

# Utjecaj sindroma opstruktivne apneje u spavanju na makrostrukturu i mikrostrukturu spavanja i kardiovaskularnu autonomnu živčanu funkciju

---

Mioč, Marina

Doctoral thesis / Disertacija

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:590105>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Marina Mioč**

**Utjecaj sindroma opstruktivne apneje u spavanju  
na makrostrukturu i mikrostrukturu spavanja i  
kardiovaskularnu autonomnu živčanu funkciju**

**DISERTACIJA**



Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Marina Mioč**

**Utjecaj sindroma opstruktivne apneje u spavanju  
na makrostrukturu i mikrostrukturu spavanja i  
kardiovaskularnu autonomnu živčanu funkciju**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2023.

Disertacija je izrađena na Klinici za neurologiju, u Laboratoriju za poremećaje spavanja i Laboratoriju za ispitivanje autonomnog živčanog sustava Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelji rada: prof.dr.sc. Mario Habek, dr.med.  
doc.dr.sc. Barbara Barun, dr.med.

## SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica.....	IV
1. Uvod.....	1
1.1. Opstruktivna apneja u spavanju .....	1
1.1.1. Definicija, klinička slika i prevalencija.....	1
1.1.2. Patofiziologija i komplikacije .....	2
1.1.3. Dijagnostika i liječenje.....	4
1.2. Osnove spavanja.....	5
1.2.1. Makrostruktura spavanja.....	7
1.2.2. Mikrostruktura spavanja.....	11
1.2.3. Struktura spavanja u bolesnika s apnejom u spavanju .....	13
1.3. Autonomni živčani sustav .....	15
1.3.1. Autonomna kontrola kardiovaskularnih funkcija.....	18
1.3.2. Testiranje autonomnog živčanog sustava.....	19
1.3.3. Poremećaj kardiovaskularne funkcije kod bolesnika s apnejom u spavanju, pregled dosadašnjih istraživanja.....	22
2. Hipoteza .....	25
3. Ciljevi .....	26
3.1. Opći cilj .....	26
3.2. Specifični ciljevi.....	26
4. Materijali i metode .....	27
4.1. Ispitanici i dizajn studije .....	27
4.2. Cjelonoćna video-polisomnografija .....	29
4.2.1. Analiza makrostrukture spavanja .....	29
4.2.2. Analiza mikrostrukture spavanja.....	30
4.3. Upitnici.....	30
4.3.1. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) .....	31
4.3.2. Epworth Sleepiness Scale (ESS).....	31
4.4. Testiranje kardiovaskularnog autonomnog živčanog sustava .....	31
4.5. Statistička analiza .....	33

5. Rezultati .....	34
5.1. Demografska obilježja ispitanika .....	34
5.1.1. Razlika u demografskim obilježjima između skupina .....	35
5.2. Rezultati ispitivanja autonomnog živčanog sustava za obje skupine.....	37
5.2.1. Usporedba adrenergičkog i kardiovagalnog indeksa između skupina .....	38
5.2.2. Usporedba HUT patologije između skupina .....	41
5.3. Usporedba obilježja makrostrukture spavanja između skupina .....	42
5.4. Rezultati analize mikrostrukture spavanja .....	44
5.5. Povezanost makrostrukture i mikrostrukture spavanja u svih ispitanika .....	44
5.6. Usporedba subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) između skupina.....	46
5.7. Povezanost obilježja makrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija autonomnog živčanog sustava za sve ispitanike .....	48
5.7.1. Povezanost obilježja makrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija autonomne živčane funkcije za skupinu neOSA.....	48
5.7.2. Povezanost obilježja makrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija autonomne živčane funkcije za skupinu OSA .....	51
5.8. Povezanost obilježja makrostrukture spavanja i HUT patologije .....	53
5.9. Povezanost obilježja mikrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija autonomnog živčanog sustava za sve ispitanike .....	53
5.10. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i kardiovaskularnih funkcija autonomnog živčanog sustava za obje skupine ispitanika .....	56
5.10.1. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i kardiovaskularnih funkcija autonomnog živčanog sustava za skupinu neOSA .....	56
5.10.2. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i kardiovaskularnih funkcija autonomnog živčanog sustava za skupinu OSA .....	56
5.11. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i obilježja mikrostrukture spavanja .....	60
5.12. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i obilježja makrostrukture spavanja za sve ispitanike .....	62

5.12.1. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i karakteristika makrostrukture spavanja za skupinu neOSA .....	65
5.12.2. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i obilježja makrostrukture spavanja za skupinu OSA .....	68
6. Rasprava .....	71
7. Zaključci .....	80
8. Sažetak .....	82
9. Summary .....	84
10. Popis literature.....	86
11. Kratki životopis .....	103

## POPIS OZNAKA I KRATICA

AASM	eng. American Academy for Sleep Medicine, Američka akademija za medicinu spavanja
AHI	apneja – hipopneja indeks
Auto-CPAP	eng. automatic continuous positive airway pressure, automatski kontinuirani pozitivni tlak zraka
AV	atrioventrikularni
AŽS	autonomni živčani sustav
Bi-Level PAP	eng. bi-level positive airway pressure, dvorazinski pozitivni tlak zraka
BMI	eng. body mass indeks, indeks tjelesne mase
CAP	eng. cyclic alternating pattern, ciklično promjenjivi obrazac
CASS	eng. composite autonomic scoring scale, obuhvatna skala autonomnog testiranja
CPAP	eng. continuous positive airway pressure, kontinuirani pozitivni tlak zraka
CSA	eng. central sleep apnea, centralna apneja u spavanju
DIS	eng. desaturation in sleep, desaturacije tijekom spavanja
EEG	elektroencefalogram
EKG	elektrokardiogram
EMG	elektromiogram
EOG	elektrookulogram
ESS	eng. Epworth Sleepiness Scale, Epworthova ljestvica pospanosti
EŽS	enterički živčani sustav
HSAT	eng. home sleep apnea test, apneja test u kućnim uvjetima
HUT	eng. head up tilt test
LC	locus coeruleus
M2	muskarinski receptori tip 2
M3	muskarinski receptori tip 3
NREM	eng. non rapid eye movement
NTS	nucleus tractus solitarii
N1	N1 stadij NREM spavanja
N2	N2 stadij NREM spavanja



N3	N3 stadij NREM spavanja
ODI	eng. oxygen desaturation index, indeks O2 desaturacija
OH	ortostatska hipotenzija
OSA	opstruktivna apneja u spavanju
PAG	eng. periaqueductal gray, periakveduktalna siva tvar
PBN	parabrachial nucleus
PET	eng. positron emission tomography, pozitronska emisijska tomografija
PLMS	eng. periodic limb movements in sleep, periodički pokreti nogu u spavanju
PLMD	eng. periodic limb movement disorder, sindrom periodičkih pokreta nogu u spavanju
POTS	posturalna ortostatska tahikardija
PSG	polisomnografija
PSQI	eng. Pittsburgh Sleep Quality Index, Pittsburgh indeks kvalitete spavanja
QSART	eng. quantitative sudomotor axon reflex test, kvantitativni sudomotorni aksonsko-refleksni test
REM	eng. rapid eye movement, brzi očni pokreti
RLS	eng. restless legs syndrome, sindrom nemirnih nogu
RSA	respiratorna sinusna aritmija
RSWA	eng. REM sleep without atonia, REM spavanje bez atonije
SA	sinoatrijski
SE	eng. sleep efficiency, učinkovitost spavanja
SOL	eng. sleep onset latency, latencija usnivanja
SPECT	eng. single-photon emission computed tomography, jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija
SS	eng. stage shift, promjene stadija spavanja
SŽS	središnji živčani sustav
SWS	eng. slow wave sleep, sporovalno spavanje
TST	eng. total sleep time, ukupno trajanje spavanja
UARS	eng. upper airway resistance syndrome, sindrom rezistencije gornjih dišnih puteva
VLPO	eng. ventrolateral preoptic nucleus
VR	eng. Valsalva ratio, Valsalvin omjer

W eng. wake, budnost

WASO eng. wakefulness after sleep onset, budnost nakon usnivanja

# 1. UVOD

## 1.1. Opstruktivna apneja u spavanju

### 1.1.1. Definicija, klinička slika i prevalencija

Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) je čest poremećaj disanja u spavanju kojega obilježavaju intermitentni prestanci protoka zraka kroz gornji dio dišnog sustava koji mogu biti potpuni (apneja) ili nepotpuni (hipopneja), a posljedica su kolapsa gornjeg dijela dišnog sustava. Ponavljanje kolapsa gornjih dišnih puteva dovodi do intermitentne hipoksije i desaturacije krvi kisikom, povećanog broja iznenadnih i kratkotrajnih pojava brže EEG aktivnosti u trajanju od minimalno 3 sekunde (eng. *arousal*) te aktivacije simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava (AŽS) (1).

Prema kriterijima Američke akademije za medicinu spavanja apneja je definirana smanjenjem protoka zraka kroz gornje dišne puteve za  $\geq 90\%$  u trajanju od minimalno 10 sekundi.

Preporučeni kriteriji za hipopneju su: 1) smanjenje protoka zraka za minimalno 30% u trajanju od barem 10 sekundi te 2) desaturacija od 3% ili pojava iznenadne i kratkotrajne brže EEG aktivnosti u trajanju od minimalno 3 sekunde (eng. *arousal*). Prihvatljivi kriteriji za hipopneju su: 1) smanjenje protoka zraka za minimalno 30% u trajanju od barem 10 sekundi te 2) O<sub>2</sub> desaturacija od 4% (2).

Za postavljanje dijagnoze OSA-e mora biti zadovoljeno da apneja - hipopneja indeks (AHI), ukupni broj apneja i hipopneja u sat vremena spavanja, bude veći od 5 i da bolesnik ima pridružene simptome OSA-e, poput prekomjerne dnevne pospanosti, hrkanja i/ili zapaženih prestanaka disanja u spavanju (3). Težina OSA-e se stupnjuje prema visini AHI-a. Blagi oblik bolesti definiran je AHI-em od 5 do 14,9/h, srednje teški oblik od 15 do 29,9/h, a kod teškog oblika OSA-e AHI je veći od 30/h. Oblik poremećaja disanja u spavanju koji obilježavaju epizode povećanog respiratornog napora, ali bez razvoja apneje i hipopneje je sindrom rezistencije gornjih dišnih puteva (eng. *upper airway resistance syndrome*, UARS) koji s OSA-om dijeli patofiziologiju i kliničku sliku, ali zbog potrebe za invazivnim monitoriranjem saturacije CO<sub>2</sub> u spavanju za postavljanje dijagnoze UARS-a što otežava dijagnostički postupak, prevalencija ovog poremećaja je neistražena (4).

Osim spomenute prekomjerne dnevne pospanosti, hrkanja, zapaženih apneja u spavanju, bolesnici se često žale i na nesanicu, nikturiju, buđenja s osjećajem gušenja, suha usta, umor, smetnje pamćenja i pažnje, poremećaj raspoloženja, smanjen libido i erektilnu disfunkciju te jutarnje glavobolje (4). Također, uslijed izraženog dnevnog umora i pospanosti kod bolesnika s neliječenom OSA-om znatno je povećan rizik za nezgode na radu, a bolesnici s OSA-om i prisutnom prekomjernom dnevnom pospanošću u odnosu na osobe bez dnevne pospanosti imaju 2 do 10 puta veći rizik za sudjelovanje u prometnoj nesreći (5). To je posebno zabrinjavajuće kada se uzme u obzir činjenica kako je OSA visoko prevalentna bolest koja je često kasno prepoznata. Najnovije analize pokazuju kako je prevalencija OSA-e ( $AHI \geq 5$ ) od 9% - 38%, a u dobi između 60 do 85 godina čak 90% muškaraca te 78% žena ima OSA-u. Ako se za mjeru uzme  $AHI \geq 15$ , prevalencija u općoj populaciji iznosi od 6% do 17% te čak 49% u ljudi starije životne dobi (6). Muškarci imaju tri puta veći rizik za obolijevanje od OSA-e nego žene u premenopauzi, ali ulaskom u menopauzu radi gubitka protektivnog djelovanja ženskih spolnih hormona, rizik za razvoj OSA-e u odnosu na spol se gubi (7).

### **1.1.2. Patofiziologija i komplikacije**

OSA nastaje uslijed opstrukcije gornjeg dijela dišnog puta, najčešće na razini orofarinksa, a vrlo često opstrukcija postoji i na razini laringofarinksa (8). Postoji više čimbenika koji doprinose razvoju OSA-e, a koji značajno variraju od osobe do osobe. U glavne patofiziološke mehanizme spadaju: anatomske uzroci koji kompromitiraju dišni put i povećavaju kolapsibilnost koja je određena visokim pasivnim kritičnim tlakom zatvaranja ( $P_{crit}$ ); neprimjeren odgovor mišića dilatatora na negativan faringealni tlak; prerano buđenje kao odgovor na sužavanje dišnog puta (nizak prag razbuđivanja) te preosjetljiv respiratorni kontrolni sustav (9).

Manja mandibula, hioidna kost pomaknuta prema dolje i retropozicija maksile su neke od anatomskih varijacija koje kompromitiraju dišni put. Uz koštane strukture, često postoji i uvećanje mekih struktura poput uvule i mekog nepca (10). Kolapsibilnost farinksa se može objasniti činjenicom kako njegov središnji dio (orofarinks) koji je ujedno i duži u bolesnika s OSA-om, nije rigidno vezan za kost te njegov lumen ovisi o interakciji više od 20 skeletnih mišića (11).

Kako bi dišni put ostao otvoren, nužna je optimalna funkcija mišića dilatatora koja počiva na njihovoj očuvanoj strukturi, pravovremenoj aktivaciji te odgovoru na negativni faringealni tlak (12). Također, razdoblja respiratorne stabilnosti za vrijeme spavanja su povezana s povećanom aktivnošću mišića dilatatora, jer omogućuju akumulaciju fizioloških podražaja (ugljični dioksid i negativni faringealni tlak) bitnih za njihovu aktivaciju. Dakle, stabilno spavanje je važno za nakupljanje endogenih respiratornih podražaja, a niži prag razbuđivanja koji je odraz nestabilnosti spavanja može poremetiti aktivaciju mišića dilatatora (13).

Da bi protok zraka kroz farinks bio neometan, intraluminalni tlak u farinksu mora biti veći od ekstraluminalnog tlaka kojega čini pritisak okolnih tkiva (11). Važnu ulogu u patofiziologiji OSA-e ima Bernoullijev princip koji kaže da se brzina zračne struje povećava na mjestu suženja dišnog puta, a pritisak na lateralni zid farinksa se smanjuje. Kada vrijednosti ekstraluminalnog tlaka nadmaše vrijednosti intraluminalnog dolazi do kolapsa što je posebice izraženo kod osoba s povećanom akumulacijom tkiva oko farinksa i njegovim pritiskom na farinks. Razumljivo je stoga da je jedan od najvažnijih rizičnih faktora za razvoj OSA-e debljina, jer nakupljanjem masnog tkiva i tekućine u mekim tkivima koja okružuju orofarinks raste ekstraluminalni tlak što za posljedicu ima veću kolapsibilnost. Čak 70% ljudi oboljelih od OSA-e ima povećanu tjelesnu masu, a smatra se kako je opseg vrata bolji prognostički čimbenik za težinu OSA-e od indeksa tjelesne mase (eng. *body-mass index*, BMI) i visceralne pretilosti (14). Osim povećanog pritiska na orofarinks, nakupine masnog tkiva smanjuju elastičnost pluća i funkcionalni rezidualni kapacitet (15) te predstavljaju bogat izvor proupalnih citokina poput TNF- $\alpha$  i IL-6 koji potiču lokalni upalni odgovor gornjeg dišnog puta (16) te leptina za koji bi mogao pospješiti depresiju disanja (17), a i povezan je s hipoventilacijom u pretilih osoba (18).

Osim debljine, u rizične čimbenike spadaju genetska predispozicija koja se očituje kroz kraniofacijalnu morfologiju, muški spol te starija životna dob (19).

OSA je prepoznata kao nezavisni rizični čimbenik za razvoj bolesti kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog sustava, arterijsku hipertenziju, intoleranciju glukoze i razvoj dijabetesa tip II, poremećaj homeostaze lipida, narušeno mentalno i psihičko zdravlje te povećani perioperativni morbiditet i mortalitet (20).

Uslijed intermitentne hipoksije dolazi do razvoja oksidativnog stresa koji putem aktivacije proupalnih citokina dovodi do sistemske upale koja potiče razvoj dislipidemije i inzulinske rezistencije, potiče razvoj ateroskleroze te posljedično povećava učestalost kardiovaskularnih

bolesti, a pojačava i aktivnost simpatikusa što dovodi do porasta krvnoga tlaka (21). Slikovnim metodama je dokazano smanjenje sive tvari u području ventromedijalnog i dorzolateralnog frontalnog korteksa, obostrano u području nukleusa kaudatusa, u području limbičkog sustava (amigdala, hipokampus, inzula, prednji dio talamusa), cingularnog korteksa, donjeg dijela temporalnog korteksa te u dijelovima cerebeluma, a te promjene bi mogle objasniti smetnje pamćenja, promjene raspoloženja, poremećaj kardiovaskularnog sustava i disregulaciju autonomne i respiratorne kontrole (22).

Neprepoznata i neliječena OSA može dovesti do perioperativnih komplikacija poput otežane intubacije, depresije disanja prilikom upotrebe analgetika i anestetika, pojave kardijalnih aritmija te duljeg boravka u bolnici (20).

### **1.1.3. Dijagnostika i liječenje**

Zlatni standard za dijagnosticiranje OSA-e je cjelonoćna polisomnografija (PSG) (2). Radi se o dijagnostičkoj metodi s multikanalnim snimanjem, a standardno snimanje obuhvaća elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), elektromiogram (EMG) brade i nogu, elektrokardiogram (EKG), mjerenje protoka zraka, mjerenje pokreta prsnoga koša i abdomena, određivanje položaja tijela u spavanju, upotrebu mikrofona za snimanje hrkanja te određivanje saturacije krvi kisikom. Bolesnik se za vrijeme PSG-a snima video-kamerom, a cijelo vrijeme pretrage prisutan je tehničar koji nadgleda snimanje (23). Minimalni broj odvoda koji omogućuje PSG analizu, tzv. polisomnografski minimum obuhvaća jedan do dva EEG odvoda (centralni odvod za procjenu spavanja i okcipitalni odvod za detekciju budnosti), dva EOG odvoda i jedan EMG. Pomoću PSG-a dobiva se informacija o kontinuitetu i kvaliteti spavanja, udjelu određenih stadija spavanja u cjelokupnom vremenu spavanja, a osim poremećaja disanja u spavanju PSG se koristi i za postavljanje dijagnoze drugih poremećaja spavanja poput epileptičkih napadaja u spavanju, narkolepsije, poremećaja periodičkih pokreta nogu u spavanju (eng. *periodic leg movement disorder*, PLMD) te REM ili NREM parasomnija (24).

Osim PSG-a za postavljanje dijagnoze OSA-e prema kriterijima Američke Akademije za medicinu spavanja dozvoljen je i tzv. *home sleep apnea test* (HSAT) (2) koji registrira saturaciju krvi kisikom, protok zraka, puls i pokrete prsnoga koša i abdomena, ali ne i EEG te je pogodan za

osobe s vrlo visokom sumnjom na OSA-u koji nemaju pridružene komorbiditete poput bolesti kardiovaskularnog sustava (4). S obzirom na to da poligrafija ne može registrirati jedan dio hipopneja, PSG bi trebalo snimiti svakom bolesniku s negativnom poligrafijom koji ima visoku kliničku sumnju na OSA-u (25).

Liječenje OSA-e temelji se na prevladavanju opstrukcije gornjeg dišnog puta konzervativnim i kirurškim metodama. Važna je i promjena životnog stila, prvenstveno uvođenje dijetalne prehrane i redovito vježbanje kako bi se postiglo smanjenje tjelesne mase, a time i smanjenje AHI-ja (26).

Uz promjenu životnog stila, kod teških i srednje teških OSA koristi se CPAP (eng. *Continuous Positive Airway Pressure*). Radi se o uređaju koji dovodi zrak pod pozitivnim tlakom u dišni put i tako ga održava otvorenim, a učinkovit je u kontroli simptoma i poboljšanju kvalitete života (27). Bolesnici koji ne toleriraju CPAP mogu koristiti auto-CPAP ili Bi-level PAP. Auto-CPAP prilagođava tlak upuhivanog zraka ovisno o stupnju opstrukcije za svaki pojedini respiratorni događaj, sa ciljem da tlak bude što niži po pojedinoj apneji ili hipopneji, a Bi-level PAP pruža viši tlak zraka tijekom udaha i niži tlak prilikom izdaha. U slučaju blagog i srednje teškog oblika OSA-e učinkovite mogu biti i oralne udlage (28). Bolesnici ih obično bolje podnose, ali kontrola apneja je ipak bolja uz CPAP te su oralne udlage metoda izbora kod bolesnika koji ne prihvaćaju CPAP (29). Koriste se i brojne kirurške metode poput tonzilektomije i adenoidektomije, osobito kod djece ili odraslih s povećanim tonzilama (30, 31). Uvulopalatofaringoplastika može biti metoda izbora u blažih oblika OSA-e, ako bolesnici odbijaju liječenje CPAP-om ili je liječenje CPAP-om neadekvatno zbog anatomske opstrukcije. Važno je naglasiti da se učinkovitost operativnog zahvata u kontroli apneja i hipopneja smanjuje s vremenom (32). Kod bolesnika s kraniofacijalnim malformacijama indicirani su maksilomandibularni zahvati (33). Sve bolesnike koji su preteli i imaju BMI iznad 40 trebalo bi potaknuti na gubitak tjelesne mase pa čak i na neku od metoda barijatrijske kirurgije (34).

## **1.2. Osnove spavanja**

Prema jednostavnoj bihevioralnoj definiciji, spavanje je reverzibilno fiziološko stanje perceptivog odvajanja od okoline u kojem osoba radi promijenjenog stanja svijesti ne reagira na

podražaje iz okoline (35). Alexander Borbely je još 1982. godine postavio teoriju dvoprocesnog modela kojim je pokušao objasniti raspored budnosti i spavanja tijekom 24 sata (36). Osnovna postavka ove teorije je da spavanje reguliraju dva odvojena procesa: homeostatski proces (proces S) i cirkadijani proces (proces C). Homeostatski proces podrazumijeva progresivnu akumulaciju poriva za spavanjem za vrijeme budnosti koji doseže svoj maksimum u večernjim satima, a smanjuje se tijekom spavanja te ovisi o nakupljanju hipnagognih supstanci u mozgu poput adenozina (37).

Cirkadijani proces se odnosi na ritmičke varijacije različitih fizioloških funkcija unutar 24 sata koje regulira suprahijazmatska jezgra hipotalamusa, a koja je genetski namještena na endogeno trajanje od 24 sata i 9 minuta te koristi svjetlost kao glavni sinkronizator na 24-satni raspored (38). Danas se smatra kako proces S i proces C nisu dva odvojena procesa već djeluju putem međusobne interakcije (39).

Zdravi obrazac spavanja temelji se upravo na postulatima dvoprocesnog modela s dubljim sporovalnim NREM spavanjem u prvoj polovici noći čija duljina ovisi o trajanju ranije budnosti (40), dok drugom polovicom noći dominira REM spavanje za koje se smatra kako je povezano sa cirkadijanim promjenama tjelesne temperature (41, 42).

Započinjanje i održavanje NREM spavanja zahtijeva supresiju uzlaznog aktivacijskog sustava u moždanom deblu inače aktivnog u budnom stanju, a koji čine neuronske mreže noradrenergičkog sustava koji potječe iz locus coeruleusa (LC), serotoninergičkog iz rafe jezgara, histaminergičkog iz tuberomamilarne jezgre, dopaminergičkog iz ventralne periakveduktalne sive tvari, kolinergičkog iz pedikulopontinog tegmentuma i laterodorzalnog tegmentuma ponsa te oreksina iz perifornikalne regije hipotalamusa (43). Supresija se postiže otpuštanjem GABA-e iz inhibitornih neurona ventrolateralne preoptičke jezgre (VLPO) (44) koja je aktivirana nakupljanjem hipnagognih supstanci (adenozin) tijekom budnosti, a čija se koncentracija u mozgu smanjuje tijekom spavanja (45). Smatra se kako uzlazni aktivacijski centri i VLPO imaju recipročan odnos te se međusobno inhibiraju na čemu počiva koncept „*flip-flop*“ modela kontrole spavanja i budnosti u kojem aktivnost jednog sustava brzo i učinkovito suprimira djelovanje drugog sustava (45). „*Flip-flop*“ model vrijedi i za izmjenu REM stadija spavanja i budnosti te REM i NREM stadija spavanja pa tako da bi započeo REM stadij spavanja kolinergički neuroni moraju postati maksimalno aktivni uz inhibiciju noradrenergičkih i serotoninergičkih neurona u slučaju budnosti ili inhibiciju VLPO jezgre u slučaju nastupa REM stadija spavanja nakon



NREM-a. Učinkovita izmjena aktivnosti i inhibicije neuronskih mreža koje reguliraju budno stanje, NREM i REM stadij rezultira fiziološkom pojavom ciklusa NREM i REM stadija spavanja tijekom noći što čini makrostrukturu spavanja (46). Fiziološka cikličnost NREM i REM stadija spavanja mijenja se nakon deprivacije spavanja uslijed različitih bolesti spavanja poput nesanice i OSA-e, ali i uslijed voljnog manjka sati provedenih spavajući zbog poslovnih i školskih obaveza. Prilikom nadoknade spavanja, uvijek se prve noći nadoknađuju duboki stadiji NREM spavanja, dok se REM nadoknađuje kroz idućih par noći.

### 1.2.1. Makrostruktura spavanja

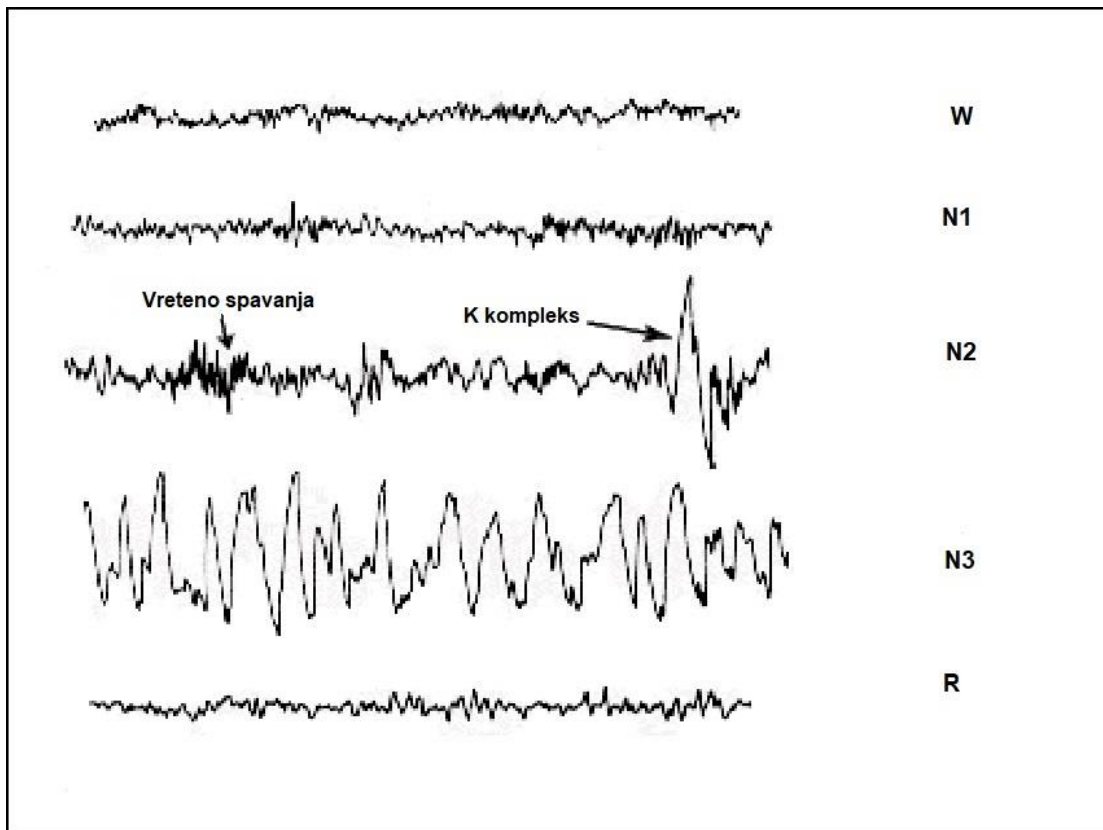
Normalno ljudsko spavanje sastoji se od dva osnova stadija: *rapid eye movement* (REM) stadij spavanja te *non-rapid eye movement* (NREM) stadij koji se međusobno ciklički izmjenjuju tijekom spavanja (35).

Prve standardizirane kriterije za određivanje stadija spavanja objavili su 1968. godine Rechtschaffen i Kales (R&K), a Američka akademija za medicinu spavanja je 2007. godine izdala reviziju tih kriterija prema kojoj se NREM spavanje ne sastoji više od četiri stadija, već od tri stadija (N1, N2, N3) koji su prvenstveno definirani na temelju promjena frekvencije i amplitude valova u EEG-u (47). Stadiji spavanja se očitavaju u epohama trajanja 30 sekundi. U NREM spavanju u EEG-u se pojavljuju karakteristični grafoelementi (obrasci) poput K-kompleksa, vretena spavanja koji su interpolirani u u permanenrnu izmjenjivost sporih i visokovoltaznih vrlo sporih valova. U najpovršnijem stadiju NREM spavanja (N1), u EEG-u alfa valove opuštene budnosti frekvencije od 8 do 13 Hz zamjenjuju sporiji theta valovi frekvencije od 4 do 7 Hz. Prag za buđenje u N1 stadiju je najniži, a spavanje se produbljuje kako NREM spavanje napreduje te najviši prag za buđenje doseže u N3 stadiju spavanja u kojem dominiraju spori theta i vrlo spori delta valovi. Talamus tijekom spavanja modulira i reducira ulaz senzornih informacija u svrhu održavanja kontinuiteta spavanja pa je za buđenje osobe iz dubljih stadija spavanja potreban intenzivniji podražaj (48).

Obilježja stadija N2 su vretena spavanja (alfoidni valovi tipične frekvencije 12 do 14 Hz s rasponom trajanja  $\geq 0,5$  sekundi) i K kompleksi (bifazični viševoltazni valovi koji također traju  $\geq 0,5$  sekundi i najizraženiji su iznad centralnih i frontalnih odvoda). Duboko spavanje (N3)

sačinjavaju spori valovi (0,5 – 3 Hz) visokih amplituda  $\geq 75 \mu\text{V}$  poznatiji kao delta valovi. Amplituda mišićne aktivnosti se progresivno smanjuje kako se produbljuje NREM stadij spavanja. U NREM stadijima spavanja dolazi i do povećanja aktivnosti parasimpatičke grane AŽS-a dok se tonus simpatikusa smanjuje.

U REM stadiju spavanja u EEG-u nalazimo desinkroniziranu, niževooltažnu i bržu električnu aktivnost koja podsjeća na električnu aktivnost u budnosti i površnom spavanju te nazubljene theta valove frekvencije od 3 do 6 Hz (eng. *sawtooth valovi*). Električna aktivnost moždane kore u budnosti i u različitim stadijima spavanja prikazana je na slici 1. Osim spomenutih promjena električne aktivnosti u EEG-u, REM spavanje definira mišićna atonija i epizodični brzi pokreti očiju. REM stadij spavanja se dodatno dijeli u podstadije: tonički REM u kojem nema pojave brzih očnih pokreta i fazični REM kojeg obilježavaju brzi očni pokreti koji se javljaju u nakupinama, mišićni trzaji, a to nerijetko prati kardiorespiratorna aktivacija u vidu porasta krvnoga tlaka, pulsa i ubrzanja frekvencije disanja (35). Osnovna značajka AŽS-a u REM spavanju je visoka varijabilnost simpatičke aktivnosti koja je povezana s fazičkim promjenama aktivnosti parasimpatikusa (49).

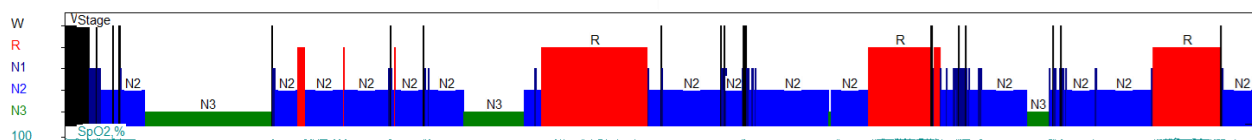


Slika 1. Električna aktivnost moždane kore u budnosti (eng. *wake*, W), stadijima NREM spavanja (N1, N2 i N3) te REM-u (R). Prilagođeno prema Šušmáková, 2005 (50).

Zdrava odrasla osoba zaspiva kroz NREM stadije spavanja, a REM stadij spavanja fiziološki započinje tek 80 ili više minuta nakon uspjavanja. NREM i REM stadiji se potom ciklički izmjenjuju tijekom noći u ciklusima koji traju približno 90 minuta. Tijekom spavanja izmijeni se 4 do 6 takvih ciklusa. Stadij N1 označava prijelazni stadij između budnosti i dubljih stadija NREM spavanja pa je njegov povećani udio u cjelokupnom trajanju spavanja znak poremećenog ciklusa spavanja. Prvi ciklus spavanja u zdrave odrasle osobe počinje sa stadijem N1 koji traje tek par minuta i na njega se nastavlja N2. Prvi stadij N2 obično traje 10 do 25 minuta i s njegovim trajanjem u EEG-u se počinje pojavljivati visokovoltazna sporovalna aktivnost. Kada ta aktivnost zahvaća barem 20% jedne epohe spavanja u trajanju od 30 sekundi dolazi do prijelaza u stadij N3 koji obično traje između 25 i 45 minuta. Svi idući ciklusi obično sadrže manje N3 stadija spavanja (35).

Prije pojave REM stadija spavanja obično postoji prijelaz u površnije stadije spavanja uz pojavu većih tjelesnih pokreta. Prvi REM stadij spavanja je obično kratak (1 do 5 minuta), a u drugoj polovici noći se REM stadiji produljuju. Prag za razbuđivanje u REM spavanju je varijabilan i ovisi je li osoba u fazičkom ili toničkom REM-u te je znatno viši u toničkom REM-u, kada je otprilike jednak kao u dubokim stadijima NREM spavanja (51).

Udio stadija N1 u ukupnom vremenu spavanja iznosi otprilike 5%, N3 zauzima 12,5 do 20% cjelokupnog spavanja, a N2 otprilike 50%. Na REM stadij spavanja u kojem se događa glavina sanjanja otpada 25% spavanja (52). Na slici 2 prikazan je grafički prikaz stadija spavanja u vremenu (hipnogram).



Slika 2. Prikaz hipnograma zdravog spavanja, W – budnost, R- REM stadij spavanja, N1 –N1 stadij spavanja, N2 – N2 stadij spavanja, N3 – N3 stadij spavanja.

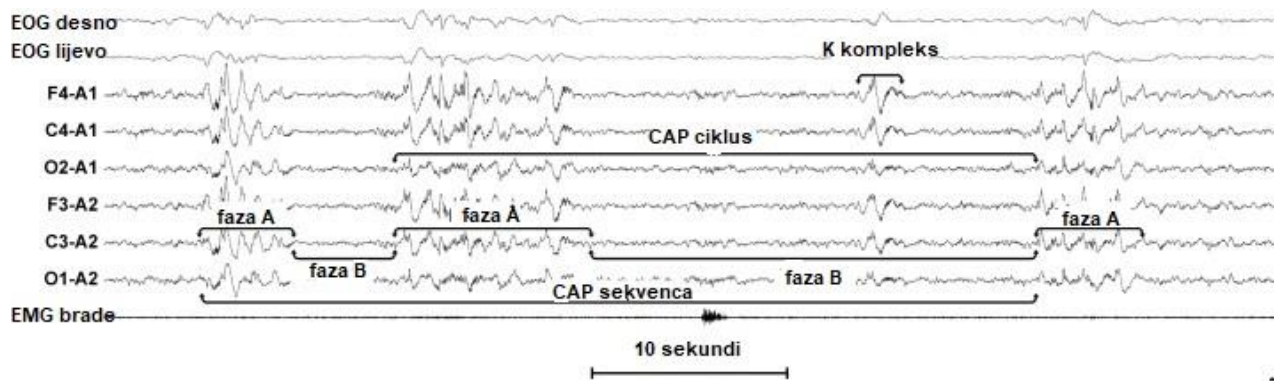
U osnovne parametre makrostrukture spavanja osim trajanja pojedinih stadija spavanja u odnosu na trajanje cjelokupnog vremena spavanja, spadaju i: ukupno vrijeme spavanja (eng. TST, vidi Popis kratica), učinkovitost spavanja ( $[\text{ukupno trajanje spavanja} / \text{vrijeme snimanja}] \times 100$ , eng. SE), latencija usnivanja (vrijeme potrebno za prijelaz iz potpune budnosti u spavanje, eng. SOL), REM latencija (vrijeme provedeno u NREM spavanju prije pojave prvog REM stadija spavanja), broj periodičkih pokreta nogu tijekom spavanja (eng. PLMS), trajanje budnosti tijekom cijelog spavanja nakon usnivanja (eng. WASO), broj promjena stadija spavanja (eng. SS), AHI, srednja O2 saturacija, najniža O2 saturacija, broj desaturacija tijekom spavanja (eng. DIS) i desaturacijski indeks (broj desaturacija po satu spavanja, eng. ODI) te prosječan srčani ritam. Periodički pokreti nogu tijekom spavanja (eng. PLMS) su stereotipni ponavljajući pokreti u spavanju koji mogu uzrokovati pojavu iznenadne i kratkotrajne brže EEG aktivnosti u trajanju od minimalno 3 sekunde (eng. arousal) ili buđenje.

Duljina spavanja ovisi o genetski definiranoj potrebi, ali ovisi i o našoj voljnoj kontroli. Prema konsenzusu Američke akademije za medicinu spavanja i Udruženja za istraživanje spavanja,

odrasle osobe bi trebale spavati minimalno sedam sati svake noći kako bi izbjegle nepovoljne zdravstvene utjecaje ograničenja spavanja poput povećanja tjelesne mase i pretilosti, šećerne bolesti, arterijske hipertenzije, bolesti srca i moždanog udara (53).

### 1.2.2. Mikrostruktura spavanja

Periodičke sekvence električne aktivnosti moždane kore u NREM spavanju koje se superponiraju na osnovnu električnu aktivnost, predstavljaju obrazac mikrostrukture spavanja i nazivaju se CAP sekvence (eng. Cyclic Alternating Pattern). CAP predstavlja prolaznu električnu aktivnost mozga koja je različita od osnovne aktivnosti i traje od 2 do 60 sekundi, a smatra se EEG aktivnošću koja je znak nestabilnosti spavanja (54). Jedan CAP ciklus sačinjavaju faza A i faza B, svaka u trajanju od 2 do 60 sekundi. Faza A je prolazni, fazički element CAP ciklusa, a faza B osnovna cerebralna aktivnost (Slika 3). Ako faza B traje dulje od 60 sekundi tada to više nije CAP ciklus nego ne-CAP, jer svaki CAP ciklus započinje fazom A, a završava fazom B. Potrebna su minimalno dva CAP ciklusa da bi govorili o CAP sekvenci.



Slika 3. Prikaz CAP sekvenci i njezinih dijelova, svaka CAP sekvenca se sastoji od najmanje 2 CAP ciklusa, a svaki CAP ciklus se sastoji od faze A i faze B u trajanju od 2 do 60 sekundi. EOG – elektrookulogram, EMG – elektromiogram. F4-A1, C4-A1, O2-A1, F3-A2, C3-A2, O1-A2: montaža elektroda EEG-a. Prilagođeno prema Parrino, 2012 (55).

Postoje tri podtipa faze A, ovisno o udjelu visokovoltaznih delta aktivnosti ili niskovoltaznih brzih aktivnosti u svakoj pojedinoj fazi A. A1 je predominantno sinkronizirana visokovoltazna

delta aktivnost, a ako je prisutna i niskovoltažna desinkronizirana brza aktivnost, ona zauzima tek manje od 20% faze. U podtipu A2 brza aktivnost sačinjava 20 do 50% faze, a u A3 podtipu više od 50% faze čini desinkronizirana brza aktivnost. EEG obrasci koji se pojavljuju u fazi A (Tablica 1) su: delta izbijanja, prolazna izbijanja nad centralnim odvodima (vertex), sekvenca K kompleksa, polifazična izbijanja, K-alfa izbijanja, intermitentni alfa ritam te iznenadna pojava brže EEG aktivnosti minimalnog trajanja 3 sekunde kojemu je prethodilo barem 10 sekundi stabilnog spavanja (eng. *arousal*) (54).

Tablica 1. EEG obilježja fazičke komponente CAP-a

Delta izbijanje	Sekvenca od minimalno dva spora vala, frekvencije od 0,5 do 4 Hz koja je sporija od osnovne aktivnosti, a amplituda joj je za jednu trećinu viša. Najizraženija je u frontotemporalnim odvodima.
Prolazno izbijanje nad centralnim odvodima (vertex)	Dva ili više repetitivnih potencijala od kojih svaki traje od 50 do 200 ms, amplitude do 250 mV, maksimalno vidljivi nad centralnim odvodima, najčešće na prijelazu iz N1 u N2 stadij NREM spavanja.
Sekvenca K kompleksa	Serijski od dva ili više K kompleksa (K-kompleks je bifazičan/trifazičan obrazac koji se sastoji od brze negativne komponente i sporije pozitivne komponente). Može se pojavljivati zajedno s vretenima spavanja.
Polifazično izbijanje	Skup visokovoltažnih delta valova pomiješanih s theta, alfa i/ili beta ritmom, većinom se javlja u N2 koji prethodi REM-u te u N3.
K-alfa izbijanje	K-kompleks kojega odmah slijedi alfa aktivnost.
Intermitentni alfa ritam	Alfa ritam (8-13 Hz) tijekom N1 faze i u REM-u.
EEG <i>arousal</i>	Iznenadna pojava brže EEG aktivnosti minimalnog trajanja 3 sekunde kojemu je prethodilo barem 10 sekundi stabilnog spavanja.

Jedna CAP sekvenca se može sastojati od brojnih CAP ciklusa te nema ograničenja u duljini trajanja i broju CAP ciklusa. Prosječna duljina trajanja CAP sekvence je 2,5 minute sa šest CAP ciklusa (56). U tablici 2 su prikazani najčešće korišteni CAP parametri.

Tablica 2. Glavni CAP parametri

Vrijeme CAP-a	Ukupno trajanje svih CAP sekvenci
Stopa CAP-a (%)	Postotak vremena NREM spavanja koje je provedeno u CAP-u
Indeks faze A1	Broj faza A1 u satu spavanja
Indeks faze A2	Broj faza A2 u satu spavanja
Indeks faze A3	Broj faza A3 u satu spavanja

Spontane EEG oscilacije u vidu periodičnih razdoblja u trajanju od 20 do 40 sekundi predstavljaju suptilni mehanizam produkcije i atenuiranja sporovalnih aktivnosti tijekom spavanja te upravo različite komponente CAP-a imaju oblikujući utjecaj na profil ciklusa spavanja (57). Podtip A1 se najčešće pojavljuje kod povećanja sinkroniteta u EEG-u i produbljivanja spavanja, kao na primjer kod prelaska iz površnijih u dublje stadije NREM spavanja, a podtipovi A2 i A3 predstavljaju povećanje desinkroniteta u EEG-u poput faze N2 koja prethodi REM stadiju spavanja, a također koincidiraju s većinom razbuđivanja iz NREM spavanja (58). Podtipovi A2 i A3 smatraju se znakovima nestabilnosti spavanja i njihov udio je povećan kod ljudi s učestalijim buđenjima tijekom spavanja (56-58) te u različitim poremećajima spavanja poput OSA-e (59), nesanice (60) i povećanog broja PLM-a (61).

### 1.2.3. Struktura spavanja u bolesnika s apnejom u spavanju

Kod bolesnika s OSA-om promijenjena je makrostruktura spavanja. Kod teških oblika OSA-e s izraženom dnevnom pospanošću skraćena je latencija usnivanja, a povećana učinkovitost spavanja uz produženo, ali fragmentirano spavanje (62). Povećana je nestabilnost NREM i REM stadija spavanja uz kraće trajanje i veći broj promjena pojedinih stadija spavanja (63). OSA je

povezana s većim brojem iznenadnih i kratkotrajnih pojava brže EEG aktivnosti u trajanju od minimalno 3 sekunde (eng. *arousal*), fragmentacijom spavanja uslijed učestalih respiratornih događaja i povećanim postotkom N1 stadija spavanja, neovisno o dobi i indeksu tjelesne mase (64). Također, bolesnici s težim oblicima OSA-e imaju značajno smanjenje dužine REM stadija spavanja (65, 66) i sporovalnog spavanja (66, 67), a manjak dubokih stadija spavanja što se povezuje s jače izraženom dnevnom pospanošću (68).

U bolesnika s UARS-om i OSA-om značajno je povećan broj CAP sekvenci, a veliki broj apneja i hipopneja završava s podtipovima A2 i A3 CAP ciklusa (59, 69). Unatoč tome što mikrostruktura spavanja ne ulazi u kriterije za postavljanje dijagnoze i težine OSA-e, ima autora koji smatraju kako je najvjerodostojnija mjera težine OSA-e upravo vrijeme provedeno u CAP spavanju te udio A3 subtipova CAP ciklusa (70) te kako je upravo povećan broj CAP sekvenci povezan s jednim od najčešćih simptoma OSA-e, a to je prekomjerna dnevna pospanost (69, 71). To je stoga što brojni respiratorni događaji završavaju s K-kompleksima ili drugim promjenama u EEG-u koje ne zadovoljavaju kriterije za iznenadne i kratkotrajne pojave brže EEG aktivnosti u trajanju od minimalno 3 sekunde (eng. *arousal*) zbog čega je taj oblik fragmentacije spavanja podcijenjen. U normalnim okolnostima CAP sekvence ne nalazimo u REM stadijima spavanja koje su obilježene desinkroniziranim ritmovima odvojenim intervalima u trajanju 3 do 4 minute. CAP sekvence obično prethode prijelazu NREM spavanja u REM spavanje. Međutim, u slučaju OSA-e može doći do pojave repetitivne faze A u intervalima kraćima od 60 sekundi te pojavi CAP sekvenci i u REM stadiju spavanja (54).

Osim što CPAP smanjuje AHI te poboljšava oksigenaciju krvi, djeluje povoljno i na arhitekturu spavanja u vidu povećanja duljine trajanja spavanja, učinkovitosti spavanja, smanjuje indeks iznenadnih i kratkotrajnih pojava brže EEG aktivnosti u trajanju od minimalno 3 sekunde (eng. *arousal index*) te se uz korištenje CPAP-a povećava udio N3 i REM stadija spavanja, a smanjuje udio N1 stadija spavanja u cjelokupnom spavanju. Te promjene koreliraju s boljim pridržavanjem korištenja uređaja (72). Kontinuirana ventilacijska terapija također smanjuje postotak CAP sekvenci i vrijeme provedeno u CAP-u te se uz CPAP povećava broj A1 podtipova na račun A3 podtipova CAP ciklusa (73).



### 1.3. Autonomni živčani sustav

AŽS je nevoljni dio živčanog sustava koji ima ključnu ulogu u održavanju homeostaze našeg organizma. Odgovoran je za regulaciju i integraciju funkcija unutrašnjih organa te za funkcioniranje većine organskih sustava budući da inervira glatke mišiće, srčani mišić, egzokrine i endokrine žlijezde, masno tkivo, jetrene stanice te limfatičko tkivo. AŽS kontrolira vrijednosti krvnoga tlaka, frekvenciju rada srca i disanja, tjelesnu temperaturu, probavu, metabolizam i tjelesnu težinu, homeostazu glukoze, ravnotežu vode i elektrolita, imunološki sustav i upalne procese, stvaranje tjelesnih tekućina, mokrenje, probavu te seksualne funkcije (74).

Eferentna vlakna AŽS-a sastoje se od 2 neurona koja prenose informacije iz središnjeg živčanog sustava (SŽS) na ciljni organ. Preganglijski neuroni se nalaze u moždanom deblu i u lateralnim rogovima sive tvari kralježničke moždine. Aksoni tih neurona putuju do autonomnih ganglija smještenih izvan SŽS-a i stvaraju sinapse s postganglijskim neuronima koji inerviraju ciljni organe. Eferentna živčana aktivnost AŽS-a regulirana je putem autonomnih refleksa u kojima se senzorna informacija iz unutrašnjih organa prenosi u SŽS putem aferentnih vlakana, većinom vlaknima X kranijalnog živca, živca vagusa (75).

AŽS se sastoji od tri anatomski i funkcionalno različita dijela, simpatičkog živčanog sustava, parasimpatičkog živčanog sustava i enteričkog živčanog sustava. Simpatički i parasimpatički sustavi su tonički aktivni te se njihova aktivnost može smanjiti ili povećati kako bi se preciznije regulirala funkcija inerviranog organa. Simpatički i parasimpatički dio AŽS-a djeluju antagonistički ili sinergistički, a neki organi su inervirani samo simpatičkom ili samo parasimpatičkom granom AŽS-a. Organe poput srca, bronha, želuca i mokraćnog mjehura inerviraju i simpatička i parasimpatička grana AŽS-a i imaju antagonističko djelovanje dok sinergistički kontroliraju seksualne funkcije. Krvne žile, smeđe masno tkivo i pinealna žlijezda su inervirane samo simpatičkom granom AŽS-a dok su cilijarni mišić i nazofaringealne žlijezde inervirani samo parasimpatičkom granom AŽS-a (74). Simpatički živčani sustav dominira tijekom reakcije "bijega ili borbe" i bitan je za pripremu tijela za snažnu fizičku aktivnost povećavajući dotok oksigenirane krvi do organa kojima je ona potrebna kao što su mišići. Parasimpatički živčani sustav dominira tijekom odmora i služi čuvanju energije i reguliranju osnovnih tjelesnih funkcija poput probave i mokrenja (75).

Simpatički preganglijski neuroni smješteni su u lateralnim rogovima 12 torakalnih i prva 2 lumbalna segmenta kraljezničke moždine. Većina preganglijskih aksona je kratka i stvara sinapse s postganglijskim neuronima u ganglijima paravertebralnih simpatičkih lanaca koji se nalaze sa svake strane kraljezničke moždine. Jedan preganglijski neuron može se povezivati s više postganglijskih neurona (odnos preganglijskih i postganglijskih vlakana je 1:20) što olakšava koordiniranu simpatičku stimulaciju brojnih organa u organizmu. Postganglijska vlakna su dugačka i završavaju na ciljnom organu. Neki preganglijski aksoni samo prolaze kroz neurone u simpatičkom lancu te se spajaju s postganglijskim neuronima koji se nalaze u prevertebralnim ganglijima koji leže na pola puta između SŽS-a i ciljnog organa. Također, dio preganglijskih aksona završava na kromafinskim stanicama nadbubrežne žlijezde. Za razliku od parasimpatikusa, postganglijska vlakna simpatikusa putuju kroz sve spinalne živce te tako završavaju na krvnim žilama i žlijezdama znojnicama u koži i ti su sustavi inervirani samo simpatičkom granom AŽS-a. Simpatikus inervira još i strukture na glavi (oči, žlijezde slinovnice, mukozne membrane i nosnu šupljinu), organe prsnoga koša (srce, pluća), abdominalne organe i organe smještene u zdjelici (želudac, crijeva, gušteraču, slezenu, mokraćni mjehur, nadbubrežne žlijezde) (75).

Parasimpatički preganglijski neuroni smješteni su u neuronima okulomotornog (III), facijalnog (VII), glosofaringealnog (IX) i vagalnog (X) kranijalnog živca te neuronima lateralnih rogova sakralnog dijela (S2-S4) kraljezničke moždine. Preganglijska vlakna parasimpatičkog sustava su dugačka i završavaju na postganglijskim neuronima u ganglijima blizu ili unutar ciljnog organa radi čega je učinak parasimpatikusa lokaliziran te stimulira jedan organ ili tkivo u određenom trenutku. Vagus inervira visceralne organe prsne i abdominalne šupljine (srce, pluća, želudac, crijeva, jetru), a čak 75% svih parasimpatičkih vlakana se nalazi u živcu vagusu. Okulomotorni živac inervira oči, facijalni živac suzne žlijezde, žlijezde slinovnice i mukozne membrane nosne šupljine, glosofaringealni živac inervira parotidnu žlijezdu, a preganglijski neuroni sakralne regije kroz pelvičke živce inerviraju organe zdjelice (dio debelog crijeva, organe mokraćnog i reproduktivnog sustava) (75).

Dva najčešća neurotransmitera AŽS-a su acetilkolin i noradrenalin. Živčana vlakna koja otpuštaju acetilkolin nazivaju se kolinergička vlakna i uključuju sva preganglijska vlakna (simpatička i parasimpatička), sva postganglijska vlakna parasimpatičkog sustava i simpatička postganglijska vlakna koja inerviraju žlijezde znojnice. Živčana vlakna koja otpuštaju

noradrenalin nazivaju se adrenergična vlakna i uključuju većinu postganglijskih simpatičkih vlakana. Nadbubrežna žlijezda se smatra modificiranim simpatičkim postganglijskim neuronom i ona otpušta hormone noradrenalin i adrenalin direktno u krvotok. Nadbubrežna žlijezda sadrži enzim feniletanolamin-N-metiltransferazu koji je bitan za pretvorbu noradrenalina u adrenalin i čija se proizvodnja povećava tijekom stresa (75).

Enterički živčani sustav (EŽS) je najveći dio AŽS-a kojega čini više od 500 milijuna neurona koji su smješteni u stijenci probavnog trakta. Neuroni enteričkog živčanog sustava podijeljeni su u dvije skupine ganglija: mienterički pleksus (Auerbachov pleksus) u stijenci mišićnog sloja probavne cijevi i submukozni pleksus (Meissnerov pleksus) ispod sluzničkog sloja stijenke. EŽS usko surađuje sa SŽS-om putem prevertebralnih simpatičkih ganglija te živca vagusa, ali može djelovati i neovisno od njihove kontrole. Funkcija EŽS-a je kontrola pokretljivosti probavne cijevi i sekrecije gastrointestinalnih enzima. Neuroni EŽS-a komuniciraju putem neurotransmitera acetilkolina, dopamina i serotonina (76).

Na temelju pokusa na životinjama, a kasnije i na temelju funkcionalnih snimanja poput fMRI, identificirana su područja u SŽS-u koja su važna za kontrolu funkcije AŽS-a i njegovu adaptaciju na unutrašnje i vanjske izazove (77). Tu spadaju inzularni korteks (78), prednji cingularni korteks (79), amigdala (80), hipotalamus (81) te brojni dijelovi produžene moždine poput periakveduktalne sive tvari (PAG), parabrahijalne jezgre (PBN) i pridruženih dijelova ponsa, jezgra solitarnog trakta (NTS), ventrolateralna retikularna formacija medule i rafe jezgre u meduli oblongati (77). Od svih tih regija, hipotalamus ima središnju ulogu u integraciji autonomnih i endokrinih odgovora bitnih za homeostazu i adaptaciju što uključuje regulaciju cirkadijanih ritmova poput ciklusa budnosti-spavanje, termoregulacije, glukoregulacije, osmoregulacije, odgovor na stres i imunomodulaciju (82). Jezgre moždanog debla su važne za kontrolu disanja, rada srca i krvnoga tlaka, kardiovaskularni odgovor na stres, bol, bitne su za termoregulaciju i kontrolu mokrenja te gastrointestinalnu pokretljivost, a sve putem svojih ekstenzivnih veza s ostalim regulatornim mrežama u SŽS-u odgovornih za funkciju AŽS-a (77).

### 1.3.1. Autonomna kontrola kardiovaskularnih funkcija

Simpatikus i parasimpatikus imaju antagonističko djelovanje na srce. Simpatički dio AŽS priprema tijelo za potrošnju energije i stresne situacije, takozvana borba ili bijeg reakcija (eng. *fight or flight*). Aktivira se tijekom vježbanja, emocionalnog uzbuđenja i bolesti srca poput srčanog zatajenja (83). Simpatikus ima kronotropni, inotropni i dromotropni učinak na srce. Pozitivni kronotropni učinak znači da simpatikus djeluje na sinoatrijski čvor (SA) i ubrzava srčani ritam. SA se nalazi u gornjem dijelu stražnjeg zida lijeve pretklijetke i odgovoran je za održavanje srčanog ritma u rasponu od 60 do 100 otkucaja u minuti. Simpatikus povećava kontraktilnost srca (pozitivni inotropni učinak) te brzinu provodljivosti električnog signala kroz srce (pozitivni dromotropni učinak) (84). Simpatikus djeluje preko dva tipa receptora:  $\alpha$  i  $\beta$ , a u kardiovaskularnom sustavu nalaze se  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  receptori te  $\beta_1$  i  $\beta_2$  receptori.  $\alpha$  receptori se nalaze na glatkim mišićima krvnih žila i njihova aktivacija dovodi do vazokonstrikcije. Većina krvnih žila ima samo simpatičku inervaciju u kojoj dominiraju  $\alpha_1$  receptori tako da simpatička aktivacija prvenstveno dovodi do vazokonstrikcije i povećanja sistemskog vaskularnog otpora.  $\beta_2$  receptori se nalaze na glatkim mišićima krvnih žila i bronha, skeletnim mišićima i u koronarnoj cirkulaciji. Njihova aktivacija uzrokuje dilataciju bronha i pojačanu ventilaciju pluća. Ti receptori nisu inervirani već na njih djeluje cirkulirajući adrenalin iz krvi.  $\beta_1$  receptori se nalaze u srcu, u SA čvoru, atrioventrikularnom (AV) čvoru te kardiomiocitima klijetki i pretklijetki te putem aktivacije tih receptora simpatikus postiže svoje kronotropno, inotropno i dromotropno djelovanje (85).

Parasimpatički dio AŽS-a dominira tijekom odmora i spavanja te postavlja srčani ritam u mirovanju (60 do 75 otkucaja u minuti). Parasimpatikus putem živca vagusa usporava srčani ritam (negativni kronotropni učinak) i smanjuje brzinu provodljivosti električnog signala (negativni inotropni učinak), ali ima slabiji učinak na kontraktilnost srca (84). Parasimpatički dio AŽS-a djeluje na srce putem dva tipa muskarinskih receptora (M2 i M3). M2 receptori se u velikoj količini nalaze u tkivu pretklijetki, SA i AV čvoru, a vrlo malo ih ima u tkivu klijetki. Vežanje acetilkolina na M2 receptore usporava srčani ritam do normalnih vrijednosti putem smanjenja brzine depolarizacije i usporenja provođenja kroz AV čvor. Također, smanjuje i kontraktilnost kardiomiocita klijetki pa djelomično smanjuje minutni volumen srca. M3 receptori

se nalaze u endotelu krvnih žila, njihova aktivacija dovodi do proizvodnje dušičnog oksida te posljedično do vazodilatacije (85).

AŽS je organiziran po principu refleksnih lukova. Putem aferentnih autonomnih vlakana u SŽS (kralježnička moždina, moždano deblo i hipotalamus) dolaze osjetne informacije koje se potom obrađuju te se odgovor šalje putem eferentnih vlakana u visceralne organe. U regulaciji kardiovaskularnih funkcija sudjeluju kemoreceptorski i baroreceptorski refleksi. Periferni kemoreceptori nalaze se u karotidnim i aortalnim tjelešcima i njihova funkcija je da mjere koncentraciju kisika i ugljičnog dioksida u krvi te pH krvi. Centralni kemoreceptori se nalaze u ventrolateralnom dijelu produžene moždine i osjetljivi su na razinu pH i CO<sub>2</sub> u okolini. Periferni i centralni kemoreceptori reagiraju na pad razine O<sub>2</sub>, pad pH i porast CO<sub>2</sub> te dovode do smanjenja parasimpatičke aktivnosti u moždanome debelu što za posljedicu ima povećanje srčanog ritma, frekvenciju respiracije i izmjenu plinova u plućima. Uz smanjenje parasimpatičke aktivnosti, dolazi do porasta simpatičke aktivnosti što dodatno povećava srčani ritam i udarni volumen srca (84).

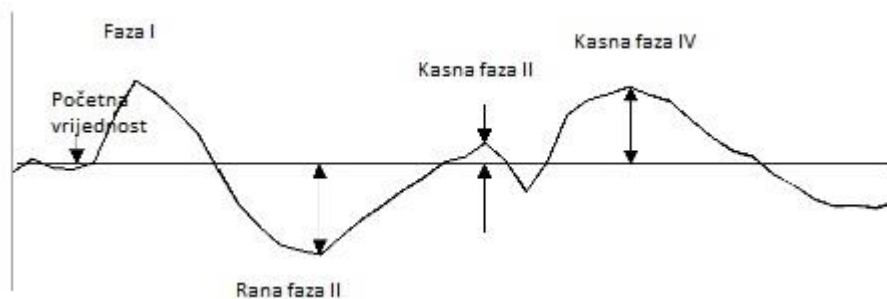
Baroreceptori su mehanoreceptori koji se nalaze unutar luka aorte i reagiraju na promjene krvnog tlaka. Aktiviraju se širenjem uslijed porasta krvnog tlaka i tada šalju signale u SŽS što dovodi do inhibicije simpatikusa i vazodilatacije krvnih žila u svrhu smanjenja periferne rezistencije te do aktivacije parasimpatikusa koji ima negativno inotropno i kronotropno djelovanje. Baroreceptori u gornjoj i donjoj šupljoj veni i u plućnim venama se aktiviraju kada krvni tlak padne te se tada otpušta antidiuretski hormon iz hipotalamusa i aktivira se renin-angiotenzin-aldosteron sustav što dovodi do porasta volumena krvi i posljedično porasta krvnoga tlaka. Treća skupina baroreceptora nalazi se u unutar pretkljetki, oni se aktiviraju kada se pretkljetke rašire i tada potiču aktivaciju simpatikusa što dovodi do ubrzanja srčanog ritma i povećanja minutnog volumena srca (84).

### **1.3.2. Testiranje autonomnog živčanog sustava**

Procjena stanja AŽS-a sastoji se od niza kvalitativnih i kvantitativnih mjerenja funkcije simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava. Obzirom na izrazitu kompleksnost AŽS-a, ne postoji jedan test kojim se može precizno ispitati funkcija određene grane tog dijela živčanog

sustava već se koristi paleta kliničkih testova koji procjenjuju odgovor ciljnog organa na specifične fiziološke izazove (86). Važnost testiranja AŽS-a leži u prepoznavanju i ocjeni težine autonomne disfunkcije, a karakteristični obrasci autonomnog oštećenja mogu ukazivati na specifične bolesti.

Valsalvin manevar i tilt table test su osnovni testovi simpatičke grane AŽS-a, odnosno adrenergičkog sustava. Valsalvin manevar se provodi tako da bolesnik 15 sekundi puše kroz pisak povezan sa živinim manometrom i održava stupac žive na 40 mmHg. U sistemu postoji mala rupica kako bi spriječila zatvaranje glotisa. U Valsalvinom manevaru promatramo četiri faze (Slika 4). U fazi I dolazi do prolaznog porasta krvnog tlaka uslijed povećanog pritiska u prsnom košu i trbušnoj šupljini koji mehanički pritišću aortu. U ranoj fazi II dolazi do pada krvnog tlaka radi smanjenog venskog povrata i udarnog volumena srca nakon čega dolazi do porasta aktivnosti simpatikusa i vazokonstrikcije krvnih žila kako bi se krvni tlak vratio na početne vrijednosti u kasnoj fazi II. Tijekom faze III koja traje tek 1 do 2 sekunde dolazi do ponovnog pada krvnog tlaka uslijed pada tlaka u prsnom košu. U fazi IV vrijednosti krvnog tlaka premašuju početne vrijednosti, jer osim što su se venski povrat i udarni volumen srca vratili u normalu i dalje je povećan otpor u arterijama. Kod oštećenja simpatikusa gube se kasna faza II i faza IV te se usporava oporavak krvnoga tlaka.



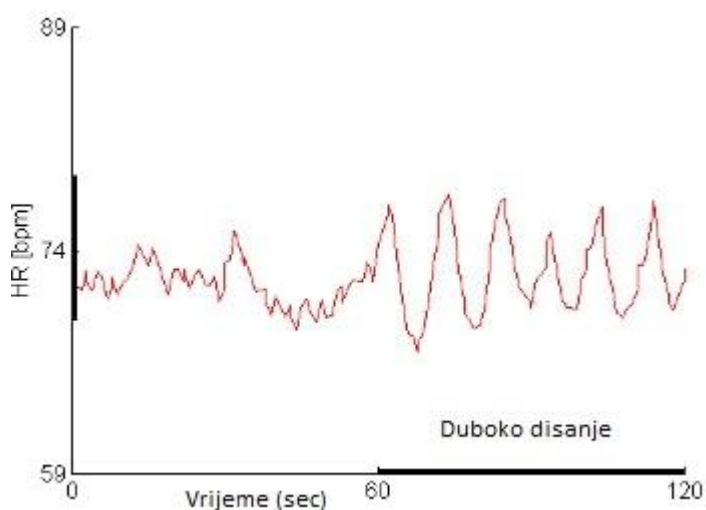
Slika 4. Promjene vrijednosti srednjeg krvnog tlaka (mmHg) tijekom Valsalvinog manevara. Prilagođeno prema Novaku (87).

Tilt table test se izvodi tako da se ispitanika podigne u uspravni položaj što dovodi do preraspodjele krvi iz gornjih dijelova tijela u donje ekstremitete i splahnhički krvožilni sustav. Unutar 3 minute 10% ukupnog volumena krvi (oko 500-800 mL) se preraspodjeli u donji dio

tijela, a prilagodba u zdravog organizma podrazumijeva povećanje simpatičke aktivnosti kako bi se postigla vazokonstrikcija, povećao srčani ritam i kontraktilnost srca.

Za testiranje parasimpatičke, odnosno kardiovagalne funkcije koriste se sljedeći testovi: varijabilnost srčanog ritma prilikom disanja – respiratorna sinusna aritmija (RSA), Valsalvin omjer (eng. *Valsalva ratio*, VR) te omjer 30:15.

Promjene srčanog ritma prilikom disanja mogu se kvantificirati na više načina od kojih se najčešće koristi odgovor srčanog ritma na duboko disanje. To je prosječna razlika maksimalnog i minimalnog ritma kroz najčešće 5 ciklusa disanja (Slika 5).



Slika 5. Promjene srčanog ritma prilikom testa dubokog disanja. HR-eng. *heart rate*, srčani ritam. Prilagođeno prema Novaku (87).

VR je omjer najviše vrijednosti srčanog ritma koji se razvija kao odgovor na pad krvnog tlaka u Valsalvinom manevru (faze II i III) i najniže vrijednosti srčanog ritma prilikom premašaja početnih vrijednosti krvnog tlaka (unutar 30 sekundi od vršnih vrijednosti krvnog tlaka u fazi IV). VR se obično koristi skupa s testom dubokog disanja u sklopu evaluacije parasimpatičke funkcije.

Omjer 30:15 se mjeri tako da se ispitanika zamoli da ustane bez pomoći iz ležećeg položaja, a omjer se dobije kada se najduži R-R interval u 30. srčanom otkucaju podijeli s najkraćim R-R intervalom u 15. otkucaju. Skupa s VR i testom dubokog disanja spada u Ewingovu bateriju testova parasimpatikusa.

Za testiranje sudomotorne funkcije AŽS-a se koriste: kvantitativni sudomotorni aksonsko-refleksni test (eng. *quantitative sudomotor axon reflex test*, QSART), termoregulacijski test znojenja i simpatički odgovor kože.

U QSART-u acetilkolin iz elektroda postavljenih na podlaktici, proksimalnom i distalnom dijelu noge te stopalu, ionoforezom prelazi u kožu i stimulira žlijezde znojnice, a potom se latencija i količina znoja mjeri putem centralnog odjeljka elektrode tijekom 5 minuta stimulacije i tijekom 5 minuta dodatnog monitoriranja.

Kombinacija testova AŽS-a (adrenergični, kardiovagalni i sudomotorni) omogućava točniju procjenu autonomne funkcije te se iz njihovih rezultata može dobiti rezultat ozbiljnosti oštećenja funkcije autonomnog živčanog sustava (eng. *composite autonomic scoring system*, CASS).

Adrenergička disfunkcija može se bodovati s maksimalno 4 boda, kardiovagalna i sudomotorna s 3. Bolesnici čiji je CASS  $\leq 3$  imaju blagu disfunkciju, CASS od 4 do 6 označava srednje tešku, a od 7-10 tešku disfunkciju AŽS-a (88).

Postoje i testovi koji nisu u rutinskoj kliničkoj uporabi, već se koriste u sklopu istraživačkih aktivnosti. Tu spadaju pupilometrija, mikroneurografija, test hlađenjem, test erektilne funkcije. Za testiranje AŽS-a koriste se i određivanje razine katekolamina u plazmi ili urinu te PET ili SPECT srca za određivanje adrenergičke inervacije srca (86).

### **1.3.3. Poremećaj kardiovaskularne funkcije kod osoba s apnejom u spavanju, pregled dosadašnjih istraživanja**

Meta-analiza povezanosti OSA-e i kardiovaskularnog morbiditeta iz 2013. godine pokazala je kako bolesnici s OSA-om imaju 2,5 puta veći rizik za kardiovaskularne događaje i 2 puta veći rizik za razvoj moždanog udara (89), a kao jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za povećan kardiovaskularni i cerebrovaskularni morbiditet smatra se prekomjerna aktivnost simpatičkog dijela AŽS-a (90). Više istraživanja je pokazalo promjene AŽS u OSA-i (91-95), prvenstveno na račun povećanog tonusa simpatikusa. Oboljeli od OSA-e imaju povećanu simpatičku aktivnost ne samo tijekom noći, već i tijekom dana kada je disanje normalno. Istraživanja utjecaja intermitentne hipoksije na funkciju AŽS-a uz pomoć mikroneurografije su pokazala povećanu mišićnu simpatičku živčanu aktivnost i nakon normalizacije vrijednosti kisika u krvi (91-93).



Promjene kardiovaskularne varijabilnosti su važna metoda otkrivanja oštećenja AŽS u OSA-i i uključuju povećanu varijabilnost u krvnom tlaku i smanjenju varijabilnost srčanog ritma (94, 95) koje se normaliziraju na CPAP terapiju (96).

Epizode apneje u spavanju dovode do prekomjerne aktivacije simpatičkog živčanog sustava na više načina. Hipoksija i hiperkapnija aktiviraju kemoreceptore koji izazivaju hiperventilaciju da bi se povećao prijenos kisika u krv, simpatički dio AŽS-a dovodi do vazokonstrikcije kako bi se krv preraspodijelila u vitalne organe, a parsimpatikus dovodi do bradikardije radi smanjenja srčane potrošnje kisika. Taj fiziološki refleks koji štedi kisik (eng. *oxygen conserving reflex*) postaje patološki u situacijama dugotrajnih intermitentnih hipoksija (97). Također, pokušaji da se prevlada opstrukcija na razini farinksa dovode do stvaranja visokih vrijednosti negativnog intratorakalnog tlaka koji dovodi do smanjenja udarnog volumena lijeve klijetke i smanjenja srčanog ritma. Po prestanku svake pojedine apneje aktivira se simpatikus što dovodi do prolaznog porasta krvnoga tlaka i srčanog ritma. Iznenadne i kratkotrajne pojave brže EEG aktivnosti u trajanju od minimalno 3 sekunde (eng. *arousal*) koje se javljaju u sklopu većine respiratornih događaja dovode do konstrikcije krvnih žila i djeluju sinergistički sa simpatičkim živčanim sustavom u povećanju vrijednosti krvnoga tlaka (11).

Intermitentna hipoksija i fragmentacija spavanja dovode i do oksidativnog stresa i sistemske upalne reakcije što pridonosi razvoju ateroskleroze i posljedično tome se povećava rizik razvoja kardiovaskularnih komplikacija (98). OSA povećava rizik i od arterijske hipertenzije i šećerne bolesti, a posljedično tome raste rizik za cerebrovaskularne komplikacije. Također, u mozgu neliječenog bolesnika s OSA-om postoje i promjene na razini sive tvari (22), ali i funkcionalne promjene u kortikalnom i subkortikalnom području koje se povezuju s povećanom aktivnosti simpatikusa (99).

Budući da je OSA rizični faktor za cerebrovaskularne bolesti, bilo bi za očekivati da liječenje OSA-e CPAP-om sigurno smanjuje taj rizik, međutim istraživanja su neujednačena.

Većina istraživanja potvrđuje da liječenje CPAP-om smanjuje prekomjernu aktivnost simpatičkog živčanog sustava, a više meta-analiza sugerira smanjenje upalnih biomarkera, pogotovo kada se CPAP koristi minimalno 4 h svake noći kroz 3 mjeseca (98). Dosadašnja istraživanja nisu potvrdila povoljan učinak CPAP terapije na oksidativni stres, funkciju endotela i krutost arterija, aktivaciju trombocita i razinu fibrinogena (100). Više meta-analiza je pokazalo povoljan učinak CPAP terapije na smanjenje vrijednosti krvnoga tlaka (od 4,7 do 7,2 mmHg za

sistolički krvni tlak i 2,9 do 4,9 mmHg za dijastolički), posebice kod bolesnika s rezistentnom hipertenzijom (101, 102). U skupini bolesnika sa zatajenjem srca, pronađeni su povoljni učinci u vidu povećanja ejektilne frakcije (103) i dijastoličke funkcije srca (104).

Najveće randomizirano istraživanje koje je istraživalo utjecaj CPAP-a na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet kod bolesnika s OSA-om bilo je *SAVE* istraživanje (105). U istraživanje je uključeno 2717 bolesnika koji nisu pokazivali znakove prekomjerne dnevne pospanosti ili je ona bila blaga (Epworth Sleepiness Scale <15), koji su u anamnezi imali cerebrovaskularnu bolest te OSA-u (desaturacijski indeks  $\geq 12/h$ ). Oni su randomizirani u dvije skupine: jedna skupina je koristila, a druga skupina nije koristila CPAP. Primarni cilj istraživanja je bio odrediti smrtnost od kardiovaskularnih bolesti, odrediti učestalost srčanog udara, moždanog udara te odrediti broj hospitalizacija radi nestabilne angine, zatajenja srca ili TIA-e. Nakon prosječnog praćenja od 3,7 godina nije pronađena statistički značajna razlika između dvije skupine u utjecaju korištenja CPAP-a na ishode ispitanika. Međutim, u skupini ispitanika koji su koristili CPAP, samo 42% bolesnika je koristilo CPAP adekvatno, više od 4 sata svaku noć kroz 2 godine, a srednja vrijednost duljine korištenja CPAP-a je bila tek 3,3 sata kroz noć (105). Stoga je učinjena nova analiza u koju je uključen 551 ispitanik koji je adekvatno koristio CPAP i uspoređen je s 561 ispitanikom koji uopće nisu koristili CPAP te je u toj sekundarnoj analizi pronađen niži rizik za cerebrovaskularni morbiditet u skupini koja je adekvatno koristila CPAP (105).

Recentnija meta-analiza utjecaja korištenja CPAP-a na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet je iznijela zaključak kako je potrebno minimalno 4 sata korištenja CPAP-a kako bi došlo do smanjenja kardiovaskularnog rizika (106).

## **2. HIPOTEZA**

Bolesnici s opstruktivnom apnejom u spavanju imaju veću učestalost oštećenja kardiovaskularnih autonomnih funkcija i oštećenja makro i mikrostrukture spavanja u usporedbi s ispitanicima bez opstruktivne apneje u spavanju.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1. OPĆI CILJ**

Opći cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost oštećenja kardiovaskularnih autonomnih funkcija i oštećenja strukture spavanja kod ispitanika sa sindromom opstruktivne apneje u spavanju te kod ispitanika bez sindroma opstruktivne apneje u spavanju.

#### **3.2. SPECIFIČNI CILJEVI**

1) Ocjena makro i mikrostrukture spavanja u ispitanika uz pomoć PSG-a te parametara subjektivne ocjene kvalitete spavanja (Pittsburgh Sleep Quality Index - PSQI i Epworth Sleepiness Scale - ESS).

2) Ocjena funkcije autonomnog živčanog sustava (test dubokog disanja, Valsalvin manevar i tilt table test) u ispitanika s dijagnosticiranom OSA-om i u skupini bez OSA-e.

3) Određivanje povezanosti makrostrukture i mikrostrukture spavanja s promjenama kardiovaskularnih autonomnih funkcija.

4) Određivanje povezanosti subjektivnih parametara kvalitete spavanja (PSQI, ESS) s parametrima kardiovaskularnih autonomnih funkcija.

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. Ispitanici i dizajn studije

Ispitivanje je provedeno u Laboratoriju za poremećaje spavanja i Laboratoriju za ispitivanje autonomnog živčanog sustava KBC Zagreb te je odobreno od Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Dizajnirano je kao presječno istraživanje i u njega je nakon zadovoljavanja uključnih i isključnih kriterija i provedene PSG (Slika 6) konačno uključen ukupno 91 ispitanik u razdoblju od veljače 2013. do kolovoza 2018. godine. U istraživanje je inicijalno uključeno 132 ispitanika starijih od 18 godina koji su upućeni somnologu radi subjektivnih smetnji spavanja i budnosti poput hrkanja, zamijećenih prestanaka disanja u spavanju, prekomjerne dnevne pospanosti ili blagih subjektivnih smetnji spavanja poput smetnji usnivanja, prosnivanja ili ranog jutarnjeg buđenja nedovoljnih da bi zadovoljili kliničke kriterije za epizodičku ili kroničnu nesanicu.

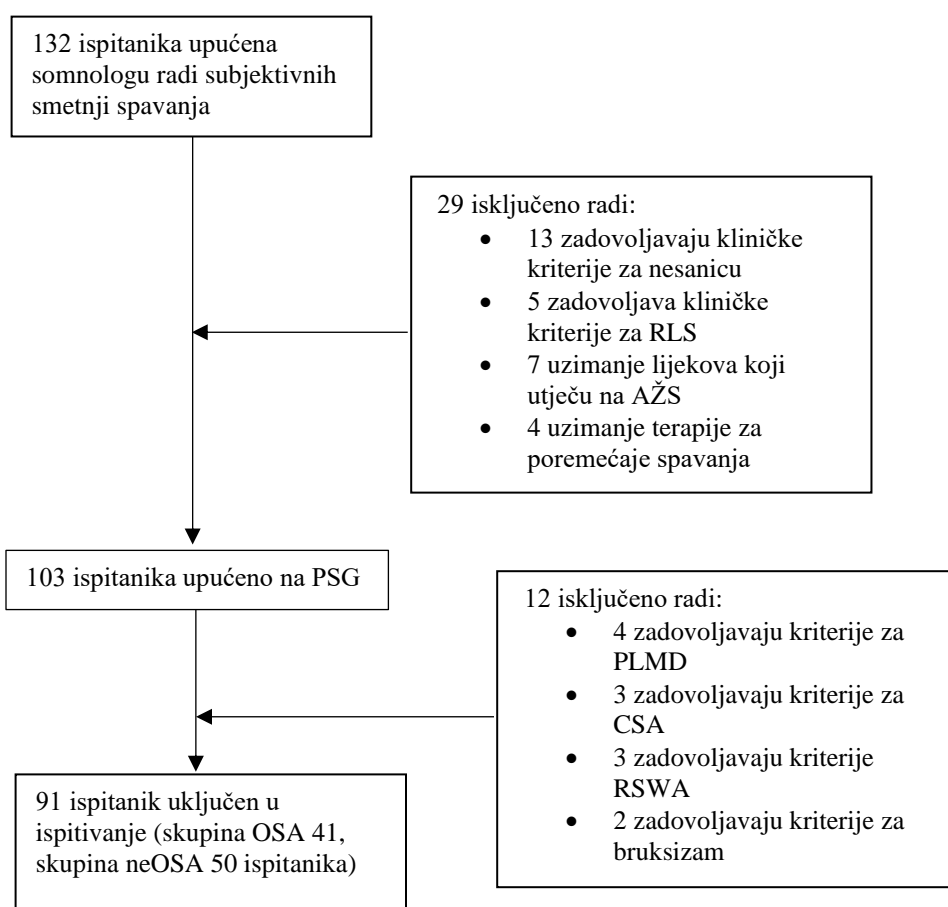
Isključni kriteriji su bili:

- 1) Trudnoća
- 2) Bolesnici koji imaju specifičnu svakodnevnu terapiju za bolesti spavanja poput CPAP-a i modafinila
- 3) Kognitivni ili psihijatrijski poremećaji koji bi mogli spriječiti postupanje prema informiranom pristanku, procedurama i zahtjevima studije
- 4) Kontraindikacije za provođenje tilt table testa kao što su teška mitralna stenoza, stenoza proksimalnog dijela koronarnih arterija, poznata teška cerebrovaskularna stenoza
- 5) Uzimanje lijekova koji utječu na AŽS

Klinički intervju je proveden na 132 bolesnika, a svi ispitanici (103) koji su zadovoljili uključne i isključne kriterije te potpisali informirani pristanak odobren od gore navedenih Etičkih povjerenstava su upućeni na cjelonoćnu PSG. Nakon PSG-a zbog zadovoljenih kriterija za pojedinu bolest spavanja iz istraživanja je isključeno 12 ispitanika, a ostali ispitanici su podijeljeni na temelju AHI-a izmjerelog PSG-om u dvije skupine. Svi ispitanici s  $AHI > 5$  i

pridruženim simptomima (hrkanje, zamijećeni prestanci disanja u spavanju, prekomjerna dnevna pospanost) ušli su u skupinu OSA, a ispitanici s  $AHI < 5$  u skupinu neOSA.

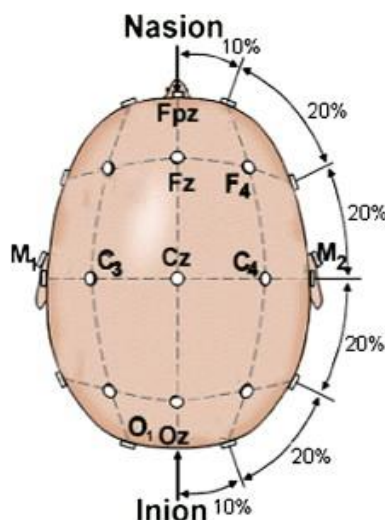
Tijekom drugog pregleda u somnološkoj ambulanti uzela se detaljna anamneza, učinjen je opći neurološki pregled te je dogovoren termin provođenja PSG-a. Prije PSG-a bolesnicima su uzete antropometrijske mjere (visina, težina, opseg vrata) te su ispunili upitnike za subjektivnu evaluaciju noćnog spavanja (PSQI) i dnevne pospanosti (ESS). U trećem, posljednjem susretu s ispitanicima učinjeno je testiranje AŽS-a.



Slika 6. Dijagram uključivanja u ispitivanje

## 4.2. Cjelonoćna video-polisomnografija

Cjelonoćna video polisomnografija je izvedena pomoću NicoletOne (Sleep System, Natus, USA) sustava za analizu spavanja. PSG se sastoji od 6 standardnih EEG odvoda za evaluiranje stadija spavanja, F3/F4/C3/C4/O1/O2 postavljenih prema međunarodnom 10-20 sustavu (Slika 7) uz referentne M1/M2 elektrode na desnom i lijevom mastoidnom nastavku, bilateralnih EOG-a, 3 EMG odvoda na bradi i bilateralnih EMG odvoda na nogama s elektrodama smještenim iznad prednjeg tibijalnog mišića (m.tibialis anterior), mjerenja protoka zraka nosnom kanilom, mjerenja torakalnih i abdominalnih pokreta pomoću pletizmografije, 1-kanalnog EKG-a, pulsnog oksimetra, mjerenja hrkanja i položaja tijela te video snimanja. Minimalno trajanje snimanja bilo je 7 sati.



Slika 7. Prikaz preporučenog postavljanja EEG elektroda za monitoriranje stadija spavanja. Prilagođeno prema AASM Manualu (2).

### 4.2.1. Analiza makrostrukture spavanja

Polisomnografiju je manualno očitao certificirani somnolog prema AASM kriterijima (2). Stadiji spavanja su se očitavali u epohama od 30 sekundi i označavali kao W (budnost), N1 (stadij 1 NREM spavanja), N2 (stadij 2 NREM spavanja), N3 (stadij 3 spavanja, sporovalno spavanja ili eng. *slow wave sleep*, SWS) i R (REM spavanje). Određeni su i ostali parametri makrostrukture

spavanja: TST (min), SOL (min), SE (%), WASO (min), trajanje svakog pojedinog stadija spavanja i njihov udio u ukupnom vremenu spavanja izraženo kao postotak, broj promjena stadija spavanja, latencija prvoga REM-a (min), parametri disanja u spavanju: AHI, srednja O<sub>2</sub> saturacija, najniža O<sub>2</sub> saturacija, DIS (apsolutni broj), ODI, prosječan srčani ritam te PLM. Smanjenje protoka zraka >90% u trajanju od minimalno 10 sekundi smo označavali kao apneju, a smanjenje protoka od  $\geq 30\%$  uz desaturaciju od 3% ili uz pojavu iznenadne i kratkotrajne brže EEG aktivnosti u trajanju od minimalno 3 sekunde (eng. *arousal*) smo označavali kao hipopneju. OSA-u i dijagnoze drugih bolesti spavanja postavili smo prema Međunarodnoj Klasifikaciji Poremećaja Spavanja III (ICSD-3) (107).

#### **4.2.2. Analiza mikrostrukture spavanja**

Mikrostrukturu spavanja i CAP su manualno očitavala dva certificirana somnologa prema aktualnim kriterijima za mikrostrukturu spavanja (54).

Koristile su se sljedeće CAP varijable: stopa CAP-a izražena kao postotak, duljina trajanja CAP-a u minutama te indeksi faza A1, A2 i A3. Duljina trajanja CAP-a se računala iz ukupnog NREM spavanja, a stopa CAP-a iz standardne formule (vrijeme provedeno u CAP-u/ukupno vrijeme NREM spavanja) x 100. Kao faza A1 su označene fazičke aktivnosti CAP ciklusa u kojima je dominirala sinkronizirana visokovoltažna delta aktivnost (>80% faze), u fazi A2 brza aktivnost je sačinjavala 20 do 50% faze, a kao A3 su označene faze u kojima je više od 50% faze bila desinkronizirana brza aktivnost.

#### **4.3. Upitnici**

Za subjektivnu evaluaciju kvalitete spavanja korištena je prevedena na hrvatski jezik i validirana verzija PSQI-a (108), a za subjektivnu ocjenu dnevne pospanosti korišten je ESS, također preveden i validiran na hrvatski jezik (109).



### **4.3.1. Pittsburgh Sleep Quality Index**

PSQI je upitnik koji se koristi za procjenu kvalitete spavanja u proteklih mjesec dana. Upitnik služi za kvantifikaciju kvalitete spavanja te dijeli ispitanike na one koji loše ili dobro spavaju. Sastoji se od 19 pitanja podijeljenih u sedam glavnih dijelova upitnika: subjektivna kvaliteta spavanja, latencija usnivanja, trajanje spavanja, habitualna učinkovitost spavanja, smetnje spavanja, korištenje lijekova za spavanje i poteškoće dnevnog funkcioniranja. Svako pitanje se ocjenjuje na skali od 0-3, a zbraja se kroz sedam glavnih dijelova upitnika što daje opći rezultat koji može biti od 0 do 21. Najveći i ujedno najlošiji rezultat testa je 21, a rezultat viši od 5 označava loše spavanje.

### **4.3.2. Epworth Sleepiness Scale**

ESS je upitnik koji se sastoji od osam pitanja koja služe za procjenu težine dnevne pospanosti u različitim situacijama. Ispitanik mora rangirati pospanost na skali od 0 do 3 za svako pitanje, kada: (1) sjedi i čita, (2) gleda televiziju, (3) sjedi na sastanku, predstavi ili sl. na kojemu aktivno ne sudjeluje, (4) vozi se u automobilu kao putnik sat vremena bez zaustavljanja, (5) leži i odmara u dnevnom boravku kada to obaveze dopuste, (6) sjedi i razgovora s nekim, (7) sjedi nakon obroka bez da je popio alkoholno piće, (8) nalazi se u zaustavljenom automobilu, u gužvi par minuta.

Zbroj može iznositi od 0 do 24, a zbroj veći od 10 se smatra pokazateljem prekomjerne dnevne pospanosti.

## **4.4. Testiranje kardiovaskularnog autonomnog živčanog sustava**

Testiranje je provedeno u tihoj i slabo osvijetljenoj prostoriji. Ispitanici su zamoljeni da ujutro prije testiranja ne piju kavu i ne puše te ne koriste supstance koje sadržavaju nikotin. Krvni tlak i EKG mjereni su uz pomoć Task Force Monitor (TFM) (CNSystems Medizintechnik AG, Austria). Na početku testiranja ispitanik je polegnut na stol za testiranje te su mu postavljene

EKG elektrode i manšeta za tlakomjer te je nakon perioda mirovanja od 15 minuta testiranje započelo.

Provedeni su sljedeći testovi: odgovor srčanog ritma i krvnog tlaka na Valsalvin manevar (mjera parasimpatičke i simpatičke funkcije), odgovor srčanog ritma na test dubokog disanja (mjera parasimpatičke funkcije) te odgovor krvnog tlaka na pasivni tilt test u trajanju od 10 minuta (mjera simpatičke funkcije).

Valsalvin manevar je proveden u ležećem položaju tako da je bolesnik 15 sekundi puhao kroz pisak povezan sa živinim manometrom i održavao stupac žive na 40 mmHg. U sistemu je postojala mala rupica za izlazak zraka kako bi spriječila zatvaranje glotisa. Ispitivanje se ponavljalo sve dok se nije dobio ponovljivi odgovor i krivulje tlaka pri vizualnom pregledu nisu omogućile mjerenje promjena tlaka.

Mjerenje odgovora krvnog tlaka na Valsalvin manevar je uključivalo: najveći pad srednjeg krvnog tlaka tijekom faze II Valsalvinog manevra u usporedbi sa srednjim tlakom prije testa, srednji krvni tlak tijekom kasne faze II (oporavak), srednji krvni tlak u fazi IV (prebačaj), najveći pad tlaka pulsa tijekom faze II i vrijeme oporavka srednjeg krvnog tlaka.

VR se računao kao omjer najkraćeg RR intervala tijekom ili poslije faze II Valsalvinog manevra i najdužeg RR intervala u fazi IV Valsalvinog manevra.

Varijabilnost srčane aktivnosti u dubokom disanja provedla se u ležećem položaju tijekom devet respiratornih ciklusa od kojih je odabrano šest najboljih odgovora i iz dotične RSA amplitude je izračunata prosječna. Amplituda RSA je definirana kao razlika u srčanom ritmu na kraju izdaha i na kraju udaha.

Nakon što su provedena ta dva testa, ispitanici su 10 minuta mirno ležali na stolu za testiranje, a nakon toga je stol za testiranje podignut u kosi položaj od 70° tijekom narednih 10 minuta.

Odgovor na pasivni tilt table test je definiran kao normalan ili patološki HUT (eng. *head up tilt*).

U patološke rezultate su spadali ortostatska hipotenzija (OH) i posturalna ortostatska tahikardija (POTS). Ukoliko je unutar 3 minute od podizanja u uspravni položaj došlo do pada sistoličkog krvnog tlaka za minimalno 20 mmHg ili dijastoličkog za 10 mmHg tada su bili zadovoljeni kriteriji za OH. Povećanje srčanog ritma za 30 otkucaja uz prisutne simptome ortostatske intolerancije, a bez OH je definicija POTS-a (110).

Oštećenja simpatičke i parasimpatičke funkcije su stupnjevana kao blaga (stupanj 1), umjerena (stupanj 2) i teška (stupanj 3 i 4). Svi rezultati su interpretirani prema kardivagalnom indeksu (parasimpatička funkcija) i adrenergičkom indeksu (simpatička funkcija) CASS-a (88).

#### **4.5. Statistička analiza**

U statističkoj analizi se koristila programska podrška IBM SPSS Statistics verzija 20.

Podaci su prikazani tablično i grafički. Primjenom Kolmogorov- Smirnov testa analizirano je imaju li podaci normalnu distribuciju. U analizi kvantitativnih podataka su korišteni, obzirom na distribuciju, parametrijski t-test te neparametrijski Mann-Whitneyev test, dok je za kvalitativne podatke korišten  $\chi^2$  test. Kod kvantitativnih podataka, ovisno o distribuciji, varijable s normalnom distribucijom su prikazane kao srednja vrijednost +/- standardna devijacija, a varijable koje nemaju normalnu distribuciju su prikazane kao medijan i raspon.

Kvalitativni podaci su prikazani kao broj (postotak).

Razina statističke značajnosti je bila postavljena na  $P < 0,05$ .

Korelacija između određenih varijabli ispitivana je Pearsonovom ili Spearmanovom korelacijom.

Provedena je univarijabilna linearna regresijska analiza da bi se utvrdilo koje varijable su statistički značajni prediktori za određene ishode. Varijable kod kojih je p vrijednost bila manja od 0,1, uključene su u multivarijabilnu linearnu regresijsku analizu.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografska obilježja ispitanika

U istraživanje je uključen ukupno 91 ispitanik, 51 (56%) muškarac i 40 (44%) žena. Prosječna dob ispitanika bila je  $48,30 \pm 14,94$  godina (raspon godina od 18 do 78). Prosječni indeks tjelesne mase (BMI) ispitanika bio je  $28,57 \pm 6,13$  kg/m<sup>2</sup> (raspon od 15,40 do 53,10 kg/m<sup>2</sup>), a prosječni opseg vrata bio je  $39,94 \pm 4,81$  cm (raspon od 24,0 cm do 53,0 cm). Demografska obilježja ispitanika su prikazana u Tablici 3.

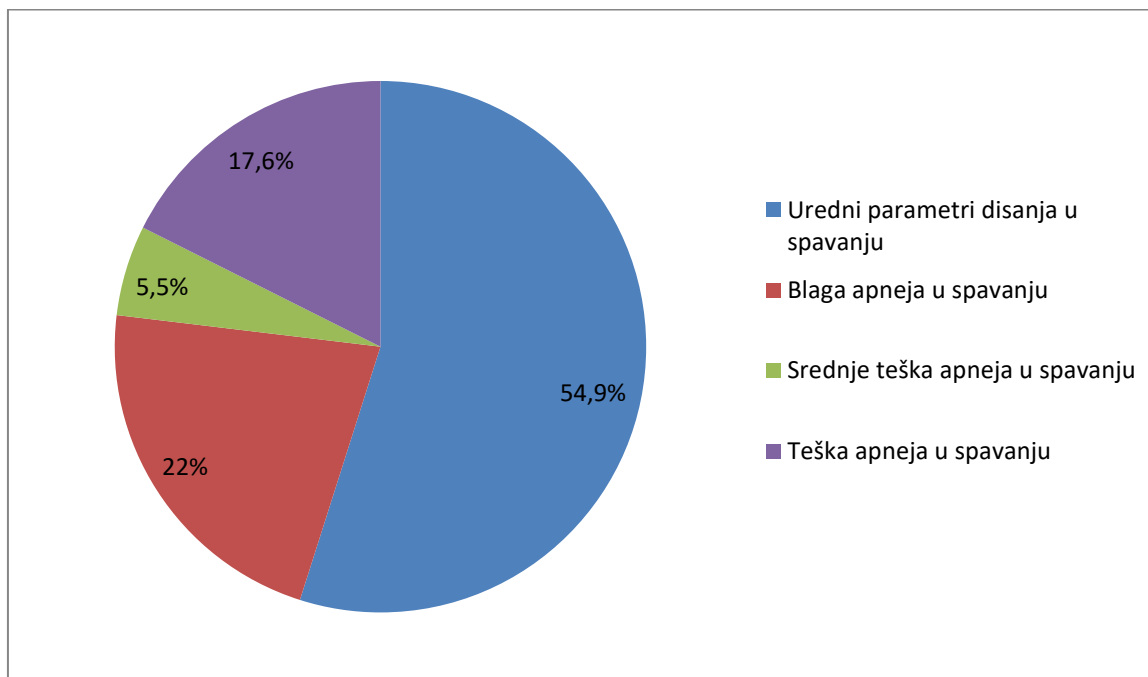
Tablica 3. Demografska obilježja ispitanika

<b>Spol ispitanika</b> Ženski/muški N (%)	40 / 51 (44% / 56%)
<b>Dob ispitanika, godine</b> Prosjek $\pm$ SD (raspon)	$48,30 \pm 14,94$ (18 – 78)
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b> Srednja vrijednost $\pm$ SD (raspon)	$28,57 \pm 6,13$ (15,40 - 53,10)
<b>Opseg vrata, cm</b> Srednja vrijednost $\pm$ SD (raspon)	$39,94 \pm 4,81$ (24,00 - 53,00)

\*BMI - eng. *body mass index*, indeks tjelesne mase (težina u kg podijeljena s visinom u cm na kvadrat)

Nakon PSG-a ispitanici su na temelju vrijednosti AHI-a podijeljeni u dvije skupine, skupinu ispitanika bez OSA-e (skupina neOSA) kod kojih je AHI bio  $<5$  i skupinu ispitanika s OSA-om (skupina OSA) kod kojih je AHI bio  $\geq 5$ . U skupini neOSA bio je 50 (54,9%) ispitanik, a 41 (45,1%) ispitanik je bio u skupini OSA. Blagi oblik OSA-e (AHI 5 do 14,9/h) imalo je 20 (22%)

ispitanika, 5 (5,5%) ispitanika imalo je srednje teški (AHI 15 do 29,9/h), 16 (17,6%) ispitanika teški oblik OSA-e (AHI >30/h) (Slika 8.).



Slika 8. Raspodjela ispitanika prema apneja hipopneja indeksu (AHI).

### 5.1.1. Razlika u demografskim obilježjima između skupina

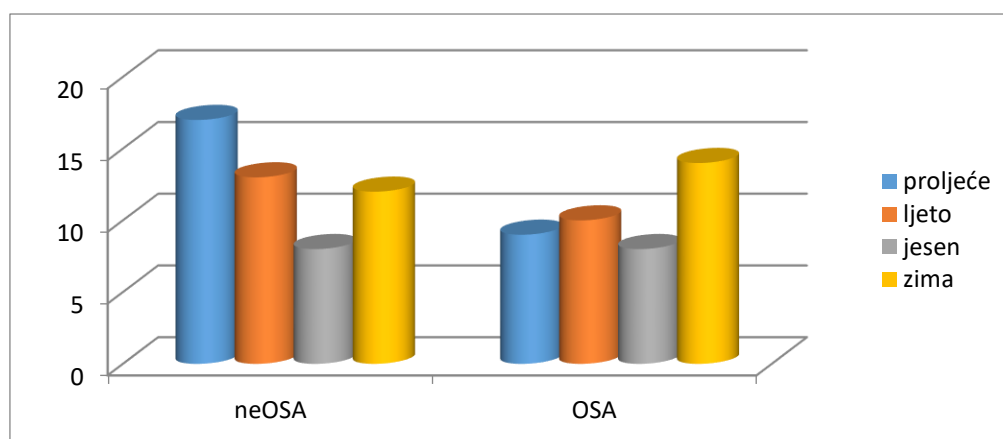
U OSA skupini je bilo značajno više muškaraca nego u neOSA skupini (30 vs. 21,  $p=0,003$ ). OSA skupina imala je značajno veći prosječni indeks tjelesne mase (BMI) ( $30,83 \pm 4,93$  vs.  $26,85 \pm 6,43$ ,  $p=0,002$ ) i opseg vrata ( $47,71 \pm 3,65$  vs.  $38,52 \pm 5,18$ ,  $p=0,001$ ). Ispitanici iz skupine OSA bili su značajno stariji nego ispitanici iz skupine neOSA ( $52,73 \pm 12,89$  vs.  $44,66 \pm 15,64$ ,  $p=0,010$ ) (Tablica 4).

Tablica 4. Razlika u demografskim obilježjima između skupine OSA i skupine neOSA, # Chi-square test, \*\* nezavisni t-test.

	Skupina OSA (N=41)	Skupina neOSA (N=50)	p vrijednost
<b>Spol ispitanika</b> Muški/ženski N (%)	30 (73,2)/11 (26,8)	21 (42)/29 (58)	0,003#
<b>Dob ispitanika,</b> godine (srednja vrijednost, SD)	52,73 ± 12,89	44,66 ± 15,64	0,010**
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b> (srednja vrijednost, SD)	30,83 ± 4,93	26,85 ± 6,43	0,002**
<b>Opseg vrata, cm</b> (srednja vrijednost, SD)	47,71 ± 3,65	38,52 ± 5,18	0,001**

\*BMI - eng. *body mass index*, indeks tjelesne mase (težina u kg podijeljena s visinom u cm na kvadrat)

Analizom podataka o godišnjem dobu (prikaz distribucije na Slici 9) u kojem je snimana PSG nije nađeno statistički značajne razlike između dvije skupine ispitanika (p=0,541).



Slika 9. Grafički prikaz skupina prema godišnjem dobu snimanja PSG.

## 5.2. Rezultati ispitivanja autonomnog živčanog sustava za obje skupine

Za dio ispitanika nisu se mogli izračunati indeksi parasimpatičke i simpatičke autonomne živčane funkcije, jer jedan dio ispitanika nije mogao izvesti Valsalvin manevar i test dubokog disanja, a kod drugog dijela je zbog velikih varijacija u tlaku snimanje tehnički loše ispalo.

Za OSA skupinu parametri parasimpatičke funkcije (VR i RSA) mogli su se izračunati za 37 (90,24%) ispitanika, dok se za skupinu neOSA VR mogao izračunati za 43 (86%), a RSA za 47 (94%) ispitanika. Usporedbom tih varijabli nađen je statistički značajno niži Valsalvin omjer u skupini OSA u usporedbi sa skupinom neOSA ( $1,542 \pm 0,409$  vs.  $1,751 \pm 0,453$ ,  $p=0,034$ ) (Tablica 5).

Parametri simpatičke funkcije (najveći pad srednjeg RR tijekom faze II Valsalvinog manevra, srednji RR tijekom kasne faze II (oporavak), srednji RR u fazi IV (prebačaj), najveći pad tlaka pulsa tijekom faze II i vrijeme oporavka tlaka) mogli su se izračunati za 41 (82%) ispitanika neOSA skupine i 38 (92,7%) ispitanika OSA skupine. Nije nađeno statistički značajne razlike između dvije skupine ispitanika za parametre simpatičke funkcije.

Tablica 5. Usporedba parametara parasimpatičke funkcije između dvije skupine, nezavisni t-test

	VR				RSA			
	N	Srednja vrijednost	SD	P	N	Srednja vrijednost	SD	p
OSA	37	1,542	0,409	0,034	37	12,334	8,131	0,831
neOSA	43	1,751	0,453		47	12,704	7,674	

\*VR –Valsalvin omjer, RSA – respiratorna sinusna aritmija

Linearna regresijska analiza pokazala je da su dob ( $B=-0,01$ , 95% CI  $-0,02--0,01$ ,  $p<0,001$ ) i pripadnost OSA skupini ( $B=-0,210$ , 95% CI  $-0,403--0,016$ ,  $p=0,034$ ) statistički značajni negativni prediktori za VR. Provedena multivarijabilna analiza pokazala je da je dob jedini statistički značajni negativni prediktor za VR ( $B=-0,012$ , 95% CI  $-0,019--0,006$ ,  $p<0,001$ ) nakon korekcije za opseg vrata i pripadnost OSA skupini (Tablica 6).

Tablica 6. Prikaz regresijske analize, ovisna varijabla je VR, a neovisne varijable su dob, spol, BMI, opseg vrata i OSA.

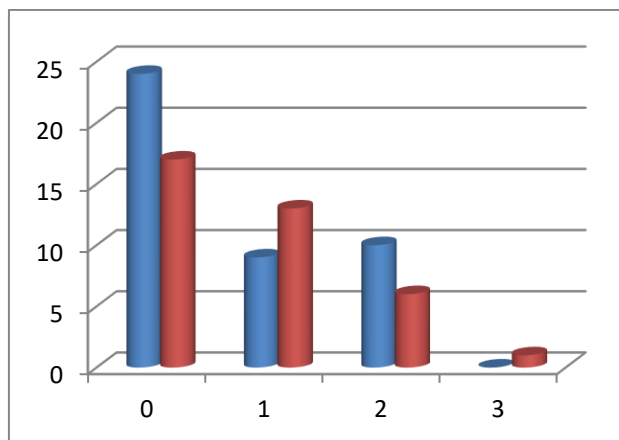
	Univarijabilna linearna regresija			Multivarijabilna linearna regresija		
	B	95% CI za B	P	B	95% CI za B	P
VR						
Dob	-0,01	-0,02--0,01	<0,001	-0,012	-0,019--0,006	<0,001
Spol	0,060	-0,141-0,261	0,553			
BMI	-0,005	-0,020-0,010	0,478			
Opseg vrata	-0,020	-0,042-0,002	0,077	-0,011	-0,032-0,010	0,296
OSA	-0,210	-0,403--0,016	0,034	-0,055	-0,254-0,144	0,585

\*VR – Valsalvin omjer, BMI – indeks tjelesne mase

### 5.2.1. Usporedba adrenergičkog i kardiovagalnog indeksa između skupina

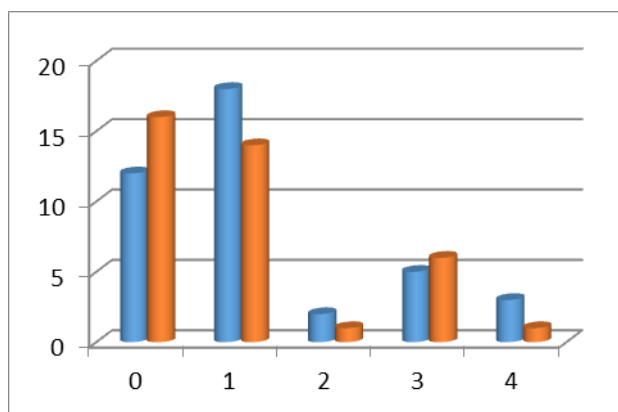
Kardiovagalni indeks je bilo moguće izračunati za 43 (86%) ispitanika iz neOSA skupine te za 37 (90,2%) ispitanika iz OSA skupine. Radi toga što pojedini ispitanici nisu mogli izvesti Valsalvin manevar i test dubokog disanja, kardiovagalni indeks nije bilo moguće izračunati za 11 ispitanika. Kardiovagalna disfunkcija (kardiovagalni indeks veći od 0) bila je prisutna u 19 (44,2%) ispitanika neOSA skupine te u 20 (54%) ispitanika OSA skupine. Kardiovagalni indeks vrijednosti 1 imalo je 9 (21%) ispitanika iz neOSA skupine i 13 (35%) ispitanika iz OSA skupine, dok je 10 (23,25%) ispitanika iz neOSA skupine i 6 (16,2%) ispitanika iz OSA skupine imalo kardiovagalni indeks vrijednosti 2, a 1 (2,7%) ispitanik iz OSA skupine imao je kardiovagalni indeks vrijednosti 3, dok niti jedan ispitanik iz neOSA skupine nije imao kardiovagalni indeks 3 (Slika 10).





Slika 10. Kardiovagalni indeks (0-3), plavi stupac predstavlja skupinu neOSA, a crveni OSA.

Adrenergički indeks je bilo moguće izračunati za 40 (80%) ispitanika skupine neOSA te 38 (92,7%) ispitanika skupine OSA što znači da vrijednosti adrenergičkog indeksa nije bilo moguće odrediti za 13 ispitanika pošto se promjene vrijednosti krvnog tlaka prilikom izvođenja Valsalvinog manevra u tih ispitanika nisu mogle propisno evaluirati. Disfunkcija adrenergičkog živčanog sustava (adrenergički indeks veći od 0) bila je prisutna u 28 (70%) ispitanika neOSA skupine te 22 (57,9%) ispitanika OSA skupine. Adrenergički indeks vrijednosti 1 imalo je 18 (45%) ispitanika skupine neOSA i 14 (36,8%) ispitanika skupine OSA, dok su 2 (5%) ispitanika neOSA skupine i 1 (2,6%) ispitanik iz OSA skupine imali adrenergički indeks vrijednosti 2, a 5 (12,5%) ispitanika neOSA skupine i 6 (15,8%) ispitanika iz OSA skupine imalo je adrenergički indeks vrijednosti 3 te 3 (7,5%) ispitanika iz skupine neOSA i 1 (2,6%) OSA ispitanik imalo je adrenergički indeks 4 (Slika 11).



Slika 11. Adrenergički indeks (0-4), plavi stupac neOSA skupina, crveni OSA skupina

Nije dokazana statistički značajna razlika u vrijednostima kardiovagalnog i adrenergičkog indeksa između dvije skupine (Tablica 7).

Tablica 7. Usporedba vrijednosti adrenergičkog i kardiovagalnog indeksa za skupinu neOSA i skupinu OSA, Chi-square test.

	neOSA			OSA			p
	N	Medijan	Raspon	N	Medijan	Raspon	
Adrenergički indeks	40	1	0-4	38	1	0-4	0,320
Kardiovagalni indeks	43	0	0-2	37	1	0-3	0,598

Linearna regresijska analiza pokazala je da su dob ( $B=0,021$ , 95% CI 0,008-0,033,  $p=0,001$ ) i opseg vrata ( $B=0,042$ , 95% CI 0,002-0,083,  $p=0,041$ ) statistički značajni pozitivni prediktori za kardiovagalni indeks. Provedena multivarijabilna analiza pokazala je da je dob jedini statistički značajni pozitivni prediktor za kardiovagalni indeks ( $B=0,019$ , 95% CI 0,007-0,031,  $p=0,003$ ) nakon korekcije za opseg vrata (Tablica 8).

Tablica 8. Prikaz regresijske analize, ovisna varijabla je kardiovagalni indeks, a nezavisne varijable su dob, spol, BMI, opseg vrata i OSA.

	Univarijabilna linearna regresija			Multivarijabilna linearna regresija		
	B	95% CI za B	P	B	95% CI za B	p
Kardiovagalni indeks						
Dob	0,021	0,008-0,033	0,001	0,019	0,007-0,031	0,003
Spol	-0,146	-0,524-0,232	0,445			
BMI	0,020	-0,009-0,050	0,178			
Opseg vrata	0,042	0,002-0,083	0,041	0,032	-0,007-0,072	0,104
OSA	0,082	-0,290-0,455	0,440			

\*BMI – indeks tjelesne mase.

### 5.2.2. Usporedba HUT patologije između skupina

Iz skupine neOSA, 11 (22%) ispitanika imalo je patološki nalaz tilt table testa kao i 8 (19,5%) ispitanika iz skupine OSA. POTS je imalo 2 (4%) ispitanika neOSA skupine, a niti jedan ispitanik iz OSA skupine nije imao POTS. Kriterije za OH zadovoljilo je 9 (18%) ispitanika iz skupine neOSA i 8 (19,5%) ispitanika iz skupine OSA.

Nije nađena statistički značajna razlika između dvije skupine u učestalosti pojave patološkog nalaza tilt table testa, OH-a i POTS-a (Tablica 9).

Tablica 9. Rezultati tilt table testa u skupini neOSA i skupini OSA, Chi-square test

	neOSA	OSA	p vrijednost
HUT patologija (N/%)	11/22	8/19,5	0,854
POTS (N/%)	2/4	0/0	0,499
OH (N/%)	9/18	8/19,5	1,000

\*HUT – eng. *head up tilt test*, POTS – sindrom posturalne ortostatske tahikardije, OH – ortostatska hipotenzija

### 5.3. Usporedba obilježja makrostrukture spavanja između skupina

Ukupno trajanje spavanja, učinkovitost spavanja, latencija usnivanja, broj promjena stadija spavanja, REM latencija, AHI i PLM su parametri makrostrukture koji su bili dostupni analizi za sve sudionike istraživanja. Zbog povremeno neadekvatnog signala pojedinih parametara snimanja i prisutnosti artefakata snimanja prosječna srčana frekvencija izračunata je za 47 (94%) neOSA i 38 (92,7%) OSA ispitanika, prosječna O<sub>2</sub> saturacija za 45 (90%) neOSA i 38 (92,7%) OSA ispitanika dok su DIS (apsolutni broj), ODI i minimalna O<sub>2</sub> saturacija izračunati za 46 (92%) neOSA i 38 (92,7%) OSA ispitanika.

Ispitanici iz skupine OSA imali su nižu prosječnu O<sub>2</sub> saturaciju (93 vs. 94, p=0,030), nižu minimalnu O<sub>2</sub> saturaciju (82 vs. 90, p<0,001) viši DIS (apsolutni broj) (333 vs. 120, p<0,001) i viši ODI (59,4 vs. 18,6, p<0,001) u usporedbi s neOSA skupinom. U ostalim varijablama makrostrukture spavanja nije pronađena statistički značajna razlika između skupina (Tablica 10).

Tablica 10. Usporedba varijabli makrostrukture spavanja u dvije skupine ispitanika, srednja vrijednost i standardna devijacija za rezultate nezavisnog t-testa, medijan i raspon za rezultate Mann-Whitney testa.

<b>Varijabla</b>		<b>N</b>	<b>Srednja vrijednost</b>	<b>SD</b>	<b>P</b>
TST (min)	neOSA	50	359,314	98,703	0,827
	OSA	41	354,693	101,763	
SE (%)	neOSA	50	73,376	16,772	0,647
	OSA	41	74,954	15,678	
SS	neOSA	50	76,340	30,841	0,341
	OSA	41	84,268	47,662	
REM latencija (min)	neOSA	50	124,992	93,757	0,410
	OSA	41	109,795	78,303	
Prosječna srčana frekvencija	neOSA	47	64,426	8,956	0,333
	OSA	38	66,368	9,385	
<b>Varijabla</b>		<b>N</b>	<b>Medijan</b>	<b>Raspon</b>	<b>p</b>
SOL (min)	neOSA	50	11,650	1-117	0,842
	OSA	41	11,300	3-130,5	
	OSA	41	16,600	2,9-102,3	
Prosječna O2 saturacija	neOSA	45	94,000	56-99	0,030
	OSA	38	93,000	84-97	
DIS (apsolutni broj)	neOSA	46	120,000	2-746	<0,001
	OSA	38	333,000	8-1839	
ODI	neOSA	46	18,600	0,3-241,3	<0,001
	OSA	38	59,400	1,4-366	
Minimalna O2 saturacija	neOSA	46	90,000	50-95	<0,001
	OSA	38	82,500	51-90	
PLM	neOSA	50	0,00	0-120	0,920
	OSA	41	0,00	0-497	

\*TST- ukupno vrijeme spavanja, SE – učinkovitost spavanja, SL – latencija usnivanja, DIS (apsolutni broj) – broj desaturacija u spavanju, ODI - desaturacijski indeks, PLM - broj periodičkih pokreta nogu.

#### 5.4. Rezultati analize mikrostrukture spavanja

Zbog povremeno neadekvatnog EEG signala pojedinih odvoda i prisutnosti artefakata snimanja, analiza mikrostrukture spavanja učinjena je za ukupno 15 ispitanika, 9 ispitanika iz skupine OSA i 6 ispitanika iz skupine neOSA.

Tablica 11. Prikaz parametara mikrostrukture spavanja

	CAP vrijeme (min)	Stopa CAP-a (%)	A1I	A2I	A3I
N	15	15	15	15	15
Srednja vrijednost	125,892	46,121	31,814	17,146	15,016
SD	44,654	19,096	18,137	8,115	9,735

\*CAP – eng. *cyclic alternating pattern*, A1I – indeks faze A1, A2I - indeks faze A2, A3I – indeks faze A3

#### 5.5. Povezanost makrostrukture i mikrostrukture spavanja u svih ispitanika

Usporedbom parametara makrostrukture i mikrostrukture spavanja pronađena je statistički značajna negativna korelacija između stope CAP-a i ukupnog vremena spavanja ( $r_p = -0,532$ ,  $p=0,041$ ) te između stope CAP-a i prosječne srčane frekvencije ( $r_p = -0,532$ ,  $p=0,041$ ). Između A2I i ukupnog vremena spavanja pronađena je statistički značajna negativna korelacija ( $r_p = -0,699$ ,  $p=0,004$ ).

Također, pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između A3I i apsolutnog broja desaturacija ( $r_s = -0,583$ ,  $p=0,023$ ) te između A3I i indeksa desaturacija ( $r_s = 0,649$ ,  $p=0,009$ ).

Tablica 12. Povezanost parametara mikrostrukture i makrostrukture spavanja za sve ispitanika, Pearsonova korelacija.

		CAP vrijeme (min)	CAP udio (%)	A1I	A2I	A3I
TST (min)	Korelacijski koeficijent	0,229	-,532*	-0,364	-,699**	-0,413
	P	0,412	0,041	0,182	0,004	0,126
	N	15	15	15	15	15
SE (%)	Korelacijski koeficijent	0,173	-0,103	0,267	-0,179	-0,099
	P	0,539	0,714	0,336	0,524	0,726
	N	15	15	15	15	15
SOL (min)	Korelacijski koeficijent	0,154	0,337	0,061	0,268	-0,157
	P	0,584	0,220	0,828	0,335	0,576
	N	15	15	15	15	15
SS	Korelacijski koeficijent	-0,273	-0,368	-0,510	-0,409	-0,008
	P	0,326	0,177	0,052	0,130	0,976
	N	15	15	15	15	15
AHI	Korelacijski koeficijent	0,295	0,212	-0,273	0,221	0,476
	P	0,286	0,449	0,326	0,428	0,073
	N	15	15	15	15	15
REM latencija (min)	Korelacijski koeficijent	0,423	0,494	0,061	0,464	0,256
	P	0,116	0,061	0,829	0,082	0,358
	N	15	15	15	15	15
Prosječna srčana frekvencija	Korelacijski koeficijent	-0,251	-0,532*	-0,411	-0,463	-0,224
	P	0,368	0,041	0,128	0,082	0,423
	N	15	15	15	15	15
Prosječna O <sub>2</sub> saturacija	Korelacijski koeficijent	0,160	-0,002	0,004	0,000	0,261
	P	0,569	0,996	0,990	1,000	0,348
	N	15	15	15	15	15
DIS (apsolutni broj)	Korelacijski koeficijent	0,223	0,064	-0,506	-0,017	0,583*
	P	0,425	0,820	0,054	0,951	0,023
	N	15	15	15	15	15
ODI	Korelacijski koeficijent	0,175	0,173	-0,413	0,089	0,649**
	P	0,532	0,536	0,126	0,753	0,009
	N	15	15	15	15	15
Minimalna O <sub>2</sub> saturacija	Korelacijski koeficijent	-0,220	-0,073	0,360	-0,079	-0,314
	P	0,431	0,795	0,188	0,780	0,254
	N	15	15	15	15	15

\*TST- ukupno vrijeme spavanja, SE – učinkovitost spavanja, SL – latencija usnivanja, SS – broj promjena stadija spavanja, AHI – apneja hipopneja indeks, DIS (apsolutni broj) – broj desaturacija u spavanju, ODI - desaturacijski indeks, PLM - broj periodičkih pokreta nogu, CAP – eng. *cyclic alternating pattern*, AII – indeks faze A1, A2I - indeks faze A2, A3I – indeks faze A3.

## **5.6. Usporedba subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) između skupina**

Svih 50 (100%) ispitanika iz skupine neOSA te 37 (90,24%) ispitanika iz skupine OSA u potpunosti je ispunilo PSQI. Na pojedina pitanja nije odgovorilo 4 (9,75%) ispitanika iz skupine OSA te se kod njih nije mogao izračunati konačni rezultat PSQI.

ESS su riješili svi ispitanici skupine neOSA, a rezultat je bilo moguće izračunati za 38 (92,7%) ispitanika iz skupine OSA, jer 3 (7,3%) ispitanika nisu riješila sva pitanja iz upitnika.

Usporedbom rezultata upitnika po skupinama dobivena je statistički značajna razlika za četiri komponente PSQI upitnika, skupina OSA imala je subjektivno kraću latenciju usnivanja ( $p=0,046$ ), nižu učinkovitost spavanja ( $p=0,048$ ), više izražene smetnje spavanja ( $p=0,002$ ) i rjeđe su koristili lijekove za spavanje ( $p=0,009$ ) (Tablica 13).

Nije pronađeno statistički značajne razlike između dvije skupine ispitanika u ukupnom PSQI te u komponentama PSQI – subjektivna kvaliteta spavanja, ukupno trajanje spavanja i poteškoće dnevnog funkcioniranja. Također, nije nađena statistički značajna razlika u rezultatima ESS.



Tablica 13. Usporedba rezultata PSQI i ESS za dvije skupine ispitanika, Mann-Whitney test.

	Skupina neOSA			Skupina OSA			p vrijednost
	N	Medijan	Raspon	N	Medijan	Raspon	
PSQI - Ukupno	50	7	2-19	37	6	3-16	0,426
PSQI - subjektivna kvaliteta spavanja	50	1	0-3	38	1	0-3	0,996
PSQI - latencija usnivanja	50	1	0-3	38	1	0-3	0,046
PSQI - trajanje spavanja	50	1	0-3	37	1	0-2	0,199
PSQI - učinkovitost spavanja	50	1	0-3	37	0	0-3	0,048
PSQI - smetnje spavanja	50	2	1-3	38	2	1-3	0,002
PSQI - lijekovi za spavanje	50	0	0-3	38	0	0-3	0,009
PSQI - poteškoće dnevnog funkcioniranja	50	1	0-3	38	1	0-3	0,064
ESS	50	7	0-22	38	7,5	0-19	0,505

\* PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index, ESS – Epworth Sleepiness Scale.

## **5.7. Povezanost obilježja makrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija autonomnog živčanog sustava za sve ispitanike**

Usporedbom povezanosti karakteristika makrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija AŽS-a pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između RSA i učinkovitosti spavanja ( $r_p = 0,365$ ,  $p=0,001$ ), između RSA i prosječne O2 saturacije ( $r_p = 0,284$ ,  $p=0,013$ ) te negativna korelacija između RSA i latencije usnivanja ( $r_p = -0,532$ ,  $p=0,041$ ).

Pronađena je i statistički značajna negativna korelacija između kardiovagalnog indeksa i latencije usnivanja ( $r_s = -0,317$ ,  $p=0,004$ ), kardiovagalnog indeksa i ukupnog vremena spavanja ( $r_s = -0,298$ ,  $p=0,007$ ), kardiovagalnog indeksa i prosječne O2 saturacije ( $r_s = -0,266$ ,  $p=0,024$ ) te pozitivna korelacija između kardiovagalnog indeksa i učinkovitosti spavanja ( $r_s = 0,275$ ,  $p=0,014$ ) (Tablica 14).

### **5.7.1. Povezanost obilježja makrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija autonomnog živčanog sustava za skupinu neOSA**

Prilikom usporedbe karakteristika makrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija AŽS-a za skupinu neOSA pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između VR i broja promjena stadija spavanja ( $r_p = 0,361$ ,  $p=0,018$ ) te između VR i prosječne O2 saturacije ( $r_p = 0,332$ ,  $p=0,042$ ).

Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između RSA i prosječne O2 saturacije ( $r_p = 0,443$ ,  $p=0,003$ ) te negativna korelacija između RSA i indeksa desaturacije ( $r_p = -0,328$ ,  $p=0,032$ ).

Statistički značajna negativna korelacija pronađena je između kardiovagalnog indeksa i prosječne O2 saturacije ( $r_s = -0,584$ ,  $p=0,000$ ), a pozitivna korelacija između kardiovagalnog indeksa i indeksa desaturacije ( $r_s = 0,397$ ,  $p=0,012$ ) (Tablica 15).

Tablica 14. Povezanost parametara AŽS-a i parametara makrostrukture spavanja, #Pearsonova korelacija, \*\*Spearmanova korelacija.

	RSA			VR			Kardiovagalni indeks			Adrenergički indeks		
	Korelacijski koeficijent	P**	N	Korelacijski koeficijent	P**	N	Korelacijski koeficijent	P#	N	Korelacijski koeficijent	P#	N
<b>TST (min)</b>	0,212	0,052	84	0,192	0,088	80	-,298**	0,007	80	-0,162	0,156	78
<b>SE (%)</b>	,365**	0,001	84	0,185	0,101	80	-,275*	0,014	80	-0,222	0,050	78
<b>SL (min)</b>	-,292**	0,007	84	-,234*	0,037	80	,317**	0,004	80	0,143	0,213	78
<b>SS</b>	0,090	0,417	84	-0,048	0,673	80	-0,052	0,645	80	-0,069	0,546	78
<b>AHI</b>	-0,023	0,835	84	-0,181	0,107	80	0,026	0,819	80	-0,155	0,174	78
<b>REM latencija (min)</b>	-0,115	0,299	84	-0,192	0,088	80	0,006	0,961	80	-0,025	0,827	78
<b>PLM</b>	0,056	0,614	84	0,013	0,908	80	-0,045	0,691	80	0,084	0,465	78
<b>Prosječna srčana frekvencija</b>	0,035	0,759	78	-0,165	0,160	74	0,047	0,694	74	0,022	0,853	72
<b>Prosječna O2 saturacija</b>	,284*	0,013	76	0,224	0,059	72	-,266*	0,024	72	0,200	0,096	70
<b>DIS (apsolutni broj)</b>	-0,117	0,312	77	-0,156	0,187	73	0,153	0,196	73	-0,100	0,405	71
<b>ODI</b>	-0,171	0,137	77	-0,214	0,070	73	0,229	0,052	73	0,007	0,951	71
<b>Minimalna O2 saturacija</b>	0,111	0,337	77	0,137	0,249	73	-0,165	0,162	73	0,190	0,112	71

\*TST- ukupno vrijeme spavanja, SE – učinkovitost spavanja, SL – latencija usnivanja, AHI – apneja hipopneja indeks, DIS (apsolutni broj) – broj desaturacija u spavanju, ODI - desaturacijski indeks, SS – broj promjena stadija spavanja, PLM - broj periodičkih pokreta nogu, RLS – respiratorna sinusna aritmija, VR – Valsalva omjer..

Tablica 15. Povezanost parametara kardiovaskularnog AŽS-a i parametara makrostrukture spavanja u skupini neOSA, #Pearsonova korelacija, \*\*Spearmanova korelacija.

	RSA			VR			Kardiovagalni indeks			Adrenergički indeks		
	Korelacijski koeficijent	P**	N	Korelacijski koeficijent	P**	N	Korelacijski koeficijent	P#	N	Korelacijski koeficijent	P#	N
<b>TST (min)</b>	0,109	0,468	47	0,201	0,195	43	-0,181	0,247	43	0,026	0,875	40
<b>SE (%)</b>	0,131	0,380	47	0,133	0,397	43	-0,210	0,176	43	-0,059	0,719	40
<b>SOL (min)</b>	-0,228	0,123	47	-0,217	0,163	43	0,299	0,051	43	0,144	0,376	40
<b>SS</b>	0,197	0,183	47	,361*	0,018	43	-0,207	0,182	43	-0,162	0,317	40
<b>AHI</b>	-0,016	0,914	47	-0,032	0,839	43	-0,055	0,727	43	-0,011	0,946	40
<b>REM latencija (min)</b>	-0,229	0,121	47	-0,197	0,204	43	-0,054	0,733	43	-0,106	0,514	40
<b>PLM</b>	0,056	0,708	47	-0,085	0,589	43	0,034	0,829	43	-0,068	0,678	40
<b>Prosječna srčana frekvencija</b>	0,080	0,607	44	-0,052	0,751	40	-0,061	0,709	40	0,153	0,365	37
<b>Prosječna O<sub>2</sub> saturacija</b>	,443**	0,003	42	,332*	0,042	38	-,584**	0,000	38	-0,034	0,846	35
<b>DIS (apsolutni broj)</b>	-0,294	0,055	43	-0,103	0,533	39	0,287	0,077	39	0,198	0,246	36
<b>ODI</b>	-,328*	0,032	43	-0,181	0,271	39	,397*	0,012	39	0,328	0,050	36
<b>Minimalna O<sub>2</sub> saturacija</b>	0,282	0,067	43	0,113	0,493	39	-0,305	0,059	39	0,003	0,986	36

\* TST- ukupno vrijeme spavanja, SE – učinkovitost spavanja, SL – latencija usnivanja, SS – broj promjena stadija spavanja, AHI – apneja hipopneja indeks, DIS (apsolutni broj) – broj desaturacija u spavanju, ODI - desaturacijski indeks, PLM - broj periodičkih pokreta nogu, RSA – respiratorna sinusna aritmija, VR – Valsalva omjer.

### **5.7.2. Povezanost obilježja makrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija autonomnog živčanog sustava za skupinu OSA**

Prilikom usporedbe obilježja makrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija AŽS-a za skupinu OSA pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između RSA i ukupnog trajanja spavanja ( $r_p = 0,331$ ,  $p=0,045$ ) te RSA i učinkovitosti spavanja ( $r_p = 0,353$ ,  $p=0,032$ ), a negativna korelacija RSA i latencije usnivanja ( $r_p = -0,338$ ,  $p=0,041$ ).

Značajna negativna korelacija pronađena je između VR i broja promjena stadija spavanja ( $r_p = -0,389$ ,  $p=0,017$ ), kardiovagalnog indeksa i ukupnog trajanja spavanja ( $r_s = -0,414$ ,  $p=0,011$ ), kardiovagalnog indeksa i učinkovitosti spavanja ( $r_s = -0,359$ ,  $p=0,029$ ).

Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između adrenergičkog indeksa i učinkovitosti spavanja ( $r_s = -0,380$ ,  $p=0,019$ ) te statistički značajna pozitivna korelacija između adrenergičkog indeksa i prosječne O<sub>2</sub> saturacije ( $r_s = 0,389$ ,  $p=0,021$ ) (Tablica 16).

Tablica 16. Usporedba parametara makrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija AŽS-a u grupi OSA, #Pearsonova korelacija, \*\*Spearmanova korelacija.

	RSA			VR			Kardiovagalni indeks			Adrenergički indeks		
	Korelacijski koeficijent	P**	N	Korelacijski koeficijent	P**	N	Korelacijski koeficijent	P#	N	Korelacijski koeficijent	P#	N
<b>TST (min)</b>	,331*	0,045	37	0,197	0,243	37	-,414*	0,011	37	-0,294	0,073	38
<b>SE (%)</b>	,353*	0,032	37	0,224	0,183	37	-,359*	0,029	37	-,380*	0,019	38
<b>SOL (min)</b>	-,338*	0,041	37	-0,310	0,062	37	0,308	0,064	37	0,121	0,468	38
<b>SS</b>	0,019	0,913	37	-,389*	0,017	37	0,117	0,492	37	0,008	0,960	38
<b>AHI</b>	0,081	0,632	37	-0,010	0,952	37	-0,051	0,765	37	-0,206	0,214	38
<b>REM latencija (min)</b>	-0,024	0,887	37	-0,077	0,651	37	0,098	0,563	37	0,075	0,656	38
<b>PLM</b>	0,079	0,644	37	0,064	0,705	37	-0,119	0,484	37	0,237	0,152	38
<b>Prosječna srčana frekvencija</b>	-0,013	0,944	34	-0,262	0,135	34	0,121	0,495	34	-0,044	0,801	35
<b>Prosječna O2 saturacija</b>	0,111	0,531	34	-0,105	0,555	34	0,173	0,327	34	,389*	0,021	35
<b>DIS (apsolutni broj)</b>	0,058	0,744	34	0,141	0,428	34	-0,054	0,764	34	-0,180	0,300	35
<b>ODI</b>	-0,035	0,843	34	0,029	0,870	34	0,063	0,722	34	-0,029	0,869	35
<b>Minimalna O2 saturacija</b>	-0,090	0,613	34	-0,064	0,721	34	0,038	0,832	34	0,149	0,392	35

\* TST- ukupno vrijeme spavanja, SE – učinkovitost spavanja, SL – latencija usnivanja, SS – broj promjena stadija spavanja, AHI – apneja hipopneja indeks, DIS (apsolutni broj) – broj desaturacija u spavanju, ODI - desaturacijski indeks, PLM - broj periodičkih pokreta nogu.

## **5.8. Usporedba obilježja makrostrukture spavanja i HUT patologije**

Usporedbom obilježja makrostrukture spavanja i HUT patologije, u skupini ispitanika s HUT patologijom bila je statistički značajno produljena latencija usnivanja u usporedbi sa skupinom bez HUT patologije ( $p=0,043$ ) (Tablica 17).

## **5.9. Povezanost obilježja mikrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija autonomnog živčanog sustava za sve ispitanike**

Prilikom usporedbe karakteristika mikrostrukture spavanja i kardiovaskularnih funkcija AŽS-a nije pronađeno statistički značajne korelacije između dvije skupine varijabli (Tablica 18).

Tablica 17. Usporedba obilježja makrostrukture spavanja u ispitanika s HUT i bez HUT patologije, srednja vrijednost i standardna devijacija za rezultate nezavisnog t-testa, medijan i raspon za rezultate Mann-Whitney testa.

	Bez HUT patologije			HUT patologija			
	N	Srednja vrijednost	SD	N	Srednja vrijednost	SD	P
<b>TST (min)</b>	72	352,717	101,085	19	374,342	94,149	0,403
<b>SE (%)</b>	72	74,392	16,404	19	72,932	15,873	0,729
<b>SS</b>	72	78,806	41,034	19	84,105	32,419	0,604
<b>Prosječni srčani ritam</b>	69	64,638	8,352	16	68,125	11,904	0,171
		<b>Medijan</b>	<b>Raspon</b>		<b>Medijan</b>	<b>Raspon</b>	
<b>Prosječna O2 saturacija</b>	67	93,000	56-99	16	94,500	91-97	0,244
<b>DIS (apsolutni broj)</b>	68	185,000	2-1839	16	164,000	10-1830	0,728
<b>ODI</b>	68	34,950	0,3-241,3	16	27,200	1-366	0,657
<b>Minimalna O2 saturacija</b>	68	86,000	50-94	16	87,000	75-95	0,264
<b>SOL (min)</b>	72	9,650	1-117	19	24,500	1,5-130,5	0,043
<b>REM latencija (min)</b>	72	82,300	0-457	19	135,300	34-429	0,130
<b>AHI</b>	72	3,300	0-102,3	19	2,200	0-60,2	0,918
<b>PLM</b>	72	0,000	0-190	19	0,000	0-497	0,283

\* TST- ukupno vrijeme spavanja, SE – učinkovitost spavanja, SOL – latencija usnivanja, SS – broj promjena stadija spavanja, AHI – apneja hipopneja indeks, DIS (apsolutni broj) – broj desaturacija u spavanju, ODI - desaturacijski indeks, PLM - broj periodičkih pokreta nogu.



Tablica 18. Povezanost parametara autonomne živčane funkcije i parametara mikrostrukture spavanja, #Pearsonova korelacija, \*\*Spearmanova korelacija.

		<b>CAP vrijeme (min)</b>	<b>CAP stopa (%)</b>	<b>A1I</b>	<b>A2I</b>	<b>A3I</b>
<b>Kardiovagalni indeks</b>	Korelacijski koeficijent	-0,161	-0,106	-0,510	-0,170	-0,300
	P#	0,599	0,730	0,075	0,579	0,319
	N	13	13	13	13	13
<b>Adrenergički indeks</b>	Korelacijski koeficijent	-0,244	-0,210	-0,148	-0,003	0,107
	P#	0,422	0,492	0,630	0,992	0,728
	N	13	13	13	13	13
<b>VR</b>	Korelacijski koeficijent	0,346	0,293	0,375	0,236	0,114
	P**	0,247	0,332	0,207	0,438	0,711
	N	13	13	13	13	13
<b>RSA</b>	Korelacijski koeficijent	0,406	0,221	0,275	0,039	0,207
	P**	0,150	0,448	0,341	0,893	0,477
	N	14	14	14	14	14

\*CAP –eng. *cyclic alternating pattern*, A1I – indeks faze A1, A2I - indeks faze A2, A3I – indeks faze A3, VR – Valsalvin omjer, RSA – respiratorna sinusna aritmija.

## **5.10. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i kardiovaskularnih funkcija autonomnog živčanog sustava za obje skupine ispitanika**

Prilikom usporedbe subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI i ESS) i kardiovaskularnih funkcija AŽS-a nije pronađeno statistički značajne korelacije između dvije skupine varijabli (Tablica 19).

### **5.10.1. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i kardiovaskularnih funkcija autonomnog živčanog sustava za skupinu neOSA**

Prilikom usporedbe subjektivnih parametara kvalitete spavanja i kardiovaskularnih funkcija AŽS-a za skupinu neOSA pronađena je statistički negativna korelacija između PSQI subjektivna kvaliteta spavanja i adrenergičkog indeksa ( $r_s = -0,360$ ,  $p=0,022$ ) (Tablica 20).

### **5.10.2. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i kardiovaskularnih funkcija autonomnog živčanog sustava za skupinu OSA**

Prilikom usporedbe subjektivnih parametara kvalitete spavanja i kardiovaskularnih funkcija AŽS-a za skupinu OSA pronađena je statistički značajna negativna korelacija između rezultata ESS-a i adrenergičkog indeksa ( $r_s = -0,333$ ,  $p=0,048$ ) (Tablica 21).

Tablica 19. Povezanost rezultata upitnika (PSQI i ESS) i parametara kardiovaskularne autonomne živčane funkcije, Spearmanova korelacija.

		<b>RSA</b>	<b>VR</b>	<b>Kardiovagalni indeks</b>	<b>Adrenergički indeks</b>
PSQI - ukupno	Korelacijski Koeficijent	-0,005	-0,002	-0,016	-0,102
	P	0,967	0,983	0,887	0,384
	N	81	77	77	75
PSQI – subjektivna kvaliteta spavanja	Korelacijski Koeficijent	-0,005	0,099	-0,050	-0,184
	P	0,963	0,391	0,666	0,111
	N	82	78	78	76
PSQI – latencija usnivanja	Korelacijski Koeficijent	-0,001	-0,049	0,002	0,114
	P	0,993	0,671	0,986	0,328
	N	82	78	78	76
PSQI – ukupno trajanje spavanja	Korelacijski Koeficijent	0,168	0,139	-0,142	0,029
	P	0,134	0,228	0,220	0,804
	N	81	77	77	75
PSQI – učinkovitost spavanja	Korelacijski Koeficijent	-0,013	0,054	0,006	0,118
	P	0,908	0,639	0,958	0,314
	N	81	77	77	75
PSQI – smetnje spavanja	Korelacijski Koeficijent	-0,137	-0,104	0,079	-0,148
	P	0,219	0,364	0,494	0,203
	N	82	78	78	76
PSQI – lijekovi za spavanje	Korelacijski Koeficijent	-0,093	-0,107	0,070	-0,084
	P	0,405	0,349	0,541	0,468
	N	82	78	78	76
PSQI – poremećaj dnevnog funkcioniranja	Korelacijski Koeficijent	0,106	-0,074	-0,045	-0,179
	P	0,342	0,521	0,693	0,123
	N	82	78	78	76
ESS	Korelacijski Koeficijent	-0,052	0,068	0,034	-0,072
	P	0,645	0,553	0,770	0,535
	N	82	78	78	76

\*PSQI – *Pittsburgh Sleep Quality Index*, ESS – *Epworth Sleepiness Scale*, RSA – respiratorna sinusna aritmija, VR – Valsalva omjer.

Tablica 20. Povezanost rezultata upitnika i obilježja autonomne živčane funkcije u skupini neOSA, Spearmanova korelacija.

		<b>RSA</b>	<b>VR</b>	<b>Kardiovagalni indeks</b>	<b>Adrenergički indeks</b>
PSQI - ukupno	Korelacijski koeficijent	0,121	-0,063	-0,102	-0,090
	P	0,420	0,686	0,516	0,579
	N	47	43	43	40
PSQI – subjektivna kvaliteta spavanja	Korelacijski koeficijent	0,042	0,112	-0,148	-,360
	P	0,779	0,473	0,345	0,022
	N	47	43	43	40
PSQI – latencija usnivanja	Korelacijski koeficijent	0,245	-0,006	-0,158	0,071
	P	0,097	0,971	0,313	0,662
	N	47	43	43	40
PSQI – ukupno trajanje spavanja	Korelacijski koeficijent	0,171	0,100	-0,134	0,093
	P	0,251	0,524	0,393	0,569
	N	47	43	43	40
PSQI – učinkovitost spavanja	Korelacijski koeficijent	0,086	0,002	-0,029	0,220
	P	0,565	0,989	0,856	0,173
	N	47	43	43	40
PSQI – smetnje spavanja	Korelacijski koeficijent	-0,051	-0,126	0,027	0,006
	P	0,734	0,422	0,865	0,971
	N	47	43	43	40
PSQI – lijekovi za spavanje	Korelacijski koeficijent	-0,084	-0,095	0,042	-0,210
	P	0,576	0,546	0,787	0,194
	N	47	43	43	40
PSQI – poremećaj dnevnog funkcioniranja	Korelacijski koeficijent	0,183	-0,156	-0,072	-0,135
	P	0,218	0,319	0,648	0,408
	N	47	43	43	40
ESS	Korelacijski koeficijent	-0,056	-0,031	0,031	0,186
	P	0,711	0,843	0,843	0,251
	N	47	43	43	40

\*PSQI – *Pittsburgh Sleep Quality Index*, ESS – *Epworth Sleepiness Scale*, RSA – respiratorna sinusna aritmija, VR – Valsalva omjer.

Tablica 21. Povezanost rezultata upitnika i obilježja kardiovaskularnih funkcija AŽS-a u skupini OSA, Spearmanova korelacija.

		<b>RSA</b>	<b>VR</b>	<b>Kardiovagalni indeks</b>	<b>Adrenergički indeks</b>
PSQI - ukupno	Korelacijski koeficijent	-0,217	0,046	0,109	-0,180
	P	0,218	0,797	0,539	0,300
	N	34	34	34	35
PSQI – subjektivna kvaliteta spavanja	Korelacijski koeficijent	-0,070	0,073	0,086	-0,001
	P	0,690	0,677	0,623	0,996
	N	35	35	35	36
PSQI – latencija usnivanja	Korelacijski koeficijent	-0,329	-0,218	0,205	0,101
	P	0,054	0,208	0,238	0,558
	N	35	35	35	36
PSQI – ukupno trajanje spavanja	Korelacijski koeficijent	0,137	0,167	-0,144	-0,110
	P	0,441	0,344	0,415	0,529
	N	34	34	34	35
PSQI – učinkovitost spavanja	Korelacijski koeficijent	-0,117	0,062	0,046	-0,084
	P	0,509	0,729	0,796	0,633
	N	34	34	34	35
PSQI – smetnje spavanja	Korelacijski koeficijent	-0,328	0,073	0,175	-0,282
	P	0,054	0,675	0,314	0,096
	N	35	35	35	36
PSQI – lijekovi za spavanje	Korelacijski koeficijent	-0,154	-0,318	0,131	-0,010
	P	0,379	0,063	0,452	0,953
	N	35	35	35	36
PSQI – poremećaj dnevnog funkcioniranja	Korelacijski koeficijent	0,002	0,117	-0,030	-0,206
	P	0,992	0,502	0,866	0,228
	N	35	35	35	36
ESS	Korelacijski koeficijent	-0,021	0,271	0,012	-,333*
	P	0,904	0,115	0,946	0,048
	N	35	35	35	36

\*RSA – respiratorna sinusna aritmija, VR – Valsalvin omjer.

### **5.11. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i obilježja mikrostrukture spavanja**

Prilikom usporedbe subjektivnih parametara kvalitete spavanja i mikrostrukture spavanja pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između vremena trajanja CAP sekvenci i PSQI latencije usnivanja ( $r_s = 0,549$ ,  $p=0,042$ ). Pozitivna statistički značajna korelacija pronađena je između stope CAP-a i PSQI latencije usnivanja ( $r_s = 0,645$ ,  $p=0,013$ ), stope CAP-a i PSQI trajanja spavanja ( $r_s = 0,610$ ,  $p=0,021$ ), indeksa A1 i ukupnog PSQI ( $r_s = 0,621$ ,  $p=0,018$ ), indeksa A1 i PSQI trajanja spavanja ( $r_s = 0,636$ ,  $p=0,015$ ), indeksa A1 i PSQI učinkovitosti spavanja ( $r_s = 0,588$ ,  $p=0,027$ ) te indeksa A2 i PSQI latencije usnivanja ( $r_s = 0,577$ ,  $p=0,031$ ) (Tablica 22).

Tablica 22. Usporedba parametara mikrostrukture spavanja i rezultata upitnika u svih ispitanika, Spearmanova korelacija.

		PSQI – ukupno	PSQI 1	PSQI 2	PSQI 3	PSQI 4	PSQI 5	PSQI 6	PSQI 7	ESS
CAP vrijeme (min)	Korelacijski koeficijent	0,321	-0,044	,549	0,415	0,414	0,450	-0,438	0,098	-0,455
	P	0,264	0,882	0,042	0,140	0,141	0,107	0,117	0,740	0,102
	N	14	14	14	14	14	14	14	14	14
CAP stopa (%)	Korelacijski koeficijent	0,450	-0,098	,645	,610	0,384	0,438	-0,239	0,105	-0,354
	P	0,107	0,739	0,013	0,021	0,176	0,117	0,410	0,721	0,215
	N	14	14	14	14	14	14	14	14	14
A1I	Korelacijski koeficijent	,621	0,271	0,174	,636	,588	0,252	-0,061	0,456	0,113
	P	0,018	0,349	0,553	0,015	0,027	0,385	0,835	0,101	0,702
	N	14	14	14	14	14	14	14	14	14
A2I	Korelacijski koeficijent	0,141	-0,106	,577	0,413	0,273	0,257	-0,080	-0,121	-0,325
	P	0,631	0,719	0,031	0,142	0,345	0,375	0,787	0,680	0,258
	N	14	14	14	14	14	14	14	14	14
A3I	Korelacijski koeficijent	-0,256	-0,374	0,055	-0,187	-0,064	0,208	-0,319	0,133	0,066
	P	0,377	0,188	0,851	0,523	0,827	0,476	0,266	0,651	0,822
	N	14	14	14	14	14	14	14	14	14

\*PSQI – *Pittsburgh Sleep Quality Index*, ESS – *Epworth Sleepiness Scale*, PSQI 1 - subjektivna kvaliteta spavanja, PSQI 2- latencija usnivanja, PSQI 3 -trajanje spavanja, PSQI 4 -učinkovitost spavanja, PSQI 5 - smetnje spavanja, PSQI 6 - korištenje lijekova za spavanje, PSQI 7 - poteškoće dnevnog funkcioniranja, CAP – *cycling alternating pattern*, A1I – indeks faze A1, A2I – indeks faze A2, A3I – indeks faze A3.

## **5.12. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i obilježja makrostrukture spavanja za sve ispitanike**

Prilikom usporedbe subjektivnih parametara kvalitete spavanja i makrostrukture spavanja pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između PSQI subjektivne kvalitete spavanja i latencije prvog REM-a ( $r_s = 0,234$ ,  $p=0,028$ ), PSQI latencije usnivanja i latencije usnivanja ( $r_s = 0,276$ ,  $p=0,009$ ), PSQI korištenja lijekova za spavanje i REM latencije ( $r_s = 0,251$ ,  $p=0,018$ ) (Tablica 23).

Prilikom usporedbe subjektivnih parametara kvalitete spavanja i makrostrukture spavanja pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između PSQI subjektivne kvalitete spavanja i prosječne srčane frekvencije ( $r_s = 0,233$ ,  $p=0,044$ ).

Pronađena je statistički značajna negativna korelacija je između PSQI latencije usnivanja i DIS (apsolutni broj) ( $r_s = -0,272$ ,  $p=0,014$ ), PSQI trajanje spavanja i DIS (apsolutni broj) ( $r_s = -0,238$ ,  $p=0,034$ ), PSQI trajanje spavanja i ODI ( $r_s = -0,246$ ,  $p=0,028$ ), PSQI trajanje spavanja i AHI ( $r_s = -0,245$ ,  $p=0,022$ ).

Statistički značajna negativna korelacija pronađena je između PSQI učinkovitosti spavanja i AHI ( $r_s = -0,255$ ,  $p=0,017$ ).

Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između PSQI smetnje spavanja i DIS (apsolutni broj) ( $r_s = 0,249$ ,  $p=0,025$ ), PSQI smetnje spavanja i ODI ( $r_s = 0,241$ ,  $p=0,030$ ), PSQI smetnje spavanja i AHI ( $r_s = 0,210$ ,  $p=0,050$ ).

Također, statistički značajna negativna korelacija pronađena je između PSQI korištenja lijekova za spavanje i AHI ( $r_s = -0,369$ ,  $p<0,001$ ) (Tablica 24).



Tablica 23. Povezanost parametara makrostrukture spavanja (ukupno trajanje spavanja, učinkovitost spavanja, latencija usnivanja, broj promjena stadija spavanja, PLM, REM latencija) i rezultata upitnika u svih ispitanika, Spearmanova korelacija.

		<b>TST (min)</b>	<b>SE (%)</b>	<b>SOL (min)</b>	<b>SS</b>	<b>PLM</b>	<b>REM latencija (min)</b>
<b>PSQI - ukupno</b>	Korelacijski koeficijent	-0,135	-0,157	0,204	-0,194	0,042	0,127
	P	0,211	0,147	0,058	0,072	0,701	0,243
	N	87	87	87	87	87	87
<b>PSQI - 1</b>	Korelacijski koeficijent	-0,085	-0,198	0,158	0,012	0,008	,234
	P	0,434	0,065	0,141	0,911	0,939	0,028
	N	88	88	88	88	88	88
<b>PSQI - 2</b>	Korelacijski koeficijent	-0,097	-0,148	,276	-0,156	-0,027	0,080
	P	0,368	0,168	0,009	0,147	0,802	0,459
	N	88	88	88	88	88	88
<b>PSQI - 3</b>	Korelacijski koeficijent	-0,048	0,047	0,045	-0,160	0,112	0,047
	P	0,661	0,669	0,681	0,138	0,301	0,664
	N	87	87	87	87	87	87
<b>PSQI - 4</b>	Korelacijski koeficijent	-0,060	-0,081	0,125	-0,140	0,057	-0,022
	P	0,583	0,454	0,250	0,196	0,597	0,837
	N	87	87	87	87	87	87
<b>PSQI - 5</b>	Korelacijski koeficijent	0,065	0,013	0,038	-0,059	-0,023	0,079
	P	0,550	0,903	0,727	0,583	0,828	0,465
	N	88	88	88	88	88	88
<b>PSQI - 6</b>	Korelacijski koeficijent	-0,152	-0,165	0,180	-0,186	0,119	,251
	P	0,158	0,123	0,092	0,083	0,270	0,018
	N	88	88	88	88	88	88
<b>PSQI - 7</b>	Korelacijski koeficijent	-0,125	-0,048	-0,131	-0,067	0,053	-0,006
	P	0,246	0,656	0,226	0,533	0,625	0,959
	N	88	88	88	88	88	88
<b>ESS</b>	Korelacijski koeficijent	0,072	0,097	-0,112	-0,160	-0,052	-0,113
	P	0,503	0,369	0,299	0,135	0,630	0,295
	N	88	88	88	88	88	88

\* PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index, ESS – Epworth Sleepiness Scale, PSQI 1 - subjektivna kvaliteta spavanja, PSQI 2- latencija usnivanja, PSQI 3 -trajanje spavanja, PSQI 4 -učinkovitost spavanja, PSQI 5 - smetnje spavanja, PSQI 6 - korištenje lijekova za spavanje, PSQI 7 - poteškoće dnevnog funkcioniranja, TST- ukupno vrijeme spavanja, SE – učinkovitost spavanja, SL – latencija usnivanja, SS – broj promjena stadija spavanja, PLM - broj periodičkih pokreta nogu.

Tablica 24. Povezanost parametara makrostrukture spavanja (AHI, prosječna srčana frekvencija, prosječna O2 saturacija, minimalna O2 saturacija, DIS i ODI) i rezultata upitnika u svih ispitanika, Spearmanova korelacija.

		<b>AHI</b>	<b>Prosječna frekvencija srca</b>	<b>Prosječna O2 saturacija</b>	<b>DIS (apsolutni broj)</b>	<b>ODI</b>	<b>Minimalna O2 saturacija</b>
<b>PSQI - ukupno</b>	Korelacijski koeficijent	-0,149	0,079	-0,020	-0,085	-0,046	0,077
	P	0,170	0,481	0,858	0,452	0,688	0,500
	N	87	81	79	80	80	80
<b>PSQI - 1</b>	Korelacijski koeficijent	-0,031	,223	-0,076	0,111	0,136	-0,096
	P	0,772	0,044	0,500	0,323	0,226	0,396
	N	88	82	80	81	81	81
<b>PSQI - 2</b>	Korelacijski koeficijent	-0,184	-0,029	0,050	-,272	-0,202	0,100
	P	0,086	0,794	0,660	0,014	0,071	0,374
	N	88	82	80	81	81	81
<b>PSQI - 3</b>	Korelacijski koeficijent	-,245	-0,164	-0,047	-,238	-,246	0,168
	P	0,022	0,145	0,680	0,034	0,028	0,138
	N	87	81	79	80	80	80
<b>PSQI - 4</b>	Korelacijski koeficijent	-,255	-0,046	0,078	-0,153	-0,137	0,200
	P	0,017	0,683	0,496	0,175	0,224	0,076
	N	87	81	79	80	80	80
<b>PSQI - 5</b>	Korelacijski koeficijent	,210	0,151	-0,016	,249	,241	-0,161
	P	0,050	0,175	0,891	0,025	0,030	0,152
	N	88	82	80	81	81	81
<b>PSQI - 6</b>	Korelacijski koeficijent	-,369	0,065	-0,017	-0,179	-0,120	0,105
	P	<0,001	0,564	0,882	0,110	0,288	0,353
	N	88	82	80	81	81	81
<b>PSQI - 7</b>	Korelacijski koeficijent	0,145	0,101	0,114	0,082	0,098	-0,015
	P	0,179	0,364	0,316	0,465	0,386	0,895
	N	88	82	80	81	81	81
<b>ESS</b>	Korelacijski koeficijent	0,056	-0,030	0,125	0,089	0,031	-0,001
	P	0,604	0,790	0,271	0,431	0,786	0,996
	N	88	82	80	81	81	81

### **5.12.1. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i karakteristika makrostrukture spavanja za skupinu neOSA**

Usporedbom subjektivnih parametara kvalitete spavanja i obilježja makrostrukture spavanja za skupinu neOSA pronađena je statistički značajna negativna korelacija PSQI korištenje lijekova za spavanje i ukupnog trajanja spavanja ( $r_s = -0,314$ ,  $p=0,027$ ) (Tablica 25).

Usporedbom parametara makrostrukture spavanja i subjektivne analize spavanja za skupinu neOSA pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između PSQI ukupno i prosječne srčane frekvencije ( $r_s = 0,295$ ,  $p=0,044$ ) te između PSQI subjektivna kvaliteta spavanja i prosječne srčane frekvencije ( $r_s = 0,402$ ,  $p=0,005$ ).

Pronađena je statistički značajna negativna korelacija između PSQI trajanje spavanja i AHI ( $r_s = -0,280$ ,  $p=0,049$ ), PSQI korištenje lijekova za spavanja i AHI ( $r_s = -0,341$ ,  $p=0,015$ ) (Tablica 26).

Tablica 25. Povezanost parametara makrostrukture spavanja (ukupno trajanje spavanja, učinkovitost spavanja, latencija usnivanja, broj promjena stadija spavanja, PLM, REM latencija) i rezultata upitnika u skupini neOSA, Spearmanova korelacija.

		<b>TST (min)</b>	<b>SE (%)</b>	<b>SL (min)</b>	<b>SS</b>	<b>PLM</b>	<b>REM latencija (min)</b>
<b>PSQI - ukupno</b>	Korelacijski koeficijent	-0,128	-0,098	0,032	-0,183	0,037	0,117
	P	0,375	0,496	0,826	0,202	0,798	0,418
	N	50	50	50	50	50	50
<b>PSQI - 1</b>	Korelacijski koeficijent	-0,197	-0,234	0,002	-0,020	-0,023	0,228
	P	0,170	0,102	0,987	0,889	0,872	0,111
	N	50	50	50	50	50	50
<b>PSQI - 2</b>	Korelacijski koeficijent	0,007	-0,026	0,063	-0,055	-0,136	0,054
	P	0,960	0,860	0,661	0,704	0,346	0,711
	N	50	50	50	50	50	50
<b>PSQI - 3</b>	Korelacijski koeficijent	-0,038	0,081	-0,047	-0,046	0,188	-0,006
	P	0,795	0,574	0,747	0,749	0,190	0,967
	N	50	50	50	50	50	50
<b>PSQI - 4</b>	Korelacijski koeficijent	0,029	0,131	-0,019	-0,168	0,007	-0,104
	P	0,843	0,364	0,894	0,243	0,962	0,474
	N	50	50	50	50	50	50
<b>PSQI - 5</b>	Korelacijski koeficijent	0,105	-0,008	-0,067	-0,100	0,056	0,149
	P	0,469	0,958	0,644	0,487	0,697	0,302
	N	50	50	50	50	50	50
<b>PSQI - 6</b>	Korelacijski koeficijent	-,314*	-0,235	0,157	-0,249	0,079	0,251
	P	0,027	0,101	0,276	0,081	0,588	0,078
	N	50	50	50	50	50	50
<b>PSQI - 7</b>	Korelacijski koeficijent	-0,114	-0,059	-0,089	-0,225	0,004	0,011
	P	0,430	0,682	0,537	0,116	0,977	0,938
	N	50	50	50	50	50	50
<b>ESS</b>	Korelacijski koeficijent	0,151	0,086	-0,100	-0,136	0,085	0,039
	P	0,295	0,553	0,489	0,345	0,558	0,786
	N	50	50	50	50	50	50

Tablica 26. Povezanost parametara makrostrukture spavanja (AHI, prosječna srčana frekvencija, prosječna O2 saturacija, minimalna O2 saturacija, DIS i ODI) i rezultata upitnika u skupini neOSA, Spearmanova korelacija.

		AHI	Prosječna frekvencija srca	Prosječna O2 saturacija	DIS (apsolutni broj)	ODI	Minimalna O2 saturacija
<b>PSQI - ukupno</b>	Korelacijski koeficijent	-0,226	,295	0,048	0,017	0,080	-0,060
	P	0,115	0,044	0,754	0,908	0,595	0,690
	N	50	47	45	46	46	46
<b>PSQI - 1</b>	Korelacijski koeficijent	-0,120	,402	-0,061	0,124	0,177	-0,244
	P	0,406	0,005	0,691	0,410	0,240	0,102
	N	50	47	45	46	46	46
<b>PSQI - 2</b>	Korelacijski koeficijent	-0,074	0,225	0,110	-0,282	-0,205	-0,028
	P	0,611	0,129	0,470	0,058	0,172	0,854
	N	50	47	45	46	46	46
<b>PSQI - 3</b>	Korelacijski koeficijent	-,280	-0,093	-0,051	-0,023	-0,041	0,021
	P	0,049	0,536	0,742	0,878	0,787	0,889
	N	50	47	45	46	46	46
<b>PSQI - 4</b>	Korelacijski koeficijent	-0,221	0,108	0,108	0,036	0,013	0,043
	P	0,123	0,471	0,479	0,810	0,932	0,775
	N	50	47	45	46	46	46
<b>PSQI - 5</b>	Korelacijski koeficijent	-0,217	0,253	0,189	0,168	0,197	-0,015
	P	0,130	0,086	0,214	0,265	0,190	0,922
	N	50	47	45	46	46	46
<b>PSQI - 6</b>	Korelacijski koeficijent	-,341*	0,252	-0,014	-0,080	0,074	-0,057
	P	0,015	0,087	0,926	0,597	0,626	0,707
	N	50	47	45	46	46	46
<b>PSQI - 7</b>	Korelacijski koeficijent	-0,066	0,153	0,228	-0,037	0,012	0,054
	P	0,651	0,303	0,132	0,807	0,938	0,720
	N	50	47	45	46	46	46
<b>ESS</b>	Korelacijski koeficijent	0,024	-0,109	0,078	0,056	-0,007	-0,048
	P	0,870	0,465	0,612	0,712	0,963	0,751
	N	50	47	45	46	46	46

### **5.12.2. Povezanost subjektivnih parametara kvalitete spavanja ocijenjenih upitnicima (PSQI, ESS) i obilježja makrostrukture spavanja za skupinu OSA**

Usporedbom subjektivnih parametara kvalitete spavanja i karakteristike makrostrukture spavanja za skupinu OSA statistički značajna pozitivna korelacija pronađena je između PSQI ukupno i latencije usnivanja ( $r_s = 0,530$ ,  $p=0,001$ ), PSQI subjektivne kvalitete spavanja i latencije usnivanja ( $r_s = -0,420$ ,  $p=0,009$ ), PSQI latencije usnivanja i latencije usnivanja ( $r_s = 0,623$ ,  $p=0,000$ ), PSQI učinkovitosti spavanja i latencije usnivanja ( $r_s = 0,371$ ,  $p=0,024$ ).

Negativna korelacija pronađena je između PSQI učinkovitosti spavanja i učinkovitosti spavanja ( $r_s = -0,322$ ,  $p=0,052$ ) (Tablica 27).

Usporedbom subjektivnih parametara kvalitete spavanja i makrostrukture spavanja u skupini OSA pronađena je statistički značajna negativna korelacija između PSQI latencije usnivanja i prosječne frekvencije srca ( $r_s = -0,349$ ,  $p=0,040$ ), PSQI trajanja spavanja i DIS (apsolutni broj) ( $r_s = -0,370$ ,  $p=0,031$ ) te PSQI trajanja spavanja i ODI ( $r_s = -0,400$ ,  $p=0,019$ ) (Tablica 28).

Tablica 27. Povezanost parametara makrostrukture spavanja (ukupno trajanje spavanja, učinkovitost spavanja, latencija usnivanja, broj promjena stadija spavanja, AHI, REM latencija) i rezultata upitnika u skupini OSA, Spearmanova korelacija.

		<b>TST (min)</b>	<b>SE (%)</b>	<b>SOL (min)</b>	<b>SS</b>	<b>PLM</b>	<b>REM latencija (min)</b>
<b>PSQI - ukupno</b>	Korelacijski koeficijent	-0,206	-0,195	,530	-0,240	0,027	0,133
	P	0,221	0,247	0,001	0,152	0,875	0,432
	N	37	37	37	37	37	37
<b>PSQI - 1</b>	Korelacijski koeficijent	0,008	-0,135	,420	0,022	0,043	0,236
	P	0,963	0,420	0,009	0,895	0,799	0,154
	N	38	38	38	38	38	38
<b>PSQI - 2</b>	Korelacijski koeficijent	-0,220	-0,258	,623	-0,255	0,117	0,100
	P	0,184	0,117	0,000	0,123	0,485	0,552
	N	38	38	38	38	38	38
<b>PSQI - 3</b>	Korelacijski koeficijent	-0,121	0,030	0,238	-0,310	0,008	0,151
	P	0,475	0,862	0,156	0,062	0,962	0,371
	N	37	37	37	37	37	37
<b>PSQI - 4</b>	Korelacijski koeficijent	-0,216	-0,322	,371	-0,092	0,137	0,103
	P	0,199	0,052	0,024	0,588	0,418	0,543
	N	37	37	37	37	37	37
<b>PSQI - 5</b>	Korelacijski koeficijent	0,062	-0,006	0,226	-0,026	-0,199	-0,038
	P	0,714	0,972	0,173	0,877	0,231	0,823
	N	38	38	38	38	38	38
<b>PSQI - 6</b>	Korelacijski koeficijent	0,110	0,006	0,316	-0,079	0,260	0,277
	P	0,510	0,970	0,053	0,638	0,115	0,093
	N	38	38	38	38	38	38
<b>PSQI - 7</b>	Korelacijski koeficijent	-0,138	-0,074	-0,252	0,090	0,111	-0,040
	P	0,408	0,659	0,127	0,591	0,509	0,811
	N	38	38	38	38	38	38
<b>ESS</b>	Korelacijski koeficijent	-0,002	0,077	-0,153	-0,190	-0,224	-0,306
	P	0,991	0,646	0,359	0,252	0,176	0,062
	N	38	38	38	38	38	38

Tablica 28. Povezanost parametara makrostrukture spavanja (PLM, prosječna srčana frekvencija, prosječna O2 saturacija, minimalna O2 saturacija, DIS i ODI) i rezultata upitnika u skupini OSA, Spearmanova korelacija.

		AHI	Prosječna frekvencija srca	Prosječna O2 saturacija	DIS (apsolutni broj)	ODI	Minimalna O2 saturacija
<b>PSQI - ukupno</b>	Korelacijski koeficijent	-0,024	-0,236	-0,186	-0,234	-0,158	0,124
	P	0,886	0,180	0,292	0,183	0,372	0,483
	N	37	34	34	34	34	34
<b>PSQI - 1</b>	Korelacijski koeficijent	0,026	-0,084	-0,132	0,092	0,124	0,060
	P	0,875	0,632	0,450	0,600	0,479	0,730
	N	38	35	35	35	35	35
<b>PSQI - 2</b>	Korelacijski koeficijent	0,074	-,349	-0,159	-0,179	-0,004	-0,032
	P	0,657	0,040	0,360	0,303	0,983	0,857
	N	38	35	35	35	35	35
<b>PSQI - 3</b>	Korelacijski koeficijent	-0,169	-0,246	-0,146	-,370	-,400	0,170
	P	0,318	0,161	0,410	0,031	0,019	0,337
	N	37	34	34	34	34	34
<b>PSQI - 4</b>	Korelacijski koeficijent	-0,025	-0,246	-0,062	-0,131	-0,013	0,250
	P	0,885	0,161	0,729	0,460	0,944	0,154
	N	37	34	34	34	34	34
<b>PSQI - 5</b>	Korelacijski koeficijent	-0,053	-0,079	-0,132	-0,146	-0,220	-0,018
	P	0,753	0,653	0,449	0,403	0,205	0,916
	N	38	35	35	35	35	35
<b>PSQI - 6</b>	Korelacijski koeficijent	-0,044	-0,318	-0,258	-0,024	-0,111	-0,072
	P	0,792	0,063	0,134	0,893	0,525	0,681
	N	38	35	35	35	35	35
<b>PSQI - 7</b>	Korelacijski koeficijent	-0,014	0,039	0,153	-0,062	-0,101	0,118
	P	0,936	0,824	0,380	0,725	0,565	0,498
	N	38	35	35	35	35	35
<b>ESS</b>	Korelacijski koeficijent	-0,079	0,121	0,271	0,148	0,062	0,128
	P	0,638	0,490	0,115	0,396	0,724	0,462
	N	38	35	35	35	35	35



## 6. RASPRAVA

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost oštećenja kardiovaskularnih autonomnih živčanih funkcija i oštećenja strukture spavanja kod ispitanika s OSA-om i ispitanika bez OSA-e. OSA je jedan od najčešćih poremećaja spavanja, a najnoviji podaci pokazuju kako je prevalencija OSA-e od 9% do 38% (6). Zbog visoke učestalosti OSA-e i povezanosti s bolestima kardiovaskularnog sustava, moždanim udarom te poremećajima metabolizma važno ju je prepoznati i liječiti kako bi se smanjili nepovoljni utjecaji OSA-e na navedene poremećaje. U istraživanje je uključen ukupno 91 ispitanik, 51 (56%) ispitanik bio je muškoga spola, a 40 (44%) ispitanika je bilo ženskoga spola. Na temelju PSG-om dobivenih vrijednosti AHI-a ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. U skupini OSA bio je 41 (45,1%) ispitanik, a u skupini neOSA 50 (54,9%) ispitanika. Najmlađi ispitanik imao je 18 godina, a najstariji 78 godina uz srednju životnu dob od 48,3 +/- 14,94 godina. U skupini OSA bilo je statistički značajno više osoba muškoga spola ( $p=0,003$ ), imali su statistički značajno viši BMI ( $p=0,002$ ), veći opseg vrata ( $p=0,001$ ) i bili su starije životne dobi ( $p=0,003$ ), nego ispitanici iz skupine neOSA. Ovi podaci su u skladu s ranije višekratno objavljenim istraživanjima da su demografska obilježja poput muškog spola, starije životne dobi i pretilosti važni rizični čimbenici za razvoj OSA-e (14, 19), a pretilost ima i važnu ulogu u patofiziologiji razvoja OSA-e zbog nakupljanja masnog tkiva koje svojim pritiskom povećava kolapsibilnost orofarinksa, smanjuje elastičnost pluća i funkcionalni rezidualni kapacitet (15) te je bogat izvor proupalnih citokina koji potiču lokalni upalni odgovor gornjeg dišnog puta (16).

OSA povećava rizik za kardiovaskularne događaje 2,5 puta, a za razvoj moždanog udara 2 puta, pokazala je meta-analiza iz 2013. godine (89). OSA se smatra rizičnim čimbenikom za razvoj arterijske hipertenzije, srčanih aritmija (sinusna bradikardija, AV blok, supraventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija), sistoličke i dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke, kongestivnog srčanog zatajenja, moždanog udara, bolesti koronarnih krvnih žila i plućne hipertenzije (111). Uzroci tih kardiovaskularnih poremećaja u OSA-i su multifaktorijski, ali se kao jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za povećan kardiovaskularni i cerebrovaskularni morbiditet smatra disfunkcija AŽS-a, posebice povećan tonus simpatikusa (91-95). Kod osoba oboljelih od OSA-e simpatička aktivnost je povećana tijekom spavanja, ali i tijekom dana kada je disanje normalno. Tijekom spavanja epizode apneje i posljedične hipoksije dovode do aktivacije kemoreceptora i do

povećanja tonusa simpatikusa, a kada se apneja prevlada i disanje nastavi, povećava se venski povrat krvi u srce i srčani udarni volumen što zajedno sa suženim krvnim žilama dovodi do značajnog porasta krvnoga tlaka na kraju apneje. Povišene vrijednosti krvnog tlaka tijekom spavanja (eng. *non dipping*) smatraju se rizičnim čimbenikom za razvoj kardiovaskularnih komplikacija u OSA-i (112).

Važno je naglasiti kako osim pojačane aktivnosti simpatikusa, u OSA-i dolazi i do kontinuirane koaktivacije parasimpatikusa i simpatikusa. U fiziološkim uvjetima, ta dva dijela AŽS-a su u međusobnoj recipročnoj vezi što znači da kada se aktivira jedan dio, drugi dio se deaktivira (113).

Međutim, smatra se kako je u određenim situacijama, a jedna od njih je aktivacija perifernih kemoreceptora tijekom apneje uslijed hipoksije i hiperkapnije, moguća koaktivacija oba dijela AŽS-a što dovodi do povećanog tonusa i simpatikusa i parasimpatikusa (114). Smatra se kako koaktivacija simpatikusa i parasimpatikusa može služiti koordinaciji kontraktilnosti srčanih klijetki i srčanog ritma kako bi se povećao srčani minutni volumen (115). Također, vagusna aktivnost može pojačati djelovanje simpatikusa na ubrzanje srčanoga ritma i dovesti do paradoksalne vagusne tahikardije. Osim tahikardije, vago-simpatička koaktivacija može dovesti do bradikardije, a u konačnosti, može biti i aritmogena (114).

Više istraživanja dokazalo je i izolirano oštećenje parasimpatičke grane AŽS-a u OSA-i (116-118). Povećan tonus parasimpatikusa uzrokuje usporenje AV provođenja i bradikardiju te je najvjerojatniji uzrok bradiaritmija i AV bloka u OSA-i (119). Smatra se kako su bradiaritmije povezane s težinom OSA-e i dobro reagiraju na CPAP terapiju (120-122), a veliki postotak bolesnika kojima je potrebna ugradnja srčanog stimulatora zbog AV bloka mogli bi imati nedijagnosticiranu OSA-u (123) što stavlja naglasak na prepoznavanje i liječenje OSA-e, iako je nedovoljno istraženo bi li liječenje OSA-e CPAP-om preveniralo ugradnju električnog stimulatora.

Povećan tonus parasimpatikusa i posljedične bradiaritmije u osoba sa strukturalno očuvanim srcem povezuju se i s povećanim rizikom za razvoj atrijske fibrilacije (vagusom posredovana atrijska fibrilacija). Ako uz povećan tonus parasimpatikusa postoji i povećana aktivnost simpatikusa značajno se povećava rizik za razvoj atrijske fibrilacije (124), a kod OSA-e je rizik za atrijsku fibrilaciju i njezin povratak nakon kardioverzije dva puta veći nego kod osoba s urednim parametrima disanja u spavanju (125).

Usporedbom kardiovaskularnih autonomnih živčanih funkcija u skupini OSA i skupini neOSA

nađen je statistički značajno manji VR u skupini OSA ( $p=0,034$ ) što govori u prilog oštećenja parasimpatikusa uz napomenu da su ispitanici iz skupine OSA bili značajno stariji, a vrijednosti VR se s dobi snižavaju. Razlike među skupinama nisu nađene u parametrima simpatičke funkcije, kardiovagalnom i adrenergičkom indeksu te HUT patologiji.

Prema konsenzusu Američke akademije za medicinu spavanja i Udruženja za istraživanje spavanja, odrasle osobe bi trebale spavati minimalno sedam sati svake noći (53). Nakon latencije od najviše 20 minuta, osoba bi trebala zaspati NREM stadijem spavanja. NREM se sastoji od tri stadija, površnog N1 stadija koji predstavlja prijelazni stadij iz budnosti u dublje stadije spavanja i njegov udio u ukupnom vremenu spavanja iznosi otprilike 5%, N2 zauzima otprilike 50% vremena spavanja, a najdublji stadij spavanja, stadij N3 zauzima 12,5% do 20% cjelokupnog spavanja (52). NREM se tijekom noći 4 do 6 puta izmjenjuje s REM spavanjem u ciklusima koji traju približno 90 minuta. U REM stadiju zdrava odrasla osoba provede 25% vremena spavanja (52), a REM epizode su češće i duže u drugoj polovici noći. Dosadašnja istraživanja utjecaja OSA-e na strukturu spavanja pokazala su kako oboljeli imaju kraću latenciju usnivanja, povećanu učinkovitost spavanja uz fragmentirano spavanje s povećanim brojem promjena stadija spavanja (61, 62) te smanjen udio REM stadija i N3 stadija spavanja (65). U ovom istraživanju skupina OSA i skupina neOSA nisu imali statistički značajne razlike u latenciji usnivanja, ukupnom trajanju spavanja, učinkovitosti spavanja, REM latenciji, broju promjena stadija spavanja te broju PLM što se djelomično može objasniti činjenicom da su ispitanici iz neOSA skupine, iako nisu imali zadovoljene kriterije niti za jednu bolest spavanja, mogli imati klinički neznčajne subjektivne poteškoće vezane uz spavanje, a ispitanici iz OSA skupine su većinom imali apneju u spavanju blagog stupnja, većinom niske kliničke značajnosti. Skupina OSA imala je statistički značajno nižu prosječnu O2 saturaciju ( $p=0,030$ ), viši DIS (apsolutni broj) ( $p<0,001$ ) te viši ODI ( $p<0,001$ ) u usporedbi sa skupinom neOSA.

Usporedbom svih ispitanika pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između RSA kao parametra parasimpatičke funkcije AŽS-a i učinkovitosti spavanja ( $r_p = 0,365$ ,  $p=0,001$ ), RSA i prosječne O2 saturacije ( $r_p = 0,284$ ,  $p=0,013$ ) te negativna korelacija između RSA i latencije usnivanja ( $r_p = -0,532$ ,  $p=0,041$ ). Negativna povezanost pronađena je između kardiovagalnog indeksa i ukupnog vremena spavanja ( $r_s = -0,298$ ,  $p=0,007$ ) te kardiovagalnog indeksa i prosječne O2 saturacije ( $r_s = -0,266$ ,  $p=0,024$ ). Rezultati sugeriraju kako je bolja funkcija parasimpatikusa povezana s duljim trajanjem spavanja, kraćom latencijom usnivanja,

povećanom učinkovitosti spavanja i višim prosječnim vrijednostima O<sub>2</sub> saturacije. Istraživanje autora Castro-Diehl i sur. na 527 ispitanika pokazalo je kako su kratko trajanje spavanja (<6 h) i niska učinkovitost spavanja (<85%) povezani s nižim parasimpatičkim i višim simpatičkim tonusom (126). Istraživanje je provedeno na ispitanicima iz multietničkog istraživanja ateroskleroze (eng. *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*, MESA) kod kojih se spavanje ocjenjivalo uz pomoć 7-dnevne aktigrafije i dnevnika spavanja, PSG-a u kućnim uvjetima i upitnika subjektivne analize spavanja, a AŽS se ispitivao tako da su ispitanici monitorirani EKG-om tijekom izvođenja mentalnih i fizičkih stres testova.  $\alpha$ -amilaza se mjerila iz sline za određivanje utjecaja obilježja spavanja na hormonalni odgovor na stresore. Važnost ovog istraživanja je u tome da je provedeno na vrlo velikom populacijskom uzorku i da su parametri makrostrukture spavanja dobiveni pomoću limitiranih (aktigrafija) no ipak objektivnih metoda kao i u ovom istraživanju. Istraživanje Mezicka i sur. provedeno je na 79 zdravih muškaraca u dobi od 18 do 30 godina koji su nakon 7-dnevne aktigrafije podvrgnuti stresnim zadacima. Istraživanje je pokazalo kako su ispitanici koji su prosječno kratko spavali (<5,5 h) imali manji parasimpatički tonus (niži HF-HRV) tijekom stresnog zadatka i sporiji oporavak srčanog ritma i dijastoličkog tlaka nakon zadatka (127). Smanjen tonus parasimpatikusa je povezan s povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti (128) i povećanom smrtnosti nakon preboljelog srčanog udara (129).

U predmetnom istraživanju neOSA skupina ispitanika s boljim rezultatima parasimpatičkih testova imala je veći broj promjena stadija spavanja ( $r_p = 0,361$ ,  $p=0,018$ ), veću prosječnu O<sub>2</sub> saturaciju ( $r_p = 0,332$ ,  $p=0,042$ ) i niži ODI ( $r_s = 0,397$ ,  $p=0,012$ ).

U skupini OSA nađena je pozitivna korelacija između RSA i ukupnog trajanja spavanja ( $r_p = 0,331$ ,  $p=0,045$ ), između RSA i učinkovitosti spavanja ( $r_p = 0,353$ ,  $p=0,032$ ), a negativna korelacija između RSA i latencije usnivanja ( $r_p = -0,338$ ,  $p=0,041$ ) dok je između VR i broja promjena stadija spavanja pronađena statistički značajna negativna korelacija ( $r_p = -0,389$ ,  $p=0,017$ ). Kardiovagalni indeks bio je u negativnoj korelaciji s ukupnim trajanjem spavanja ( $r_s = -0,414$ ,  $p=0,011$ ) i učinkovitosti spavanja ( $r_s = -0,359$ ,  $p=0,029$ ). Adrenergički indeks je imao statistički značajnu negativnu korelaciju s učinkovitosti spavanja ( $r_s = -0,380$ ,  $p=0,019$ ). Iz rezultata je vidljivo kako je bolja funkcija parasimpatikusa povezana s duljim trajanjem spavanja, većom učinkovitosti spavanja, manjom latencijom usnivanja i manjim brojem promjena stadija spavanja dok je bolja funkcija simpatikusa povezana s većom učinkovitosti spavanja i višom

prosječnom O<sub>2</sub> saturacijom, ali samo u skupini OSA iz čega se može zaključiti da je struktura spavanja kod osoba s OSA-om ovisnija o utjecaju promjena simpatičkog dijela AŽS-a. Ovi podaci su u skladu s dosadašnjim istraživanjima koja su pokazala kako je kraće trajanje spavanja u općoj populaciji povezano s kardiovaskularnim morbiditetom, a kao jedan od mehanizama spominje se upravo poremećaj AŽS-a (130). S druge strane, cilj u istraživanju autora Rena i sur. bio je istražiti utječe li kratko spavanje dodatno na razvoj arterijske hipertenzije kod osoba koje imaju OSA-u. Ispitanici su na temelju AHI-a podijeljeni u dvije skupine: skupinu osoba koje samo hrču, a nemaju OSA-u i skupinu osoba s OSA-om. OSA u kombinaciji s ukupnim trajanjem spavanja od 5 do 6 sati povećala je rizik od arterijske hipertenzije za čak 45%, dok je OSA s ukupnim trajanjem spavanja <5 h povećala rizik arterijske hipertenzije za 80%, dok je u skupini kod koje je bilo prisutno samo hrkanje, rizik za razvoj arterijske hipertenzije bio podjednak neovisno o trajanju spavanja. Također, rezultati istraživanja su pokazali kako je kratko spavanje koje su objektivizirali PSG-om bilo linearno povezano s arterijskom hipertenzijom u oboljelih od OSA-e dok sličnu povezanost arterijske hipertenzije nisu pronašli sa subjektivnom ocjenom trajanja spavanja. Međutim, postoje naznake da bi spavanje kraće od 5 sati moglo biti važniji rizični čimbenik za razvoj arterijske hipertenzije nego OSA (131). Prema meta-analizi iz 2013. godine kratko trajanje spavanja povezano je s povećanim rizikom za arterijsku hipertenziju (132). Također, kratko trajanje spavanja povezano je povećanom incidencijom srčanog udara u žena (133), povećanim mortalitetom od koronarne bolesti srca u muškaraca (134) te povećanim rizikom kalcifikacije koronarnih arterija (135).

Mikrostrukturu spavanja čine periodičke sekvence električne aktivnosti moždane kore u NREM spavanju koje se superponiraju na osnovnu električnu aktivnost i nazivaju se CAP sekvence. CAP sekvencu čine barem dva CAP ciklusa, a CAP ciklus se sastoji od faze A i faze B, od kojih faza A predstavlja periodičku aktivnost različitu od osnovne električne aktivnosti. Postoje 3 podtipa faze A, a ti podtipovi CAP-a imaju oblikujući utjecaj na profil spavanja (56). Podtip A1 se najčešće pojavljuje kod povećanja sinkroniteta u EEG-u i produbljiivanja spavanja, a podtipovi A2 i A3 predstavljaju povećanje desinkroniteta u EEG-u i smatraju se znakovima nestabilnosti spavanja i njihov udio je povećan kod ljudi s učestalijim buđenjima tijekom spavanja (55-57) i u OSA-i (58). Poremećaji disanja u spavanju poput OSA-e i UARS-a se povezuju s produženim trajanjem CAP sekvenci te povećanim udjelom A2 i A3 podtipova CAP ciklusa (58, 68). U ovom istraživanju korelacijskom analizom makrostrukture i mikrostrukture spavanja ustanovljena je

statistički značajna negativna korelacija između stope CAP-a i ukupnog vremena spavanja ( $r_p = -0,532$ ,  $p=0,041$ ) i indeksa A2 i ukupnog vremena spavanja ( $r_p = -0,699$ ,  $p=0,004$ ) što je u skladu s ranije objavljenim podacima o većoj zastupljenosti A2 sekvenci u nestabilnom spavanju (55-57). Također, ustanovljena je značajna pozitivna korelacija između indeksa A3 i DIS (apsolutni broj) ( $r_s = -0,583$ ,  $p=0,023$ ) te između indeksa A3 i ODI ( $r_s = 0,649$ ,  $p=0,009$ ). Ispitanici s povećanim indeksom desaturacija imali su izraženiju nestabilnost spavanja izraženu kroz povećan broj A3 CAP sekvenci što dokazuje da se nestabilna respiratorna aktivnost tijekom spavanja odražava na nestabilnost elektrofiziološke kortikalne aktivnosti i dovodi od fragmentacije spavanja na mikro razini. Glavna karakteristika CAP-a je ciklična pojavnost koja se zapaža i kod respiratornih događaja u poremećajima disanja u spavanju. Moguće je da respiratorni događaji i CAP stvaraju pozitivnu povratnu spregu u kojem poremećaji disanja u spavanju povećavaju udio CAP-a, a CAP pak povećava nestabilnost spavanja što za posljedicu ima povećan broj promjena stadija spavanja i promjena u frekvenciji i amplitudi disanja koje najzad dovode do pojave epizodičkih prekida disanja u spavanju (135). U teškim oblicima OSA-e značajno je povećan udio CAP-a u odnosu na neCAP (>89%), a većina apneja i hipopneja događa se tijekom trajanja CAP-a (58). U istraživanju autora Thomas i sur. bolesnici s OSA-om podijeljeni su u dvije skupine: skupinu s CAP-dominantnim i REM-dominantnim respiratornim događajima koji su potom liječeni CPAP-om ili Bi-PAP-om. Skupina CAP-dominantnih ispitanika je uz CPAP imala dobru kontrolu AHI-a (<5/h) u REM stadiju spavanja uz niže vrijednosti tlaka CPAP-a, ali uz zaostale učestale apneje i hipopneje u NREM spavanju s visokim tlakovima CPAP-a koji su uzrokovali pogoršanje periodičkog disanja i centralne apneje. U skupini REM-dominantnih ispitanika CPAP je smanjio vrijednosti AHI-a do normalnih te su svi osim jednog ispitanika iz te skupine imali smanjenje dnevne pospanosti mjerene ESS-om dok su u skupini CAP-dominantnih i dalje bili prisutni simptomi dnevne pospanosti i subjektivno loša kvaliteta spavanja. Ovo istraživanje naglašava važnost fenotipizacije OSA-e po patogenezi, jer bi podjela bolesti na CAP-dominantnu ili REM-dominantnu mogla predvidjeti poteškoće u titraciji CPAP-a i objasniti poteškoće u kontroli OSA-e i simptoma koji ne prolaze unatoč terapiji (136).

Pregledom stručne literature našli smo nekoliko istraživanja o međusobnom odnosu mikrostrukture spavanja i AŽS-a u fibromialgiji, epilepsiji, nesanicima i amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi (ALS), ali ne i u OSA-i. U fibromialgiji tijekom spavanja dolazi do stvaranja začaranog kruga, bol dovodi do aktivacije simpatičkog dijela AŽS-a, smanjuje učinkovitost spavanja,

povećava udio CAP-a u ukupnom spavanju te periodičko disanje koje ponovno aktivira simpatikus i pojačava osjetljivost na bol (137). Dva istraživanja u osoba s epilepsijom, iako na malom uzorku pokazala su povećanu aktivnost simpatikusa kod pojave faze A u CAP-u (138, 139). Istraživanje CAP-a u nesanici je pokazalo povećan broj CAP ciklusa dok su A faze CAP ciklusa bile povezane s promjenama srčanog ritma (140), a u ALS-u udio CAP-a je bio smanjen uz značajnu redukciju parametara srčane varijabilnosti što sugerira smanjenu elektroencefalogramsku aktivnost i aktivnost AŽS-a (141). Sva ta istraživanja potvrđuju kako postoji povezanost između mikrostrukture spavanja i funkcija AŽS-a, ali su potrebna dodatna istraživanja, posebice u OSA-i.

Osim usporedbe mikro i makrostrukture spavanja, u ovom istraživanju uspoređivali su se i parametri mikrostrukture spavanja i autonomnih živčanih funkcija, međutim nije nađeno značajnih korelacija što možemo pripisati malom uzorku ispitanika te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se to razjasnilo.

Svi ispitanici u istraživanju su prije PSG-a ispunili upitnike subjektivne ocjene kvalitete spavanja (PSQI) i procjene dnevne pospanosti (ESS). Skupina OSA je u usporedbi s neOSA skupinom imala statistički značajnu kraću subjektivnu latenciju usnivanja ( $p=0,046$ ), subjektivno nižu učinkovitost spavanja ( $p=0,048$ ), izraženije smetnje spavanja ( $p=0,002$ ) te su rjeđe koristili lijekove za spavanje ( $p=0,009$ ). Nije bilo razlike između skupina u ukupnom rezultatu PSQI i ESS-u. Dva najčešće korištena upitnika za evaluaciju različitih aspekata poremećaja spavanja su PSQI i ESS. Ovi upitnici su razvijeni kako bi mjerili kvalitetu noćnog spavanja, odnosno razinu dnevne pospanosti i oni nisu specifični za probir OSA bolesnika pa se na temelju rezultata upitnika teško mogu razlikovati oboljeli od OSA-e u odnosu na oboljele od drugih poremećaja spavanja (142). Dosadašnja istraživanja su pokazala kako je ukupni PSQI veći u OSA-e u usporedbi sa zdravim ispitanicima (143, 144), kao i pojedine komponente PSQI osim u poremećajima dnevnog funkcioniranja (143). Najvjerojatnije je da razlike u ukupnom PSQI-u naših ispitanika nisu bile statistički značajne, jer su u skupini neOSA bili ispitanici koji su ipak mogli imati klinički neznajnije subjektivne poteškoće spavanja.

ESS je povećan kod OSA-e s prekomjernom dnevnom pospanošću i kod drugih poremećaja spavanja poput narkolepsije, ali ne mora biti povišen kod OSA-e bez dnevne pospanosti, ne korelira s AHI-em (145, 146) te se ne smatra dobrim prediktorom OSA-e i njezine težine, ako se ne kombinira s drugim objektivnim metodama procjene spavanja poput PSG-a (147, 148). Ovo

potonje navedeno, uz okolnost da su OSA skupinu sačinjavali većinom ispitanici s relativno niskim AHI-em može objasniti činjenicu da u ovom istraživanju nisu nađene statistički značajne razlike u ESS-u među skupinama. Na sličan način mogao bi se objasniti i izostanak neuvjerljivih razlika OSA/neOSA i kod nekih drugih prediktivnih parametara obuhvaćenih ovim istraživanjem. Usporedbom subjektivnih parametara kvalitete spavanja i kardiovaskularnih funkcija AŽS-a pronađeno je da skupina OSA s višim adrenergičkim indeksom ima niže vrijednosti ESS-a ( $r_s = -0,333$ ,  $p=0,048$ ), a skupina neOSA koja je imala više vrijednosti adrenergičkog indeksa imala je subjektivno lošiju kvalitetu spavanja ( $r_s = -0,360$ ,  $p=0,022$ ). Ti rezultati govore u prilog dosadašnjim istraživanjima kako se povećan tonus simpatikusa povezuje s lošijom kvalitetom spavanja, smanjenim ukupnim vremenom spavanja i nesanicom te povećanom pobuđenosti (eng. *hyperarousal*) tijekom dana (149, 150).

Usporedbom subjektivnih parametara kvalitete spavanja i obilježja mikrostrukture spavanja pronađena je pozitivna korelacija između trajanja CAP sekvenci i PSQI latencije usnivanja ( $r_s = 0,549$ ,  $p=0,042$ ). Pozitivna korelacija pronađena je između stope CAP-a i PSQI latencije usnivanja ( $r_s = 0,645$ ,  $p=0,013$ ), između stope CAP-a i PSQI trajanja spavanja ( $r_s = 0,610$ ,  $p=0,021$ ), indeksa A1 i ukupnog PSQI ( $r_s = 0,621$ ,  $p=0,018$ ), indeksa A1 i PSQI trajanja spavanja ( $r_s = 0,636$ ,  $p=0,015$ ), indeksa A1 i PSQI učinkovitosti spavanja ( $r_s = 0,588$ ,  $p=0,027$ ) te indeksa A2 i PSQI latencije usnivanja ( $r_s = 0,577$ ,  $p=0,031$ ). Iz rezultata je vidljivo kako su ispitanici s dužim trajanjem CAP-a imali dužu subjektivnu latenciju usnivanja, a veći udio CAP-a u ukupnom trajanju NREM spavanja bio je povezan s dužom subjektivnom latencijom usnivanja i kraćim ukupnim spavanjem. Ispitanici s većim brojem A1 podtipova CAP-a imali su sveukupno lošiju kvalitetu spavanja, kraće trajanje spavanja i manju učinkovitost spavanja, a ispitanici s većim brojem podtipova A2 imali su dulju subjektivnu latenciju usnivanja. Znači da su ispitanici s povećanim udjelom CAP-a i povećanim brojem podtipova A1 i A2 imali lošije spavanje što se može očekivati iz osnovne definicije CAP-a kao znaka nestabilnosti spavanja (55-57).

Usporedbom subjektivnih parametara kvalitete spavanja i makrostrukture spavanja nađene su korelacije između mnogih ispitivanih varijabli. U svih ispitanika je lošija kvaliteta spavanja bila povezana s duljom latencijom prvog REM-a ( $p=0,028$ ) i višom prosječnom srčanom frekvencijom ( $p=0,044$ ), a što je subjektivno bila dulja latencija usnivanja bio je veći DIS (apsolutni broj) ( $p=0,014$ ) što govori u prilog slabije kvalitete spavanja kod ispitanika s većim brojem respiratornih događaja u vidu apneje i hipopneje. Ispitanici koji su češće koristili lijekove



za spavanje imali su produženu REM latenciju ( $p=0,018$ ). Većina sedativa i hipnotika (benzodiazepinski agonisti, barbiturati) utječu na REM spavanje smanjujući vrijeme provedeno u REM stadiju spavanja (151). Također, pronađena je pozitivna korelacija između izraženijih smetnji spavanja i DIS (apsolutni broj) ( $p=0,025$ ), ODI ( $p=0,030$ ) te AHI ( $p=0,050$ ) što znači da su ispitanici s učestalijim apnejama i hipopnejama imali izraženije smetnje noćnog prosnivanja. U skupini neOSA ispitanici koji su kraće spavali imali su viši AHI ( $p=0,049$ ), kao i oni koji su češće koristili lijekove za spavanje ( $p=0,015$ ), a češće korištenje lijekova za spavanje je paradoksalno bilo povezano s kraćim spavanjem ( $p=0,027$ ). U skupini OSA ispitanici s višim ukupnim PSQI imali su dužu latenciju usnivanja ( $p=0,001$ ), a i smanjena subjektivna učinkovitost spavanja bila je povezana s dužom latencijom usnivanja ( $p=0,024$ ).

Jedno od ograničenja našeg istraživanja bio je veliki raspon životne dobi ispitanika, od 18 do 78 godina. Ta činjenica najviše dolazi do izražaja kod računanja parametara parasimpatičke funkcije, jer je poznato kako se rezultati RSA i VR smanjuju s dobi. Drugo ograničenje je mali uzorak ispitanika kojemu je bilo moguće napraviti analizu mikrostrukture spavanja zbog tehnički lošije izvedenog snimanja i artefakata snimanja. Treće ograničenje je da su u skupinu neOSA bili uključeni ispitanici koji su imali subjektivne smetnje spavanja bez jasnih dijagnostičkih kriterija za bolest spavanja. Hipoteza da ispitanici s OSA-om imaju veću učestalost oštećenja kardiovaskularnih autonomnih funkcija i oštećenja makro i mikrostrukture spavanja u usporedbi s ispitanicima bez opstruktivne apneje u spavanju je djelomično dokazana. Oštećenje parasimpatičke funkcije u OSA skupini se može pripisati utjecaju dobi, no činjenica da je bolja funkcija parasimpatikusa povezana s duljim trajanjem spavanja, većom učinkovitosti spavanja, manjom latencijom usnivanja i manjim brojem promjena stadija spavanja, a bolja funkcija simpatikusa povezana s većom učinkovitosti spavanja i višom prosječnom O<sub>2</sub> saturacijom, ali samo u skupini OSA govori u prilog tome da je struktura spavanja osoba s OSA-om ovisnija o utjecaju promjena simpatičkog dijela AŽS-a i obrnuto. Promijenjena mikro i makrostruktura spavanja je dokazana u ispitanika s višim AHI-em.

Da bi dobili jasniju sliku povezanosti OSA-e i oštećenja kardiovaskularnih funkcija te kardiovaskularnih funkcija i strukture spavanja potrebna su dodatna istraživanja s jasno definiranom studijskom populacijom koja bi uključivala veći broj ispitanika i različite fenotipove OSA-e.

## 7. ZAKLJUČCI

- 1) U skupini OSA prisutan je statistički značajno niži VR što govori u prilog oštećenja parasimpatikusa, no s obzirom na to da su ispitanici OSA skupine bili starije životne dobi, ne možemo zanemariti utjecaj dobi na rezultat, jer se vrijednosti VR smanjuju s dobi.
- 2) Rezultati usporedbe makrostrukture spavanja i funkcija AŽS-a u OSA skupini sugeriraju kako je bolja funkcija parasimpatikusa povezana s duljim trajanjem spavanja, kraćom latencijom usnivanja, većom učinkovitošću spavanja, manjim brojem promjena stadija spavanja i višim prosječnim vrijednostima O<sub>2</sub> saturacije, dok je bolja funkcija simpatikusa povezana s većom učinkovitošću spavanja i višom prosječnom O<sub>2</sub> saturacijom i to samo u OSA skupini iz čega se može zaključiti da je struktura spavanja kod osoba s OSA-om ovisnija o utjecaju promjena simpatičkog dijela AŽS-a.
- 3) Usporedbom obilježja mikrostrukture spavanja i funkcije AŽS-a nismo našli značajnih poveznica što se može pripisati malom uzorku te su potrebna daljnja istraživanja.
- 4) Usporedbom parametara mikro i makrostrukture spavanja pronađeno je da je povećan udio CAP-a bio povezan s kraćim spavanjem dok je povećan broj A3 podtipova CAP-a bio povećan kod ispitanika s višim ODI-em.
- 5) OSA skupina imala je promijenjena obilježja makrostrukture spavanja u respiratornim parametrima (viši DIS (apsolutni broj), viši ODI, niža prosječna i niža minimalna O<sub>2</sub> saturacija) dok je evaluacija subjektivnih parametara kvalitete spavanja utvrdila kako skupina OSA ima subjektivno kraću latenciju usnivanja, nižu učinkovitost spavanja, više izražene smetnje u spavanju te rjeđe koriste lijekove za spavanje.
- 6) Evaluacija subjektivnih obilježja spavanja pokazala je kako su ispitanici s većim brojem A1 podtipova CAP-a imali sveukupno lošiju kvalitetu spavanja, kraće trajanje spavanja i manju učinkovitost spavanja, a ispitanici s većim brojem podtipova A2 imali su dulju subjektivnu latenciju usnivanja što pokazuje kako su kraće trajanje spavanja, produljena latencija usnivanja i

smanjena učinkovitost spavanja, kao i povećan broj desaturacija povezani s porastom udjela CAP-a te povećanim brojem sva tri A podtipa CAP-a.

7) Kako bi dobili jasniju sliku povezanosti OSA-e i oštećenja kardiovaskularnih funkcija te povezanosti oštećenja kardiovaskularnih funkcija i strukture spavanja potrebna su dodatna istraživanja s jasno definiranom studijskom populacijom koja bi uključivala veći broj ispitanika i različite fenotipove OSA-e.

## 8. SAŽETAK

**Uvod:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost oštećenja kardiovaskularnih autonomnih živčanih funkcija i oštećenja strukture spavanja kod ispitanika s opstruktivnom apnejom u spavanju (OSA) i ispitanika bez OSA-e.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje su bili uključeni ispitanici s OSA-om (apneja-hipopneja indeks, AHI>5/h) i ispitanici bez OSA-e. Svi ispitanici su prije polisomnografije (PSG) ispunili upitnike za subjektivnu evaluaciju spavanja (*Pittsburgh Sleep Quality Test*, PSQI i *Epworth Sleepiness Scale*, ESS) te su im uzete antropometrijske mjere (težina i visina za računanje indeksa tjelesne mase (BMI) te opseg vrata). U PSG-u je očitavana mikro i makrostruktura spavanja. Svi ispitanici su nakon PSG-a učinili testiranje autonomnog živčanog sustava (AŽS) koje se sastojalo od odgovora srčanog ritma i krvnoga tlaka na Valsalvin manevar (mjera parasimpatičke i simpatičke funkcije), odgovora srčanog ritma na test dubokoga disanja (mjera parasimpatičke funkcije) te odgovora krvnoga tlaka na pasivni tilt test u trajanju od 10 minuta (mjera simpatičke funkcije).

**Rezultati:** U istraživanje je uključen ukupno 91 ispitanik. U skupini OSA bio je 41 (45,1%) ispitanik, a u skupini neOSA 50 (54,9%) ispitanika. Skupina OSA imala je veći BMI, širi opseg vrata, bili su češće muškoga spola i starije životne dobi. Analizom kardiovaskularnih funkcija nađen je statistički značajno niži Valsalvin omjer (VR) u OSA skupini koji je pokazatelj oštećenja parasimpatičke funkcije, međutim s obzirom na stariju životnu dob ispitanika OSA skupine ne možemo zanemariti utjecaj nejednakih skupina na rezultate. Analiza makrostrukture spavanja pokazala je kako je skupina OSA imala nižu prosječnu O<sub>2</sub> saturaciju, nižu minimalnu O<sub>2</sub> saturaciju, veći apsolutni broj desaturacija (DIS) i viši desaturacijski indeks (ODI). Analizom subjektivnih parametara spavanja pronađeno je da skupina OSA ima u PSQI kraću latenciju usnivanja, manju učinkovitost spavanja te više smetnji spavanja. Korelacijskom analizom mikrostrukture spavanja i funkcija AŽS-a nije nađeno statistički značajne povezanosti što se može pripisati malom uzorku.

**Zaključak:** U ovom istraživanju potvrdili smo narušenu makrostrukturu spavanja u ispitanika s OSA-om te smanjenu subjektivnu kvalitetu spavanja. Radi značajne razlike u dobi između dvije skupine ispitanika, promijenjene parametre parasimpatičke funkcije ne možemo sa sigurnošću pripisati OSA-i. Struktura spavanja u OSA skupini bila je ovisnija o utjecaju promjena

simpatičkog dijela AŽS-a. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se razjasnila promjena mikrostrukture spavanja u OSA-i i njezina povezanost s AŽS-om.

## 9. SUMMARY

### **Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Macrostructure and Microstructure of Sleep and Function of Cardiovascular Autonomic Nervous System**

**Marina Mioč, 2023**

**Introduction:** The objective of this study was to determine frequency of cardiovascular autonomic nervous system (ANS) dysfunction and change of sleep architecture in patients with and without obstructive sleep apnea (OSA).

**Patients and Methods:** In this study we included patients with OSA (apnea-hypopnea index > 5/h) and patients without OSA. All completed sleep questionnaires (Pittsburgh Sleep Quality Test, PSQI and Epworth Sleepiness Scale, ESS) and anthropometric measurements were taken (height, weight, body mass index (BMI) and neck circumference). Video-polysomnography (PSG) was performed, and sleep microstructure and sleep macrostructure were evaluated. All patients underwent ANS testing, which included heart rate and blood pressure responses to Valsalva maneuver (measure of parasympathetic and sympathetic function), heart rate response to deep breathing (measure of parasympathetic function) and blood pressure response to passive tilt in duration of 10 minutes (measure of sympathetic function).

**Results:** A total of 91 patients were enrolled in this study. In group OSA there were 41 (45,1%) patients and in group non-OSA 50 (54,9%) patients. Group OSA had higher BMI, wider neck circumference, there were more men in this group and they were older. In OSA group there was statistically significant smaller Valsalva rate (VR) as a marker of parasympathetic function, but considering the fact that OSA group was older, we can't ignore the influence of uneven groups on the results. When studying sleep macrostructure OSA group had lower average oxygen saturation, lower minimum oxygen saturation, higher amount of total desaturation in sleep (DIS) and higher desaturation index (ODI). OSA group had lower subjective sleep latency, lower sleep efficiency and more sleep disturbances, as measured with sleep questionnaires. No significant correlation was found between sleep microstructure and ANS.

**Conclusion:** This study confirmed impaired sleep macrostructure and lower subjective sleep quality in OSA patients. Because of significant difference in the age of patients in both groups,

changed parasympathetic function cannot be the sole consequence of OSA. Sleep structure in OSA patients was more dependent on changes in sympathetic part of ANS. There is a need for further investigations to clarify impairment of sleep microstructure in OSA and the correlation with ANS.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, Risk Factors, and Consequences of Obstructive Sleep Apnea and Short Sleep Duration. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):285-93.
2. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events, rules, terminology and technical specifications, Version 2.6. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
3. 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;33(5):667-89.
4. Mihaicuta S, Grote L. Sleep-related breathing disorders. Clinical picture and diagnosis. U: Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P, ur. *ESRS European Sleep Medicine Textbook.* European Sleep Research Society; 2014, str. 233-250.
5. Ayas N, Skomro R, Blackman A, Curren K, Fitzpatrick M, Fleetham J, i sur. Obstructive sleep apnea and driving: A Canadian Thoracic Society and Canadian Sleep Society position paper. *Can Respir J.* 2014;21(2):114-23.
6. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, i sur. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81.
7. Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am Fam Physician.* 2016;94(5):355-360.
8. Rama AN, Tekwani SH, Kushida CA. Sites of obstruction in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2002;122(4):1139-47.



9. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):996-1004.
10. Ciscar MA, Juan G, Martínez V, Ramón M, Lloret T, Mínguez J, i sur. Magnetic resonance imaging of the pharynx in OSA patients and healthy subjects. *Eur Respir J*. 2001;17(1):79-86.
11. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47–112.
12. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144–153.
13. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, Wellman A, Rahangdale S, Yim-Yeh S, i sur. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(12):505-14.
14. Kawaguchi Y, Fukumoto S, Inaba M, Koyama H, Shoji T, Shoji S, i sur. Different impacts of neck circumference and visceral obesity on the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(2):276-82.
15. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010;137(3):711-9.
16. 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(5):541-6.
17. O'donnell CP, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AR, i sur. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(5 Pt 1):1477-84.

18. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*. 2002;57(1):75-6.
19. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2007;132(1):325-37.
20. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on Definition, Consequences, and Management of Obstructive Sleep Apnea. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(6): 549–555.
21. Lavie L. Oxidative stress--a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(4):303-12
22. Joo EY, Tae WS, Lee MJ, Kang JW, Park HS, Lee JY, i sur. Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2010;33(2):235-41.
23. Jafari B, Mohsenin V. Polysomography. *Clin Chest Med*. 2010;31(2):287-97.
24. Rundo JV, Downey R 3rd. Polysomography. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:381-392.
25. Malhotra RK, Kirsch DB, Kristo DA, Olson EJ, Aurora RN, Carden KA, i sur. American Academy of Sleep Medicine Board of Directors. Polysomnography for Obstructive Sleep Apnea Should Include Arousal-Based Scoring: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(7):1245-1247.
26. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, i sur. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(10):1553-62, 1562A-1562E.
27. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(5):273-285.

28. Basyuni S, Barabas M, Quinnell T. An ipdate on mandibular advancement devices for the treatment of obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *J Thorac Dis.* 2018;10Suppl 1: S48-S56.
29. Schwartz M, Acosta L, Hung YL, Padilla M, Enciso R. Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2018;22(3):555-568.
30. Camacho M, Li D, Kawai M, Zaghi S, Teixeira J, Senchak AJ, i sur. Tonsillectomy for adult obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2016;126(9):2176-86.
31. Brietzke SE, Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(6):979-84.
32. He M, Yin G, Zhan S, Xu J, Cao X, Li J, i sur. Long-term Efficacy of Uvulopalatopharyngoplasty among Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(3):401-411.
33. Zaghi S, Holty JE, Certal V, Abdullatif J, Guilleminault C, Powell NB, i sur. Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(1):58-66.
34. Peromaa-Haavisto P, Tuomilehto H, Kössi J, Virtanen J, Luostarinen M, Pihlajamäki J, i sur. Obstructive sleep apnea: the effect of bariatric surgery after 12 months. A prospective multicenter trial. *Sleep Med.* 2017;35:85-90.
35. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. U: Kryger MH, Roth T, Dement WC, ur. *Principles and practice of sleep medicine*, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011;16-26.

36. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1:195-204.
37. Porkka-Heiskanen T. Sleep homeostasis. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23(5):799-805.
38. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, *i sur.* Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science.* 1999;284(5423):2177-81.
39. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res.* 2016;25(2):131-43.
40. Dijk DJ. Regulation and Functional Correlates of Slow Wave Sleep. *J Clin Sleep Med.* 2009;5Suppl 2:S6–S15.
41. Czeisler CA, Zimmerman JC, Ronda JM, Moore-Ede MC, Weitzman ED. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep.* 1980;2(3):329-46.
42. Wurts SW, Edgar DM. Circadian and Homeostatic Control of Rapid Eye Movement (REM) Sleep: Promotion of REM Tendency by the Suprachiasmatic Nucleus. *J Neurosci.* 2000;20(11):4300-10.
43. Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr.* 2016; 29(1): 5-9.
44. Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol.* 2005;493:92–98.
45. Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, Porkka-Heiskanen T, Basheer R, Dauphin LJ, *i sur.* Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res.* 2000;115(2):183-204.

46. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron*. 2010;68(6):1023-42.
47. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westcheste, IL. American Academy of Sleep Medicine; 2007.
48. Peever JH, Sessler BJ. Sensory and motor processing during sleep and wakefulness. U: Kryger MH, Roth T, Dement WC, ur. *Principles and practice of sleep medicine*, 5. izd. St.Louis: Elsevier Saunders; 2011, str. 348-359.
49. Parmeggiani PL. Physiologic regulation is sleep. U: Kyger MH, ur. *Atlas of Clin Sleep Med*, 2 izd. Philadelphia: Elsevier Inc; 2014, str. 37-41.
50. Šušmáková K. Human Sleep and Sleep EEG. *Measur Sci Rev*. 2004;4(2).
51. Ermis U, Krakow K, Voss U. Arousal thresholds during human tonic and phasic REM sleep. *J Sleep Res*. 2010;19(3):400-6.
52. Shrivastava D, Jung S, Saadat M, Sirohi R, Crewson K. How to interpret the results of a sleep study. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2014;4(5):24983.
53. Consensus Conference Panel. Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*. 2015; 38(6): 843-844.
54. Terzano MG, Parrino L, Sherieri A, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, i sur. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med*. 2001;2(6):537-53.
55. Parrino L, Ferri R, Bruni O, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP): the marker of sleep instability. *Sleep Med Rev*. 2012;16(1):27-45.

56. Smerieri A, Parrino L, Agosti M, Ferri R, Terzano MG. Cyclic alternating pattern sequences and noncyclic alternating pattern periods in human sleep. *Clin Neurophysiol.* 2007;118:2305–2313.
57. Parrino L, Grassia A, Milioli G. Cyclic alternating pattern in polysomnography: what is it and what does it mean? *Opin Pulm Med.* 2014;20(6):533-41.
58. Parrino L, Smerieri A, Rossi M, Terzano MG. Relationship of slow and rapid EEG components of CAP to ASDA arousals in normal sleep, *Sleep.* 2001;24(8):881-5.
59. Terzano MG, Parrino L, Boselli M. Polysomnographic Analysis of Arousal Responses in Obstructive Sleep Apnea Syndrome by Means of the Cyclic Alternating Pattern. *J Clin Neurophysiol.* 1996;13(2):145-55
60. Parrino L, Milioli G, De Paolis F, Grassi A, Terzano MG. Paradoxical insomnia: the role of CAP and arousals in sleep misperception. *Sleep Med.* 2009;10(10):1139-45.
61. Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *J Clin Neurophysiol.* 1996;13(4):314-23.
62. Seneviratna U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med.* 2004;339-343.
63. Bianchi MT, Cash SS, Mietus J, Peng CK, Thomas R. Obstructive sleep apnea alters sleep stage transition dynamics. *PLoS One.* 2010;5(6):e11356.
64. Shahveisi K, Jalali A, Moloudi MR, Moradi S, Maroufi A, Khazaie H. Sleep Architecture in Patients With Primary Snoring and Obstructive Sleep Apnea. *Basic Clin Neurosci.* 2018;9(2):147-156.

65. Fietze I, Quispe-Bravo S, Hänsch T, Röttig J, Baumann G, Witt C. Arousals and sleep stages in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: Changes under nCPAP treatment. *J Sleep Res.* 1997;6(2):128-33.
66. Basunia M, Fahmy SA, Schmidt F, Agu C, Bhattarai B, Oke V, i sur. Relationship of symptoms with sleep-stage abnormalities in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016;6(4):32170.
67. Sreedharan SE, Agrawal P, Rajith RS. Clinical and polysomnographic predictors of severe obstructive sleep apnea in the South Indian population. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016;19(2):216-220.
68. Oksenberg A, Arons E, Nasser K, Shneor O, Radwan H, Silverberg DS. Severe obstructive sleep apnea: Sleepy versus nonsleepy patients. *The Laryngoscope.* 2010;120:643-648.
69. Guilleminault C, Lopes MC, Hagen CC, da Rosa A. The cyclic alternating pattern demonstrates increased sleep instability and correlates with fatigue and sleepiness in adults with upper airway resistance syndrome. *Sleep.* 2007;30(5):641-7.
70. Milioli G, Bosi M, Grassi A, Riccardi S, Terzano MG, Cortelli P, i sur. Can sleep microstructure improve diagnosis of OSAS? Integrative information from CAP parameters. *Arch Ital Biol.* 2015;153(2-3):194-203.
71. Korkmaz S, Bilecenoglu NT, Aksu M, Yoldas TK. Cyclic Alternating Pattern in Obstructive Sleep Apnea Patients with versus without Excessive Sleepiness. *Sleep Disord.* 2018;2018:8713409.
72. Quan SF, Budhiraja R, Kushida CA. Associations Between Sleep Quality, Sleep Architecture and Sleep Disordered Breathing and Memory After Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea in the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep Sci.* 2018;11(4):231-238.

73. Parrino L, Smerieri A, Boselli M, Spaggiari MC, Terzano MG. Sleep reactivity during acute nasal CPAP in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology*. 2000;54(8):1633-40.
74. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1239-78.
75. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ*. 2007;71(4):78.
76. Rao, M, Gershon, M. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(9):517-528.
77. Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:45-57.
78. Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(4):174-82.
79. Critchley HD. Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration: fMRI and autonomic indicants. *Int J Psychophysiol*. 2009;73(2):88-94.
80. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:397-409.
81. Saper CB. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:433-469.
82. Thompson RH, Swanson LW. Structural characterization of a hypothalamic visceromotor pattern generator network. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003;41:153-202.



83. Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol.* 2012; 59(2):117-22.
84. Gordan R, Gwathmey JK, Xie L-H. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol.* 2015;7(4):204-214.
85. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev.* 1999;51(4):651-90.
86. Cheshire WP, Freeman R, Gibbons CH, Cortelli P, Wenning GK, Hilz MJ, *i sur.* Electrodiagnostic assessment of the autonomic nervous system: A consensus statement endorsed by the American Autonomic Society, American Academy of Neurology, and the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Clin Neurophysiol.* 2020:S1388-2457(20)30585-X.
87. Novak P. Quantitative autonomic testing. *J Vis Exp.* 2011;(53):2502.
88. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(8):748-52.
89. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis.* 2013;229(2):489-95.
90. Chiang AA. Obstructive sleep apnea and chronic intermittent hypoxia: a review. *Chin J Physiol.* 2006;49:234-43.
91. Xie A, Skatrud JB, Crabtree DC, Puleo DS, Goodman BM, Morgan BJ. Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans. *J Appl Physiol.* (1985) 2000;89(4):1333–1339.
92. Cutler MJ, Swift NM, Keller DM, Wasmund WL, Smith ML. Hypoxia-mediated prolonged elevation of sympathetic nerve activity after periods of intermittent hypoxic apnea. *J Appl Physiol.* (1985) 2004;96(2):754–761

93. Cutler MJ, Swift NM, Keller DM, Wasmund WL, Burk JR, Smith ML. Periods of intermittent hypoxic apnea can alter chemoreflex control of sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(5):H2054–2060.
94. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98(11):1071–1077
95. Wiklund U, Olofsson BO, Franklin K, Blom H, Bjerle P, Niklasson U. Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnoea: a study based on spectral analysis of heart rate variability. *Clin Physiol*. 2000;20(3):234–241
96. Roche F, Court-Fortune I, Pichot V, Duverney D, Costes F, Emonot A, et al. Reduced cardiac sympathetic autonomic tone after long-term nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Physiol*. 1999;19(2):127–134.
97. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest*. 2014;124(4):1454–1457.
98. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:677e85.
99. Fatouleh RH, Hammam E, Lundblad LC, Macey PM, McKenzie DK, Henderson LA, et al. Functional and structural changes in the brain associated with the increase in muscle sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Neuroimage Clin*. 2014;6:275–83.
100. Peker Y, Balcan B. Cardiovascular outcomes of continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2018;10Suppl 34:S4262–S4279.
101. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(2):153–8.

102. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gíslason T, i sur. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32(12):2341-50; rasprava 2350.
103. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, i sur. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1233-41.
104. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005;112(3):375-83.
105. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, i sur; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-31.
106. Abuzaid AS, Al Ashry HS, Elbadawi A, Ld H, Saad M, Elgendy IY, i sur. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes With Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol*. 2017;120(4):693-699.
107. American Academy of Sleep Medicine. International Clasification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL; American Academy of Sleep Medicine; 2014.
108. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
109. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14(6):540-5.

110. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, i sur. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69-72.
111. Parish JM, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1036-46.
112. Endeshaw YW, White WB, Kutner M, Ouslander JG, Bliwise DL. Sleep-disordered breathing and 24-hour blood pressure pattern among older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(2):280-5.
113. Malliani A, Pagani M, Montano N, Mela GS. Sympathovagal balance: a reappraisal. *Circulation*. 1998;98(23):2640-3.
114. Paton JF, Boscan P, Pickering AE, Nalivaiko E. The yin and yang of cardiac autonomic control: vago-sympathetic interactions revisited. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;49(3):555-65.
115. Kollai K, Koizumi K. Reciprocal and non-reciprocal action of the vagal and sympathetic nerves innervating the heart, *J. Auton Nerv Syst*. 1979;33-52.
116. Cortelli P, Parchi P, Sforza E, Contin M, Pierangeli G, Barletta G, i sur. Cardiovascular autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Auton Res*. 1994;4(1-2):57-62.
117. Chrysostomakis SI, Simantirakis EN, Schiza SE, Karalis IK, Klapsinos NC, Siafakas NM, i sur. Continuous positive airway pressure therapy lowers vagal tone in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Hellenic J Cardiol*. 2006;47(1):13-20.
118. Hilton MF, Chappell MJ, Bartlett WA. The sleep apnoea/hypopnoea syndrome depresses waking vagal tone independent of sympathetic activation. *Eur Respir J*. 2001;17(6):1258-66.

119. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abbout FM. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension. *Clin Auton Res.* 1992;2:171-176.
120. Koehler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schäfer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. *Am Heart J.* 2000;139(1 Pt 1):142-8.
121. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, i sur. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J.* 2004;25(12):1070-6.
122. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Tsunemoto H, Kamikozawa M, i sur. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels.* 2010;25(1):63-9.
123. Garrigue S, Pépin JL, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clémenty J, i sur. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation.* 2007;115(13):1703-9.
124. Verrier RL, Josephson ME. Impact of Sleep on Arrhythmogenesis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(4):450-459.
125. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, i sur. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004;110(4):364-7.
126. Castro-Diehl C, Diez Roux AV, Redline S, Seeman T, McKinley P, Sloan R, i sur. Sleep Duration and Quality in Relation to Autonomic Nervous System Measures: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep.* 2016;39(11):1927-1940.

127. Mezick EJ, Matthews KA, Hall MH, Richard Jennings J, Kamarck TW. Sleep duration and cardiovascular responses to stress in undergraduate men. *Psychophysiology*. 2014;51(1):88-96.
128. Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'Agostino RB. Autonomic Imbalance as a Predictor of Metabolic Risks, Cardiovascular Disease, Diabetes, and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2443-8.
129. Cripps TR, Malik M, Farrell TG, Camm AJ. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J*. 1991;65(1):14-9.
130. Meisinger C, Heier M, Löwel H, Schneider A, Döring A. Sleep duration and sleep complaints and risk of myocardial infarction in middle-aged men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Sleep*. 2007;30(9):1121-7.
131. Guo X, Zheng L, Wang J. Epidemiological evidence for the link between sleep duration and high blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2013;14(4):324-32.
132. Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y, Takahashi Y, Kitajima T, Takahashi K, et al. Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique. *Sleep*. 2003;26(8):986-9.
133. Mallon L, Broman JE, Hetta J. Sleep complaints predict coronary artery disease mortality in males: a 12-year follow-up study of a middle-aged Swedish population. *J Intern Med*. 2002;251:207-16.
134. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA*. 2008;300(24):2859-66.

135. Thomas RJ, Terzano MG, Parrino L. Obstructive sleep-disordered breathing with a dominant cyclic alternating pattern--a recognizable polysomnographic variant with practical clinical implications. *Sleep*. 2004;27(2):229-34.
136. Thomas RJ, Terzano MG, Parrino L. Obstructive sleep-disordered breathing with a dominant cyclic alternating pattern--a recognizable polysomnographic variant with practical clinical implications. *Sleep*. 2004;27(2):229-34.
137. Rizzi M, Radovanovic D, Santus P, Airoidi A, Frassanito F, Vanni S, i sur. Influence of autonomic nervous system dysfunction in the genesis of sleep disorders in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 105(3):74-80.
138. Gonzalez-Salazar JS, Alba A, Mendez MO, Luna-Rivera JM, Parrino L, Grassi A, i sur. Characterization of the autonomic system during the cyclic alternating pattern of sleep. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014;2014:3805-8.
139. Dorantes G, Méndez M, Alba A, Gonzáez JS, Parrino L, Milioli G. Heart rate variability in cyclic alternating pattern during sleep in healthy and Nocturnal Front Lobe Epilepsy patients. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:5944-7.
140. de Leon-Lomeli R, Murguia JS, Chouvarda I, Mendez MO, Gonzalez-Galvan E, Alba A, i sur. Relation between heart beat fluctuations and cyclic alternating pattern during sleep in insomnia patients. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014;2014:2249-52.
141. Congiu P, Mariani S, Milioli G, Parrino L, Tamburrino L, Borghero G, i sur. Sleep cardiac dysautonomia and EEG oscillations in amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep*. 2019;42(11):zsz164.
142. Nishiyama T, Mizuno T, Kojima M, Suzuki S, Kitajima T, Ando KB, i sur. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale for the diagnosis of sleep disorders. *Sleep Med*. 2014;15(4):422-9.

143. Curcio G, Tempesta D, Scarlata S. Validity of the Italian Version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Neurol Sci.* 2013;34:511–519.
144. Lusic Kalcina L, Valic M, Pecotic R, Pavlinac Dodig I, Dogas Z. Good and poor sleepers among OSA patients: sleep quality and overnight polysomnography findings. *Neurol Sci.* 2017;38(7):1299-1306.
145. Banhiran W, Assanasen P, Nopmaneejumruslers C, Metheetrairut C. Epworth sleepiness scale in obstructive sleep disordered breathing: the reliability and validity of the Thai version. *Sleep Breath.* 2011;15(3):571-7.
146. Bausmer U, Gouveris H, Selivanova O, Goepel B, Mann W. Correlation of the Epworth Sleepiness Scale with respiratory sleep parameters in patients with sleep-related breathing disorders and upper airway pathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(10):1645-8.
147. Garbarino S, Scoditti E, Lanteri P, Conte L, Magnavita N, Toraldo DM. Obstructive Sleep Apnea With or Without Excessive Daytime Sleepiness: Clinical and Experimental Data-Driven Phenotyping. *Front Neurol.* 2018;9:505.
148. Campbell AJ, Neill AM, Scott DAR. Clinical Reproducibility of the Epworth Sleepiness Scale for Patients With Suspected Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(5):791–795.
149. Covassin N, de Zambotti M, Sarlo M, De Min Tona G, Sarasso S, Stegagno L. Cognitive performance and cardiovascular markers of hyperarousal in primary insomnia. *Int J Psychophysiol.* 2011;80(1):79-86.
150. Farina B, Dittoni S, Colicchio S, Testani E, Losurdo A, Gnoni V, i sur. Heart rate and heart rate variability modification in chronic insomnia patients. *Behav Sleep Med.* 2014;12(4):290-306.
151. Pagel JF, Parnes BL. Medications for the Treatment of Sleep Disorders: An Overview. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001;3(3):118-125



## 11. KRATKI ŽIVOTOPIS

Marina Mioč rođena je 29.5.1985. godine u Sisku. Osnovnu školu i Opću gimnaziju završila je u Sisku. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2004., a diplomirala 2010. godine. Pripravnički staž odradila je od 2010. do 2011. godine u Kliničkoj bolnici Merkur. Od prosinca 2011. godine do prosinca 2012. godine radila je kao specijalizantica neurologije u Klinici za psihijatriju Vrapče, a od prosinca 2012. nastavlja specijalizaciju iz neurologije na Klinici za neurologiju KBC Zagreb. Poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo upisala je 2013. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Specijalistički ispit položila je u travnju 2018. godine, te od tada radi kao specijalistica neurologije u Centru za poremećaje spavanja i budnosti Klinike za psihijatriju Vrapče. Kao dobitnica stipendije Europskog neurološkog društva 2017. godine provela je 6 tjedana u Laboratoriju za istraživanje spavanja, Odjela za biomedicinsku i neuromotornu znanost Sveučilišta u Bologni, Italija. Od 2020. do 2023. godine na edukaciji je iz kognitivno-bihevioralne terapije pri HUBIKOT-u. Članica je Hrvatskog neurološkog društva i Europskog društva za istraživanje spavanja, članica je Upravnog odbora Hrvatskog društva za apneju i Upravnog odbora Sekcije za poremećaje spavanja u neurologiji pri Hrvatskom neurološkom društvu. Autorica je 4 znanstvena rada objavljena u indeksiranim časopisima iz područja somnologije i neurologije.