti motornih i osjetnih živaca nisu se značajno razlikovale u OSA i kontrolnih ispitanika, nakon usklađenja za dva važna antropometrijska čimbenika koji utječu na neurografske značajke, a to su indeks tjelesne mase i dob. Prije usklađenja, brzine provodljivosti za lijevi peronealni živac su bile značajno veće u kontrolnoj skupini u odnosu na OSA ispitanike ($P=0,008$), a isto tako brzine osjetne provodljivosti za oba suralna živca su bile veće u kontrolnih u odnosu na OSA ispitanike (desno $P=0,033$; odnosno graničan $P=0,056$ za lijevi suralni živac).

Distalne motorne latencije za n. medianus su bile prolongirane u OSA ispitanika, u odnosu na kontrolnu skupinu ($P=0,015$; odnosno $P=0,041$) prije usklađivanja. Navedene razlike u brzini provođenja za peronealni i suralni živac te prolongirane distalne motorne latencije za medijane živce mogu se objasniti činjenicom da su OSA ispitanici prije stratifikacije bili značajno stariji ($P=0,020$) i s većim BMI ($P<0.001$), a poznato je da su dob i BMI u negativnoj korelaciji s brzinama provođenja, a u pozitivnoj korelaciji s distalnim latencama, iako manje nego visina ispitanika [25, 29]. Smanjivanje brzine provođenja kroz živce i produljenje latencija se objašnjavaju propadanjem i smanjenjem broja mijeliniziranih i nemijeliniziranih živčanih vlakana, smanjenjem promjera vlakana te membranskim promjenama koje se zbivaju starenjem [19].

U ovom istraživanju dobivene su nešto niže amplitude evociranih osjetnih živčanih akcijskih potencijala u kontrolnih i OSA ispitanika uslijed ortodromnog načina snimanja potencijala (fiziološki smjer živca). Neki laboratoriji koriste antidromni način snimanja osjetnih akcijskih potencijala, čime se dobiju veće SNAP amplitude [154, 155].

Za razliku od studija Mayera, Lüdemanna i Dziewasa, u kojima je dokazana aksonalna neuropatija osjetnih živca (dakle, samo redukcija SNAP amplituda), u našoj studiji je dokazana značajna redukcija i CMAP amplituda za motorne peronealne živce ($P=0,002$ odnosno $P<0,001$). Štoviše, utvrđena je značajna redukcija CMAP amplituda motornih živaca gornjih udova, za n. medianus ($P=0,024$ odnosno $P<0,001$) i za n. ulnaris ($P=0,002$), a za desni ulnarni živac $9,76\pm 2,84$ vs. $7,25\pm 1,87$; $P=0,002$].

Sličan nalaz redukcije SNAP amplitude zabilježen je za oba suralna živca, ali i medijanih i ulnarnih živaca.

Prije stratifikacije, razlika u SNAP i CMAP amplitudama između kontrolnih i OSA ispitanika je bila i veća zbog utjecaja dobi i BMI-ja na amplitude evociranih akcijskih potencijala.

Godine 1998. Buschbacher u svom radu opisuje da ispitanici s većim BMI-jem imaju za 20-40% manje amplitude evociranih akcijskih potencijala osjetnih/ motornih / miješanih živaca ($P<0,001$) u odnosu na osobe s manjim BMI-jem [23].

Debljina subkutanog masnog tkiva u osoba s većim BMI-jem je jedan od razloga redukcije SNAP i CMAP amplituda kada se snimanje vrši površinskim elektrodama [21-23].

Osim aksonalnog oštećenja perifernih motornih i osjetnih živaca utvrđenih u našem istraživanju, novije studije potvrđuju postojanje motornog aksonalnog oštećenja i kranijalnih živaca u OSA bolesnika.

U nedavno objavljenoj prospektivnoj studiji slučajeva i kontrola, Ramchandren i suradnici su izvršili elektroneurografsko snimanje hipoglosalnog živca u 20 OSA i 20 dobno usklađenih kontrolnih ispitanika bez OSA-e. Rezultati studije ukazuju na značajno smanjenje CMAP amplituda hipoglosalnog živca ($P=0,01$), koji inervira najvažniji orofaringealni dilatatorni genioglosalni mišić. Nije nađena razlika između distalnih latencija između ove dvije skupine ispitanika. Zabilježena je i redukciju SNAP amplituda za suralne živce granične značajnosti ($P=0,05$) u OSA ispitanika bez periferne polineuropatije [156].

Uskoro nakon Ramchandrenove studije, Shwartz i suradnici su analizirali učinak unilateralne električne stimulacije hipoglosalnog živca u 30 OSA bolesnika tijekom non - REM spavanja na protok zraka kroz gornje dišne putove za vrijeme udisanja. Rezultati ispitivanja ukazuju na progresivan porast protoka zraka povećanjem intenziteta električne stimulacije živca i postizanje normalnog protoka u većine ispitanika; zaključeno je da mišići jezika igraju važnu ulogu u

održavanju prohodnosti gornjih dišnih putova i da je to alternativni način liječenja u OSA bolesnika koji slabo podnose CPAP [157].

Hipotezu o neurogenom uzroku OSA-e podupiru Saboisky i Levy u rezultatima elektromiografskog ispitivanja iglenom elektrodom orofaringealne muskulature, posebice genioglosalnog mišića. Rezultati studija ukazuju na znakove djelomične denervacije muskulature navedenog područja sa znacima reinervacije uzrokovane aksonalnim gubitkom [80, 81, 158]. Neurogena oštećenja orofaringealne muskulature dokazana su i patohistološki [82-84].

Ostaje nerazjašnjeno jesu li aksonalno oštećenje hipoglosalnog živca i neurogene promjene orofaringealne muskulature posljedica ili jedan od uzroka OSA-e.

Štoviše, rezultati našeg istraživanja (aksonalna oštećenja osjetnih i motornih perifernih živaca) podupiru moguću neurogenu hipotezu nastanka OSA-e po kojoj je OSA rezultat međudjelovanja oštećenih osjetnih aferentnih ulaznih signala u respiracijski centar u moždanom deblu, te povratnih eferentnih motoričkih izlaznih signala prema muskulaturi gornjih dišnih putova [78, 79].

Nije poznat točan patofiziološki mehanizam utjecaja kronične intermitentne hipoksemije u bolesnika s OSA-om na smanjenje CMAP i SNAP amplituda perifernih živaca. U cilju razjašnjenja, u istraživanju Tahrani i sur. [159] izneseni su dokazi da je periferna neuropatija u bolesnika s OSA-om neovisna o poremećaju metabolizma glukoze i dijabetičkoj neuropatiji, te da je težina periferne neuropatije u bolesnika s OSA-om u korelaciji sa stupnjem težine OSA-e mjerene stupnjem hipoksemije tijekom noći. Nadalje, kao potencijalni mehanizam oštećenja živaca u bolesnika s OSA-om autori navode povećan oksidativni stres jer je razina nitrotirozina i lipidnog peroksida bila značajno povišena u OSA bolesnika, i u pozitivnoj korelaciji s težinom noćne hipoksemije. Utvrdili su i poremećenu regulaciju mikrovaskulanog krvnog protoka prije i nakon stimulacije vazodilatatorima (acetyl-kolinom i natrij nitroprusidom), kao drugi mogući mehanizam oštećenja perifernih živaca.

ZAKLJUČCI

1. Istraživanjem smo dokazali smanjenje amplituda evociranih mišićnih akcijskih potencijala (CMAP) na motornim živcima donjih udova, točnije peronealnih živaca obostrano, što do sada nije bilo opisano.
2. Ovim istraživanjem utvrđena je i smanjenje CMAP amplituda na motornim živcima gornjih udova, točnije medijanih i ulnarnih živaca obostrano, što do sada nije objavljeno.
3. Istraživanjem je potvrđeno ranije zapažanje da OSA bolesnici imaju smanjenje amplitude evociranih osjetnih živčanih akcijskih potencijala (SNAP) osjetnih živaca donjih udova, točnije suralnih živaca.
4. Istraživanjem je potvrđeno ranije zapažanje da OSA bolesnici imaju smanjene amplitude evociranih osjetnih živčanih akcijskih potencijala (SNAP) za n. medianus.
5. Dokazano je smanjenje evociranih osjetnih živčanih akcijskih potencijala (SNAP) za n. ulnaris.
6. Istraživanjem nije utvrđena razlika u brzinama provodljivosti perifernih živaca i distalnih latencija (osjetnih i motornih).
7. Istraživanjem je uočeno i ranije zapažanje trenda negativne povezanosti težine OSA-e mjerene indeksom AHI s veličinom amplituda evociranih akcijskih potencijala, iako statistički bez značaja, vjerojatno zbog malog uzorka bolesnika za takvu vrstu analize.
8. Ovo istraživanje omogućilo je precizniji uvid u opsežnost aksonalnog oštećenja perifernih živaca ruku i nogu u bolesnika s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja, te ukazalo na potrebu što ranijeg postavljanja dijagnoze OSA-e i liječenja u cilju prevencije nastanka oštećenja perifernih živaca.

LITERATURA

1. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti. Prvo izdanje. Zagreb: MD; 1997. str.12-3, 92-3, 144-6.
2. Waxman SG. Conduction in myelinated, unmyelinated, and demyelinated fibers. Arch Neurol. 1977;34:585-9.
3. Kimura J . Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice. 4. izd. New York: Oxford University Press; 2013. str. 49-66, 74-93.
4. Donofrio PD. Textbook of peripheral neuropathy. New York: Demos Medical Publishing; 2012. str. 121-9.
5. Misra UK, Kalita J. Clinical Neurophysiology. 2. izd. New Delhi: Elsevier India; 2006. str. 217-25.
6. Aminoff MJ. Aminoff 's Electrodiagnosis in Clinical Neurology. 6. izd. Saunders: Elsevier Inc.; 2012. str. 7-10.
7. Oh S.J. Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies. 3. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
8. Buschbacher RM, Prahlow MD. Manual of Nerve Conduction Studies. 2 izd. New York: Demos Medical Publishing; 2006.
9. Hopf HC, Maurer K. Temperature dependence of electrical and mechanical responses of the adductor pollicis muscle in humans. Muscle & Nerve. 1990;13:259-62.
10. Falck B, Stalberg E. Motor Nerve Conduction Studies: Measurement principles and interpretation of findings. Journal of Clinical Neurophysiology. 1995;12:254-79.
11. Gamstorp I, Shelburne SA. Peripheral sensory conduction of ulnar and median nerves of normal infants, children, and adolescents. Acta Paediatr Scand. 1965;54:309-13.
12. Lang AH, Puusa A, Hynninen P, Kuusela V, Jäntti V., Sillanpää M. Evolution of nerve conduction velocity in later childhood and adolescence. Muscle &Nerve. 1985;8:38-43.
13. Buchthal F, Rosenfalck. Sensory conduction velocity along the limbs. Brain Res. 1966;3:34-42.
14. Buchthal F, Rosenfalck A. Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves. Brain Res. 1966;3:1-122.

15. Mayer RF. Nerve conduction studies in man. *Neurology*. 1963;13:1021-30.
16. Kemble F. Conduction in the normal adult median nerve: the different effect of ageing in men and women. *Electromyography*. 1967;(7):275-88.
17. Lascelles RG, Thomas PK: Changes due to age in internodal length in the sural nerve in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1966;29:40-4.
18. Trojaborg WT, Moon A, Anderson BB, Trojaborg NS. Sural nerve conduction parameters in normal subjects related to age, gender, temperature and height: a reappraisal. *Muscle & Nerve*.1992;15(6):666-71.
19. Verdu E, Ceballos D ,Vilches JJ, Navarro X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *Journal of PNS*. 2000;5(4):191-208.
20. Falco FJ, Hennessey WJ, Goldberg G, Braddom RL. Standardized nerve conduction studies in the lower limb of the healthy elderly. *Am J Phys Med Rehabil*. 1994;73(3):168-74.
21. Dorfman LJ, Robinson LR. AAEM minimonograph #47:normative data in electrodiagnostic medicine. *Muscle &Nerve*. 1997;20:4-14.
22. Dumitru D, Amato AA, Zwarts M. *Electrodiagnostic Medicine*. Dumitru D (urednik). Philadelphia: Hanley and Belfus; 1995; str.111-209.
23. Buschbacher RM. Body mass index effect on common nerve conduction study measurements. *Muscle Nerve*.1998;21:1398-404.
24. Campbell WW Jr, Ward LC, Swift TR. Nerve conduction velocity varies inversely with height. *Muscle &Nerve*. 1981;4(6):520-3.
25. Soudmand R, Ward LC, Swift TR. Effect of height on nerve conduction velocity. *Neurology*. 1982;32(4):407-10.
26. Falck B, Stalberg E. Motor Nerve Conduction Studies: Measurement principles and interpretation of findings. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1995;12:254-279.
27. Gilliatt RW, Thomas PK. Changes in nerve conduction with ulnar lesions at the elbow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:312-20.
28. LaFratta CW, Smith OH. A study of the relationship of motor conduction velocity in the adult to handedness and sex. *Arch Phys Med Rehabil*. 1964;54:475-7.

29. Stetson DS, Albers JW, Silverstain BA, Wolfe RA. Effects of age,sex and arthropometric factors on nerve conduction measures.Muscle &Nerve. 1992;15:1095-104.
30. Bolton CF, Carter KM: Human sensory nerve compound action potential amplitude: variation with sex and finger circumference. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1980;43:925-8.
31. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Simmons J, Labanowski M. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. Sleep. 1992;15(6):S13-6.
32. Cirignotta F. Classification and definition of respiratory disorders during sleep. Minerva Med. 2004;95(3):177-85.
33. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study.WMJ. 2009;108(5):246-9.
34. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, Caulet M. Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey of a United Kingdom population sample. BMJ. 1997;314(7084):860-3.
35. American Academy of Sleep Medicine. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research: the report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999;22:667-89.
36. Bao G, Guilleminault C. Upper airway resistance syndrome - one decade later. Curr Opin Pulm Med. 2004;10(6):461-7.
37. Exar EN, Collop NA. The upper airway resistance syndrome. Chest. 1999;115(4):1127-39.
38. Devoto JG. Claudius Aelianus: ΠΟΙΚΙΛΗΣ ΙΣΤΟΡΙΑΣ (Poikiles Historias / Varia Historia), Chicago: Ares, 1995.
39. Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. Am J Med. 1956;21:811-818.
40. Dickens C. The Posthumous Papers of the Pickwick Club.1837.

41. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog Brain Res.* 1965;18:140-59.
42. Lugaresi E. Snoring. *Electroencephalog Clin Neurophysiol.* 1975; 39(1):59-64.
43. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnias with periodic breathing. *Bull Physiol Pathol Respir.* 1972;8(5):1159-72.
44. Sullivan CE, Berthon Jones M, Issa Fg, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *The Lancet.* 1981;1(8225):862-5.
45. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.*2013;177(9):1006-14.
46. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle aged woman and man. *Sleep.* 1997;20(9):705-6.
47. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J, et al. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath.* 2002;6(2):49-54.
48. Namen AM, Dunagan DP, Fleischer A, Tillett J, Barnett M, McCall WV, et al. Increased physician-reported sleep apnea: The National Ambulatory Medical Care Survey. *Chest.* 2002;121:1741-7.
49. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA.* 2002;288:1723-7.
50. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2002; 360(9328):237-45.
51. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep.* 1996;19(2):104-15.
52. Soylu AC, Levent E, Sariman N, Yurtlu S, Alparslan S, Saygi A. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath* 2012;16(4):1151-8.
53. Onat A, Hergenc G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnoea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr.* 2009;28:46-51.
54. Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, Gould Y, Hedner J. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17(9):533-40.

55. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1990;3(5):509-14.
56. Ahabab S, Ataoglu HE, Tuna M, Karasulu L, Cetin F, Temiz LU et al. Neck circumference, metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome; evaluation of possible linkage. *Med Sci Monit.* 2013;19:111-7.
57. Cizza G, de Jonge L, Piaggi P, Mattingly M, Zhao X, Lucassen E, et al. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(4):231-41.
58. Kushida CA. *Obstructive Sleep Apnea: Diagnosis and Treatment (Sleep Disorders/Svezak 4)*. Informa Healthcare USA, Inc. New York. 2007. str. 5-20.
59. Shneerson JM. *Sleep Medicine: A Guide to Sleep and its Disorders*. 2. izd., Oxford, Blackwell Publishing Ltd, 2005. str. 125-61;229-62.
60. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1217-39.
61. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3):608-13.
62. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms. *Sleep.* 2002;25(5):499-506.
63. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-43.
64. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):144-8.
65. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest.* 1995;107:963-6.
66. Shine NP, Coates HL, Lannigan FJ. Obstructive sleep apnea, morbid obesity, and adenotonsillar surgery: a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69:1475-82

67. Gueye PN, Lofaso F, Borron SW, Mellerio F, Vicaut E, Harf A, i sur. Mechanism of respiratory insufficiency in pure or mixed drug-induced coma involving benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(1):35-47.
68. Hillman DR, Platt PR, Eastwood PR. The upper airway during anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2003;91(1):31-9.
69. Weinberg J, Klefbeck B, Borg J, Svanborg E. Polysomnography in chronic neuromuscular disease. *Respiration*. 2003;70(4):349-54.
70. Dziewas R, Waldmann N, Böntert M, Hor H, Müller T, Okegwo A, i sur. Increased prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: a case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(7):829-31.
71. Boentert M, Knop K, Schuhmacher C, Gess B, Okegwo A, Young P. Sleep disorders in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(3):319-25.
72. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(4):353-9.
73. Bloom JW, Kaltenbom WT, Quan SF. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest*. 1988;93(4):678-83.
74. Ng TP, Seow A, Tan WC. Prevalence of snoring and sleep breathing related disorders in Chinese, Malay and Indian adults in Singapore. *Eur Respir J*, 1998;12(1):198-203.
75. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):186-92.
76. Sutherland K, Lee RW, Cistulli PA. Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea: impact of ethnicity. *Respirology*. 2012;17(2):213-22.
77. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, i sur. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):522-30.
78. Huang J, Colrain IM, Melendres MC, Karamessinis LR, Pepe ME, Samuel JM, i sur. Cortical Processing of Respiratory Afferent Stimuli during Sleep in Children with the Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 2008;31(3):403-10.

79. Huang J, Marcus CL, Davenport PW, Colrain IM, Gallagher PR, Tapia IE. Respiratory and auditory cortical processing in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(7):852-7.
80. Saboisky JP, Butler JE, McKenzie DK, Gorman RB, Trinder JA, White DP, i sur. Neural drive to human genioglossus in obstructive sleep apnoea. *J Physiol.* 2007;585(Pt 1):135-46.
81. Saboisky JP, Daniel W, Stashuk DW, Wright AH, Carusona AL, Campana LM, i sur. Neurogenic Changes in the Upper Airway of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):322-9.
82. Svanborg E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;147:263-72.
83. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper Airway Muscle Inflammation and Denervation Changes in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:541-6.
84. Lindman R, Stål PS. Abnormal palatopharyngeal muscle morphology in sleep-disordered breathing. *J Neurol Sci.* 2002;195:11-23.
85. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
86. Đogaš Z, Valić M, Pecotić R, Pupiće-Ćavar M, Carev M, Bojić L, i sur. Poremećaji disanja tijekom spavanja. *Liječ vjesn.* 2008;130:69-76.
87. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2012;108(5):768-75.
88. Pecotić R, Pavlinac I, Valić M, Ivković N, Đogaš Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth Sleepiness Scale and STOP questionnaire and screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2012;16:793-802.
89. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep.* 1997;20(6):406-22.
90. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P, et al. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res.* 2012;21(4):357-68.

91. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;141:1601-10.
92. Gelir E, Başaran C, Bayrak S, Yagcioglu S, Budak MT, Firat H, i sur. Electrophysiological assessment of the effects of obstructive sleep apnea on cognition. *PLoS One*. 2014;28;9(2): doi: 10.1371/journal.pone.0090647
93. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(7):618-22.
94. Grunstein RR, Stenlöf K, Hedner JA, Sjöström L. Impact of self-reported sleep-breathing disturbances on psychosocial performance in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Sleep*. 1995;18(8):635-43.
95. Horstmann S, Hess CW, Bassetti C, Gugger M, Mathis J. Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients. *Sleep*. 2000;23(3):383-9.
96. George CF. Sleep apnea, alertness, and motor vehicle crashes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:954-6.
97. Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(11):2031-5.
98. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor of hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320(7233):479-82.
99. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*. 2014;63(2):203-9.
100. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000; 342(19):1378-84.
101. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005;365:1415–28.
102. Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J*. 2009;34:243-60.
103. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5): 670-6.

104. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):677-82
105. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, i sur. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1151-8.
106. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 2005;99(5):2008-19.
107. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005;9(3):211-24.
108. Trzepizur W, Le Vaillant M, Meslier N, Pigeanne T, Masson P, Humeau MP, i sur. Independent association between nocturnal intermittent hypoxemia and metabolic dyslipidemia. *Chest.* 2013;143(6):1584–9.
109. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1439-51.
110. Aronson D, Nakhleh M, Zeidan-Shwiri T, Mutlak M, Lavie P, Lavie L. Clinical implications of sleep disordered breathing in acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2014;11:9(2). doi: 10.1371/journal.pone.0088878.
111. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *New Eng J Med.* 2005;352:1206-14.
112. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009;373:82-93.
113. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of Obstructive Sleep Apnea With Risk of Serious Cardiovascular Events A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:720-8.
114. 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(1):49-59.
115. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, i sur. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):19-25.

116. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest*. 2003;124(3):936-41.
117. Kendzerska T, Gershon AS, Gillian Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive Sleep Apnea and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Decade-Long Historical Cohort Study. *PLoS Med*. 2014;11(2). doi: 10.1371/journal.pmed.1001599.
118. Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *J Sleep Res*. 2007;16(1):128-34.
119. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea - hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
120. Jennum P, Ibsen R, Kjellberg J. Morbidity and mortality in children with obstructive sleep apnoea: a controlled national study. *Thorax*. 2013;68(10):949-54.
121. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):61-72.
122. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejjnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103(6):1763-8.
123. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(3):385-90.
124. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Carlson J. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2000;89(2):493-8.
125. Pak VM, Grandner MA, Pack AI. Circulating adhesion molecules in obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev*. 2014;18(1):25-34.
126. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):392-9.
127. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet neurology*. 2004;3:333-42.
128. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353:2034-41.

129. Turkington PM, Elliott MW. Sleep disordered breathing following stroke. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2004;61:157–161.
130. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shaker E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:269-77.
131. Young D, Collop N. Advances in the treatment of obstructive sleep apnea. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16(8):305.
132. Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida CA, et al. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(2):215-27.
133. MacKay SG, Carney AS, Woods C, Antic N, McEvoy RD, Chia M, et al. Modified uvulopalatopharyngoplasty and coblation channeling of the tongue for obstructive sleep apnea: a multi-centre Australian trial. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(2):117-24.
134. Camacho M, Certal V, Brietzke SE, Holty JE, Guilleminault C, Capasso R. Tracheostomy as treatment for adult obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2014;124(3):803-11.
135. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep.* 2011;34(1):111-9.
136. Varounis C, Katsi V, Kallikazaros IE, Tousoulis D, Stefanadis C, Parissis J, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):195-8.
137. Iftikhar IH, Khan MF, Das A, Magalang UJ. Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes. *Ann Am Thorac Soc.* 2013 ;10(2):115-20.
138. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea - hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365(9464):1046-53.
139. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax.* 2001;56(7):508-12.

140. Nowak D, Bruch M, Arnaud F, Fabel H, Kiessling D, Nolte D, i sur. Peripheral neuropathies in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter prevalence study. *Lung* 1990;168:43–51.
141. Jarratt JA, Morgan CN, Twomey JA, Abraham R, Sheaff PC, Pilling JB, i sur. Neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre electrophysiological and clinical study. *Eur Respir J.* 1992;(5):517-24.
142. Bone G, Ladurner G, Rolke M, Nolte D. Peripheral nerve dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease; u Asbury AK, Budka H, Sluga E (urednici): Sensory Neuropathies. New York, Springer, 1995, str.143–50.
143. Nukada H, van Rij AM, Packer SG, McMorran PD: Pathology of acute and chronic ischaemic neuropathy in atherosclerotic peripheral vascular disease. *Brain* 1996;119:1449–60.
144. Laghi Pasini F, Pastorelli M, Beermann U, de Candia S, Gallo S, Blardi P, i sur. Peripheral neuropathy associated with ischemic vascular disease of the lower limbs. *Angiology* 1996;47:569–77.
145. Weber F, Ziegler A. Axonal neuropathy in chronic peripheral arterial occlusive disease. *Muscle & Nerve.* 2002;26:471-6.
146. Yiannikas C, McLeod JG, Walsh JC: Peripheral neuropathy associated with polycythemia vera. *Neurology* 1983;33:139-143.
147. Mayer P, Dematteis M, Pépin JL, Wuyam B, Veale D, Vila A, i sur. Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:213-9.
148. Lüdemann P, Dziewas R, Sörös P, Happe S, Frese A. Axonal polyneuropathy in obstructive sleep apnoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:685-7.
149. Dziewas R, Schilling M, Engel P, Boentert M, Hor H, Okegwo A, i sur. Treatment for obstructive sleep apnoea: effect on peripheral nerve function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(3):295-7.
150. Sabin TD. Classification of peripheral neuropathy: the long and the short of it. *Muscle & Nerve.* 1986;9:711-9.

151. Raynor EM, Ross MH, Shefner JM, Preston DC. Differentiation between axonal and demyelinating neuropathies: identical segments recorded from proximal and distal muscles. *Muscle & Nerve*. 1995;18:402-8.
152. Sunderland S. *Nerves and nerve injuries*. New York: Churchill Livingstone; 1978, str. 15.
153. Donofrio PD, Albers JW. AAEM minimonograph #34: polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. *Muscle & Nerve*. 1990;13:889-903.
154. Melvin JL, Harris DH, Johnson EW. Sensory and motor conduction velocities in the ulnar and median nerves. *Arch Phys Med Rehabil*. 1966;47:511-9.
155. Goddard DH, Barnes CG, Berry H, Evans S. Measurement of nerve conduction—a comparison of orthodromic and antidromic methods. *Clin Rheumatol*. 1983;2:169-74.
156. Ramchandren S, Gruis KL, Chervin RD, Lisabeth LD, Concannon M, Wolfe J, i sur. Hypoglossal nerve conduction findings in obstructive sleep Apnea. *Muscle&Nerve*. 2010; 42(2):257-61.
157. Schwartz AR, Barnes M, Hillman D, Malhotra A, Kezirian E, Smith PL, i sur. Acute Upper Airway Responses to Hypoglossal Nerve Stimulation during Sleep in Obstructive Sleep Apnea *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):420-6.
158. Levy P, Pepin JL, Dematteis M. Pharyngeal neuropathy in obstructive sleep apnea: where are we going? *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185:241–43.
159. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Mughal S, i sur. Obstructive Sleep Apnea and Diabetic Neuropathy: A Novel Association in Patients with Type 2 Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):434-41.

SAŽETAK

Opstruktivska apneja tijekom spavanja veliki je javnozdravstveni problem zbog povećanja prevalencije paralelno s povećanjem prevalencije pretilosti ili debljine. Poznato je da je OSA povezana s raznim kliničkim stanjima, posebice s pre - i diabetesom mellitusom. Do sada nije poznato u kojoj mjeri kronična intermitentna hipoksemija u opstruktivskoj apneji tijekom spavanja uzrokuje oštećenje senzornih i motornih živaca, posebice živaca gornjih udova. Zbog toga smo proveli ovo opservacijsko istraživanje uzastopno unovačenih bolesnika s OSA-om i kontrolnih ispitanika zbog procjene povezanosti opstruktivske apneje tijekom spavanja i motorne periferne neuropatije. Svi ispitanici bili su podvrgnuti standardiziranom neurografskom ispitivanju glavnih neurografskih značajki perifernih živaca kao što su sumacijski mišićni akcijski potencijali, osjetni živčani akcijski potencijali, distalne motorne i osjetne latencije te brzine motorne i osjetne provodljivosti.

Rezultati našeg istraživanja potvrdili su da su prosječne amplitude evociranih osjetnih i mišićnih akcijskih potencijala (CMAP i SNAP) perifernih živaca ruku i nogu bile značajno manje u bolesnika s OSA-om nego u kontrolnih ispitanika ($P < 0,001$), i nakon usklađivanja za zbunjujuće čimbenike kao što su indeks tjelesne mase, dob i spol.

Isto tako, rezultati su potvrdili subkliničko aksonalno oštećenje motornih živaca ruku u bolesnika s OSA-om. Rezultati ove opservacijske studije ukazuju na potrebu ranijeg prepoznavanja i dijagnosticiranja zbog pravovremenog početka liječenja bolesnika s OSA-om kako bi se spriječio razvoj aksonalne neuropatije, koja je prisutna u puno većoj mjeri nego što se do sada smatralo.

SUMMARY

Neurographic features of peripheral nerves in upper and lower limbs in obstructive sleep apnea patients

Obstructive sleep apnea is a major public health problem with increasing prevalence in parallel with the growing trend of obesity. It is known that OSA is associated with a variety of clinical conditions, with strong links to pre-diabetes and diabetes mellitus. It is unknown to what extent chronic intermittent hypoxemia in obstructive sleep apnea causes damage to the motor and sensory peripheral nerves, especially the nerves of the upper limbs. Therefore, we conducted this observational study, consecutively recruited OSA patients and controls to assess the relationship between obstructive sleep apnea and peripheral motor neuropathy. All subjects underwent standardized electroneurographic testing, with full assessment of the main neurographic features of peripheral nerves such as evoked compound muscle action potentials, sensory nerve action potentials, distal motor and sensory latencies and motor and sensory nerve conduction velocities. Our findings confirm that the average amplitude of evoked sensory and muscle action potentials (CMAP and SNAP) of peripheral nerves in both lower and upper limbs were significantly lower in OSA than in control subjects ($P < 0.001$) and after adjusting for confounding factors such as body mass index and age. Also, results confirm subclinical motor axonal damage of peripheral nerves in upper limbs in OSA patients. The results of the present observational study also provide a strong rationale for better screening and early diagnosis, as well as early start of treatment in OSA patients, in order to prevent the development of axonal neuropathy, which is of clearly greater extent than previously believed.

ŽIVOTOPIS AUTORA

Rođen sam 26. svibnja 1968. godine u Sinju. Završio sam osnovno i srednješkolsko obrazovanje (Zdravstveni obrazovni centar) u Splitu.

Diplomirao sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu - Medicinski studij u Splitu 1996. godine.

Godine 2003. završavam edukaciju "Ultrazvučna dijagnostika intrakranijalnih i ekstrakranijalnih krvnih žila" na Klinici za neurologiju KB Sestre milosrdnice - Zagreb. Specijalizirao sam neurologiju 2004. godine na Klinici za neurologiju KBC Split na kojoj radim do danas. Godine 2006. Započeo sam edukaciju iz elektromioneurografije (EMNG) na Klinici za neurologiju KBC Rebro – Zagreb. Godine 2008. završavam edukaciju za obavljanje poslova sudskog vještaka iz neurologije - ŠNZ „Andrija Štampar“, a 2010. godine edukaciju "Dobra klinička praksa" - ŠNZ „Andrija Štampar“ za ovladavanje metodologije vođenja i nadzora kliničkih studija.

Autor i koautor sam više znanstvenih/stručnih radova objavljenih u medicinskim časopisima i prikazanih na međunarodnim i domaćim kongresima. Sudionik sam brojnih domaćih i inozemnih kongresa i simpozija.

Član sam više stručnih liječničkih društava: HLZ (Hrvatski liječnički zbor), HLK (Hrvatska liječnička komora), HND (Hrvatsko neurološko društvo), HSM-DMS (Hrvatsko somnološko društvo-Društvo za medicinu spavanja), WASM (World Association of Sleep Medicine), EFNS (European Federation of Neurological Societies).

DODATAK

Prilog 1.

Laboratorijske pretrage koje su korištene ovisno o indikaciji:

kompletna krvna slika (KKS), sedimentacija eritrocita (SE), imunoelektroforeza bjelančevina seruma (IEF), imunoglobulini G, A, M; nivo komplementa (C3, C4), cirkulirajući imunološki kompleksi (CIK), a ekstraktibilni nuklearni antigen (anti ENA), antinuklearna protutijela (anti ANA), citoplazmatsko antineutrofilno citoplazmatsko protutijelo (c - ANCA), perinuklearno antineutrofilno citoplazmatsko protutijelo (p - ANCA), C reaktivna bjelančevina (CRP), Reuma faktor (RF), aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), gama-glutamilttransferaza (GGT), urea, kreatinin, B12 vitamin, folna kiselina, tireotropin (TSH), tiroksin (T4) i trijodtironin (T3), glukoza (GUK), glikolizirani hemoglobin A1C (HbA1C) , kreatinin kinaza (CK), paraneoplastično anti-neuronalno nuklearno protutijelo (ANNA1- anti Hu).

Prilog 2.

STOP BANG upitnik

Ime: _____ Prezime: _____

Spol: M Ž Dob: _____(godine)

Visina: _____ (cm) Težina: _____ (kg) Veličina ovratnika košulje: S, M, L, XL, XXL, ili _____ (cm)

Opseg vrata: _____ (cm)

Vozite li? DA NE

Ako DA, jeste li ikad imali prometnu nezgodu kao vozač? DA NE Koliko puta? _____

Broj telefona ili mobitela: _____

1. Hrkanje:

Hrčete li glasno (glasnije nego što pričate ili dovoljno glasno da Vas se može čuti iza zatvorenih vrata)?

DA NE

2. Umor:

Osjećate li se često umorni, zamarate li se ili ste pospani tijekom dana?

DA NE

3. Zamijećenost:

Je li netko zamijetio da ste prestali disati tijekom spavanja?

DA NE

Zdravstveni poremećaji i bolesti:

4. Imate li ili se liječite od povišenog arterijskog krvnog tlaka (hipertenzije)?

DA NE

5. Imate li ili se liječite od šećerne bolesti (diabetes mellitus)?

DA NE

6. Imate li ili se liječite od depresije?

DA NE

7. Imate li ili se liječite od astme?

DA NE

8. Imate li ili se liječite od gastroezofagealnog refluksa (GERB) (u narodu: često imati žgaravicu)? DA NE

Prilog 3.

Epworthova ljestvica pospanosti

Koliko često Vam se događa da osjetite potrebu za spavanjem u niže navedenim situacijama? U ovim se primjerima radi o uobičajenim dnevnim aktivnostima. Čak i ako se u skoro vrijeme niste našli u nekoj od niže navedenih situacija, pokušajte zamisliti kako biste se osjećali. Uporabite predložene brojeve kojima ćete najbolje ocijeniti kako se u datom trenutku osjećate.

0 = **neću** osjećati potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)

1 = imat ću **laganu** potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)

2 = imat ću **veliku** potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)

3 = imat ću **neodoljivu** potrebu za spavanjem (drijemanjem, kunjanjem)

Prilika:

Sjedite i čitate	0	1	2	3
Gledate TV	0	1	2	3
Sjedite na sastanku (predstavi ili sl. na kojemu aktivno ne sudjelujete)	0	1	2	3
Vozite se u automobilu kao putnik sat vremena neprekidne vožnje	0	1	2	3
Ležite i odmarate se u dnevnom boravku kad Vam prilike dopuste	0	1	2	3
Sjedite i razgovarate s nekim	0	1	2	3
Sjedite nakon obroka bez da ste popili alkoholno piće	0	1	2	3
Nalazite se u automobilu zaustavljeni i stojite u gužvi nekoliko minuta	0	1	2	3

Zbroj_____