RANO OTKRIVANJE OŠTEĆENJA SLUHA U NOVOROĐENČADI METODOM AUTOMATSKOG ISPITIVANJA OTOAKUSTIČKE EMISIJE U RODILIŠTU OPĆE BOLNICE VIROVITICA

EARLY DETECTION OF HEARING IMPAIRMENT IN NEWBORNS USING AUTOMATIC OTOACOUSTIC EMISSION IN VIROVITICA COUNTY HOSPITAL MATERNITY WARD

JADRANKO ŠEGREGUR*

Deskriptori: Oštećenja sluha – dijagnoza; Probir novorođenčadi – metode, Spontana otoakustička emisija

Sažetak. *Cilj:* Ispitati učestalost oštećenja sluha u novorođenčadi i uspješnost ranog otkrivanja oštećenja sluha metodom automatskog ispitivanja otoakustičke emisije (A-OAE). *Metode:* Probirom na oštećenje sluha obuhvaćena su sva novorođenčad rođena u rodilištu Opće bolnice Virovitica u razdoblju 2004.–2006. godine. Sluh im je ispitan metodom A-OAE. Dijagnoza oštećenja sluha potvrđena je tercijarnom audiološkom obradom. *Rezultati:* Sluh je ispitan u 2422-je (98,9%) novorođenčadi pri čemu je otkriveno 199 (8,2%) pozitivnih nalaza na oštećenje sluha. Na kontrolnom pregledu 43-je (1,8%) novorođenčadi imalo je pozitivan nalaz i upućena su u sekundarnu ustanovu (Poliklinika SUVAG, Zagreb) gdje je u njih 11-ero (0,45%) potvrđeno oštećenje sluha. Značajno je bilo više oštećenja sluha u novorođenčadi s rizičnim čimbenicima. *Zaključak:* Rezultati potvrđuju opravdanost provođenja ranog probira na oštećenje sluha metodom A-OAE u sve novorođenčadi nakon rođenja u rodilištu, što omogućuje pravodobni početak liječenja i bolju rehabilitaciju.

Descriptors: Hearing disorders – diagnosis; neonatal screening – methods; Otoacoustic emission, spontaneous

Summary. *Objective:* To investigate the prevalence of hearing impairment in newborns and its successful early detection using automatic otoacoustic emission (A-OAE). *Methods:* All newborns from Virovitica County Hospital Maternity Ward in the period 2004–2006 were included in the screening for hearing impairment.Their hearing was investigated using A-OAE. Hearing impairment diagnosis was confirmed with tertiary audiologic analysis. *Results:* Hearing was tested in 2422 (98,9%) newborns among whom 199 (8,2%) had positive hearing impairment results. Medical examination showed 43 (1,8%) newborns had positive results and were referred to a secondary institution (Policlinic SUVAG, Zagreb) where in 11 (0,45%) of them was confirmed hearing impairment. A significantly higher percentage of hearing impairment was among newborns with risk factors. *Conclusion:* The results confirm the importance of early screening for hearing impairment of all newborns in the maternity ward using A-OAE, because this will enable the early treatment and successful rehabilitation.

Liječ Vjesn 2008;130:55–57

Oštećenje sluha u novorođenčadi smatra se jednim od češćih prirođenih oštećenja, prisutno je već nakon rođenja, a kasno prepoznato dovodi do teškoća u razvoju govora, jezika i kognitivnih funkcija djeteta. U općoj populaciji učestalost mu je 1–3‰, dok se znatno češće javlja u rizične novorođenčadi (2–4%). Rano otkrivanje djece s oštećenjem sluha (prije trećeg mjeseca života) omogućuje pravodobni početak liječenja i bolju rehabilitaciju.[1] U svijetu je prihvaćen program optimalnog probira na rano otkrivanje oštećenja sluha za svu djecu, u rodilištu prije otpusta kući *(Universal Neonatal Hearing Screening program)*.[2]

Metoda izbora koja se najčešće rabi u rodilištima jest automatsko ispitivanje otoakustičke emisije (A-OAE) kojom ispitujemo jednostrani ili obostrani gubitak sluha, koji je veći od 40 dB u frekvencijskom rasponu važnom za razumijevanje govora.

A-OAE je metoda probira koja se zasniva na kliku ili tonu koji se aplicira kroz sondu smještenu u zvukovodu, mikrofon u sondi mjeri odjek koji se vraća iz uha i analizira učinkovitost unutrašnjeg uha. Probirom ispitujemo funkcionira li organ sluha u normalnim granicama i gubitak sluha, a ne stupanj oštećenja, uzrok, niti informacije o daljnjem razvoju sluha.[3]

Cilj rada bio je ispitati učestalost oštećenja sluha u novorođenčadi i uspješnost ranog otkrivanja oštećenja metodom A-OAE.

Metode

U sklopu hrvatskog programa Sveobuhvatnog probira novorođenčadi na oštećenje sluha (SPNOS od 2002. godine) u rodilištu Opće bolnice Virovitica provodi se od 2003. godine probir za svu novorođenčad prije otpusta kući metodom

* **Odjel za ženske bolesti i porodništvo Opće bolnice Virovitica** (Jadranko Šegregur, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. J. Šegregur, Odjel za ženske bolesti i porodništvo Opće bolnice Virovitica, Gajeva 21, 33 000 Virovitica
E-mail segregur@vt.t-com.hr

Primljeno 19. lipnja 2007., prihvaćeno 10. ožujka 2008.

A-OAE (aparat *Bio-logic* Systems Corp, Illinois, SAD). Program provodi za to educirana viša medicinska sestra.

Novorođenčad je ispitana 12–24 sata nakon rođenja, u mirnoj sobi, u snu ili jedan sat nakon hranjenja, u bočnom položaju ili uspravljena i naslonjena na prsa, a ispitivanje traje 10–60 minuta. Prvo je ispitivano lijevo, potom desno uho, a rezultati su bilježeni kao: *pass* (prolazna ocjena) znači da rezultat probira upućuje na to da je djetetov sluh adekvatan za razvoj normalnoga govora i *refer* (dodatna procjena) znači da rezultat probira upućuje na daljnje praćenje djeteta. U slučaju neuspjele pretrage ispitivanje je ponovljeno nakon tri tjedna. Kod pozitivnog nalaza na oštećenje sluha sekundarna je kontrola obavljena za dva tjedna. Ako je i dalje postojala sumnja na oštećenje sluha, djeca su upućena u sekundarnu ustanovu (Poliklinika SUVAG, Zagreb) na tercijarno ispitivanje.

Rezultati ispitivanja testirani su metodom analize varijance (ANOVA) i χ^2-testom programskim paketom SPSS vr. 11.5, uz razinu signifikantnosti $p<0,05$.

Rezultati

U trogodišnjem razdoblju 2004.–2006. godine u rodilištu Opće bolnice Virovitica bila su 2422 poroda i živorođeno je 2450-ero novorođenčadi.

Na tablici 1. prikazan je broj poroda i novorođenčadi te broj i postotak pregleda i pozitivnih nalaza na oštećenje sluha u novorođenčadi po godinama. Metodom A-OAE pregledano ih je 2422-je (98,9%), pri čemu je otkriveno 199 (8,2%) pozitivnih nalaza na oštećenje sluha. Na kontrolnom pregledu koji je obavljen nakon tri tjedna, 43 (1,8%) novorođenčeta imala su ponovo pozitivan nalaz i upućena su u sekundarnu ustanovu (Poliklinika SUVAG, Zagreb). U povratnoj informaciji od roditelja doznali smo da je od 20-ero (0,8%) novorođenčadi koja su bila na tercijarnom ispitivanju u Poliklinici SUVAG-u, kod njih 11-ero (0,45%) potvrđeno oštećenje sluha. Za preostala 23 (0,9%) novorođenčeta koja nisu obavila dodatnu pretragu, u telefonskom razgovoru s roditeljima, po njihovoj procjeni, doznajemo da kod 12-ero djece razvoj sluha i govora teče uredno, dok za 11-ero djece nismo uspjeli dobiti tražene informacije.

Na tablici 2. prikazana je učestalost nalaza na oštećenje sluha kod prvog i kontrolnog pregleda prema rezultatima *pass* (P) i *refer* (R) na lijevom/desnom uhu. Kod primarnog i kod kontrolnog pregleda vidljiva je značajno veća učestalost nalaza *refer* na lijevom uhu (RP) ili oba uha (RR) u odnosu na desno uho (PR) ($p<0,05$).

Tablica 3. prikazuje učestalost pozitivnih nalaza na oštećenje sluha kod prvog i kontrolnog pregleda prema rezultatima *pass* (P) i *refer* (R) u odnosu na lijevo i desno uho. Na prvom je pregledu značajno učestaliji nalaz *refer* (R) na lijevom uhu u odnosu na desno (161–80,9% vs. 113–56,8%, $\chi^2=22,047$; $p=0,0001$).

Tablica 1. *Broj poroda, živorođene novorođenčadi, pregleda i nalaza pozitivnih na oštećenje sluha*

Table 1. *Number of births, newborns, examinations and positive hearing damage results*

Godina Year	Poroda Births n	Živorođeni Liveborns n	Ispitano Screened n (%)	Pozitivnih nalaza Positive findings n (%)
2004.	795	802	793 (98,9%)	67 (8,4%)
2005.	860	872	856 (98,2%)	62 (7,1%)
2006.	767	776	773 (99,6%)	70 (9,1%)
Ukupno Total	2422	2450	2422 (98,9%)	199 (8,2%)

Tablica 2. *Učestalost nalaza na oštećenje sluha kod prvog i kontrolnog pregleda prema rezultatima pass (P) i refer (R) na lijevom/desnom uhu*

Table 2. *Prevalence of hearing impairment results in first examination and control examination according to results pass (P) and refer (R) regarding left/right ear*

Lijevo uho/Desno uho Left ear/Right ear	Prvi pregled First examination n (%)	Kontrolni pregled Control examination n (%)
Pass (P)/Pass (P)	2223 (91,8)	156 (78,4)
Refer (R)/Pass (P)	88 (3,6)*	15 (7,5)[#]
Pass (P)/Refer (R)	38 (1,6)	6 (3,0)
Refer (R)/Refer (R)	73 (3,0)**	22 (11,1)[##]
Ukupno – Total	2422 (100)	199 (100)

Prvi pregled – First examination:
* Refer (R)/Pass (P) vs. Pass (P)/Refer (R) $\chi^2=29,032$; $p=0,0001$,
** Refer (R)/Refer (R) vs. Pass (P)/Refer (R) $\chi^2=15,304$; $p=0,0001$
Kontrolni pregled – Control examination:
[#] Refer (R)/Pass (P) vs. Pass (P)/Refer (R) $\chi^2=5,103$; $p=0,024$,
[##] Refer (R)/Refer (R) vs. Pass (P)/Refer (R) $\chi^2=13,557$; $p=0,0002$

Tablica 3. *Učestalost nalaza pozitivnih na oštećenje sluha kod prvog i kontrolnog pregleda prema rezultatima pass (P) i refer (R) u odnosu na lijevo i desno uho*

Table 3. *Prevalence of positive hearing impairment results in first examination and control examination according to results pass (P) and refer (R) regarding left and right ear*

	Prvi pregled First examination n (%)		Kontrolni pregled Control examination n (%)	
	Lijevo uho Left ear	Desno uho Right ear	Lijevo uho Left ear	Desno uho Right ear
Pass (P)	38 (19,1)	86 (43,2)	162 (81,4)	165 (82,9)
Refer (R)	161 (80,9)*	113 (56,8)	30 (15,1)	25 (12,6)
Nepoznat Unknown	0	0	7 (3,5)	9 (4,5)
Ukupno Total	199 (100,0)	199 (100,0)	199 (100,0)	199 (100,0)

Prvi pregled – First examination:
* Refer (R)/Lijevo uho – Left ear vs. Refer (R)/Desno uho – Right ear, $\chi^2=22,047$; $p=0,0001$

Srednja životna dob trudnica bila je 26,33±5,2 godine. U skupini žena starijih od 30 godina značajno je veća učestalost kontrolnih pozitivnih nalaza ($\chi^2=24,929$; $p=0,03$) i oštećenja sluha ($\chi^2=8,159$; $p=0,043$). Bilo je 83 (41,7%) nulipara i 116 (58,3%) multipara. Paritet nije utjecao na broj pozitivnih nalaza i broj oštećenja sluha.

Srednja gestacijska dob iznosila je 39,16±1,5 tjedana. Značajno je više prijevremeno rođene novorođenčadi s oštećenjem sluha ($\chi^2=24,605$; $p=0,02$). Više je muške novorođenčadi (n=119, 59,8%) s nalazom pozitivnim na oštećenje sluha, no spol nije značajno utjecao na učestalost oštećenja. Srednja porodna težina novorođenčadi bila je 3299,3±49,9 g, a srednja porodna duljina 49,9±2,0 cm i nisu utjecale na broj pozitivnih nalaza i oštećenja. Srednja vrijednost Apgar indeksa nakon 1. minute bila je 9,07±1,37, a nakon 5. minute 9,55±1,03. Značajno je bilo više oštećenja sluha u novorođenčadi s Apgar indeksom ≤7 nakon 1. i 5. minute ($p<0,05$). Za vrijeme trudnoće i poroda, kao i u ranoj novorođenačkoj dobi, bilo je značajno više komplikacija u djece s oštećenjem sluha.

Rasprava

Sustavni probir cjelokupne populacije novorođenčadi na bolesti dostupne liječenju sekundarna je prevencija koja omogućuje otkrivanje bolesti u ranoj fazi i njezino pravodobno i uspješnije liječenje. Uz standardni probir na fenilketonuriju i hipotireozu, ovamo spada i probir na rano otkrivanje oštećenja sluha.[4] Nakon nabave opreme i edukacije kadrova, u rodilištu Opće bolnice Virovitica već se od 2003. godine metodom A-OAE provodi probir za svu novorođenčad prije otpusta kući.

Uspoređujući svoje rezultate s rezultatima SPNOS-a za Hrvatsku u 2002.–2004. godini, vidimo bolju obuhvatnost probira (2422–98,9% vs. 27430–69,8%), veću učestalost pozitivnih nalaza (199–8,2% vs. 1012–3,7%) (lijevo ili desno uho 10,5% vs. 0,3–20%, lijevo i desno uho 3,0% vs. 0,3–6%) u ispitane novorođenčadi i veću učestalost otkrivenog oštećenja sluha u 11-ero (4,5‰) novorođenčadi u odnosu na područje Zagreba (1,7‰), a u okvirima prosjeka pojedinih rodilišta Hrvatske (0,6–5,9‰).(5)

Značajno veću učestalost nalaza *refer* na lijevom uhu imaju i drugi autori.[6]

Nakon drugog pregleda u rodilištu, većina djece pozitivne na oštećenje bila je negativna (78,4%) te je za njih probir bio završen. Odaziv na drugi pregled zadovoljava, no moguće je da se među djecom koja nisu otišla na dodatnu provjeru (23–0,9%) nalaze i ona s trajnim oštećenjem sluha.

Za provjeru rizične djece ili za drugi stupanj provjere pozitivne djece i otkrivanje stupnja oštećenja sluha rabi se metoda automatskog ispitivanja slušnih odgovora moždanog debla (A-ABR). Obje tehnologije (A-OAE i A-ABR) bezopasni su zapisi fizioloških aktivnosti koje su podloga normalnim slušnim funkcijama, lako se bilježe, metode su brze, jednostavne i bezbolne za novorođenče i u visokoj su korelaciji sa stupnjem periferne slušne osjetljivosti. Nedostatak A-OAE je osjetljivost na mehaničke zapreke (zvukovod ispunjen plodnom vodom ili verniksom, nemirna i glasna novorođenčad) i 2–8% ispitivane novorođenčadi ima lažno pozitivne rezultate.[7] Programe probira provode neonatološke sestre, tehničari različitih zdravstvenih usmjerenja, audiolozi i govorno-jezični patolozi. Najbolje uspjehe postižu oni koji su dobro educirani o programu probira i imaju dovoljno vremena za detalje nužne za njegovo provođenje.

U skupini žena starijih od 30 godina značajno je veća učestalost kontrolnih pozitivnih nalaza i oštećenja sluha, kao i u skupini prijevremeno rođene novorođenčadi. Paritet žena, spol, porodna težina i duljina novorođenčadi nisu utjecali na učestalost oštećenja sluha.

Polovica slušno oštećene djece ima rizične čimbenike: obiteljsku anamnezu, kongenitalne infekcije, kraniofacijalne anomalije, prijevremeni porod, hiperbilirubinemiju >14 dana s transfuzijom, ototoksične lijekove, bakterijski meningitis, fetalne asfiksije, mehaničku ventilaciju >5 dana, sindrome vezane uz oštećenje sluha. Svako dojenče s jednim od ovih faktora rizika mora ponoviti pregled u dobi od 3 mjeseca.[8] Naši rezultati govore da je 7-ero (63,6%) novorođenčadi s oštećenjem sluha imalo rizični čimbenik (prijevremeni porod, perinatalna infekcija, hiperbilirubinemija s Rh-senzibilizacijom i kraniofacijalna anomalija). Slične rezultate s većim udjelom jednostranog oštećenja sluha u djece s rizičnim čimbenicima imaju i riječki autori.[9] Prema rezultatima SPNOS-a za Hrvatsku, u 49-ero djece od 102 djeteta s oštećenjem postojao je jedan ili više rizičnih čimbenika, dok je oko 50% slušno oštećene djece bilo bez rizičnih čimbenika te je stoga nuždan probir za svu novorođenčad, a ne samo rizičnu.[5] Značajno je bilo više oštećenja sluha u novorođenčadi s Apgar indeksom ≤7 nakon 1. i 5. minute, što nalazimo i kod drugih autora.[10]

U novorođenčadi kod koje je prepoznat i liječen poremećaj do šestog mjeseca života rehabilitacija je bila puno bolja, uključujući govor, jezik, socijalni i intelektualni razvoj, uz ostvarenje kvalitetnijeg života.[1,11]

Rezultati potvrđuju opravdanost provođenja ranog probira na oštećenje sluha u sve novorođenčadi nakon poroda u rodilištu prije odlaska kući.

LITERATURA

1. *Niskar AS, Kieszak SM, Holmes A, Esteban E, Rubin C, Brody DJ*. Prevalence of hearing loss among children 6 to 19 years of age: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 1998;279: 1071–5.
2. *Joint Committee on Infant Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies.* Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Pediatrics 2000;106:798–817.
3. *EHDI Manual-Early Hearing Detection & Intervention.* Implementation of early hearing detection and intervention-EHDI. Illinois: Bio-logic Systems Corp; 2001, str. 7–18.
4. *Sarnavka V*. Novorođenački skrining. Pediatr Croat 2004;48(1):197–203.
5. *Marn B*. Probir na oštećenje sluha u novorođenčadi – postupnik i prvi rezultati novog preventivnog programa u Hrvatskoj. Hrv Čas Jav Zdrav 2005;1:2.
6. *Saitoh Y, Sakoda T, Hazama M i sur*. Transient evoked otoacoustic emissions in newborn infants: Effects of ear asymmetry, gender, and age. J Otolaryngol 2006;35(2):133–8.
7. *Mason JA, Herrmann KR*. Universal infant hearing screening by automated auditory brainstem response measurement. Pediatrics 1998;101: 221–8.
8. *Weichbold V, Nekahm-Heis D, Welzl-Mueller K*. Universal newborn hearing screening and postnatal hearing loss. Pediatrics 2006;117(4): 631–6.
9. *Mahulja-Stamenković V, Zaputović S, Prpić I, Tomašić-Martinis E*. Probir na oštećenje sluha u novorođenčadi s činiteljima rizika za gluhoću. Gynaecol Perinatol 2006;15(Supl. 1):S121–3.
10. *Wroblewska-Seniuk K, Chojnacka K, Pucher B, Szczapa J, Gadzinowski J, Grzegorowski M*. The results of newborn hearing screening by means of transient evoked otoacoustic emissions. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005;69(10):1351–7.
11. *Declau F, Doyen A, Robillard T, de Varebeke SJ*. Universal newborn hearing screening. B-ENT 2005;Suppl 1:16–21.

SENTINELNA LIMFADENEKTOMIJA KOD PLANOCELULARNIH KARCINOMA LARINKSA I HIPOFARINKSA

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE PHARYNX AND LARYNX

DRAGO PRGOMET, DRAŽEN HUIĆ, ANDREA MUTVAR, ZORAN RAKUŠIĆ, MARIO BILIĆ, VLADIMIR KATIĆ*

Deskriptori: Laringealni tumori – patologija, kirurgija; Hipofaringealni tumori – patologija, krirugija; Planocelularni karcinom – patologija, kirurgija; Limfni čvorovi – patologija; Limfatičke metastaze – patologija; Biopsija sentinel limfnog čvora; Ekscizija limfnog čvora

Sažetak. Kod 20 bolesnika s karcinomom hipofarinksa i larinksa uspoređivani su učestalost metastaza u *sentinelnim* (»čuvarskim«) limfnim čvorovima s preostalim limfnim čvorovima u disektatu vrata. U studiju su uključeni bolesnici s prvim primarnim tumorom, koji je patohistološki preoperativno verificiran kao planocelularni karcinom uz klinički negativan vrat (cN0). Sentinelni limfni čvorovi prikazani su s pomoću humanoga serumskog albumina u obliku koloida, obilježenog radioaktivnim tehnecijem-99m (Tc-99m) aktivnosti 0,5 mCi (18 MBq). Ukupno su prikazana 32 sentinelna limfna čvora. Svi su nađeni u regijama II do IV, a najveći broj u regiji II. Kod tri bolesnika sentinelni limfni čvorovi su identificirani na obje strane vrata. Kod dva bolesnika (tumor hipofarinksa i glotisa) nisu se preoperativno prikazali scintigrafijski limfni čvorovi. Učinjeno je dvadeset i šest selektivnih disekcija vrata (u šest bolesnika disekcija je bila obostrana). Ukupno je u disektatima bilo izolirano 319 limfnih čvorova. Kod pet bolesnika, u sedam limfnih čvorova, nađene su metastaze. Kod tri bolesnika metastaze su u sentinelnome limfnom čvoru. Kod jednog pacijenta smo uz pozitivan patohistološki nalaz u sentinelnom limfnom čvoru našli metastaze i u drugim čvorovima (pN2b). Kod jednog bolesnika smo imali lažno negativni nalaz. Naime sentinelni limfni čvor bio je i na intraoperativnoj i definitivnoj patohistološkoj obradi bez metastaza, dok je u drugom čvoru u istom disektatu definitivni patohistološki nalaz bio pozitivan. Oba čvora bila su u regiji III. Ovo istraživanje je potvrdilo da su limfna drenaža gornjeg aerodigestivnog trakta, kao i regije metastaziranja kod planocelularnog karcinoma te lokalizacije konstantne i predvidljive.

Descriptors: Laryngeal neoplasms – pathology, surgery; hypopharyngeal neoplasms – pathology, surgery; Carcinoma, squamous cell – pathology, surgery; Lymph nodes – pathology; Lymphatic metastasis – pathology; Sentinel lymph node biopsy; Lymph node excision

Summary. The study included 20 patients with carcinoma of the pharynx and larynx. The incidence of metastases was compared between sentinel lymph nodes and the rest of lymph nodes in resected material. Patient inclusion criteria were primary tumor verified as squamous cell carcinoma by preoperative histopathology and negative clinical neck finding (cN0). Human serum albumin radiocolloid labeled with radioactive technetium-99m 0.5 mCi (18 MBq) was used. In two patients (with tumors of the hypopharynx and glottis), lymph nodes were not preoperatively visualized by scintigraphy. A total of 32 lymph nodes (range 0–4), were visualized. All nodes were found in regions II-IV, mostly in region II. In three patients, sentinel lymph nodes were detected bilaterally. Twenty six selective neck resections were performed (bilateral in six patients). A total of 319 (mean 12) lymph nodes were isolated in resected material, 7 of them were positive, all ipsilateral. A positive definitive histopathology finding was recorded in five patients. Three patients had one positive lymph node each (pN1), all sentinel lymph nodes. In one patient, positive sentinel lymph node histopathology was associated with tumor lesions detected in other lymph nodes (pN2b). One patient had false negative result. Study results confirmed the lymphatic drainage of the upper aerodigestive tract and metastasizing area from tumors of this localization are constant and predictable.

Liječ Vjesn 2008;130:58–61

Planocelularni karcinom najčešća je maligna bolest u području larinksa i hipofarinksa. Neuspjeh u liječenju primarnog tumora dovodi do fatalnog ishoda. Metastaze u limfnim čvorovima vrata povećavaju rizik od lokalnog recidiva i udaljenih metastaza te smanjuju mogućnost preživljavanja za 50%.[1]

U dijagnostici metastatskih promjena na vratu danas se primjenjuje niz različitih dijagnostičkih postupaka koji pokazuju veću točnost u odnosu na klasični klinički pregled palpacijom vrata. To su kompjutorizirana tomografija, mag-

* **Klinika za bolesti uha, grla i nosa Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Drago Prgomet, dr. med.; mr. sc. Mario Bilić, dr. med.; prof. dr. sc. Vladimir Katić, dr. med.); **Klinički zavod za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Zagreb** (dr. sc. Dražen Huić, dr. med.; Andrea Mutvar, dr. med.); **Klinika za onkologiju i radioterapiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (mr. sc. Zoran Rakušić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Prgomet, Klinika za bolesti uha, grla i nosa, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: drago.prgomet@zg.t-com.hr

Primljeno 21. rujna 2006., prihvaćeno 10. ožujka 2008.

netska rezonancija, citološka dijagnostika uz pomoć ultrazvuka te pozitronska emisijska tomografija. Nažalost nijedan od navedenih dijagnostičkih postupaka nije apsolutno točan, kako bi se kod svakog bolesnika mogla ukloniti sumnja na prisutnost okultne metastaze.[2] Značenje limfnih čvorova prve crte obrane (sentinelni limfni čvorovi) poznato je dugi niz godina.[3] Princip određivanja sentinelnoga (»čuvarskog«) limfnog čvora pomoću sentinelne limfoscintigrafije i limfoadenektomije zasniva se na prikazu limfne drenaže i sentinelnoga limfnog čvora uporabom humanog albumina obilježenog s Tc-99m ili Isosulfan plavilom. Ako je odstranjeni sentinelni limfni čvor negativan, mogućnost da u preostalim limfnim čvorovima tog drenažnog područja postoje mikrometastaze je minimalna. Zadnjih desetak godina sentinelna limfoscintigrafija je prihvaćena kao standardni dijagnostički postupak kod malignih melanoma i karcinoma dojke, dok se za tumore drugih lokalizacija rade ispitivanja.[4,5]

Cilj ispitivanja

U prospektivnom istraživanju uspoređena je učestalost metastaza u sentinelnim limfnim čvorovima s preostalim limfnim čvorovima u disektatu kod bolesnika s planocelularnim karcinomom hipofarinksa i larinksa, u svrhu utvrđivanja:

– može li ekstirpacija sentinelnoga limfnog čvora točno odrediti prisutnost ili odsutnost metastaza u limfnim čvorovima vrata;
– anatomske pozicije (mape) sentinelnih limfnih čvorova (limfatičku distribuciju) ovisno o lokalizaciji primarnog tumora.

Tablica – Table 1. *Rezultati sentinelne limfoscintigrafije / Sentinel lymphoscintigraphy results*

Dob, spol Age, sex	Lokalizacija Localization	TNM	Properativna limfoscintigrafija (broj LČ) ipsi/kontra Preoperative lymphoscintigraphy (LN number) ipsi/contra	Tretman Treatment	Intraoperativni PHD (broj pozitivnih LČ) Intraoperative PHD (number of positive LN)	Definitivni PHD/Definite PHD	
						Ipsilateral. LČ Pozitivni/ukupni br. LČ Positive/total LN number	Kontralat. LČ Pozitivni/ukupni br. LČ Postivie/total LN number
48, m	supraglotis supraglottis	T2	2/1	SGL	0	0/21	0/9
58, m	transglotis transglottis	T3	1	TL	0	0/10	
60, m	hipofarinks hypopharynx	T1	1	PL	0	0/14	
44, m	glotis glottis	T2	2	PL	0	0/12	
52, m	hipofarinks hypopharynx	T3	1	TL, PPH, FF	1	1/15	0/8
51, m	hipofarinks hypopharynx	T1	0	PPH	0	0/12	
62, m	supraglotis supraglottis	T1	4	CO_2 laser	0	0/14	
36, m	supraglotis supraglottis	T1	2	CO_2 laser	0	0/16	
47, m	glotis glottis	T2	1	PL	0	0/9	
77, m	glotis glottis	T1	0	CO_2 laser	0	0/12	
60, m	supraglotis supraglottis	T2	2	SGL	1	3/16	0/13
63, m	supraglotis supraglottis	T1	2	CO_2 laser	1	1/13	
61, m	supraglotis supraglottis	T2	3/1	SGL	0	1/10	0/9
39, m	hipofarinks hypopharynx	T2	1	PPH	0	0/14	
71, m	supraglotis supraglottis	T2	2	CO_2 laser	0	0/12	
54, m	supraglotis supraglottis	T1	1	CO_2 laser	0	0/12	
61, m	supraglotis	T2	3	SGL	1	1/14	0/10
63, m	glotis glottis	T2	1	PL	0	0/7	
59, m	transglotis transglottis	T3	2	TL	0	0/11	
71, m	hipofarinks hypopharynx	T2	1	TL, PPH	0	0/16	0/10

Legenda/Legend:
LČ/LN – limfni čvor/lymph node, ND – disekcija vrata/neck dissection, SGL – supraglotidna laringektomija/supraglottal laryngectomy, PL – parcijalna laringektomija/partial laryngectomy, TL – totalna laringektomija/total laryngectomy, PPH – parcijalna faringektomija/partial pharyngectomy, FF – slobodni mikrovaskularni režanj/free microvascular flap, PHD – patohistološka dijagnoza/pathohistological diagnosis.

Bolesnici i metode

Bolesnici

U istraživanje je bilo uključeno 20 bolesnika s planocelularnim karcinomom hipofarinksa i larinksa. Kriteriji za odabir su bili: prvi primarni tumor – preoperativno patohistološki verificiran kao planocelularni karcinom i klinički negativan vrat (cN0). Palpatorno negativan vrat potvrđen je s pomoću ultrazvuka i višeslojne kompjutorske tomografije. Karcinom larinksa imalo je petnaest bolesnika, od toga devet u području supraglotisa, četiri u području glotisa, dva transglotična karcinoma, a pet bolesnika imalo je karcinom hipofarinksa. Klinički stadij tumora prema TNM-klasifikaciji bio je T1 kod 10, T2 kod 7 i T3 kod 3 bolesnika.

Metode

Limfoscintigrafija

Tri sata prije operacije intratumoralno i peritumoralno se u tri do četiri mjesta injicira humani serumski albumin u obliku koloida koji je obilježen radioaktivnim tehnecijem-99m. Aplicirana aktivnost je 0,5 mCi (18 MBq), a volumen injekcije 0,4 ml. Radiofarmak upotrijebljen u studiji je »Senti-scint pharmaceutical« (Medi-Radiopharma, Budapest, Mađarska), a veličina čestica je između 200 i 600 nm. Točnost aplikacije je u nekim slučajevima kontrolirana s pomoću ultrazvuka i fleksibilnog nazofaringoskopa. Pri aplikaciji radiofarmaka nije se davala lokalna anestezija. Nakon aplikacije radiofarmaka učinjena je 45-minutna dinamička studija s pomoću gama-kamere i na nju povezanog elektroničkog računala. Nakon toga su snimani statički scintigrami u trajanju od pet minuta. Ako se sentinelni limfni čvor (»čuvar«) prikazao, označavala se njegova pozicija na koži markerom.

Kirurški postupak

Tijekom operacije – disekcije vrata, gama-kamerom (»NEO-2000«, proizvođač Neoprobe Corporation) detektiraju se sentinelni limfni čvorovi, odstrane i posebno pošalju na patohistološku analizu. Potom se nastavi lateralna disekcija vrata regije II-IV (tzv. jugularni lanac) i resekcija primarnog tumora.

Patohistološka analiza

Tijekom kirurškog zahvata učinjena je intraoperativna patohistološka analiza sentinelnih limfnih čvorova, a potom i trajna HE patohistološka analiza sentinelnih limfnih čvorova i ostatnog disektata i primarnog tumora.

Rezultati

Bolesnici su bili u dobi od 34 do 77 godina, a prosječna dob bila je 56 godina (tablica 1.). Limfoscintigrafski su prikazana 32 limfna čvora ili 1,8 po bolesniku. Kod dva bolesnika (tumor hipofarinksa i glotisa) nisu se preoperativno prikazali scintigrafijski limfni čvorovi. Više od dvije trećine čvorova prikazano je unutar jednog sata nakon aplikacije koloida. Svi čvorovi su nađeni u regijama od II. do IV. U regiji II bio je 21, u regiji III 10 i u regiji IV 1 čvor. Kod tri bolesnika sentinelni limfni čvorovi su identificirani na obje strane vrata, svi kod karcinoma supraglotisa. Učinjeno je 26 selektivnih disekcija vrata (u šest bolesnika disekcija je bila obostrana). Ukupno je u disektatima izolirano 319 limfnih čvorova (prosječno 14 limfnih čvorova u disektatu). Pet bolesnika imalo je metastatski promijenjene limfne čvorove, ukupno sedam limfnih čvorova, svi ipsilateralne lokalizacije. Dva bolesnika imala su po jedan patohistološki pozitivan limfni čvor (pN1), a oba ta čvora bila su sentinelni čvorovi. Kod jednog bolesnika našli smo uz pozitivan patohistološki nalaz koji je bio u sentinelnome limfnom čvoru, tumorske promjene u još jednome limfnom čvoru unutar disektata (pN2b). Kod jednog bolesnika imali smo lažno negativni nalaz, tj. sentinelni limfni čvor je patohistološki bio negativan, ali je u drugom čvoru u istom disektatu nađena metastaza. Oba čvora bila su u regiji III.

Rasprava

Pravodobna dijagnoza i adekvatan terapijski postupak u prisutnosti regionalnih metastaza kod karcinoma glave i vrata od neprocjenjive su vrijednosti za konačan ishod liječenja. Nažalost unatoč razvijenim dijagnostičkim pomagalima, mogućnost otkrivanja okultnih metastaza još je malena a one mogu biti prisutne čak i do 50% kod pojedinih lokalizacija karcinoma gornjeg aerodigestivnog trakta.[1] Iz tih razloga preporučen je postupak kod tumora s rizikom većim od 20% i više od postojanja regionalnih mikrometastaza, kao elektivna disekcija ili elektivno zračenje vrata.[1,6,7] No, takvi postupci nose sa sobom opasnost od brojnih mogućih intraoperativnih i postoperativnih komplikacija. Osim toga može biti nepotreban ako se patohistološki ne potvrdi prisutnost okultnih metastaza u operiranom vratu. Ako se pak primijeni zračenje, koje također ima svoje komplikacije, ne može se dobiti potvrda je li zaista bilo ili ne okultne metastaze u vratu koji je zračen. Limfoscintigrafija je metoda koja omogućuje intraoperativnom analizom sentinelnoga limfnog čvora da se u slučaju negativnog nalaza izbjegnu nepotrebna operacija ili zračenje. Tehnike izvođenja limfoscintigrafije se u dosad objavljenim studijama ponešto razlikuju, što može biti bitno za interpretaciju rezultata. U pravilu se rabi humani koloid označen tehnecijem 99m, ali pojedini autori rabe i druge vrste čestica, različitih aktivnosti, osobito kod karcinoma dojke i melanoma.[8–10] Mi smo upotrebljavali humani serumski albumin u obliku koloida u količini 0,4 ml, aktivnosti 0,5 mCi (18 MBq). Još nije postignut dogovor o optimalnoj veličini čestica, apliciranoj dozi i volumenu, ali se većina istraživača slaže da je potrebno injicirati što manju aktivnost u što manjem volumenu. U svom istraživanju smo transkutano aplicirali koloid tri sata prije operacije. Drugi autori apliciraju koloid kod tumora gornjeg aerodigestivnog trakta transoralno izravnim prikazom tumora, bilo na dan operacije,[10] dan prije operacije[11] ili na početku operacije.[9] Ako se radiofarmak aplicira dan ranije, postoji mogućnost da radioaktivnost koja ostane u limfnom čvoru »čuvaru« bude preslaba za intraoperativnu detekciju, što može značajno otežati traženje limfnog čvora. Ako se aktivnost aplicira neposredno prije operacije, moguće je da se limfni čvor »čuvar« ne prikaže adekvatno zbog kratkoće vremena između injekcije i operacije. Radi točnosti aplikacije transkutanu aplikaciju smo radili pod kontrolom ultrazvuka i fleksibilnog endoskopa. Kod naših je bolesnika intraoperativnom kontrolom gama-kamerom potvrđena točnost aplikacije koloida intratumoralno i peritumoralno. Aplikacijom koloida isti operativni dan izbjegavali smo dvostruku anesteziju u 24 sata, što znatno pojednostavnjuje i pojeftinjuje proceduru. Kombiniranu uporabu koloida i plavila pojedini autori smatraju najsigurnijom metodom preoperativnog prikaza sentinelnoga limfnog čvora.[12] Međutim, pojedine su studije samo uporabom koloida poka-

zale jednako uspješne rezultate kao i autori koji su primijenili obje metode prikaza sentinelnoga limfnog čvora.[9] To je bio jedan od razloga zbog kojih smo rabili isključivo koloid. Dodatni razlozi za nekorištenje plavila su što slučajna ozljeda limfnih putova tijekom operacije može izazvati njegovu ekstravazaciju, a primijećeno je i otežano cijeljenje rane, kao i anafilaktična reakcija na plavilo.[13]

Rezultati našeg istraživanja su kompatibilni i ne odstupaju u znatnijoj mjeri od dosadašnjih istraživanja. Treba naglasiti da su dosad objavljene studije, kada je riječ o planocelularnom karcinomu gornjeg aerodigestivnog trakta, u pravilu rađene kod karcinoma usne šupljine i orofarinksa gdje je aplikacija koloida znatno jednostavnija.[12,14] Broj bolesnika s karcinomom larinksa i hipofarinksa uključenih u ovakva istraživanja do sada je vrlo malen, a najveću objavljenu seriju imaju Werner i suradnici, njih 25.[15]

U svom istraživanju imali smo izostanak prikaza čvorova kod dva bolesnika, što se slaže s dosadašnjim rezultatima, gdje se broj uspješnih limfoscintigrafija kod većine autora kreće od 90% do 100%.[12,16] Razlozi preoperativnog neprikazivanja mogu se objasniti specifičnošću anatomije vrata, blizinom između primarnog tumora i limfnih čvorova, što otežava njihovu identifikaciju gama-kamerom, kao i nepotpunom preciznošću transkutane aplikacije. Promjena stadija N0 u cN1 kreće se između 15 i 35%,[9,10,12,17] a mi smo je imali kod 5 bolesnika (25%). Tri bolesnika imala su po jedan pozitivan limfni čvor (pN1), oba sentinelna. Kod jednog smo bolesnika uz pozitivan patohistološki nalaz u sentinelnome limfnom čvoru našli i tumorske promjene u drugim čvorovima (pN2b). Kod jednog bolesnika imali smo tzv. lažno negativni nalaz. Sentinelni limfni čvor bio je i na intraoperativnoj i definitivnoj patohistološkoj analizi negativan na prisutnost tumorskih stanica. Definitivni patohistološki nalaz pak u drugom čvoru, u istoj regiji (III) bio je metastaza čvora. Taj se čvor preoperativno i intraoperativno gama-kamerom nije detektirao kao eventualni sentinelni čvor. Lažno negativan nalaz svakako je najnepoželjniji rezultat kod ovakvih istraživanja. Naš rezultat po svojoj učestalosti (11%) odgovara iskustvima drugih autora.[12,18] Međutim, ovo istraživanje je ipak potvrdilo da su limfna drenaža gornjeg aerodigestivnog trakta i regije metastaziranja kod planocelularnog karcinoma gornjeg aerodigestivnog trakta konstantne i predvidljive, kao što to potvrđuju i drugi autori, i to u regije II i III.[19]

Daljnja prospektivna istraživanja ove obećavajuće metode treba nastaviti uz standardizaciju primjene metode među pojedinim institucijama. Rezultat ovakvih istraživanja trebao bi u konačnici biti limfadenektomija samo 1–3 sentinelna limfna čvora u postupku liječenja klinički negativnog vrata i izbjegavanje nepotrebne disekcije ili zračenja. Daljnje praćenje takvih bolesnika kojima je učinjena sentinelna limfadenektomija te usporedba rezultata liječenja s rezultatima danas standardnog načina liječenja klinički negativnog vrata (disekcija vrata, zračenje) dat će najbolji odgovor o vrijednosti ovog postupka.

LITERATURA

1. *Pillsbury HC, Clark M.* A rationale for therapy of the N0 neck. Laryngoscope 1997;107:1294–315.
2. *Kau RJ, Alexiou C, Stimmer H, Arnold W.* Diagnostic procedures for detection of lymph node metastases in cancer of the larynx. J Otorhinolaryngol Relat Spec 2000;62:199–203.
3. *Lingam MK, Mackie RM, McKay AJ.* Intraoperative identification of sentinel lymph node in patients with malignant melanoma. Br J Cancer 1997;75:1505–8.
4. *Ferwerda CC, Statius Muller MG, Meijer S.* The sentinel node concept in melanoma and breast cancer: relevancy and therapeutic consequences. Acta Chir Belg 2000;100:243–6.
5. *Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert H, Schmid S.* Sentinel lymph node biopsy in thyroid tumors: a pilot study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003; 260:364–8.
6. *Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A, Smith RV.* Surgical treatment of the neck in cancer of the larynx. J Otorhinolaryngol Relat Spec 2000; 62:217–25.
7. *Breau RL, Suen JY.* Management of the N0 neck. Otolaryngol Clin North Am 1998;31:657–63.
8. *Boxen I, McCready D, Ballinger JR.* Sentinel node detection and definition may depend on the imaging agent and timing. Clin Nucl Med 1999;24:390–4.
9. *Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A i sur.* Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. Br J Cancer 2002;87:711–5.
10. *Pitman KT, Johnson JT, Brown ML, Myers EN.* Sentinel lymph node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2002; 112:2101–13.
11. *von Buchwald C, Bilde A, Shoaib T, Ross G.* Sentinel node biopsy: the technique and the feasibility in head and neck cancer. J Otorhinolaryngol Relat Spec 2002;64:268–74.
12. *Ross GL, Soutar DS, Gordon MacDonald D i sur.* Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. Ann Surg Oncol 2004;11:690–6.
13. *Longnecker SM, Guzzardo MM, Van Voris LP.* Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1%. Clin Pharm 1985;4:219–21.
14. *Kontio R, Leivo I, Leppanen E, Atula T.* Sentinel lymph node biopsy in oral cavity squamous cell carcinoma without clinically evident metastasis. Head Neck 2004;26:16–21.
15. *Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A i sur.* The sentinel node concept in head and neck squamous cell carcinoma – a critical analysis in 100 patients. Laryngorhinootologie 2002;81:31–9.
16. *Dunne AA, Kulkens C, Ramaswamy A i sur.* Value of sentinel lymphonodectomy in head and neck cancer patients without evidence of lymphogenic metastatic disease. Auris Nasus Larynx 2001;28:339–44.
17. *Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, Pyle PB.* Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2000;110:198–203.
18. *Asthana S, Deo SV, Shukla NK, Jain P, Anand M, Kumar R.* Intraoperative neck staging using sentinel node biopsy and imprint cytology in oral cancer. Head Neck 2003;25:368–72.
19. *Werner JA, Dunne AA, Myers JN.* Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. Head Neck 2003;25:322–32.

Pregledi
Reviews

PSIHONEUROIMUNOLOGIJA – REGULACIJA IMUNOSTI NA RAZINI ORGANIZMA KAO CJELINE

PSYCHONEUROIMMUNOLOGY – REGULATION OF IMMUNITY AT THE SYSTEMIC LEVEL

MILIVOJ BORANIĆ, ANTE SABIONCELLO, JELKA GABRILOVAC*

Deskriptori: Psihoneuroimunologija; Neuroimunomodulacija; Neuroendokrini sustavi – imunologija; Imunološki sustav – imunologija; Stres – imunologija

Sažetak. Reakcije prirođene i stečene imunosti uvelike su regulirane vlastitim kontrolnim mehanizmima, to jest širokim spektrom različitih citokina kojima stanice imunosustava komuniciraju međusobno i kojima utječu na druge stanice u okolini, primjerice u područjima upale. Međutim, rad imunosustava kontroliraju i nadređeni kontrolni mehanizmi – vegetativni živčani sustav i hormoni jer stanice imunosustava izražavaju receptore za širok spektar neurotransmitora i hormona. Neuroendokrini signali mogu pojačati ili oslabiti, ubrzati ili usporiti imunoreakciju, ali ne djeluju na njezinu specifičnost. Putem sistemnih neuroendokrinih mehanizama mogu na imunoreakciju utjecati i različiti stresogeni činitelji, uključivši i psihosocijalne. Sa svoje strane, imunosustav utječe svojim citokinima na izlučivanje hormona i na središnji živčani sustav, što se očituje i specifičnim promjenama ponašanja u sklopu zaraznih i upalnih bolesti (»bolesničko ponašanje«, engl. *sickness behavior*) koje uključuje pospanost, gubitak teka, depresiju ili tjeskobu i smanjenje kognitivnih sposobnosti, koncentracije i pamćenja. Lokalni imunosustavi u koži i sluznicama također su podložni neuroendokrinoj regulaciji na razini organizma kao cjeline, ali imaju i vlastite neuroendokrine mehanizme. Zato koža i sluznice dišnoga i probavnoga sustava reagiraju na različite stresogene utjecaje, što se očituje primjerice kod neurodermitisa, astme i ulceroznog kolitisa. U djece se imunosni i neuroendokrini sustav još razvijaju, poglavito u fetalnom razdoblju i tijekom prve godine života pa stresogeni utjecaji kojima je dijete izloženo u to doba mogu ostaviti trajne posljedice u obliku slabosti imunosustava ili povećanog rizika od alergijskih ili autoimunosnih reakcija. Poznavanje neuroendokrinih mehanizama koji reguliraju funkcije imunosustava pomaže nam razumjeti promjene i poremećaje imunoreakcije pod utjecajem stresogenih činitelja, ali za sada nije dovelo do terapijskih implikacija. Psihosocijalne intervencije koje bi uključile dijete i njegovu obitelj mogu biti korisne.

Descriptors: Psychoneuroimmunology; Neuroimmunomodulation; Neurosecretory systems – immunology; Immune system – immunology; Stress – immunology

Summary. Innate and acquired immune reactions are controlled by their intrinsic regulatory mechanisms, *ie.* by an array of cytokines that mediate communication among cells of the immune system itself and with other cells and tissues, e. g. in areas of inflammation. In addition, the immune system is also subjected to systemic regulation by the vegetative and endocrine systems since immune cells express receptors for neurotransmitters and hormones. Neuroendocrine signals may enhance or suppress the immune reaction, accelerate or slow it, but do not affect specificity. Various stressful factors, including the psychosocial ones, affect immunity. In turn, cytokines generated by the immune system influence hormonal secretion and central nervous system, producing specific behavioral changes (the »sickness behavior«) accompanying infectious and inflammatory diseases. That includes somnolence, loss of apetite, depression or anxiety and decrease of cognitive abilities, attention and memory. Local immune systems in skin and mucosa are also subjected to systemic neuroendocrine regulation and possess intrinsic neuroregulatory networks as well. These mechanisms render skin and respiratory and digestive tracts responsive to various forms of stress. Examples are neurodermitis, asthma and ulcerative colitis. In children, the immune and the neuroendocrine systems are still developing, particularly in fetal, neonatal and early infant periods, and exposure to stressful experiences at that time may result in late consequences in the form of deficient immunity or greater risks for allergic or autoimmune reactions. Recognition of the participation of neuroendocrine mechanisms in regulation of immunity helps us understand alterations and disturbances of immune reactions under the influence of stressful factors but so far has not produced reliable therapeutic implications. Psychosocial interventions involving the child and its family may be useful.

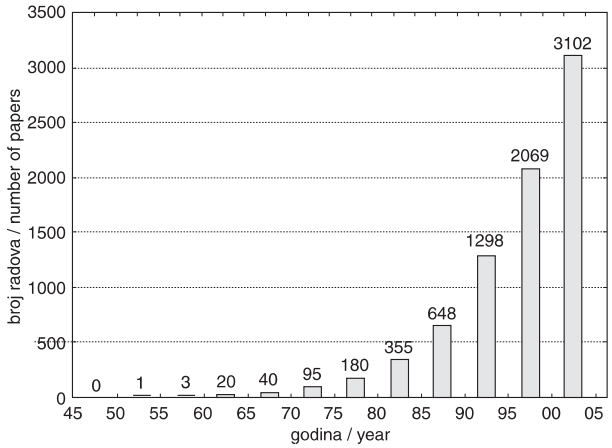
Liječ Vjesn 2008;130:62–67

Reakcije prirođene i stečene imunosti uvelike su regulirane vlastitim kontrolnim mehanizmima, to jest širokim spektrom različitih citokina kojima stanice imunosustava komuniciraju međusobno i kojima utječu na druge stanice u okolini, primjerice u područjima upale. Različiti oblici imunoreakcije – proizvodnja protutijela, fagocitoza, reakcije komplementa, citotoksičnost – mogu se vrlo dobro reprodu-

* Prof. dr. sc. Milivoj Boranić, dr. med., **Imunološki zavod, Zagreb** (dr. sc. Ante Sabioncello, znanstveni savjetnik, dipl. ing. biol.), **Institut »Ruđer Bošković«, Zagreb** (dr. sc. Jelka Gabrilovac, znanstveni savjetnik, dipl. ing. med. biokem.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Boranić, Maretićeva 14/VIII., 10 010 Zagreb, e-pošta: milivoj.boranic@zg.t-com.hr

Primljeno 24. travnja 2007., prihvaćeno 10. ožujka 2008.



Slika 1. *Eksponencijalni porast broja radova iz područja psihoneuroimunologije (preuzeto iz ref. 3)*
Figure 1. *Exponential increase in the number of papers on psychoneuroimmunology (3)*

cirati izvan organizma, *in vitro*. Prema tome, imunosustav ima u organizmu visok stupanj autonomije. U tom je pogledu sličan kardiovaskularnom, probavnom, dišnom i reproduktivnom sustavu, jetri i endokrinim žlijezdama, koji također imaju vlastite kontrolne mehanizme.

Znamo, međutim, da rad navedenih organskih sustava kontroliraju i nadređeni kontrolni mehanizmi, to jest vegetativni živčani sustav i hormoni. Tim putem mogu na njihove funkcije djelovati i psihogeni činitelji, primjerice strah, srdžba, strepnja, potištenost. Vegetativni i psihogeni utjecaji mogu dovesti do organskih poremećaja pa i oštećenja koja nazivamo psihosomatskim bolestima. Najpoznatije su hipertenzija, infarkt, želučani ulkus, hipertireoza, astma, dismenoreja i drugi poremećaji menstrualnoga ciklusa, kožni egzemi i dr.

Jednako vrijedi za imunosustav i njegove funkcije. Znanstveno područje koje se bavi utjecajem vegetativnih regulacijskih mehanizama i psihogenih činitelja na imunost naziva se psihoneuroimunologija, kraće neuroimunologija, rjeđe neuroendokrinoimunologija. Počelo se razvijati sredinom prošloga stoljeća nakon pionirskih radova koji su pokazali da psihogeni činitelji utječu na otpornost prema zaraznim bolestima i zloćudnim novotvorinama,[1,2] a posljednjih dvadesetak godina doživljava velik zamah (slika 1).

Nepobitno je utvrđeno da stanice imunosustava imaju receptore za neurotransmitore (acetilkolin, adrenalin, noradrenalin, serotonin), neuropeptide (vazoaktivni intestinalni peptid, supstanciju P, endorfin) i hormone (kortikosteroide, prolaktin, hormon rasta, inzulin, spolne hormone). Tako te signalne molekule živčanoga i endokrinoga sustava mogu utjecati na proliferaciju, diferencijaciju i funkciju stanica imunosustava. Osim toga, pokazalo se da živčani sustav izlučuje velik broj različitih citokina tako da i putem tih signalnih molekula, koje su se još donedavna smatrale specifičnim proizvodima i medijatorima samog imunosustava (vidjeti tablicu 1), živčani sustav može izravno utjecati na imunoreakcije.

S druge strane, uočeno je da između imunosustava i nadređenih kontrolnih mehanizama postoji i povratna sprega, što će reći da signalne molekule imunosustava (citokini) utječu na autonomni živčani sustav i izlučivanje hormona, pa i na emocionalne i kognitivne funkcije. Citokini koje na periferiji izlučuju aktivirani imunociti podražuju aferentne živce u lokalnom području ili krvnim optokom dospijevaju u središnji živčani sustav. Citokini iz krvnog optoka mogu pasivno difundirati u moždano tkivo u području cirkumventrikularnih organa gdje krvno-moždana barijera ne postoji, ili

Tablica 1. *Signalne molekule zajedničke centralnomu nervnom sustavu i imunosustavu (preuzeto iz ref. 3)*
Table 1. *Signal molecules to central nervous system and immune system (according to ref. 3)*

Imunosustav/Immune system		*Centralni nervni sustav/Central nervous system*	
Hormoni Hormones	Stanice koje izlučuju Releasing cells	Citokini Cytokines	Stanice koje izlučuju Releasing cells
AVP	timociti/thymocytes	IL-1	neuroni, astrociti, oligodendrociti, mikroglija
Oksitocin	timociti/thymocytes	IL-2	/neurons, astrocytes, oligodendrocytes,
/Oxytocin	timociti/thymocytes	IL-3	microgliae
Kortizol	timociti, splenociti, limfociti	IL-5	neuroni/neurons
/Cortisol	thymocytes, splenocytes, lymphocytes	IL-6	neuroni, astrociti/neurons, astrocytes
CRH	splenociti/splenocytes	IL-8	astrociti, mikroglija/astrocytes, microgliae
FSH	splenociti/splenocytes	IL-10	neuroni, astrociti, mikroglija
LH	T	IL-11	/neurons, astrocytes, microgliae
TSH	T	IL-12	astrociti/astrocytes
PRL	T	IL-15	astrociti, mikroglija/astrocytes, microgliae
Met-enk	T, B, Mf	TNF-α	astrociti/astrocytes
ACTH	T, B, Mf	IFN-γ	mikroglija/microgliae
GH	T, B, Mf	TGF-β	astrociti, mikroglija/astrocytes, microgliae
IGF	T, B, Mf	GM-CSF	astrociti, mikroglija/astrocytes, microgliae
Endorfini	Mf	M-CSF	astrociti/astrocytes
/Endorphins	Ma, PMN		astrociti, oligodendrociti, mikroglija
sP	Ma, PMN		/astrocytes, oligodendrocytes, microgliae
VIP			astrociti/astrocytes
SOM			astrociti, mikroglija/astrocytes, microgliae

Kratice/Abbreviations: ACTH – adrenokortikotropni hormon (kortikotropin)/adrenocorticotropic hormone (corticotropin); AVP – arginin-vazopresin/arginine vasopressin; CRH – hormon koji oslobađa kortikotropin/corticotropin releasing hormone; FSH – hormon koji stimulira folikule/follicle-stimulating hormone; GH – hormon rasta/growth factor; GM-CSF – faktor koji stimulira granulocitno-monocitne kolonije/granulocyte-macrophage colony stimulating factor; IFN – interferon; IGF – faktor rasta sličan inzulinu/insulin-like growth factor; IL – interleukin; LH – luteinizirajući hormon/luteinizing hormone; M-CSF – faktor koji stimulira monocitne kolonije/monocyte colony stimulating factor; Ma – mastocit/mastocyte; Mf – makrofag/macrophage; Met-enk – metionin-enkefalin/metionin-enkephalin; PMN – polimorfonuklearni leukocit/polymorphonuclear leukocyte; PRL – prolaktin/prolactin; sP – supstancija P/substance P; Som – somatostatin; TGF – transformirajući faktor rasta/transforming growth factor; TNF – faktor tumorske nekroze/tumor necrosis factor; TSH – tireotropin/thyrotropin; VIP – vazoaktivni intestinalni peptid/vasoactive intestinal peptide.

izaći aktivnim transportom uz pomoć specifičnih transportnih proteina. Također mogu aktivirati endotelne stanice krvnih žila mozga i inducirati oslobađanje prostaglandina u moždano tkivo, a prostaglandini potaknu izlučivanje citokina iz stanica glije i neurona. Citokini dakle prenose mozgu informacije o nekognitivnim zbivanjima u organizmu pri infekciji i ozljedi i pokreću prilagodbenu reakciju koja se očituje metaboličkim i funkcionalnim promjenama, a klinički kao promijenjeno (»bolesničko«) ponašanje (engl. *sickness behavior*).[3–7] U tom smislu »bolesničko« ponašanje koje između ostalog uključuje smanjenje motoričkih funkcija, gubitak teka i potrebe za hranom, nezainteresiranost za okolinu, pospanost i sl. nije izraz disfunkcije fizioloških procesa, već sastavnica svrhovite prilagodbe na zbivanja tijekom imunoreakcije. Utjecaj citokina na emocije i ponašanje u obliku depresije ili strepnje te na percepciju boli očituje se primjerice u djece koja imaju reumatoidni artritis[8] te nakon cijepljenja atenuiranim virusom rubeole.[9] Utjecaju citokina na kortikalne centre pripisuje se i slabljenje kognitivnih funkcija. To je opisano primjerice kod kronične bolesti bubrega[10] i pri terapijskoj primjeni interferona.[11] Stimulacija imunosustava cijepljenjem protiv hepatitisa B smanjila je sposobnost koncentracije.[12] U pokusima na zdravim dobrovoljcima injekcija endotoksina kojom se potaklo izlučivanje citokina rezultirala je prolaznom anksioznošću, depresijom i smetnjama pamćenja.[13] Ima gledišta da bi nepovoljan utjecaj interleukina 6 (IL-6) na mozak mogao biti uzrok smanjene kognitivne sposobnosti u djece rođene prije roka.[14]

Stres i imunoreaktivnost

Utjecaj neuroendokrinih činitelja na imunoreaktivnost ponajbolje se očituje u uvjetima stresa, to jest sustavne reakcije organizma na nepovoljne činitelje (stresore). Stresori mogu biti izvanjski (hladnoća, buka, ozljeda), endogeni (hipoglikemija, infekcija) ili psihogeni (strah, tjeskoba), a po trajanju akutni ili kronični. Dok su fizički stresori izravna prijetnja cjelovitosti organizma, djelovanje psiholoških stresora ovisi prije svega o subjektivnoj procjeni njihova značenja, a ona pak ovisi o sposobnosti odupiranja (engl. *coping*) te o iskustvu, dobi, spolu, socioekonomskom statusu, genskoj podlozi i dr.[15]

Neuroendokrina podloga svih stresnih stanja jest aktivacija osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda (HHN).[16] U načelu, pri akutnom se stresu aktiviraju stražnje hipotalamusne jezgre, simpatički sustav i srž nadbubrežne žlijezde, a pri kroničnome prednji hipotalamus, parasimpatički sustav i kora nadbubrežne žlijezde.[17,18]

Brojni su radovi koji se odnose na istraživanje utjecaja stresa na razne aspekte imunosti. Korištenjem javno dostupnog pretraživača bibliografskih baza podataka PubMed, s ključnim riječima *stress AND immun,** dobiva se gotovo 8000 članaka. Njihov broj u novije doba eksponencijalno raste (slika 1).

Eksperimentalni modeli (većinom na glodavcima) dali su vrijedne podatke o mehanizmima utjecaja stresa na imunosustav, ali je mogućnost proučavanja učinka psihosocijalnih stresora ograničena. Jednostavni oblici stresa su primjerice sputavanje (imobilizacija) životinja, vrtnja, blagi strujni udar, uranjanje u hladnu vodu i sl. Oblici psihosocijalnoga stresa su primjerice držanje u prenatrpanim kavezima ili, naprotiv, osamljivanje (izolacija), borba za hijerarhijsku prevlast, odvajanje mladunčadi od majki, snalaženje u labirintu, izlaganje strujnom udaru koji se može izbjeći isključivanjem prekidača, a kad životinja to nauči, izaziva se stanje zbunjenosti ili frustracije tako što prekidač neredovito funkcionira, i sl.[1,2,16] Istraživanja na ljudima obuhvatila su učinke jednostavnih stresora kao što su fizički napor, nespavanje, izlaganje buci, kirurški zahvat, anestezija i sl. U skladu s etičkim načelima proučavao se utjecaj situacija ili podražaja koji pobuđuju osjećaje straha, tjeskobe, srdžbe, frustracije ili veselja te zahtjevnih zadataka koji pokreću racionalne kognitivne procese bez jakih emocionalnih komponenti, primjerice rješavanje matematičkih zadataka, slagalica i zbunjujućih problema. Uvelike se istraživao i utjecaj realnih životnih situacija koje pobuđuju akutna ili kronična stanja stresa. To su primjerice nezaposlenost, izbjeglištvo, prognanstvo, zatočeništvo, gubitak bračnoga druga, briga za kronično bolesnu osobu i sl. Fizički i mentalni stresori izazivaju uglavnom akutni stres koji se može kontrolirati, dok su životni uvjeti ponajprije izvor kroničnog stresa.[1–3]

Psihoneuroimunološka istraživanja na ljudima uključuju određivanje imunostatusa *ex vivo* (izvan tijela) na temelju broja i postotka pojedinih vrsta leukocita,* fagocitne sposobnosti, kemotaksije, reakcije na antigene ili mitogene,** citotoksičnosti te količine imunoglobulina i citokina u serumu ili slini. Rjeđe se rabe testovi *in vivo*, primjerice tuberkulinska reakcija ili porast titra protutijela nakon vakcinacije.[3] Imunofenotipizacijom se određuju glavni tipovi leukocita (limfociti, monociti, granulociti), tri osnovne vrste limfocita (T, B, NK) i dvije bitne podvrste T-limfocita: pomoćnička (Th, CD4) i citotoksička (Tc, CD8). Detaljnijom se imunofenotipizacijom procjenjuju i limfocitne podvrste u različitim stadijima diferencijacije ili aktivacije, tip citokina u citoplazmi te prisutnost adhezijskih molekula na membrani. Na ovome mjestu možemo istaknuti zapaženi rad naših znanstvenika o promjenama imunoreaktivnosti u ratnih zarobljenika tijekom Domovinskog rata.[19]

U ovome kratkom i informativnom prikazu nemoguće je detaljno i pregledno prikazati brojne i često proturječne rezultate istraživanja učinaka stresa na imunost. Djelomična nepodudarnost podataka može se pripisati različitim oblicima, trajanju i intenzitetu stresa te heterogenosti ispitanika s obzirom na dob, spol, svojstva ličnosti, sposobnost odupiranja, socioekonomski status i slično. Važni su i nasljedni činitelji.[20,21] Ipak se mogu izvući neki općeniti zaključci o utjecaju akutnog i kroničnog stresa na imunoreaktivnost.[1–3]

Akutni stres ima brz i reverzibilan učinak na recirkulaciju leukocita i njihovu raspodjelu između limfnih organa i perifernih tkiva, bitnu za djelotvornost imunoreakcije. Na takav oblik recirkulacije utječu kateholamini i glukokortikoidi. Akutni stres izaziva prolazan porast broja limfocita u perifernoj krvi, prije svega prirodnoubilačkih (NK)-stanica*** i podiže razinu ukupnih imunoglobulina i protutijela protiv latentnih virusa kao što su EBV, CMV i HSV-1.****

Kronični stres zatomljuje staničnu imunost, što se *in vitro* očituje smanjenjem NK-aktivnosti, fagocitnih funkcija i limfocitne proliferacije na mitogene, a *in vivo* slabljenjem tuberkulinske reakcije u koži, aktivacijom latentnih virusnih

* Podvrste leukocita razlikuju se na temelju membranskih struktura koje se obilježavaju specifičnim monoklonskim protutijelima i analiziraju protočnim citometrom. Taj se laboratorijski postupak naziva imunofenotipizacija. Zbroj membranskih biljega (markera) karakterističnih za pojedini imunofenotipski diferencijacijski oblik leukocita naziva se »diferencijacijski skup« (engl. *cluster of differentiation, CD*). Podvrste leukocita obilježavaju se CD3, CD4, CD8 itd.

** Tvari koje pobuđuju proliferaciju limfocita *in vitro*, primjerice fitohemaglutinin (PHA)

*** od engl. *natural killer cells*

**** Epstein-Barrov virus, citomegalovirus i herpesvirus tipa 1

infekcija i slabijom proizvodnjom protutijela. Broj pomoćničkih i citotoksičkih T-limfocita (Th i Tc) obično je povišen.

Oprečno ponašanje stanične i humoralne imunoreaktivnosti zamijećeno u tim istraživanjima posljedica je različitog učinka glukokortikoida i kateholamina na razvoj limfocita tipa Th1 i Th2. Ti hormoni pomiču citokinsku ravnotežu u korist prevlasti imunoreakcije tipa 2, što će reći da se pojačavaju humoralni, a potiskuju stanični oblici imunoreakcije. To može povećati podložnost zaraznim, autoimunosnim, alergijskim i neoplastičnim bolestima, usporiti cijeljenje rana i smanjiti učinkovitost cijepljenja.

S pedijatrijskoga gledišta bitno je spomenuti da stresni doživljaji u ranom djetinjstvu mogu poremetiti razvoj imunosustava tako da se u kasnijoj dobi očituje njegova slabost ili aberantna funkcija.[21]

Koža kao dio neuroendokrinog i imunosustava

Koža i njezina glavna stanična sastavnica keratinociti, dugo su se smatrali pasivnom barijerom između vanjske okoline i unutrašnjih organa. Međutim, prije dvadesetak godina dokazano je da keratinociti mogu stvarati citokine[22] i predočavati antigene T-limfocitima.*[23] To je dovelo do shvaćanja da koža čini odjeljak imunosnog sustava.[23]

Stanične sastavnice kožnog imunosustava nalaze se u epidermisu i dermisu. Osim keratinocita to su dermalne dendritične stanice, epidermalne Langerhansove stanice, melanociti i T-limfociti koji pri recirkulaciji dolaze u kožu.[23]

Kemokini i citokini izlučeni iz keratinocita, primjerice IL-1α, IL-6, IFNγ imaju mnogobrojne učinke na migraciju upalnih stanica, proliferaciju i diferencijaciju keratinocita, na proizvodnju drugih citokina, a mogu imati i sistemski utjecaj na imunosustav. Čini se da je za imunosupresiju koja nastaje nakon izlaganja ultravioletnom zračenju odgovoran keratinocitni interleukin 10 (IL-10).

Osim opisane uloge u imunoreakcijama, koža je i sastavnica neuroendokrinoga sustava sa sposobnošću autoregulacije.[24–26] Neuroendokrine tvari u koži dijelom potječu od živčanih vlakana koja inerviraju kožu, a k tome i kožne stanice mogu stvarati i izlučivati praktički sve humoralne signalne molekule (neuropeptide i hormone) koji inače ulaze u sastav osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN). Živčana vlakna i upalne stanice u koži mogu otpuštati i neurotransmitore – kateholamine, serotonin i acetilkolin te peptidne neurotransmitore glutamat i aspartat. Oni aktiviraju specifične receptore na kožnim stanicama.[24,25]

Kao biološka barijera, koža je stalno podložna raznolikim stresnim faktorima iz okoline kao što su ultravioletno zračenje, patogeni, termalni i kemijski inzulti. Lokalni imunosni i neuroendokrini mehanizmi osiguravaju odgovarajuću zaštitu.

Navest ćemo nekoliko primjera iz novije literature koji pokazuju da koža sudjeluje i u sistemnim psihoneuroendokrinim reakcijama. Signali iz mozga mogu pokrenuti, modificirati i zaustaviti patološka zbivanja u koži.[27] Emocionalni stres može dovesti do egzacerbacije atopijskog dermatitisa i neurodermitisa povisujući broj eozinofila, citotoksičnih limfocita, interferona gama i IL-5.[28] Psihosocijalni činitelji uvelike utječu na kliničke manifestacije atopijskog dermatitisa.[29] Kožne lezije kod atopijskog dermatitisa sadržavaju brojna, aktivirana živčana vlakna i povećanu količinu različitih neuropeptida.[30] Kožni citokini utječu povratnom spregom na središnji živčani sustav te su u alergičnih osoba izraženi znakovi tjeskobe, depresije i emocionalne razdražljivosti, a s druge strane stanja emocionalnoga stresa pojačavaju alergijske manifestacije u koži. Tako se zatvara »začarani krug«.[31] Psorijaza je također podložna emocionalnim i neuroendokrinim utjecajima.[32] Bol, stres i strepnja nepovoljno utječu na cijeljenje rana.[33,34]

Sluznice kao dio neuroendokrinog i imunosustava

U sluznicama dišnoga, probavnog i genitourinarnoga trakta također postoje lokalni neuroendokrini sustavi poput onoga u koži. I oni su podložni utjecajima autonomnoga živčanog sustava i neurohormona, a citokini koji nastaju pri upalnim reakcijama pokreću lokalne, ali i sistemne neuroendokrine promjene.

Akutni i kronični stres nepovoljno utječu na funkcije dišnoga sustava u alergičnih i astmatičnih osoba uzrokujući disregulaciju lokalne imunosti.[35] To vrijedi i za dječju dob.[36] Psihosocijalni utjecaji iz obiteljskoga okružja utječu na pojavu, manifestacije i tijek astmatičkih napadaja u djece, i obrnuto, bolest djeteta utječe na obiteljsku situaciju tako da se zatvara »začarani krug«.[37]

Neuroendokrini odjeljak probavnoga sustava obuhvaća oko sto milijuna živčanih i neurosekretornih stanica. Regulira motilitet, egzokrine i endokrine funkcije te mikrocirkulaciju u probavnom sustavu. Zajedno sa stanicama sluznice, stanicama imunosustava u Peyerovim pločama i stijenci te citokinima čini moćan neuroimunoendokrini kompleks koji neki autori slikovito nazivaju »utrobnim mozgom«. Između njega i psihoneuroendokrinog sustava na razini organizma kao cjeline postoji recipročna komunikacija kojoj se pripisuju funkcionalne promjene probave pri emocionalnim i stresnim stanjima[38,39] te bolesti sa psihosomatskom komponentom kao što su želučani ulkus i ulcerozni kolitis.[40,41]

Crijevni imunosustav štiti organizam od patogenih mikroorganizama, ali s druge strane uspostavlja toleranciju na normalnu bakterijsku floru i na nutritivne antigene. Poremećaj tih funkcija rezultira senzibilizacijom te alergijskim i autoimunosnim reakcijama.[38,39]

Otkriće uloge *H. pylori* osporilo je gledišta koja su vrijed želučane sluznice pripisivala psihosomatskim mehanizmima, ali se u novije vrijeme ponovo naglašava njihovo značenje.[40]

Psihosomatski mehanizmi sudjeluju i u patogenezi ulceroznoga kolitisa.[41] Kronični stres, nepovoljne životne okolnosti i depresija mogu uzrokovati relaps te bolesti. U patogenezi ulceracija sudjeluju sustavne neuroendokrine promjene u sklopu osi HHN te lokalne promjene koje uključuju izlučivanje CRF-a iz crijevnoga neuroendokrinog sustava, aktivaciju mast-stanica i poremećaj odnosa bakterijske flore i sluznice. Također dolazi do poremećaja crijevnoga motiliteta i transporta tekućine kroz stijenku.[41]

Psihoneuroimunologija u pedijatriji

Pretraživanjem podatkovne baze MEDLINE uz pomoć odrednica *psychoneuroimmunology AND (child OR infant)* nalazimo 42 navoda u razdoblju od 1983. do 2007. godine http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi?Titles+Display=1&S=IDNJHKELKFIJKN00D), a pretraživanjem baze PubMed uz pomoć odrednice *psychoneuroimmunology* i ograničenja na *humans* i *age 0 to 18 years* nalazimo 80 navoda u razdoblju od 1989. do 2007. godine. http://www.ncbi.nlm.

* APC, prema engl. *antigen presenting cells*

nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed. Zainteresirani čitatelji upućuju se na navedene internetske poveznice radi podrobnijeg pretraživanja znanstvene i stručne literature.

Funkcije imunosustava, neuroendokrinoga sustava i osi HHN uvelike ovise o dobi. Znamo da razvoj imunosustava koji je počeo u fetalnom razdoblju ne završava nakon rođenja, nego se nastavlja u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi, pa i kasnije. Jednako vrijedi za neuroendokrini sustav na razini organizma kao cjeline te na razini pojedinih organskih sustava. Poremećaji razvoja i funkcije tih sustava zbog izlaganja nepovoljnim činiteljima kao što su prijevremeni porod, nedovoljna opskrba imunoglobulinima putem placente ili majčina mlijeka, izlaganje alergenima te djelovanje psihosocijalnih i drugih stresora u ranom razdoblju života, mogu ostaviti trajne posljedice u obliku slabosti imunosustava ili veće sklonosti alergijskim ili autoimunosnim reakcijama (primjerice juvenilnom dijabetesu).[21,42–44] Pritom treba uzeti i prenatalne psihosocijalne činitelje jer stresogeni utjecaji kojima je izložena trudnica utječu na sastav i količinu hormona i protutijela što prolaze kroz placentu, kao i na endokrinu i imunosnu funkciju same placente.[44] Već od 7. do 9. tjedna gestacije fetalno-decidualna struktura proizvodi niz hormona, neuropeptida i citokina (uključivši i CRH, hipotalamusni hormon koji oslobađa kortikotropin) tako da placenta funkcionira »poput osi HHN«.[45] Novija istraživanja pokazuju da placentarni CRH koordinira izlučivanje majčinih i fetalnih hormona čija razina konačno pokreće porod. Stres utječe na izlučivanje placentarnoga CRH i tako može ubrzati termin poroda. To čine i intraamnionske infekcije jer potiču stvaranje i izlučivanje proinflamatornih citokina IL-1β, IL-6 i TNFα u fetalnim ovojnicama i placenti, a ti citokini pojačavaju izlučivanje prostaglandina i placentarnoga CRF-a. Budući da placentarni CRF pojačava izlučivanje citokina, uspostavlja se začarani krug povratne sprege koji rezultira prijevremenim porodom.

S obzirom na blisku (»simbiotsku«) psihološku povezanost majke i djeteta u prvim mjesecima života,[46] nepovoljni utjecaji kojima je izložena majka prenose se na dijete ne samo u obliku kvalitete skrbi, hranjenja i sl. nego i na mnogo suptilnije načine. To može utjecati i na razvoj imunosustava.

U veće djece, psihosocijalni činitelji i popratne neuroendokrine promjene mogu primjerice utjecati na titar protutijela i postvakcinalnu reakciju nakon cijepljenja[47,48] te na klinički tijek reumatoidnog artritisa,[49] atopijskog dermatitisa,[50] neurodermitisa[28–30,51] i astme.[52,53] U adolescenata je opisan negativan utjecaj psihosocijalnih stresnih činitelja na obolijevanje od influence[54] i na titar protutijela nakon cijepljenja protiv influence[55] te na intenzitet kožnih reakcija odgođenog tipa.[56] U djevojaka koje su njihovi partneri zlostavljali utvrđena je povišena razina IFNγ i drugih proinflamatornih citokina.[57]

Zaključak

Vidimo da opći neuroendokrini mehanizmi koji djeluju na razini organizma kao cjeline utječu na funkciju imunosustava, slično kao što utječu i na vegetativne funkcije drugih organa. Putem tih mehanizama mogu na imunosustav djelovati različiti fizički i psihosocijalni stresori. Promjene imunoreaktivnosti koje nastaju pod utjecajem neuroendokrinih regulacijskih mehanizama nisu kvalitativne nego kvantitativne, to jest ne očituju se na specifičnosti imunoreakcije nego na njezinu intenzitetu ili brzini. Utjecaj neuroendokrinih mehanizama na imunost moguć je zato što stanice imunosustava izražavaju receptore za širok spektar hormona i neurotransmitora. Sa svoje strane, imunosustav proizvodi brojne neurotransmitore i hormone, pa njima – kao i svojim specifičnim signalnim molekulama citokinima – povratno djeluje na endokrine žlijezde i mozak. To je mehanizam putem kojega aktivacija imunosustava dovodi do emocionalnih i kognitivnih promjena koje se očituju u obliku »bolesničkog ponašanja« (engl. *sickness behavior*) u sklopu zaraznih, autoimunosnih i neoplastičkih bolesti. Budući da se u djece, pogotovo u prvim mjesecima života, imunosustav i neuroendokrini sustav još razvijaju i dozrijevaju, nepovoljni (stresogeni) utjecaji mogu ostaviti trajne posljedice u obliku oslabljene imunoreaktivnosti ili povećanog rizika od alergijskih ili autoimunosnih bolesti.

Nova saznanja o sistemnom nadzoru imunosti i poznavanje povratnih veza između imunosustava, endokrinih žlijezda i središnjega živčanog sustava pridonose boljem poznavanju fiziologije imunosustava i patofiziologije bolesti u kojima imunosustav sudjeluje, ali za sada još nisu dovela do praktičnih implikacija glede mogućih terapijskih postupaka. Jedan smjer istraživanja ide prema mogućnosti primjene neurofarmaka koji bi utjecali na sinaptički prijenos i neuroendokrinu sekreciju i tim putem na imunosustav. Drugi autori predlažu i istražuju primjenu biheviorističkih i drugih psihijatrijskih/psihosocijalnih intervencija kojima bi se na svjesnoj ili podsvjesnoj razini ispravili ili pojačali mehanizmi obrane (engl. *coping*).[58,59] U tom bi pogledu psihoneuroimunologija bila područje tzv. vezne (suradne) psihijatrije (engl. *liaison psychiatry*). S obzirom na specifičnosti dječje dobi, poželjne su preventivne mjere i rad s roditeljima.

Kratice u tekstu

ACTH – adrenokortikotropni hormon (kortikotropin)
CD – od engl. *cluster of differentiation*; skup diferencijacijskih biljega na staničnoj membrani
CMV – citomegalovirus
CRF – hipotalamusni faktor koji u hipofizi oslobađa izlučivanje kortikotropina/ACTH (od engl. *corticotropin releasing factor*)
EBV – Epstein-Barrov virus
HHN – (os) hipotalamus–hipofiza–nadbubrežna žlijezda
HSV-1 – virus herpesa simpleksa tipa 1 (od engl. *herpes simplex virus*)
IFN – interferon
IL – interleukin
NK-stanice – prirođenoubilačke stanice/limfociti (od engl. *natural killer cells*)
Tc-limfociti – citotoksični limfociti; sinonim: CD8-limfociti
Th-limfociti – pomoćnički limfociti (od engl. *T-helper*); sinonim: CD4-limfociti
Th1-limfociti – pomoćnički limfociti koji pomažu imunoreakcije staničnoga tipa
Th2-limfociti – pomoćnički limfociti koji pomažu imunoreakcije humoralnog tipa
TGF – transformirajući faktor rasta (od engl. *transforming growth factor*)
TNF – činitelj tumorske nekroze (od engl. *tumor necrosis factor*)

LITERATURA

1. *Boranić M.* Centralni nervni sistem i imunitet. Liječ Vjesn 1980;102: 602–8.
2. *Boranić M.* Centralni nervni sustav i imunitet. Lij vjesn 1990;112: 329–34.

3. *Sabioncello A.* Imunoreaktivnost osoba izloženih akutnom i kroničnom stresu. U: Boranić M, ur. Psihoneuroimunologija. Zagreb: Školska knjiga; 2007 (u tisku)
4. *Wright CE, Strike PC, Brydon L, Streptoe A.* Acute inflammation and negative mood: mediation by cytokine activation. Brain Behav Immun 2005;19:345–50. 20:274–6.
5. *Pollak Y, Yirmiya R.* Cytokine-induced changes in mood and behavior: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. Int J Neuropsychopharmacol 2002;5:389–99.
6. *Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A i sur.* Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. Arch Gen Psychiatry 2001;58:445–52.
7. *Maier SF, Watkins LR.* Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. Psychol Rev 1998;52:155–62.
8. *Margetic B, Aukst-Margetic B, Bilic E, Jelusic M, Tambic Bukovac L.* Depression, anxiety and pain in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Eur Psychiatry 2005. 20:274–6.
9. *Morag M, Yirmiya R, Lerer B, Morag A.* Influence of socioeconomic status on behavioral, emotional and cognitive effects of rubella vaccination: a prospective, double blind study. Psychoneuroendocrinology 1998;23:337–51.
10. *Viljoen M, Koorts AM.* A role for proinflammatory cytokines on the behavioral disturbance and cognitive decline in chronic renal failure patients. Clin Nephrol 2004;61:227–9.
11. *Montalban X, Rio J.* Interferons and cognition. J Neurol Sci 2006; 245:137–40.
12. *Nicoletti R, Porro CA, Brighetti G i sur.* Long-term effects of vaccination on attentional performance. Vaccine 2004;22(29–30):3877–81.
13. *Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A i sur.* Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. Arch Gen Psychiatry 2001;58:445–52.
14. *Harding D, Brull D, Humphries SE, Whitelaw A, Montgomery H, Marlow N.* Variation in the interleukin-6 gene is associated with impaired cognitive development in children born prematurely: a preliminary study. Pediatr Res 2005;58:117–20.
15. *McEwen BS, Stellar E.* Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. Arch Intern Med 1993;153:2093–101.
16. *Pivac N.* Osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i stres. U: Boranić M, ur. Psihoneuroimunologija. Zagreb: Školska knjiga; 2007 (u tisku).
17. *Chrousos GP, Gold PW.* Editorial:A helathy body in a healthy mind – and vice versa: The damaging power of »uncontrollable« stress. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1842–1845.
18. *Tsogos C, Chorousos GP.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosomat Res 2002;53: 865–871.
19. *Dekaris D, Sabioncello A, Mazuran R, Svoboda-Beusan I, Racunica NL, Tomasic J.* Multiple changes of immunologic parameters in prisoners of war. Assessments after release from a camp in Manjaca, Bosnia. JAMA 1993;270:595–599.
20. *Hickie I, Bennett B, Lloyd A, Heath A, Martin N.* Complex genetic and environmental relationships between psychological distress, fatigue and immune functioning: a twin study. Psychol Med 1999;29:269–77.
21. *Graham JE, Christian LM, Kiekolt-Glaser JK.* Stress, age and immune function: toward a lifespan approach. J Behav Med 2006;29:389–400.
22. *Grone A.* Keratinocytes and cytokines. Vet Immunol Immunopathol 2002;88:1–12.
23. *Bos JD, Kapsenberg ML.* The skin immune system: progress in cutaneous biology. Immunol Today 1993;14:75–8.
24. *Scholzen T, Armstrong CA, Bunnet NW, Luger TA, Olerud JE, Ansel JC.* Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune system. Exp Dermatol 1998;7:81–96.
25. *Slominski A, Wortsman J.* Neuroendocrinology of the skin. Endocrine Rev 2000;21:457–487.
26. *Luger TA.* Neuromediators – a crucial component of the skin immune system. J Dermatol Sci 2002;30:87–93.
27. *Urpe M, Buggiani G, Lotti T.* Stress and psychoneuroimmunologic factors in dermatology. Dermatol Clin 2005;23:609–17.
28. *Raap U, Werfel T, Jäger B, Scmidt-Ott G.* Atopische Dermatitis und psychischer Stress. Hautarzt 2003;54:925–9.
29. *Buschke-Kirschbaum A, Geiben A, Hellhammer D.* Psychobiological aspects of atopic dermatitis: an overview. Psychother Psychosom 2001; 70:6–16.
30. *Raap U, Kapp A.* Neuroimmunological findings in allergic skin diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:419–24.
31. *Hashizume K, Takigawa M.* Anxiety in allergy and atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:335–9.
32. *Niemeier V, Klein H, Gieler U, Schill WB, Kupfer J.* Stress und Psoriasis – eine psychoneuroimmunologische Studie. Psychother Psychosom Med Psychol. 2005;55:20–8.
33. *Kiecolt-Glaser JK, Page GG, Marucha PT, McCallum RC, Glaser R.* Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology. Am Psychol 1998;53:1209–18.
34. *Marucha PT, Kiekolt-Glaser JK, Favagehi M.* Mucosal wound healing is impaired by examination stress. Psychosom Med 1998;60:362–5
35. *Marshall GD.* Neuroendocrine mechanisms of immune dysregulation: applications to allergy and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93 Suppl 1:S11–S17.
36. *Steinhausen HC.* Allergie und Psyche. Monatsschr Kinderheilk 1993; 141:285–92.
37. *Celano MP.* Family processes in pediatric asthma. Curr Opin Pediatr 2006;18:539–44.
38. *Shanahan F.* Brain-gut axis and mucosal immunity: a perspective on mucosal psychoneuroimmunology. Semin Gastrointest Dis 1999;10: 8–13.
39. *Murch S.* Allergy and intestinal dysmotility – causal or coincidental links? J Ped Gastroenterol Nutr 2005;41(suppl 1):S14–S16.
40. *Jones MP.* The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: beyond *Helicobacter pylori* and NSAIDs. J Psychosom Res 2006;60 (4):407–12.
41. *Mawdsley JE, Rampton DS.* Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. Gut 2005;54:1481–91.
42. *Coe CL, Lubach GR.* Critical periods of special health relevance for psychoneuroimmunology. Brain Behav Immun 2003;17:3–12.
43. *Sepa A, Frodi A, Ludvigsson J.* Could parenting stress and lack of support/confidence function as mediating mechanisms between certain environmental factors and the development of autoimmunity in children? A study within ABIS. Ann NY Acad Sci 2002;958:431–5.
44. *Ruiz RJ, Avant KC.* Effects of maternal prenatal stress on infant outcomes: a synthesis of the literature. Adv Nurs Sci 2005;345–55.
45. *Ruiz RJ, Fullerton J, Dudley DJ.* The interrelationship of maternal stress, endocrine factors and inflammation on gestational length. Obstet Gynecol Surv 2003;58:415–28.
46. *Beck-Dvoržak M, Grubić M.* Medicinska psihologija djeteta. U: Mardešić D, ur. Pedijatrija, 7. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2003, str. 47–66.
47. *Morag M, Morag A, Reichenberg A, Lerer B, Yirmiya R.* Psychological variables as predictors of rubella antibody titers and fatigue – na prospective, double-blind study. Psychiatr Res 1999;33:389–95.
48. *Morag M, Yirmiya R, Lerer B, Morag A.* Influence of socioeconomic status on behavioral, emotional and cognitive effects of rubella vaccination: a prospective, double blind study. Psychoneuroendocrinology 1998;23:337–51.
49. *Straub RH, Harle P.* Stress, hormones and neuronal signals in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. The negative impact on chronic inflammation. Med Klin (München) 2005:100:794–803.
50. *Hashiro M, Okumura M.* The relationship between the psychological and immunological state in patients with atopic dermatitis. J Dermatol Sci 1998;16:231–5.
51. *Niemeier V, Kupfer J, Al-Abesie S, Schill WB, Gieler U.* Forsch Komplementarmed 1999;6 Suppl 2:14–8.
52. *Steinhausen HC.* Allergie und Psyche. Monatsschr Kinderheilk 1993; 141:285–92.
53. *Celano MP.* Family processes in pediatric asthma. Curr Opin Pediatr 2006;18:539–44.
54. *Cohen S, Doyle WJ, Turner R, Alper CM, Skoner DP.* Sociability and susceptibility to the common cold. Psychol Sci 2003;14:389–95.
55. *Burns VE, Carroll D, Drayson M, Whitham M, Ring C.* Life events, perceived stress and antibody response to influenza vaccination in young, healthy adults. J Psychosom Res 2003;55:569–72.
56. *Smith AJ, Vollmer-Conna U, Bennett B, Hickie IB, Lloyd AR.* Influences of distress and alcohol consumption on the development of delayed-type hypersensitivity skin response. Psychosom Med 2004;66:614–9.
57. *Woods AB, Page GG, O'Campo P, Pugh LC, Ford D, Campbell JC.* The mediation effect of posttraumatic stress disorder symptoms on the relationship of intimate partner violence and IFN-gamma levels. Am J Community Psychol 2005;36:159–75.
58. *Pacheco-Lopez G, Engler H, Niemi MB, Schedlowski M.* Expectations and associations that heal: immunomodulatory placebo effects and its neurobiology. Brain Behav Immun 2006;20:430–6.
59. *Boranić M.* Konceptualni sustavi o podrijetlu i liječenju bolesti. U: Boranić M, ur. Psihoneuroimunologija. Zagreb: Školska knjiga; 2007 (u tisku).

Riječ urednika / Editorial

Dragi čitatelji, prošlo je dosta vremena od kad sam zadnji puta uzurpirao prostor na stranicama LV. Nadam se da ste zadovoljni dosadašnjim radom uredništva i redovitošću izlaženja našeg časopisa, ali prije svega se nadam da su Vam objavljeni članci zanimljivi. Osobito mi je drago da nakon kraće stanke u ovom broju ponovno imamo dio redovitog broja posvećen određenoj tematici. Gost urednik profesor Zoran Đogaš iz Katedre za neuroznanost i znanstvenu metodologiju splitskog Medicinskog fakulteta organizator je važnog nacionalnog, a potom i međunarodnog skupa, koji će se baviti medicinom spavanja. Profesor Đogaš i njegovi suradnici na sljedećim će stranicama pokušati približiti problematiku medicine spavanja čitateljima Liječničkog vjesnika. U nastavku su pisma slovenskih i njemačkih kolega u kojima nas upoznaju sa stupnjem razvoja ove znanstvene discipline u svojim zemljama. Pisma su objavljena u izvornom obliku na engleskom. Nadam se da će Vam svi tekstovi biti zanimljivi i poučni. S poštovanjem, Vaš glavni urednik.

Gost urednik – UVOD U MEDICINU SPAVANJA

Guest editor's editorial – INTRODUCTION TO SLEEP MEDICINE

Pravo je zadovoljstvo imati priliku promovirati interdisciplinarnu granu medicine koja je još uvijek, na žalost, u Republici Hrvatskoj nedovoljno razvijena, a i u zemljama EU tek u posljednjih nekoliko godina doživljava svoj procvat. Riječ je o medicini spavanja, dakle o grani koja se bavi otprilike trećinom našega života, a o kojoj je donedavno zapravo vrlo malo toga bilo poznato. Još uvijek ne možemo govoriti o tome kako dovoljno poznajemo neurofiziološke procese spavanja ili patofiziološka zbivanja tijekom spavanja, a zasigurno ne znamo još sa sigurnošću čak ni zbog čega spavamo. Ipak, noviji dijagnostički postupci u specijaliziranim laboratorijima za spavanje i terapijski pristupi poremećajima spavanja sve su dostupniji bolesnicima u razvijenim zemljama svijeta.

U RH medicina spavanja ima veliku tradiciju zahvaljujući prvom Laboratoriju za spavanje u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče, ali premalo toga zdravstvene vlasti čine da bi razina skrbi za bolesnike bila na razini razvijenih zemalja.

Poremećaji spavanja danas su izazov u znanstvenom i kliničkom smislu stručnjacima, ali još i više široj populaciji, kao problemi o kojima je donedavno bilo malo govora. Dijelom zbog toga što su se poremećaji spavanja povezivali tek s nadgradnjom kvalitete života, ali ne i s kliničkim entitetima poput esencijalne hipertenzije ili s povišenim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom ili pak sa značajnim povišenjem rizika od prometnih nezgoda do kojih dovodi primjerice opstrukcijska apneja tijekom spavanja. Ovaj tematski broj omogućuje prikaz te još uvijek nedovoljno prepoznate, a iznimno raširene bolesti te predstavlja priliku da se situacija bitno izmijeni i uskladi stanje u RH sa stanjem u EU. Uz prikaz poremećajâ disanja tijekom spavanja i njihove povezanosti s nekim bolestima važnim za čitavu populaciju te mogućnosti njihova konzervativnog i kirurškog liječenja, donosimo i rad koji prikazuje navike spavanja u različitih skupina medicinara koji bi nas mogao uputiti u daljnje epidemiološke studije spavanja koje Hrvatskoj jako nedostaju. Zanimljiv je i slučaj bolesnika s inzulinomom koji se prikazao tek kao poremećaj spavanja, a naravno i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) čija je učestalost vrlo značajno povišena zbog ratnih zbivanja u našoj skoroj povijesti. Prikazan je rad o poremećaju spavanja u tih bolesnika koji je jedan od glavnih njihovih simptoma.

Željeli bismo ovim tematskim brojem osvijestiti javnost i naše liječnike o poremećajima spavanja i njihovim učincima na zdravlje i kvalitetu života ljudi, ali isto tako upozoriti zdravstvene vlasti i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje da se hitno isprave propusti poput nedostupnosti uređaja CPAP bolesnicima u Hrvatskoj koji su ozbiljno zdravstveno, pa i vitalno ugroženi. Trenutačno ne postoji nijedna zemlja u EU u kojoj taj uređaj nije pokriven obveznim zdravstvenim osiguranjem, a čije je stavljanje na pozitivnu listu pomagala zapravo uštedjelo proračunski novac jer su se njime izbjegli značajni troškovi liječenja komplikacija poremećaja disanja tijekom spavanja.

Važno je istaknuti da se dana 8. i 9. svibnja 2008. u Splitu održava Drugi hrvatski simpozij o poremećajima spavanja u organizaciji Hrvatskoga somnološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora i Medicinskoga fakulteta u Splitu. Radi se o međunarodnom simpoziju na kojem sudjeluju cijenjeni stručnjaci iz različitih područja medicine koji se bave poremećajima spavanja, a od sudionika iz inozemstva posebno bih izdvojio prof. dr. sc. Juergena Fischera, donedavnog predsjednika Njemačkoga društva za medicinu spavanja s više od 2000 članova i sadašnjega predsjednika tzv. Izvršnog odbora Europske udruge nacionalnih društava za medicinu spavanja koja je nedavno osnovana pod okriljem *European Sleep Research Society*, koja danas broji gotovo 6000 članova.

Uz prof. Fischera koji je napisao kratko pismo za ovo izdanje Liječničkoga vjesnika, u toj ulozi naći će se i predsjednica Slovenskoga društva za medicinu spavanja doc. dr. Leja Dolenc koja kratko izvješćuje o stanju u medicini spavanja u Sloveniji te bivši predsjednik i utemeljitelj Hrvatskoga somnološkog društva prim. dr. sc. Danilo Hodoba koji je napisao nekoliko riječi o razvoju medicine spavanja u RH.

Svima im hvala na sudjelovanju i njihovu doprinosu temi ovoga broja. Konačno, zahvaljujem i svim autorima koji su svojim radovima pridonijeli novijim spoznajama o medicini spavanja i odlučili svoje članke poslati u Liječnički vjesnik.

Spomenuti skup u Splitu ima još jednu iznimno važnu funkciju. To je zapravo i uvod skupu predsjednika europskih nacionalnih društava za medicinu spavanja koji se pod pokroviteljstvom *European Sleep Research Society* i *European National Sleep Societies* održava u Splitu od 9. do 11. svibnja 2008. Očekuje se nazočnost sudionika iz tridesetak zemalja, redom članica EU, uključujući najveće europske zemlje, a domaćinstvo RH ovom skupu znači veliku počast i priznanje našoj zemlji i medicini spavanja u njoj.

Prof. dr. sc. Zoran Đogaš, dr. med.
predsjednik Hrvatskoga somnološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora
prodekan Medicinskog fakulteta u Splitu

POREMEĆAJI DISANJA TIJEKOM SPAVANJA

SLEEP DISORDERED BREATHING

ZORAN ĐOGAŠ, MAJA VALIĆ, RENATA PECOTIĆ, MARIJA ĆAVAR PUPIĆ, MLADEN CAREV, LOVRE BOJIĆ, GORAN RAČIĆ*

Deskriptori: Sindromi apneje za vrijeme spavanja – dijagnoza, komplikacije, liječenje

Sažetak. Apneja tijekom spavanja poremećaj je disanja koji karakteriziraju zastoj disanja za vrijeme spavanja, sniženje saturacije hemoglobina kisikom u krvi te buđenje tijekom noći. Postoji nekoliko vrsta poremećaja disanja za vrijeme spavanja. Opstrukcijsku apneju tijekom spavanja (engl. obstructive sleep apnea, OSA) osim zastoja disanja karakterizira i hrkanje noću te prekomjerna pospanost tijekom dana. Središnja apneja tijekom spavanja (engl. central sleep apnea, CSA) manje je učestala, a karakterizira je slabiji respiracijski poticaj iz središnjega živčanog sustava. Sindrom povećanog otpora gornjih dišnih putova (engl. upper airway resistance syndrome, UARS) karakterizira prekomjerna dnevna pospanost, ali bez apneja, hipopneja ili desaturacije kisikom tijekom spavanja. Posljedice poremećaja disanja tijekom spavanja uključuju prekomjernu dnevnu pospanost, nastanak hipertenzije, ishemijske bolesti srca, neurokognitivne poremećaje, glaukomske optikoneuropatije, metaboličke poremećaje. Za ranu dijagnostiku i točno postavljanje dijagnoze potrebno je uzeti dobru anamnezu, zamoliti bolesnika da odgovori na pitanja iz standardiziranih upitnika te načiniti cjelonoćno polisomnografsko snimanje u laboratoriju za spavanje. Opstrukcijska apneja tijekom spavanja može se liječiti primjenom kontinuiranoga pozitivnog tlaka zraka (engl. continuous positive airway pressure, CPAP), zatim s pomoću umetaka koji se stavljaju u usta ili kirurškim metodama (uvulopalatofaringoplastika, UPPP). Rano dijagnosticiranje bolesnika s OSA omogućuje njihovo brže liječenje, smanjenje tegoba te eventualno sprječavanje razvoja popratnih bolesti.

Descriptors: Sleep apnea syndromes – diagnosis, complications, therapy

Summary. Sleep apnea is a breathing disorder characterized by cessation of breathing during sleep, oxygen desaturation and awakenings during night. There are several types of breathing disorders during sleep. Obstructive sleep apnea (OSA) is also characterized by snoring and excessive daytime sleepiness. Central sleep apnea (CSA) is less common and characterized by reduced respiratory drive from the central nervous system. Upper airway resistance syndrome (UARS) is characterized by excessive daytime sleepiness, absence of apneas, hypopneas and lack of significant oxygen desaturation. The consequences of the abnormal breathing during sleep include excessive daytime sleepiness, development of arterial hypertension, ischemic cardiac disease, neurocognitive dysfunction, glaucomic optico-neuropathy, metabolic dysfunction. The early diagnosis requires detailed anamnestic data, standardized questionnaires for detection of sleep disordered breathing and whole-night polysomnography in the sleep laboratory. Obstructive sleep apnea can be treated with continuous positive airway pressure (CPAP), oral appliances, and surgery (e.g., uvulopalatopharyngoplasty, UPPP). Early diagnosis of OSA enables early treatment, improvement of its symptoms and eventually reduces development of co-morbidities.

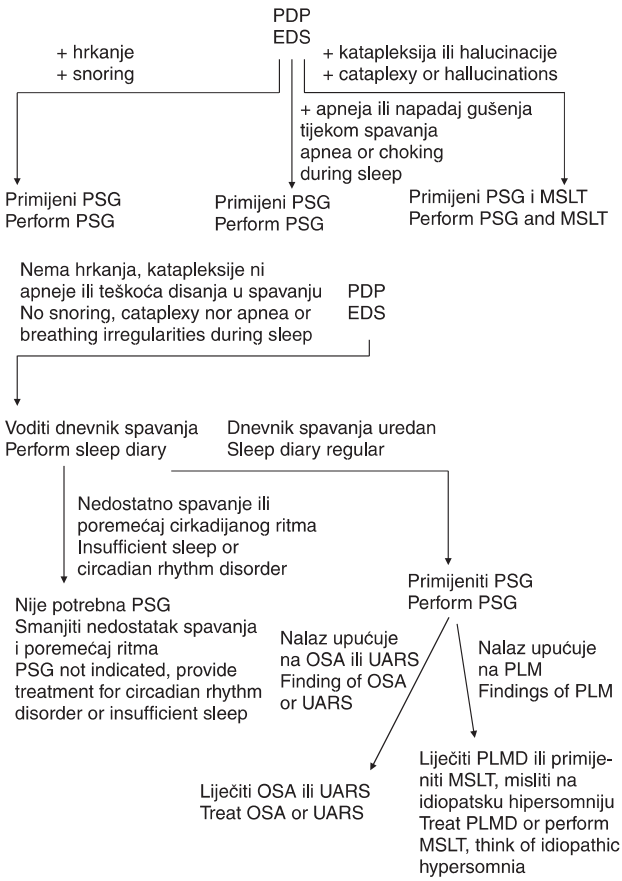
Liječ Vjesn 2008;130:69–77

U posljednjih 10–20 godina medicina spavanja razvila se od uskog polja koje se bavilo »rijetkim« slučajevima sve do velikog znanstvenog područja i ravnopravne kliničke grane. Opstrukcijska apneja tijekom spavanja (engl. obstructive sleep apnea, OSA) pak zaokuplja pozornost znanstvenika stoljećima. U devetnaestom stoljeću Broadbent[1] jasno opisuje temeljne značajke tog poremećaja: »Tijekom dva, tri ili četiri respiracijska razdoblja postojat će apsolutna tišina za vrijeme koje ne dolazi do učinkovitih pomaka prsnog koša; naposljetku zrak ulazi popraćen glasnim hrkanjem, nakon čega uslijedi nekoliko kompenzacijskih dubokih udisaja.« Opstrukcijska apneja tijekom spavanja definira se kao opstrukcija gornjih dišnih putova koja dovodi do desaturacije hemoglobina kisikom i smetnji spavanja te se ponavlja više puta tijekom noći. Smanjena kvaliteta spavanja tijekom noći dovodi do smanjene radne sposobnosti tijekom dana uz karakterističnu pojavu prekomjerne pospanosti tijekom dana (engl. excessive daytime sleepiness, EDS, slika 1). OSA je dio širokog spektra poremećaja disanja tijekom spavanja. Članci koji govore o epidemiologiji poremećaja disanja tijekom spavanja govore o opstrukcijskoj apneji za vrijeme spavanja kao o učestalom problemu koji pogađa oko 2% ženske populacije i oko 4% muške populacije[2]. Pokazano je da je OSA neovisni čimbenik rizika za razvoj arterijske hipertenzije[3–5] koja postaje reverzibilna liječenjem OSA.[6] Istraživanja također pokazuju da bolesnici s OSA imaju oslabljene kognitivne funkcije,[7,8] smetnje pamćenja,[9,10] smanjenu po-

* **Katedra za neuroznanost i znanstvenu metodologiju, Medicinski fakultet u Splitu** (prof. dr. sc. Zoran Đogaš, dr. med.; doc. dr. sc. Maja Valić, dr. med.; dr. sc. Renata Pecotić, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Split** (Marija Ćavar Pupić, dr. med.), **Odjel za anesteziju i intenzivno liječenje, KBC-a Split** (mr. sc. Mladen Carev, dr. med.), **Klinika za očne bolesti KBC-a Split** (prof. dr. sc. Lovre Bojić, dr. med.), **Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata KBC-a Split** (prof. dr. sc. Goran Račić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Z. Đogaš, Katedra za neuroznanost i znanstvenu metodologiju, Medicinski fakultet, Šoltanska 2, 21 000 Split, e-mail: zdogas@bsb.mefst.hr

Primljeno 20. prosinca 2007., prihvaćeno 10. ožujka 2008.



OSA – opstrukcijska apneja za vrijeme spavanja/obstructive sleep apnea; UARS – otpor gornjih dišnih puteva/upper-airway resistance syndrome; PLMD – sindrom nemirnih nogu/periodic limb movement disorder, PSG – polisomnografija/polysomnography; MSLT engl. multiple sleep latency test.

Slika 1. *Obrada prekomjerne dnevne pospanosti (PDP). Prema American Sleep Disorders Association Report.*

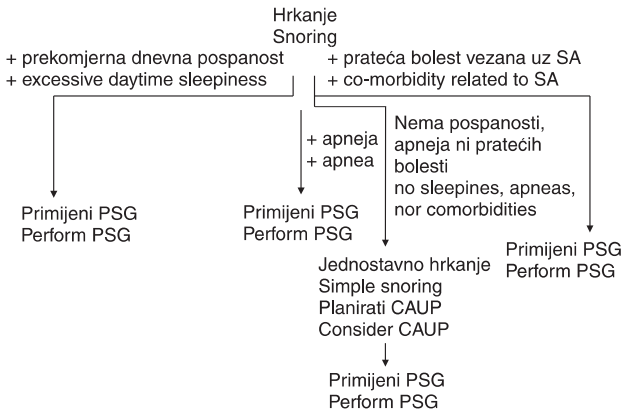
Figure 1. *Evaluation of excessive daytime sleepiness (EDS) according to American Sleep Disorders Association Report.*

zornost tijekom vožnje i povećan broj prometnih nezgoda[11] te da im je smanjena kvaliteta života.[12] U ovom preglednom članku pozornost će biti usmjerena na opstrukcijsku apneju tijekom spavanja odraslih i bit će opisana klinička prezentacija, dijagnostika i terapija bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja.

Definicija i klinička prezentacija

Poremećaj disanja za vrijeme spavanja skupni je naziv koji se upotrebljava za različite sindrome koji su karakterizirani patološkim obrascima disanja za vrijeme spavanja. Prema klasifikaciji Američkog društva za poremećaje disanja tijekom spavanja postoje sljedeći poremećaji: opstrukcijska apneja za vrijeme spavanja (OSA), centralna apneja za vrijeme spavanja (CSAS), sindrom centralne alveolarne hipoventilacije (engl. central alveolar hypoventilation syndrome), sindrom povećanog otpora gornjih dišnih putova (engl. upper airway resistance syndrome, UARS), primarno hrkanje (engl. primary snoring, PS; slika 2) i druge.[13]

Poremećaji disanja tijekom spavanja mogu nastati zbog opstrukcijskih, centralnih ili miješanih apneja ili hipopneja. Centralna je apneja tijekom spavanja (CSAS) rijetka, a karakterizirana je izostankom protoka zraka i potpunim gubitkom respiracijskih napora. Opstrukcijska apneja tijekom



SA – apneja za vrijeme spavanja/sleep apnea; PSG – polisomnografija/polysomnography; CAUP – koblacijska uvulopalatoplastika/coblator-assisted uvulopalatoplasty

Slika 2. *Obrada hrkanja. Prema American Sleep Disorders Association Report.*

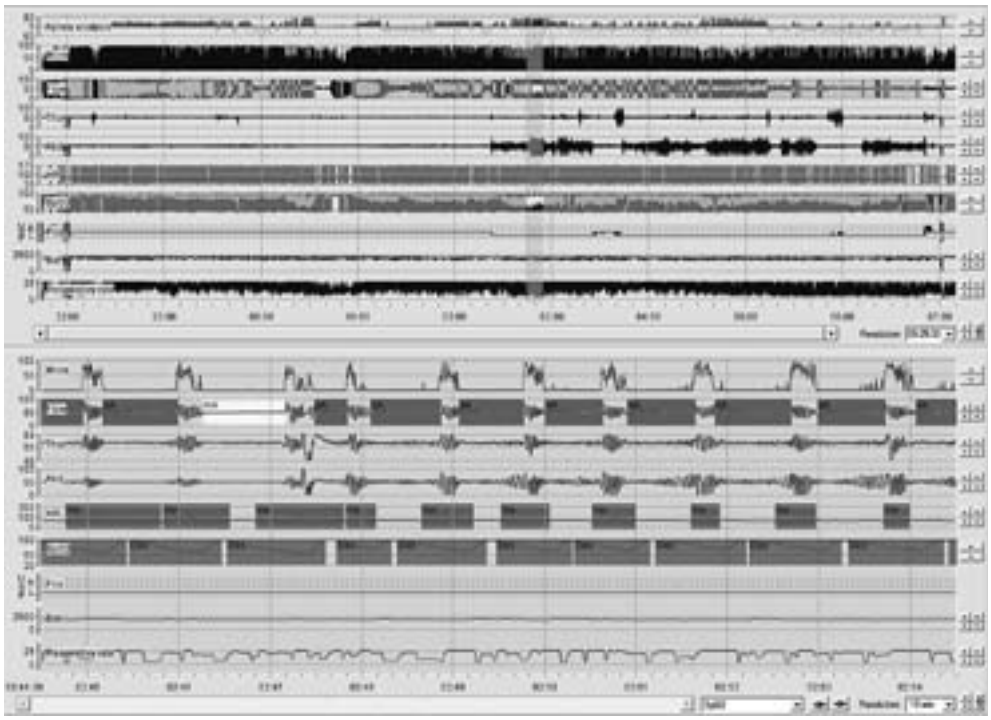
Figure 2. *Evaluation of snoring According to American Sleep Disorders Association Report.*

spavanja mnogo je češća. Karakterizirana je potpunom ili djelomičnom opstrukcijom gornjih dišnih putova, prekidom protoka zraka uz prisutne respiracijske napore.[14]

Sindromi s opstrukcijskim poremećajima disanja za vrijeme spavanja imaju sličnu, ako ne i identičnu patofiziologiju, s razlikom samo u intenzitetu opstrukcije koja može biti djelomična ili potpuna, te se mogu smatrati različitim stadijima iste bolesti. Na jednom kraju nalazi se primarno hrkanje, kod kojeg nisu značajnije izmijenjeni disanje i spavanje. Opstrukcijska apneja tijekom spavanja drugi je kraj spektra težine poremećaja. Sindrom povećanog otpora gornjih dišnih putova nalazi se u sredini spektra.[15,16]

Opstrukcijska apneja tijekom spavanja

Opstrukcijska apneja tijekom spavanja karakterizirana je učestalim kratkotrajnim epizodama opstrukcije gornjih dišnih putova tijekom spavanja. Opstrukcija može biti potpuna ili djelomična i manifestira se kao apneja ili hipopneja (slika 3). Apneja se definira kao prestanak protoka zraka u trajanju od minimalno 10 sekundi. Hipopneja se definira kao redukcija protoka zraka za više od 50% u trajanju od minimalno 10 sekundi. Opstrukcija dovodi do pada saturacije hemoglobina kisikom minimalno za 4%.[17] Do opstrukcije može doći u bilo kojoj fazi spavanja, ali se češće javlja u REM-fazi.[18] Opstrukcija može nastati u bilo kojem dijelu gornjega dišnog puta, a moguće je istodobno postojanje više mjesta opstrukcije. Većina bolesnika s OSA ima opstrukciju na razini mekog nepca.[19] Uzrok opstrukcije je složen i nedovoljno poznat. Fiziološke promjene regulacije disanja i promjene tonusa mišića gornjega dišnog puta za vrijeme spavanja kod osjetljivih osoba dovode do nemogućnosti održavanja dišnih putova otvorenim u svim stadijima spavanja, osobito u REM-fazi.[14] Tijekom spavanja, osobito u REM-fazi, aktivnost mišića gornjega dišnog puta mnogo je manja od aktivnosti ošita. Zbog relativnog gubitka tonusa mišića gornjega dišnog puta negativni tlak zraka što ga stvara ošit dovodi do kolapsa zračnog puta za vrijeme udisanja.[20] Negativni tlak koji izaziva kolaps dišnog puta kod zdravih osoba je –15,4±6,1 cmH_2O; kod UARS –4,0±2,1 cmH_2O; kod blage do umjerene OSA –1,6±2,6 cmH_2O; kod umjerene do teške OSA 2,4±2,8 cmH_2O.[21] Anatomske nepravilnosti gornjega dišnog puta također imaju važnu ulogu



Slika 3. *Polisomnografski zapis bolesnika s teškom opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja. Gore: cjelonoćni zapis u kojemu je vidljivo više od 500 epizoda apneje ili hipopneje tijekom spavanja. Dolje: odabrano 10-minutno razdoblje iz gornjeg zapisa u kojemu se vide pojedinačne apnejične epizode praćene snažnim hrkanjem, periodičnim disanjem, porastom srčane frekvencije i značajnom desaturacijom. Od vrha prema dnu u svakom zapisu: mikrofonski zapis (hrkanje), protok zraka, aktivnost grudnog mišićja, aktivnost trbušnog mišićja, srčana frekvencija, zapis pulsne oksimetrije, položaj tijela*

Figure 3. *Polysomnographic recordings of the heavy OSA patient. Upper: whole-night recordings with more than 500 episodes of apnea or hypopnea during sleep. Lower: selected 10-minute period from upper traces with several episodes of apnea followed with heavy snoring, periodic breathing, increase of heart rate and significant desaturation. Top to bottom in both traces: microphone recording (snoring), air flow, thoracic muscles activity, abdominal muscles activity, heart rate, pulse oxymetry recording, body position.*

u nastanku opstrukcije jer smanjuju vrijednost negativnog tlaka koji dovodi do kolapsa dišnog puta.[20] Opstrukcija dovodi do porasta respiracijskih napora s ciljem svladavanja opstrukcije. Epizoda opstrukcije završava buđenjem tijekom kojeg povećani tonus mišića gornjega dišnog puta osigurava prohodnost dišnih putova.[14] Porast negativnog intratorakalnog tlaka kao posljedica povećanih respiracijskih napora ima važno mjesto u patofiziologiji OSA. Negativni intratorakalni tlak pospješuje povrat venske krvi u desnu klijetku, povećava naknadno opterećenje lijeve klijetke, uzrokuje ventrikularnu hipertrofiju, što može dovesti do zatajenja srca. Značajno sniženje tlaka i paradoksalni puls vide se za vrijeme maksimalno negativnog ezofagealnog tlaka (Pes), a nakon buđenja dolazi do prebačaja vrijednosti. Variranja arterijskog tlaka smatraju se odgovornima za patogenezu hipertenzije.[17]

Kontinuirano mjerenje faringalnog tlaka tijekom spavanja omogućuje lokalizaciju mjesta opstrukcije. Tijekom normalne respiracije promjene intratorakalnog tlaka prenose se na cijeli dišni put. U slučaju opstrukcije dolazi do prekida prijenosa. Sonde sa senzorima za mjerenje tlaka na različitim razinama dišnog puta pronalaze mjesto opstrukcije na temelju nestanka signala za vrijeme apneje kod senzora koji se nalaze iznad opstrukcije ili na temelju gradijenta tlaka između senzora.[19]

Sindrom povećanog otpora gornjih dišnih putova (UARS)

UARS je karakteriziran učestalim epizodama povećanog otpora dišnih putova u trajanju od jednog do tri udisaja. Povećani otpor gornjih dišnih putova (engl. increased upper airway resistance during sleep, IURA) definiran je progresivnim rastom negativnog ezofagealnog tlaka (Pes) i paralelnim smanjenjem protoka zraka, a da nisu zadovoljeni kriteriji za apneju ili za hipopneju, niti dolazi do značajne desaturacije. Progresivni rast Pes traje minimalno 10 sekundi i završava buđenjem. To buđenje povezano s povećanim respiracijskim naporima (RERAs, respiratory effort-related arousals) dovodi do smanjenja vrijednosti Pes (obrat ezofagealnog tlaka).[15] Epizode porasta ezofagealnog tlaka najčešće se javljaju u drugom stadiju NREM-faze spavanja (S2 NREM). Ne završavaju sve epizode povećanog otpora dišnih putova (IUAR) buđenjem. U epizodama bez buđenja nakon obrata vrijednost Pes vrati se na razinu na kojoj je bila i prije porasta otpora. U epizodama s buđenjem tlak se nakon obrata stabilizira na nižim vrijednostima nego prije porasta otpora. To može biti uzrokovano mehanizmima buđenja koji dovode do porasta tonusa mišića gornjih dišnih putova, do širenja dišnog puta i do smanjenja respiracijskih napora. Epizode IUAR bez buđenja opasnije su jer imaju mogućnost indukcije oscilacijskog fenomena koji se smatra odgovornim za smanjenje promjera dišnog puta i eventualno razvoj apneje.[22] Epizode IUAR prisutne su i kod normalnih asimptomatskih osoba.

Klinička prezentacija

Klinička slika OSA i UARS je slična, bolesnici hrču i žale se na prekomjernu dnevnu pospanost. Određene anatomske anomalije, kao npr. povećana, edematozna uvula, produženo meko nepce, retropozicija gornje čeljusti i sl. nađene su u oba sindroma, pa je teško razlikovati te dvije skupine bolesnika samo na temelju anamneze i kliničkog pregleda.[15] Određene specifičnosti ipak su uočene kod oba sindroma. Tako su bolesnici s OSA većinom pretili s BMI većim od 29 kg/m^2,[14] dok su bolesnici s UARS primjerene tjelesne mase s BMI do 25 kg/m^2.[15] Bolesnici s UARS mlađi su nego bolesnici s OSA, prosječna dob je oko 37,5 godina za bolesnike s UARS.[17] Oba sindroma znatno su češća kod muškaraca, ali je kod više žena dijagnosticiran UARS nego OSA.[15] Iako je prepoznavanje i stupnjevanje prekomjerne dnevne pospano-

sti, kao jednog od glavnih simptoma bolesti, značajno olakšalo prepoznavanje bolesnika s OSA, velik broj osoba, do 80% muškaraca i do 90% žena, s tim sindromom ostaje neprepoznat.[23] Mogući uzrok lošeg prepoznavanja bolesnika s OSA može se tražiti u činjenici da se ne žale svi bolesnici koji boluju od OSA na prekomjernu dnevnu pospanost, već svoje smetnje opisuju drugim izrazima. Tako 22% bolesnika s OSA kao svoj primarni problem navodi prekomjernu dnevnu pospanost, dok se 40% žali na manjak energije, 18% na iscrpljenost i 20% na umor.[3] Iako bolesnici s UARS i OSA većinom hrču, dokazano je da hrkanje nije nuždan ni dostatan simptom za dijagnosticiranje OSA i UARS, jer niti sve osobe koje stalno hrču boluju od OSA ili UARS,[15] a niti svi bolesnici s OSA ili UARS hrču.[17] Prekomjerna dnevna pospanost u bolesnika s OSA i UARS posljedica je rascjepkanog spavanja učestalim kratkim buđenjima kojima završavaju epizode patološkog disanja za vrijeme spavanja.[15] Buđenje je definirano izbijanjem alfa ili theta-aktivnosti u EEG-u iz niže frekvencije u pozadini u trajanju duljem od 3 sekunde. Mikrobuđenje je definirano izbijanjem alfa ili theta-aktivnosti u EEG-u iz niže frekvencije u pozadini u trajanju od 1 do 3 sekunde.[24] Značajne promjene prisutne su u EEG-u, a vezane su uz epizode povišenoga negativnog pleuralnog tlaka kod bolesnika s UARS i prisutne su bez obzira na to ima li ili nema promjena u EEG-u koje zadovoljavaju kriterije za buđenje. Tako je delta-aktivnost povećana prije i za vrijeme obrata ezofagealnog tlaka neovisno o buđenju. Nakon obrata ezofagealnog tlaka alfa i beta-valovi imaju veću aktivnost nakon epizoda koje završavaju buđenjem nego nakon epizoda bez buđenja.[22] Razina pleuralnog tlaka primarni je podražaj za buđenje za vrijeme apneja, hipopneja ili epizoda povećanog otpora. Drugi čimbenici, kao npr. hiperkapnija, promjena oksigenacije, ukupno vrijeme spavanja, latencija od prethodnog buđenja vjerojatno modificiraju odgovor buđenjem.[15] Ponavljana buđenja uzrokovana respiracijskim epizodama mogu oslabiti prag buđenja.[25] Za postavljanje točne dijagnoze o kojem se poremećaju radi nužno je napraviti polisomnografiju u laboratoriju za spavanje.

Epidemiologija

Prevalencija

OSA je najčešći poremećaj disanja za vrijeme spavanja. Zbog različitih dijagnostičkih kriterija i metoda nalaze se vrlo različiti podatci o prevalenciji OSA. Ako je za dijagnosticiranje OSA nuždan indeks apneja-hipopneja (AHI – zbroj apneja i hipopneja po jednom satu spavanja) veći od 5 i prekomjerna dnevna pospanost, tada 2% žena i 4% muškaraca u dobi od 30 do 60 godina ima OSA. Ako je za dijagnosticiranje potreban samo jedan od dva kriterija, udio oboljelih značajno raste: 16% muškaraca i 22% žena ima prekomjernu dnevnu pospanost, dok 24% muškaraca i 9% žena ima AHI veći od 5. Prevalencija poremećaja disanja tijekom spavanja i OSA raste u starijim dobnim skupinama, iako je OSA česta i u djece gdje je povezana s hipertrofičnim tonzilama.[14]

Prevalencija UARS u asimptomatskoj populaciji je nepoznata, ali se procjenjuje da približno 10 do 15% svih bolesnika koji se žale na hrkanje i prekomjernu dnevnu pospanost ima UARS.[16]

Rizični čimbenici

Uobičajeni rizični čimbenici za OSA uključuju pretilost, povećani opseg vrata, povećane tonzile i adenoide te kraniofacijalne abnormalnosti kao što su retrognatija i mikrognatija. Učinci dobi i spola također pokazuju da se OSA javlja češće u starijih ljudi te da se češće javlja u muškaraca.

Dijagnostika i metode odabira bolesnika

Metode odabira bolesnika s poremećajem disanja za vrijeme spavanja nisu sasvim precizno utvrđene i velik broj bolesnika ostaje neprepoznat i neliječen. Možda problem leži u tome što medicina spavanja pokušava definirati poremećaj s određenim stupnjem krutosti i preciznosti koja je neprikladna za kliničko odlučivanje i ne susreće se u bolesnika koji boluju od neke druge bolesti. Rijetko će se čuti da za hipertireozu postoje problemi s kriterijima za postavljanje dijagnoze te da bolesnik mora biti podvrgnut stotinama laboratorijskih testova ili popuniti velik broj upitnika za donošenje odluke o njegovu zdravstvenom stanju. Slično tomu, bolesnici s hipertenzijom ne moraju napraviti nekoliko desetaka mjerenja arterijskog tlaka niti se događa da mu osiguranje odbija platiti troškove liječenja. Ne čuje se niti da se odbija pružiti terapija bolesnicima koji imaju »blagu« astmu te da se liječe samo oni s »teškim« oblikom astme.

Poremećaji disanja tijekom spavanja česti su i stoga se javlja potreba za posebnom edukacijom liječnika opće medicine o problemima spavanja. Istraživanja su pokazala da u ordinacijama opće medicine liječnici ne pitaju bolesnike o problemima spavanja,[26] dok čak 82% specijalizanata koji su prošli edukaciju o poremećajima spavanja postavlja anamnestička pitanja o kvaliteti spavanja i pospanosti tijekom dana.[26] Bolesnike s poremećajem disanja za vrijeme spavanja potrebno je na vrijeme prepoznati, još u ordinaciji opće medicine, i napraviti odabir kandidata za cjelonoćno snimanje (polisomnografiju). Cilj prepoznavanja i odabira bolesnika je dobiti što više korisnih podataka na što jeftiniji, brži i jednostavniji način.

Što je sve potrebno znati o bolesniku za dijagnosticiranje OSA i razlikovanje tog sindroma od drugih poremećaja spavanja od kojih neki također mogu biti povezani s poremećajima disanja za vrijeme spavanja ili se može raditi o drugim poremećajima koji nisu vezani uz disanje?

Anamneza i pregled

Kao i u svakoj bolesti najvažnije je uzeti dobru anamnezu. Postoje brojni strukturirani upitnici za poremećaje spavanja koji se, međutim, slabo rabe u svakodnevnoj praksi. Za sada, njihova je primjena vrlo uspješna u znanstvenoistraživačkim djelatnostima. Uz opća pitanja o zdravstvenom stanju pojedinca anamneza bi trebala sadržavati pitanja o *hrkanju* (koliko učestalo, kada, u kojem položaju), o *zastojima disanja* (koliko puta tijekom noći, koliko dugo zastoj traje, na koji način zastoj disanja prestaje, prisutnost grlobolje ili glavobolje sljedeće jutro), *prekomjernoj dnevnoj pospanosti* (kad se javlja, javlja li se umor tijekom dana čak i nakon dnevnog spavanja, kakav je utjecaj na društveni život, na vožnju, na gubitak pozornosti i slično), *drugim poremećajima spavanja* (sindrom nemirnih nogu, mjesečarenje, poremećaji ritma spavanja i budnosti) te o *nedavnim promjenama u tjelesnoj masi* i o *uporabi lijekova*.

Važni podaci iz fizikalnog pregleda su tjelesna visina, masa, opseg vrata, pregled nosa, usta i grla, pulmološki i kardiovaskularni status. Ipak, nakon dobro uzete anamneze liječnik će pregledom samo potvrditi ono što je već poznato iz anamnestičkih podataka. Slično je i s laboratorijskim testovima.

Upitnici

Liječnici opće medicine sve su svjesniji poremećaja spavanja, ali često su suočeni s problemom da velik broj bolesnika s problemima spavanja ne mogu uputiti u laboratorij za spavanje. Postoji potreba za postavljanjem tzv. trijažnih pitanja koja će odvojiti bolesnike s visokim rizikom od OSA od onih koji imaju neki drugi poremećaj spavanja ili spadaju u skupinu s malim rizikom. Mnogi upitnici kao što je *St. Mary's Sleep Questionnaire* ispituju subjektivni doživljaj prethodne noći uz pomoć termina kao što su »kvaliteta spavanja« i »zadovoljstvo spavanjem«.

Daniel Buysse i suradnici kreirali su 1989. upitnik o spavanju pod nazivom *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI).[27] To je upitnik koji procjenjuje kvalitetu i smetnje spavanja u razdoblju od mjesec dana, a uglavnom je namijenjen radu s bolesnicima i istraživanju u psihijatriji. *Pittsburgh Sleep Quality Index* kreiran je za procjenu kvalitete spavanja koja bi upozorila liječnika na potrebu daljnjeg praćenja bolesnika. Devetnaest zasebnih podataka čini sedam cjelina koje govore o kvaliteti spavanja. To su: subjektivna procjena kvalitete spavanja, vrijeme potrebno da bolesnik zaspi, trajanje spavanja, učinkovitost spavanja, smetnje spavanja, uporaba tableta za spavanje, dnevna disfunkcija bilo kojeg oblika. Odgovori se boduju, a zbroj bodova dovodi do krajnjeg rezultata koji razdvaja dobre spavače (zdravi) od loših spavača (depresija i drugi poremećaji spavanja). Prikladan je za procjenu promjene kvalitete spavanja u nekom razdoblju ili za procjenu razlika u kakvoći spavanja između različitih skupina s poremećajem spavanja. Negativna je strana što ne pridonosi dijagnosticiranju pojedinog poremećaja spavanja.

Sleep Disorders Questionnaire (SDQ) izrađen je 1986. godine.[28] Sastoji se od 176 pitanja koja pomažu u postavljanju dijagnoze četiriju oblika poremećaja: apneja za vrijeme spavanja (engl. sleep apnea, SA), narkolepsija (NAR), psihijatrijski poremećaji spavanja (PSY) i sindrom nemirnih nogu (engl. periodic limb movement, PLM). Koja je uloga SDQ u otkrivanju pojedinaca s eventualnim poremećajima spavanja? Cijeli SDQ predug je da bi se rabio u općoj populaciji kao epidemiološki odabirni test, ali autori predlažu odabir malog broja pitanja (5–10) koja bi bila iskorištena za testiranje opće populacije. Uloga SDQ mogla bi biti važna za potvrđivanje dijagnoze u onih bolesnika u kojih je liječnik opće medicine posumnjao na postojanje apneje tijekom spavanja ili narkolepsije. Naime, pokazano je da SDQ-ljestvica najbolje »prepoznaje« skupinu bolesnika s OSA ili narkolepsijom. Taj upitnik preveden je na većinu europskih jezika.

Berlinski upitnik nastao je u tijeku Konferencije o spavanju u primarnoj praksi koja je održana 1996. godine u Berlinu, Njemačka. Pitanja su odabrana tako da opisuju i prepoznaju poznate čimbenike rizika za opstrukcijsku apneju tijekom spavanja. Uvodno pitanje te četiri sljedeća pitanja odnose se na hrkanje. Slijede tri pitanja vezana uz prekomjernu dnevnu pospanost s potpitanjem o pospanosti za vrijeme vožnje automobila. Jedno pitanje odnosi se na arterijsku hipertenziju. Bolesnici također moraju ispuniti podatke o dobi, tjelesnoj masi, spolu, opsegu vrata i etničkom podrijetlu. Pretilost je procijenjena na temelju podataka dobivenih od bolesnika o tjelesnoj visini i masi. Također je predložen plan za svrstavanje bolesnika u rizične skupine kako bi se pojednostavnilo prepoznavanje apneje za vrijeme spavanja. U tu svrhu simptomi su svrstani u tri skupine. Visokorizičnu skupinu čine bolesnici koji imaju barem dvije skupine simptoma. Oni koji nemaju navedene simptome ili imaju samo simptome jedne skupine svrstani su skupinu niskog rizika od apneje tijekom spavanja. Simptomi su podijeljeni ovako: skupinu I) čine osobe koje imaju stalne probleme (više od 3 ili 4 puta na tjedan) u dva ili više pitanja o hrkanju; skupinu II) čine osobe koje imaju stalnu pospanost tijekom dana i/ili za vrijeme vožnje (više od 3 ili 4 puta na tjedan); skupinu III) čine osobe s arterijskom hipertenzijom u anamnezi ili BMI>30 kg/m^2. Na temelju podataka studije o uporabi Berlinskog upitnika autori zaključuju da će taj upitnik otkriti distribuciju važnih simptoma i omogućiti svrstavanje u rizične skupine. Osjetljivost od 86% za RDI>5 viša je od osjetljivosti drugih metoda prepoznavanja bolesnika s OSA koje se trenutačno rabe u kliničkoj praksi. U svakom slučaju, procjena liječnika je i dalje potrebna za otkrivanje neuobičajenih slučajeva ili prepoznavanje uzroka prekomjerne dnevne pospanosti koji nisu OSA.

Global Sleep Assessment Questionnaire (GSAQ) kreiran je 2002. godine. Namijenjen je kliničarima, točnije liječnicima u ordinacijama opće medicine kao test odabira za nekoliko najčešćih poremećaja spavanja odrasle populacije.[29] Testiran je na 219 dobrovoljaca koji su ispunili GSAQ, a rezultati su uključivali razlikovanje nekoliko poremećaja spavanja kao što su primarna nesanica, nesanica povezana s mentalnim poremećajem, opstrukcijska apneja za vrijeme spavanja, sindrom nemirnih nogu, povremeni pokreti nogu, parasomnija i poremećaji spavanja kod radnika u smjenama. Upitnik se sastoji od nekoliko odjeljaka. Prvi odjeljak sadržava 11 pitanja na koja se odgovara u 4 stupnja (npr. »nikad«, »ponekad«, »uobičajeno«, »uvijek«). Drugi odjeljak sastoji se od 19 pitanja na koja su odgovori precizniji (npr. »0 puta na tjedan« ili »4 puta na tjedan«). Autori preporučuju uporabu 11 pitanja iz GSAQ u ordinacijama opće medicine za prepoznavanje bolesnika s poremećajima spavanja te pozivaju liječnike da daju povratnu informaciju o upitniku.

Posebnu skupinu čine upitnici koji se bave dnevnim simptomima kao što su *Stanford Sleepines Scale,*[30] *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire,*[31] upitnici »dan-noć«.[32] Za kronobiološke studije posebno korisnim pokazao se Dnevnik spavanja.[28]

Polisomnografija

Prema međunarodno prihvaćenim vodičima *(American Electroencephalografic Society Guidelines for polygraphic assessment of sleep-related disorders (polysomnography))* polisomnografija snimljena u laboratoriju za spavanje najbolja je dijagnostička metoda za poremećaje disanja tijekom spavanja, posebice za OSA. Polisomnografija u laboratoriju za spavanje indicirana je u slučajevima kad postoji sumnja za prateće poremećaje spavanja koji nisu izravno povezani s disanjem (primjerice sindrom nemirnih nogu), kao i u svim slučajevima kad se smatra da će biti potrebna terapija s pomoću CPAP-uređaja ili kirurška terapija. Tijekom cjelonoćnog snimanja određuje se broj apneja, hipopneja, mjeri se njihovo trajanje i odnos spram položaja tijela i stadija spavanja, nadalje se mjeri razina desaturacije hemoglobina kisikom i postojanje aritmičkih epizoda.[28] *American Sleep Disorders Association Board of Directors* odobrio je klinički vodič pod naslovom *Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and related Procedures (Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee 406-22)* koji daje preporuke za rad u medicini

spavanja vezano uz indikacije za uporabu polisomnografije u dijagnostici poremećaja spavanja. Predloženi su algoritmi koji se odnose na procjenu prekomjerne dnevne pospanosti odnosno hrkanja.

Naputak za rad u praksi (Praktične smjernice)

Bolesnike s poremećajima disanja za vrijeme spavanja potrebno je na vrijeme prepoznati i liječiti kako bi se poboljšala kvaliteta života, smanjili rizici od prometnih nesreća, te drugi rizici povezani s opstrukcijskom apnejom za vrijeme spavanja kao što je arterijska hipertenzija. Liječnici u ordinacijama opće medicine sve su svjesniji velikog broja bolesnika s poremećajima spavanja i njihova dobra edukacija o prepoznavanju bolesnika s visokim rizikom od nastanka OSA nužna je za probir takvih bolesnika i njihovu daljnju obradu.

Liječnik bi trebao uočiti ili pitati bolesnika o postojanju ovih podataka:

1. Nalaz o prekomjernoj tjelesnoj masi i prisutnosti arterijske hipertenzije.
2. Postojanje problema sa spavanjem te anamnestički ili heteroanamnestički podatak o hrkanju ili zastoju disanja za vrijeme spavanja.
3. Podatak o prekomjernoj dnevnoj pospanosti.

Ako je prisutan jedan od ta tri parametra, preporučljivo bi bilo zamoliti bolesnika da ispuni odgovarajući Upitnik (Berlinski ili GSAQ) prema zadanim uputama autora. Uzevši u obzir rezultate Upitnika, bolesnike s visokim rizikom od OSA trebalo bi uputiti na daljnju obradu u laboratorij za spavanje gdje će se primijeniti cjelonoćno polisomnografsko snimanje.

OSA i popratne bolesti

OSA i kardiovaskularne bolesti

Bolesnici s OSA imaju povećan rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti.[33,34] Nekoliko epidemioloških studija pokazalo je da su poremećaji disanja vezani uz spavanje neovisni čimbenici rizika od hipertenzije.[4,35,36] Neprepoznata i neliječena OSA ima negativan utjecaj na prognozu i ishod liječenja kardiovaskularnih bolesti.[33]

Akutni kardiovaskularni učinci apneje tijekom spavanja

Kod normalnog spavanja sustavni arterijski tlak spušta se 10–15%, a najveća smanjenja zapažena su za vrijeme non-REM-faze spavanja. Srčani MV snizi se za 10% za vrijeme non-REM-spavanja.

Patofiziološki odgovor na apnejički podražaj za vrijeme spavanja je kompleksan. Akutne hemodinamske posljedice OSA jesu sustavna i plućna hipertenzija, povećani »afterload« lijeve klijetke i smanjeni srčani MV. Smanjeni srčani MV i povećani sustavni tlak govore u prilog povećanju sustavnoga vaskularnog otpora za vrijeme apneje, a zbog simpatičke stimulacije, promjene intratorakalnog tlaka te hipoksije i hiperkapnije.

Za vrijeme spavanja u bolesnika s OSA česte su bradiaritmije i tahiaritmije. Međutim, zabilježene su i ostale aritmije, kao sinusne pauze, ventrikularna ektopija i kompletni srčani blok.[37,38]

Tijekom epizoda OSA može doći do pada intratorakalnog tlaka i na –80 cmH_2O, što znakovito utječe na srčanu funkciju. Povećani venski priljev dovodi do pomaka interventrikularnog septuma ulijevo te smanjuje popustljivost lijeve klijetke i povećava volumen lijeve klijetke na kraju dijastole. Nadalje, sniženje intratorakalnog tlaka usporava krv koja napušta intratorakalnu aortu, povećavajući na taj način »afterload«. Sve to dovodi do smanjenja udarnog i srčanog MV.

Na promjene parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi (p_aO_2) reagiraju primarno karotidni kemoreceptori, koji kad se aktiviraju, dovode do bradikardije, arteriolarne konstrikcije i povećane sekrecije kateholamina. Plućna vazokonstrikcija potaknuta hipoksijom javlja se za vrijeme apneje, posebice pri saturaciji oksihemoglobina ispod 65%. Ponavljane epizode hipoksemije u tih bolesnika za vrijeme spavanja dovode do cikličkih povišenja plućnog arterijskog tlaka. Ipak, u manje od 20% tih bolesnika razvije se trajna plućna hipertenzija.[37,38]

Kronični kardiovaskularni učinci apneje tijekom spavanja

Hipertenzija

Više od 50% bolesnika s OSA ima sustavnu hipertenziju. S druge strane, 25% hipertoničara ima OSA.[37,38]

Mehanizam nastanka hipertenzije nije sasvim poznat. Mogućnosti uključuju hipoksemiju, ponavljana buđenja, trajna povišenja razine kateholamina i simpatotonusa, povećanu sekreciju endotelina te promijenjenu aktivnost eikozanoida. Nadalje, karotidni kemoreceptori mogu održavati povećani periferni simpatotonus i arterijski tlak i nakon prekida asfiksije ili izloženosti hipoksiji. Povećani ventilacijski i tlačni odgovor na izokapnijsku hipoksiju dokazan je u mladih budnih osoba s blagom hipertenzijom.[37,38]

Koronarna bolest srca

Nekoliko retrospektivnih studija pokazalo je veći rizik od pojave koronarne bolesti srca u bolesnika s poremećajima disanja vezanim za spavanje. Prevalencija tih poremećaja (uz RDI>10) bila je 37% za muškarce i 30% za žene s angiografski verificiranom koronarnom bolešću.[39,40]

Idiopatska kardiomiopatija
i kongestivno srčano zatajenje

U mnogim radovima idiopatska kardiomiopatija i kongestivno srčano zatajenje pokazali su se češćim u bolesnika s OSA.[41,42] Nadalje, u mnogih bolesnika sa zatajenjem srca razvija se Cheyne-Stokesovo disanje, a ti bolesnici imaju lošiju prognozu nego oni bez te vrste disanja, koje je, izgleda, rezultat nestabilnosti središnje kontrole disanja.[43]

Navodi se moguće dobro djelovanje CPAP-a pri kongestivnome srčanom zatajenju, i to vjerojatno putem triju mehanizama. Prvo, CPAP povisuje intratorakalni tlak i snižava transmuralni tlak lijeve klijetke (»afterload«). Tako djeluje kao pomoćno sredstvo za povećanje srčanog MV. Nadalje, u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem koji imaju središnju ili opstrukcijsku sleep apneju, CPAP uklanja noćne skokove arterijskog tlaka eliminirajući apneju. Treće, CPAP smanjuje aktivnost simpatikusa smanjujući hipoksiju koja nastaje zbog apneja i sprječava noćna (mikro)buđenja.[44]

Cerebrovaskularna bolest

Dvije studije pronašle su da se oko 1/3 svih cerebrovaskularnih incidenata (CVI) događa tijekom spavanja.[45,46] Nadalje, postojanje OSA u anamnezi povećava rizik od nastanka CVI 2 ili 3 puta.[46] Za vrijeme apnejičkih i hipopnejičkih epizoda dolazi do promjena cerebralne hemodinamike, najvjerojatnije zbog smanjenja moždanog protoka krvi za vrijeme apnejičkih i hipopnejičkih epizoda.[47] K

tome, opisana je veća aktivacija i agregacija trombocita u sindromu opstrukcijske apneje za vrijeme spavanja.[48] Na žalost, zasad nema sigurnih zaključaka koji bi doveli do toga da liječenje SA smanjuje incidenciju kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti.[3,49]

Fiziološki mehanizmi povezanosti OSA i hipertenzije

Brojne longitudinalne i poprečne studije daju uvid u potrebu istraživanja fizioloških mehanizama koji povezuju OSA i povišenje arterijskog tlaka uključujući i hipertenziju. Izgledno je da osobe koje imaju simptome OSA imaju i veći stupanj simpatičke živčane aktivnosti, koja može biti razlogom za povećani vaskularni tonus, što naposljetku dovodi do hipertenzije.

U zdrave osobe spavanje je povezano sa smanjenjem simpatičkog tonusa i posljedičnim smanjenjem arterijskog tlaka i srčane frekvencije.[50] Poznato je da na kraju faze OSA dolazi do stalnog povišenja arterijskog tlaka.[51] Uobičajeno sniženje arterijskog tlaka tijekom spavanja poznato je kao »dipping« (prema engl.), dok je izostanak tog fenomena u bolesnika s OSA »nondipping« (prema engl.).[52] Za razliku od studija na ljudima, animalni modeli dokazuju da se povišenje arterijskog tlaka noću nastavlja i tijekom dana.[6]

Iako je nepoznat način na koji dolazi do pojačanja simpatičke aktivnosti, moguća je veza s povećanom razinom cirkulirajućih kateholamina ili pojačanom kemoreceptornom osjetljivosti. Aktivnost plazmatskog renina posredovana je simpatičkim živcima te može utjecati na renin-angiotenzinski sustav, a time i na diurnalne promjene tlaka.[53] Vrlo važnu ulogu u dugoročnoj regulaciji arterijskog tlaka ima i tonus krvnih žila u stanju mirovanja. Brojni endogeni čimbenici, kao što su primjerice simpatički tonus, endotelni vazodilatatori i vazokonstriktori, imaju stalan utjecaj na tonus glatkih mišića u stijenci žila, posebno endotelin, dušikov monoksid (NO), prostaglandini (PGF_2, PGE_2), tromboksani i leukotrieni. Akutna i kronična hipoksija u životinja dovode do stimulacije perifernih kemoreceptora, što uzrokuje povećanje simpatičke aktivnosti i posljedični učinak na srce, otpor u krvnim žilama i srž nadbubrežne žlijezde. Današnje studije usmjerene su na tri moguća fiziološka puta istraživanja koji dovode do povećanja tonusa simpatikusa: (1) hipoksemija izazvana respiracijskim događajima, (2) visoki negativni intratorakalni tlak koji se pojavljuje sa svakim pojedinačnim respiracijskim događajem, (3) kortikalno buđenje koje nastaje na kraju događaja.[54] Iako postoje brojni mehanizmi kojima se pokušava objasniti uzročno-posljedična veza između OSA i kardiovaskularnih bolesti, napose hipertenzije, točan mehanizam još je predmet brojnih istraživanja.

OSA i glaukom

Glaukom je multifaktorska sindromna bolest karakterizirana progresivnom glaukomskom optikoneuropatijom, smanjenom retinalnom osjetljivošću, povišenim ili normalnim intraokularnim tlakom (IOT) i oštećenjima u vidnom polju. U etiopatogenezi glaukoma vaskularna teorija glaukomske optikoneuropatije ima važnu ulogu. Glaukomska optikoneuropatija može nastati pri lokalnoj hipoksiji glave vidnog živca, kao i kod sistemskih kardiovaskularnih bolesti. Poremećaji disanja tijekom spavanja zbog posljedične hipoksije mogu smanjiti perfuziju glave vidnog živca. Ranim otkrivanjem poremećaja disanja tijekom spavanja kod glaukoma moguće je uspješnije liječenje glaukomske bolesti.

Iako je klinička slika glaukomske bolesti dobro poznata, patogenetski mehanizam nastanka oštećenja vidnog živca nije sasvim jasan. Mehanička teorija ističe kompresivnu ulogu povišenog IOT-a na aksone ganglijskih stanica retine i posljedičnu degeneraciju odnosno apoptozu ganglijskih stanica.[55]

Poznato je da je glaukom progresivna bolest čak i kada je IOT u granici normale, što nam upućuje na to da mehanička kompresija aksona ganglijskih stanica nije jedini razlog oštećenja vidnog živca. Velik broj činjenica upućuje na moguću ulogu vaskularne insuficijencije glave vidnog živca u patogenezi glaukomske optikoneuropatije.[56] Hipoksija glave n. optikusa može nastati dvojako: a) zbog povišenja IOT-a iznad perfuzijskog tlaka u arteriolama ili b) sniženjem perfuzijskog tlaka u kapilarama glave vidnog živca. Novija istraživanja pokazuju da je glaukomska optikoneuropatija povezana i sa sistemskim kardiovaskularnim bolestima.[57–59] U glaukomskih bolesnika s niskim ili normalnim IOT-om vrlo je česta sustavna hipotenzija.[60] Kod arterijske hipertenzije, osobito kronične, imamo posljedične sekundarne promjene na malim krvnim žilama glave vidnog živca i u skladu s time smanjenu perfuziju glave vidnog živca.[61] U glaukomskih bolesnika s hipertenzijom koji u terapiji uzimaju oralne antihipertenzivne lijekove, sniženje arterijskog tlaka noću tijekom spavanja može biti povezano s progresijom gubitka vidnog polja.[62]

Glaukom i poremećaji disanja tijekom spavanja

U studiji Mojona i sur. 114 bolesnika bilo je polisomnografski ispitano zbog sumnje na poremećaje disanja tijekom spavanja.[63] IOT je bio u pozitivnoj korelaciji s poremećajima disanja u tijeku spavanja. Nađena je veća učestalost poremećaja disanja tijekom spavanja u glaukomskih bolesnika. Otprilike 4,3% bolesnika s primarnim glaukomom otvorenog kuta i 2,9% bolesnika s glaukomom s normalnim tlakom imalo je poremećaj disanja tijekom spavanja. Kasnije su Mojon i sur. proveli daljnje ispitivanje veze između primarnoga glaukoma otvorenog kuta i poremećaja disanja za vrijeme spavanja u 30 glaukomskih bolesnika.[64] Metodom transkutane oksimetrije za vrijeme spavanja izračunan je indeks desaturacije kisika. Nađene su značajno povišene vrijednosti desaturacije u glaukomskih bolesnika (20%) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. To upućuje na veću učestalost poremećaja disanja tijekom spavanja kod primarnoga glaukoma otvorenog kuta. Moguće je da zbog ponavljanih epizoda apneja tijekom spavanja dolazi do hipoksije glave vidnog živca, poremećaja autoregulacije i time do nastajanja glaukomske optikoneuropatije.[65] Osim toga, moguće je da je vaskularna disregulacija u glavi vidnog živca sekundarna zbog nastale hipertenzije i arterioskleroze uzrokovane epizodama apneja tijekom spavanja.[66,67]

Visoka učestalost poremećaja disanja tijekom spavanja pri primarnom glaukomu otvorenog kuta nađena je i u studiji Onena i sur.[68] Značajan dio glaukomskih bolesnika u toj studiji imao je visoku učestalost hrkanja, prekomjerne dnevne pospanosti i insomnije.

Glaukom s normalnim očnim tlakom stanje je s prisutnom glaukomskom optikoneuropatijom, defektima vidnog polja, otvorenim komornim kutom i IOT-om obično ispod 22 mmHg (normalne vrijednosti 11–21 mmHg). Iako se točan mehanizam glaukomske optikoneuropatije ne zna, čini se da vrlo važnu ulogu ima vaskularna etiologija, odnosno povećana osjetljivost vidnog živca na ishemiju, zatim imunosni

poremećaji i sl. Kremer i sur. opisuju bolesnika s progresivnim glaukomom s normalnim intraokularnim tlakom kojemu su dijagnosticirani poremećaji disanja tijekom spavanja.[69] Nakon stavljanja nazalne maske (CPAP) po noći, čime su spriječene epizode apneje, došlo je stabiliziranja kliničke slike, što upućuje na to da je hipoksija vidnog živca noću važan etiopatogenetski čimbenik. U prilog hipoksiji kao uzroku govori i činjenica da IOT na kraju apneje nije povišen.[70] Mojon i sur. istraživali su prevalenciju poremećaja disanja tijekom spavanja u glaukomskih bolesnika s normalnim intraokularnim tlakom.[71] U 16 polisomnografski ispitanih bolesnika bila je visoka prevalencija poremećaja disanja tijekom spavanja (44%) što upućuje na to da bolesnici s glaukomom s normalnim IOT-om čine visokorizičnu populaciju za nastajanje poremećaja disanja tijekom spavanja. Poznato je da glaukomski bolesnici s normalnim tlakom imaju veći rizik od nastajanja kardijalne i cerebralne ishemije.[72,73] Rano otkrivanje poremećaja disanja tijekom spavanja u tih bolesnika i njihova prevencija može biti od velike koristi u sprječavanju nastajanja kardiovaskularnih i cerebralnih komplikacija.

Terapija

Postoje dva osnovna načina liječenja bolesnika s opstrukcijskim poremećajima disanja tijekom spavanja. To je konzervativni način liječenja koji uključuje higijensko-dijetetske mjere, kao npr. redukciju tjelesne mase ako je potrebno, izbjegavanje pijenja alkohola i pušenja prije spavanja, izbjegavanje spavanja na leđima te uporaba pomagala kao što su različite naprave za držanje jezika koje onemogućavaju zapadanje jezika unatrag, ortodontski aparat za osobe s retrognatijom i/ili malokluzijom te kao najvažniji način liječenja – primjena uređaja za potpomognuto disanje tijekom spavanja CPAP (engl. continuous positive airway pressure).

Kirurško liječenje uključuje različite metode redukcije tkiva gornjih dišnih putova: uvulopalatofaringoplastiku (UPPP), uvulopalatofaringoplastiku s pomoću lasera (LAUP) ili s pomoću koblacijske radiofrekvencije (CAUP), lingvoplastiku, maksilomandibularnu osteotomiju te traheotomiju kao krajnju metodu.[20]

Zaključak

Poremećaji disanja tijekom spavanja česta su bolest. Njihovo prepoznavanje, dijagnosticiranje, a time i liječenje, nedostatni su. Osobe koje boluju od opstrukcijske apneje za vrijeme spavanja imaju povećan rizik od razvoja bolesti drugih organskih sustava, a posebice kardiovaskularnih te metaboličkih bolesti.

Pravodobno prepoznavanje bolesti i pravilno dijagnosticiranje putem polisomnografije u laboratoriju za spavanje, te ispravan probir bolesnika za primjereni pristup u liječenju pridonijet će uklanjanju ne samo osnovne bolesti i njezinih simptoma već i pratećih bolesti te značajno pridonijeti poboljšanju kvalitete života tih bolesnika.

Zahvala

Ovaj rad potpomognut je sredstvima znanstvenoistraživačkih projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa RH pod brojevima 0216003 te 216-2163166-0513.

LITERATURA

1. *Broadbent WH.* On Cheyne-Stokes' respiration in cerebral haemorrhage. Lancet 1877;1:307–309.
2. *Lindberg E, Elmasry A, Gislason T i sur.* Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(6):2024–7.
3. *Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J.* Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000;342(19):1378–84.
4. *Nieto FJ, Young TB, Lind BK i sur.* Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000;283(14):1829–36.
5. *Lavie P, Herer P, Hoffstein V.* Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. Br Med J 2000;320 (7233):479–82.
6. *Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA.* Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. J Clin Invest 1997;99(1):106–9.
7. *Decary A, Rouleau I, Montplaisir J.* Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. Sleep 2000;23(3):369–81.
8. *Lojander J, Kajaste S, Maasilta P, Partinen M.* Cognitive function and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. J Sleep Res 1999;8(1): 71–6.
9. *Thorpy MJ.* Classification of sleep disorders. U: Kryger MH RT, Dement WC, ur. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Saunders; 2005, str. 615–25.
10. *Medicine AAoS.* International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 2. izd. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
11. *Young T, Blustein J, Finn L, Palta M.* Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. Sleep 1997;20(8):608–13.
12. *Young T, Peppard P.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. Sleep 2000;23(Suppl 4): S122–6.
13. *Skatvedt O, Akre H, Godtlibsen OB.* Nocturnal polysomnography with and without continuous pharyngeal and esophageal pressure measurements. Sleep 1996;19(6):485–90.
14. *El-Ad B, Korczyn AD.* Disorders of excessive daytime sleepiness – an update. J Neurol Sci 1998;153(2):192–202.
15. *Exar EN, Collop NA.* The upper airway resistance syndrome. Chest 1999;115(4):1127–39.
16. *Loube DI, Andrada TF.* Comparison of respiratory polysomnographic parameters in matched cohorts of upper airway resistance and obstructive sleep apnea syndrome patients. Chest 1999;115(6):1519–24.
17. *Watanabe T, Kumano-Go T, Suganuma N i sur.* The relationship between esophageal pressure and apnea hypopnea index in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Sleep Res Online 2000;3(4):169–72.
18. *McGoldrick KE.* What's new in our understanding of obstructive sleep apnea? Curr Opin Anaesthesiol 2002;15(6):605–7.
19. *Demin H, Jingying Y, Jun W, Qingwen Y, Yuhua L, Jiangyong W.* Determining the site of airway obstruction in obstructive sleep apnea with airway pressure measurements during sleep. Laryngoscope 2002;112(11): 2081–5.
20. *Racic G, Busic N, Bojic L, Pintaric I.* Hrkanje i opstruktivna apneja za vrijeme spavanja. Liječ Vjesn 2001;123(3–4):88–92.
21. *Gold AR, Marcus CL, Dipalo F, Gold MS.* Upper airway collapsibility during sleep in upper airway resistance syndrome. Chest 2002;121(5): 1531–40.
22. *Black JE, Guilleminault C, Colrain IM, Carrillo O.* Upper airway resistance syndrome. Central electroencephalographic power and changes in breathing effort. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(2 Pt 1):406–11.
23. *Chervin RD.* Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. Chest 2000;118(2):372–9.
24. *Bonnet M.* EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the sleep disorders atlas task force of the American Sleep Disorders Association. Sleep 1992;15(2):174–84.
25. *Rees K, Kingshott RN, Wraith PK, Douglas NJ.* Frequency and significance of increased upper airway resistance during sleep. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(4 Pt 1):1210–4.
26. *Haponik EF, Frye AW, Richards B i sur.* Sleep history is neglected diagnostic information. Challenges for primary care physicians. J Gen Intern Med 1996;11(12):759–61.
27. *Buysse DJ, Reynolds CF, 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.
28. *Douglass AB, Bornstein R, Nino-Murcia G i sur.* The Sleep Disorders Questionnaire. U: Creation and multivariate structure of SDQ. Sleep 1994;17(2):160–7.
29. *Roth T, Zammit G, Kushida C i sur.* A new questionnaire to detect sleep disorders. Sleep Med 2002;3(2):99–108.
30. *Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC.* Quantification of sleepiness: a new approach. Psychophysiology 1973;10(4): 431–6.

31. *Parrott AC, Hindmarch I.* The Leeds Sleep Evaluation Questionnaire in psychopharmacological investigations – a review. Psychopharmacology (Berl) 1980;71(2):173–9.
32. *Horne JA, Ostberg O.* A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. Int J Chronobiol 1976;4(2):97–110.
33. *Wolf J, Lewicka J, Narkiewicz K.* Obstructive sleep apnea: an update on mechanisms and cardiovascular consequences. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007;17(3):233–40.
34. *Phillipson EA.* Sleep apnea – a major public health problem. N Engl J Med 1993;328(17):1271–3.
35. *Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langinvainio H, Sarna S, Heikkila K.* Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. Lancet 1985;1(8434):893–6.
36. *Zwillich CW.* Is untreated sleep apnea a contributing factor for chronic hypertension? Jama 2000;283(14):1880–1.
37. *Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V.* Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. Am J Med 2000;108(5):396–402.
38. *Cherniack NS.* New mechanisms for the cardiovascular effects of sleep apnea. Am J Med 2000;109(7):592–4.
39. *Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR.* Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. Lancet 1990;336(8710): 261–4.
40. *Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P.* Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. Chest 1996;109 (3):659–63.
41. *Thomas RJ.* The cardiomyopathy of obstructive sleep apnea. Ann Intern Med 1996;125(5):425.
42. *Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD.* Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. Lancet 1991;338(8781):1480–4.
43. *Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS.* Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1996;153(1):272–6.
44. *Kaye DM, Mansfield D, Aggarwal A, Naughton MT, Esler MD.* Acute effects of continuous positive airway pressure on cardiac sympathetic tone in congestive heart failure. Circulation 2001;103(19):2336–8.
45. *Palomaki H, Partinen M, Juvela S, Kaste M.* Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction. Stroke 1989;20(10):1311–5.
46. *Marler JR, Price TR, Clark GL i sur.* Morning increase in onset of ischemic stroke. Stroke 1989;20(4):473–6.
47. *Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl KP.* Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. Stroke 1998;29(1):87–93.
48. *Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J.* Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. Chest 1995;108(3):625–30.
49. *Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T.* Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. Br Med J 1997;314(7084):851–60.
50. *Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM.* Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med 1993;328(5): 303–7.
51. *Morgan BJ.* Acute and chronic cardiovascular responses to sleep disordered breathing. Sleep 1996;19(10 Suppl):S206–9.
52. *Stradling JR, Barbour C, Glennon J, Langford BA, Crosby JH.* Which aspects of breathing during sleep influence the overnight fall of blood pressure in a community population? Thorax 2000;55(5):393–8.
53. *Fletcher EC.* Invited review: Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. J Appl Physiol 2001;90(4): 1600–5.
54. *Morrell MJ, Finn L, Kim H, Peppard PE, Badr MS, Young T.* Sleep fragmentation, awake blood pressure, and sleep-disordered breathing in a population-based study. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(6): 2091–6.
55. *Fechtner RD, Weinreb RN.* Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. Surv Ophthalmol 1994;39(1):23–42.
56. *Flammer J.* The vascular concept of glaucoma. Surv Ophthalmol 1994; 38(Suppl):S3–6.
57. *Hayreh SS.* The role of age and cardiovascular disease in glaucomatous optic neuropathy. Surv Ophthalmol 1999;43 Suppl 1:S27–42.
58. *Broadway DC, Drance SM.* Glaucoma and vasospasm. Br J Ophthalmol 1998;82(8):862–70.
59. *Nicolela MT, Drance SM.* Various glaucomatous optic nerve appearances: clinical correlations. Ophthalmology 1996;103(4):640–9.
60. *Drance SM.* Some factors in the production of low tension glaucoma. Br J Ophthalmol 1972;56(3):229–42.
61. *Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC.* Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. Arch Ophthalmol 1995;113(2):216–21.
62. *Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL.* Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. Am J Ophthalmol 1994;117(5):603–24.
63. *Mojon DS, Hess CW, Goldblum D i sur.* High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. Ophthalmology 1999;106(5): 1009–12.
64. *Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Bohnke M, Korner F, Mathis J.* Primary open-angle glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. Ophthalmologica 2000;214(2):115–8.
65. *Hayreh SS.* The 1994 Von Sallman Lecture. The optic nerve head circulation in health and disease. Exp Eye Res 1995;61(3):259–72.
66. *Hayreh SS.* Acute ischemia disorders of the optic nerve: Pathogenesis, clinical manifestations and management. Ophtalmol Clin North Am 1996;9:407–12.
67. *Luscher TF.* The endothelium and cardiovascular disease – a complex relation. N Engl J Med 1994;330(15):1081–3.
68. *Onen SH, Mouriaux F, Berramdane L, Dascotte JC, Kulik JF, Rouland JF.* High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. Acta Ophthalmol Scand 2000;78(6): 638–41.
69. *Kremmer S, Selbach JM, Ayertey HD, Steuhl KP.* Normal tension glaucoma, sleep apnea syndrome and nasal continuous positive airway pressure therapy – case report with a review of literature. Klin Monatsbl Augenheilkd 2001;218(4):263–8.
70. *Goldblum D, Mathis J, Bohnke M i sur.* Nocturnal measurements of intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma and sleep apnea syndrome. Klin Monatsbl Augenheilkd 2000;216(5):246–9.
71. *Mojon DS, Hess CW, Goldblum D i sur.* Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. Ophthalmologica 2002;216(3): 180–4.
72. *Stroman GA, Stewart WC, Golnik KC, Cure JK, Olinger RE.* Magnetic resonance imaging in patients with low-tension glaucoma. Arch Ophthalmol 1995;113(2):168–72.
73. *Waldmann E, Gasser P, Dubler B, Huber C, Flammer J.* Silent myocardial ischemia in glaucoma and cataract patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1996;234(10):595–8.

OPSTRUKCIJSKA APNEJA TIJEKOM SPAVANJA I ANESTEZIJA

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND ANESTHESIA

MLADEN CAREV, NENAD KARANOVIĆ, ZORAN ĐOGAŠ*

Deskriptori: Opstrukcijska apneja za vrijeme spavanja – patofiziologija, kirurgija, komplikacije; Perioperacijska skrb – metode; Anestezija; Poslijeoperacijske komplikacije – prevencija i kontrola

Sažetak. Iako su još uvijek nedovoljno poznati učinci kirurškog zahvata i anestezije na spavanje, nepobitno je da bolesnici s apnejom tijekom spavanja mogu imati znakovitih perioperacijskih komplikacija. U tih bolesnika češća je incidencija otežanog uspostavljanja dišnog puta te produljenog buđenja. K tome, dokazana je povezanost apneje tijekom spavanja s pojavom hipertenzije i drugih kardiovaskularnih bolesti. Prijeoperacijska pitanja o spavanju, eventualnom hrkanju i pretjeranoj pospanosti tijekom dana trebala bi biti rutinska komponenta prijeanestezijskog pregleda. Nadalje, obrada bi trebala uključiti fizikalni pregled dišnog puta te detaljnu kardiovaskularnu i plućnu evaluaciju. Tek se uporabom polisomnografije može precizno utvrditi težina apneje tijekom spavanja. Svakog bolesnika s OSA ili sa sumnjom na OSA trebalo bi smatrati rizičnim za anesteziju, te ga tretirati kao da ima otežani dišni put, ako se ne pokaže suprotno. Problemi mogu nastati pri trahealnoj intubaciji, ekstubaciji i pri poslijeoperacijskoj analgeziji, budući da opioidi povećavaju incidenciju faringalnog kolapsa. Kad god je moguće, prihvatljive su regionalne anestezijske metode. S druge strane, dokumentirajući svaku pojavu otežanog održavanja dišnog puta, otežane intubacije i prolongiranog buđenja, anesteziolozi mogu uraditi dobar probir (*screening)* na apneju tijekom spavanja.

Descriptors: Sleep apnea, obstructive – physiopathology, surgery, complications; Perioperative care – methods; Anesthesia; Postoperative complications – prevention and control

Summary. Even though the effects of surgery and anesthesia on sleep have not been completely defined yet, it is an irrefutable fact that the patients with sleep apnea could experience significant perioperative complications, in terms of common difficult airway problems, as well as prolonged emergence from anesthesia. Besides, there are strong evidences of correlation between sleep apnea and hypertension and other cardiovascular diseases. Preoperative questions about sleep, possible snoring, or excessive daytime sleepiness should become a routine part of preanesthesia evaluation, together with airway examination and thorough pulmonary and cardiovacular examination. However, the exact severity of the obstructive sleep apnea (OSA) could be precisely defined only by polysomnography. Every patient diagnosed with OSA, or with clinical suspicion of OSA, should be considered to have a difficult airway, until proven otherwise, and consequently has increased risk of anesthesia. The possible problems may arise during tracheal intubation, extubation, or with postoperative analgesia, since opioids increase the incidence of pharyngeal collapse. Whenever possible, regional anesthesia techniques should be used. On the other hand, by documenting every difficult airway management, difficult intubation or prolonged recovery, the anesthesiologists are in good position to effectively screen for OSA in population.

Liječ Vjesn 2008;130:78–86

Prijeanestezijska procjena zasniva se na anamnestičkim podacima o kardiovaskularnim, respiracijskim, endokrinološkim, neurološkim i hematološkim bolestima, te na kliničkom pregledu. Uz to, postoje i precizni algoritmi o potrebnim prijeoperacijskim laboratorijskim pretragama kod bolesnika u raznoj životnoj dobi.[1–3] Pri tome su pravilno uzeta anamneza i klinički prijeanestezijski pregled znatno važniji od samih laboratorijskih nalaza. Međutim, vrlo rijetko se u svakodnevnoj praksi bolesnicima postavljaju pitanja o postojanju dišnih poremećaja vezanih za spavanje, koji mogu varirati od habitualnog hrkanja do povećanog otpora u gornjim dišnim putovima i apneje za vrijeme spavanja (engl., sleep apnea, SA).

SA bi mogla, prema dostupnoj literaturi, povećavati incidenciju perioperacijskih anestezijskih komplikacija, ne samo sa strane respiracijskog već i kardiovaskularnog sustava.[4,5]

Apneja tijekom spavanja – opći pojmovi

Prvi detaljni opis SA u medicinskoj literaturi pojavio se 1966. godine, iako se o tom problemu pisalo i ranije u Shakespeareovim i Dickensovim djelima (»Pickwickovci«).[6] Posljednjih 15-ak godina umnogome se razjasnila patofiziologija poremećaja disanja udruženih sa spavanjem (engl. *sleep-related breathing disorders, SBD*), a koji su danas znakovit uzrok pobola i smrtnosti. Među odraslom populacijom SA je češća od astme, pogađa oko 4% muškaraca i 2% žena srednje životne dobi te se u zadnje vrijeme smatra velikim zdravstvenim problemom. U SAD-u čak 12 milijuna ljudi u dobi od 30 do 60 godina ima opstrukcijsku apneju tijekom spavanja (OSA).[7–9]

Smatra se da je 80–95% slučajeva SA nedijagnosticirano i tek odnedavno počinje rasti svijest o tom zdravstvenom problemu.[10] Posljedice SA su pretjerana pospanost tijekom dana (engl. *excessive daytime sleepiness, EDS*), agresivno i rastreseno ponašanje kod djeteta te povećan rizik od kardio-

* **Odjel za anesteziju i intenzivno liječenje KBC-a Split** (mr. sc. Mladen Carev, dr. med.; mr. sc. Nenad Karanović, dr. med.); **Katedre za neuroznanost i znanstvenu metodologiju Medicinskog fakulteta u Splitu** (prof. dr. sc. Zoran Đogaš, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Z. Đogaš, Katedre za neuroznanost i znanstvenu metodologiju, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Šoltanska 1, 21 000 Split, e-mail: zdogas@bsb.mefst.hr

Primljeno 20. prosinca 2007., prihvaćeno 7. travnja 2008.

vaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti.[11–14] Uz to, tijekom spavanja javljaju se epizode desaturacije, hiperkarbije i poremećaja srčano-žilnog sustava.[12]

Klasifikacija apneje tijekom spavanja i prijeanestezijska evaluacija

SA se definira kao ponavljani, produljeni nestanak protoka zraka s buđenjem iz spavanja te povremeno s desaturacijom hemoglobina u arterijskoj krvi. Može biti opstrukcijska (respiracijski napor postoji, usprkos zatvaranju orofaringalnog dišnog puta), središnja (u kojoj prestaju i respiracijski napor i protok zraka) te miješana. OSA je znatno češća od središnje apneje tijekom spavanja.

Izraz sindrom opstrukcijske apneje tijekom spavanja ili »apnejički sindrom« rabi se kad postoje posljedice u obliku pretjerane dnevne pospanosti. Ti poremećaji, kao i neka druga pripadajuća stanja, obično se u literaturi nazivaju poremećaji disanja tijekom spavanja.[15]

Nažalost, još ne postoji široki konsenzus oko standardnih definicija tih stanja. Tek su Američka akademija za medicinu spavanja i Američko torakalno udruženje donijeli 1999. godine preporuke za definiciju pojedinih sindroma.[16]

Sindrom opstrukcijske apneje-hipopneje definira se pojavom pretjerane pospanosti po danu, koja se ne može objasniti drugim čimbenicima, uz 5 ili više opstrukcijskih događaja po satu spavanja – apneja, hipopneja ili buđenja izazvanih respiracijskim naporom (engl. respiratory effort related arousals). Broj tih događaja po satu određuje tzv. indeks RDI (engl. respiratory disturbance index), koji može biti blag (5–15 događaja/sat), umjeren (15–30/sat) te težak (>30/sat). Umjesto termina RDI može se u literaturi naći termin *apnea hypopnea index* (AHI), a radi se o broju apneja i hipopneja po satu spavanja, uz što se određuje i broj tzv. mikrobuđenja po satu, koji se označava kao *TAI (*engl. total arousal index), pa zbroj AHI i TAI daje zapravo RDI.

Apneja se definira kao prestanak protoka zraka, usprkos trajnomu ventilacijskom naporu, koji mora biti dulji od 10 sekundi da bi bio klinički znakovit. Hipopneja se definira kao smanjenje protoka zraka od 50% ili više u trajanju duljem od 10 sekundi, i to 15 ili više puta po satu spavanja, a obično je prati desaturacija arterijske krvi više od 3% uz elektroencefalogramski dokaz buđenja.

Kako se laboratoriji za poremećaje spavanja međusobno razlikuju po svojim kriterijima za AHI, smatra se da bi za prijeanestezijsku evaluaciju *OSA* trebalo rabiti sljedeće termine: blaga (1–20 AHI kod odraslih, 1–5 AHI kod djece), umjerena (21–40 AHI za odrasle, 6–10 u djece) i teška OSA (AHI >40 za odrasle, >10 u djece).[12]

Sindrom otpora gornjega dišnog puta (UARS)

Povećani respiracijski napor može dovesti do buđenja iz spavanja, a pritom ne nastupaju kriteriji za hipopneju ili apneju. To se stanje definira kao sindrom otpora gornjega dišnog puta (engl. upper airway resistance syndrome – UARS). Termin je prvi put uporabljen 1993. kako bi se opisala podskupina bolesnika s dijagnozama idiopatska hipersomnija ili CNS-hipersomnija.[17]

Razina negativnog intratorakalnog tlaka glavni je podražaj za buđenja, a vjerojatno na nju utječu mehanoreceptori u gornjem dišnom putu. Ezofagealna manometrija i mjerenje protoka zraka pneumotahografijom za vrijeme polisomnografije standardi su za dijagnozu tog sindroma. Hipertenzija je važna posljedica tog stanja, a smatra se da nastaje zbog autonomnih i kardiovaskularnih promjena proizvedenih jako negativnim intratorakalnim tlakom.[18]

UARS je sindrom pretjerane sklonosti kolapsu gornjeg dišnog puta za vrijeme spavanja i smatra se da je po intenzitetu negdje između normalnog spavanja i blage/umjerene

Tablica 1. *Primjer stupnjevanja opstrukcijske apneje tijekom spavanja u perioperacijskom periodu*[12]
Table 1. *The example of OSA scoring in perioperative period*[12]

A. Težina OSA prema polisomnografiji (ili prema kliničkoj procjeni, ako ona nije moguća)[ab]/Severity of sleep apnea based on sleep study (or clinical indicators if sleep study not available)[ab]
Σ = ... (0–3) bodova/points

Težina OSA/Severity of OSA	Bodovi/Points
Nema OSA/None	0
Blaga/Mild	1
Umjerena/Moderate	2
Teška/Severe	3

[a] može se oduzeti 1 bod ako je bolesnik prijeoperacijski na CPAP terapiji i primat će je poslijeoperacijski/One point may be subtracted if a patient has been on continuous positive airway pressure (CPAP) before surgery and will be using his or her appliance consistently during the postoperative period.

[b] bolesniku s blagom do umjerenom OSA može se dodati 1 bod ako je p_aCO_2 u mirovanju >50 mmHg/One point should be added if a patient with mild or moderate OSA also has a resting arterial carbon dioxide tension (P_aCO_2) greater than 50 mmHg.

B. Bodovanje prema invazivnosti kirurškog zahvata i anestezije/Invasiveness of surgery and anesthesia Σ = ... (0–3) bodova/points

Kirurški zahvat i anestezija /Type of surgery and anesthesia	Bodovi/Points
Površinski zahvati u lokalnoj anesteziji ili perifernoj blokadi bez sedacije / Superficial surgery under local or peripheral nerve block anesthesia without sedation	0
Površinski zahvati s umjerenom sedacijom ili općom anestezijom / Superficial surgery with moderate sedation or general anesthesia	1
Periferni zahvati sa spinalnom ili epiduralnom anestezijom (do umjerene sedacije) / Peripheral surgery with spinal or epidural anesthesia (with no more than moderate sedation)	1
Periferni zahvati s općom anestezijom / Peripheral surgery with general anesthesia	2
Kirurgija dišnog puta s umjerenom sedacijom / Airway surgery with moderate sedation	2
Veliki kirurški zahvati, opća anestezija / Major surgery, general anesthesia	3
Kirurgija dišnog puta, opća anestezija / Airway surgery, general anesthesia	3

C. Potrebe za poslijeoperacijskim opioidima /Requirements for postoperative opioids
Σ = ... (0–3) bodova/points

Potrebe za opiodima/Opioid requirement	Bodovi/Points
bez potrebe/none	0
oralni opioidi u niskim dozama/low-dose oral opioids	1
oralni opioidi u visokim dozama, parenteralni opioidi, spinalni opioidi / high-dose oral opioids, parenteral or neuraxial opioids	3

D. Ukupan zbroj = A + (veći skor između B i C) = ... (0–6) bodova/Overall score = the score for A plus the greater of the score for either B or C. Point score ..... (0–6)[c]

[c] 4 boda/4 points = moguć perioperacijski rizik zbog OSA/ may be at increased perioperative risk from OSA
5, 6 bodova/5, 6 points = značajno povećan perioperacijski rizik zbog OSA/ may be at significantly increased perioperative risk from OSA;

Tablica 2. *Poznata i moguća predisponirajuća stanja za opstrukcijsku apneju tijekom spavanja*[4]*
Table 2. *Known and suspected predisposing conditions for OSA*[4]*

Stanje/Condition	Primjeri/Example	Doprinos/Contribution
Neuromuskularne bolesti Neuromuscular disorders	Polio, ALS, distrofije Poliomyelitis, amyotrophic lateral sclerosis, muscular dystrophies	Slabost dišnih mišića Respiratory muscle weakness
Pretjerani respiracijski napor Excessive respiratory load	Pretilost, bolesti dišnog puta, kifoskolioza Obesity, airway disease, kyphoscoliosis	Pretjerani elastični vlak ili preveliki otpor Excessive elastic, resistive or threshold loading of muscles
Poremećaj periferne kemosenzitivnosti Disordered peripheral chemosensitivity	Srčano zatajenje, bilateralna ekscizija karotidnih tjelešaca Cardiac failure, bilateral excision of carotid bodies	Zakašnjenje ili zatajenje ventilacijske povratne sprege od perifernih kemoreceptora Delay or failure of ventilatory feedback from peripheral chemoreceptors
Poremećaj centralne ventilacijske kontrole Disordered central ventilatory control	Cerebrovaskularni inzult, kraniotrauma Stroke, head injury	Poremećen ventilacijski pogon Impaired ventilatory drive
Endokrini/metabolički Endocrine/metabolic	Akromegalija Acromegaly	?povećani GH i ILGF I ?increased growth hormone and insulin-like growth factor I

* Iz/From Loadsman JA, Hillman DR. Anesthesia and sleep apnoea. Br J Anaesth 2001;86:255., uz dopuštenje/with permission[4]

Tablica 3. *Simptomi udruženi s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja**
Table 3. *Symptoms associated with sleep apnoea**

Odrasli/Adults	Djeca/Children
• Teško hrkanje/Heavy snoring • Prekomjerna pospanost po danu Excessive daytime sleepiness • Apneje/Witnessed apneas • Nagla buđenja s »gušenjem« Sudden awakenings with »chokings« • Nesreće povezane s pospanošću Accidents related to sleepiness • Loša memorija/koncentracija Poor memory/concentration • Delirij/Delirium • GE refluks/Gastro-esophageal reflux • Promjene raspoloženja/osobnosti Mood/personality changes • Noćno znojenje Nocturnal sweating • Nemir tijekom spavanja Restlessness during sleep • Nokturija/Nocturia • Suha usta pri buđenju Dry mouth on awakening • Noćne ili jutarnje glavobolje Nocturnal or morning headaches • Impotencija/Impotence • Noćna epilepsija/Nocturnal epilepsy	• Hrkanje/Snoring • Nemiran san/Restless sleeping • Somnolencija/Somnolence • Agresija/problemi ponašanja Aggression/behavioral problems • Hiperaktivnost/Hyperactivity • Čudni položaji u spavanju Odd sleeping postures • Česti kašalj/prehlada Frequent coughs/colds

Iz/From: Loadsman JA, Hillman Dr. Anesthesia and sleep apnoea. Br J Anaesth 2001;86:255., uz dopuštenje/with permission[4]

OSA.[19,20] Međutim, ne postoji široki konsenzus oko točne dijagnoze tog sindroma, a neki ga čak i ne smatraju posebnim kliničkim entitetom.[21,22]

Klasifikacija apneje tijekom spavanja u perioperacijskom razdoblju

Prikazan je primjer bodovanja apneje tijekom spavanja u perioperacijskom razdoblju, kako bi se procijenilo je li bolesnik pod rizikom od razvoja perioperacijskih komplikacija (tablica 1).[12]

Patofiziologija poremećaja dišnog puta u apneji tijekom spavanja

Uski i mlohavi dišni put patofiziološka i anatomska je osnova opstrukcijske apneje tijekom spavanja. Podrijetlo tog poremećaja može biti kongenitalno ili stečeno. Obično takav dišni put nije problem u budnom stanju. Međutim, za vrijeme spavanja, posebice za vrijeme REM-faze, pridruženi gubitak tonusa skeletnih mišića čini dišni put još užim i mlohavijim.[4,11] Predisponirajući čimbenici za nastanak OSA prikazani su na tablici 2.

Pri SA ponavljani događaji desaturacije i buđenja dovode do znakovitog povećanja simpatičke aktivnosti. K tome nastupaju promjene intratorakalnog tlaka, hipoksija i hiperkapnija. Akutne hemodinamske posljedice su sustavna i plućna hipertenzija, povećani »afterload« i smanjeni srčani minutni volumen (MV). Česte su i aritmije. Kronični učinci opstrukcijske apneje tijekom spavanja nedvojbeno su povećana incidencija hipertenzije, cerebrovaskularnih bolesti, potom koronarne bolesti, kongestivnoga srčanog zatajenja i cor pulmonale.[4,11]

60–90% bolesnika s apnejom tijekom spavanja pretilo je, ima povećan indeks tjelesne mase (BMI>29 kg/m^2) pa mogu nastati komplikacije u svezi s debljinom. Nadalje, izgleda da bolesnici sa SA imaju povećan opseg vrata (>40–42 cm).[11,23]

Klinička slika, dijagnoza i liječenje

Uobičajena klinička slika je glasno hrkanje, gušenje i hvatanje zraka za vrijeme spavanja, jutarnja glavobolja, pospanost po danu, umor te teškoće pamćenja i koncentracije. Trijas opstrukcijske apneje tijekom spavanja, desaturacije i pretjerane pospanosti zove se sindrom opstrukcijske apneje.[4,5]

Na tablici 3. prikazani su najčešći simptomi OSA u djece i odraslih.

Mogući znakovi udruženi s apnejom tijekom spavanja su edematozno i dugo meko nepce ili uvula, smanjene dimenzije orofarinksa, nosna opstrukcija, maksilarna hipoplazija, retrognatija, povećan opseg vrata, središnja debljina, hipertenzija i druge kardiovaskularne posljedice.[4]

Uz navedene kliničke simptome i znakove dijagnoza se obično postavlja na temelju heteroanamnestičkih podataka bolesnikova partnera. Definitivna dijagnostička metoda je polisomnografija, načinjena u laboratoriju za ispitivanje spavanja. Koriste se elektroencefalografija, elektrookulografija i elektromiografija, u kombinaciji s praćenjem disanja (senzorima protoka u ustima i nosu), oksimetrijom, neinvazivnim mjerenjem arterijskog tlaka, EKG-om i senzorima buke. S razvojem računalne tehnike razvile su se vrlo sofisticirane digitalne metode. Polisomnografija je kompleksna i skupa pretraga, koja nije uvijek široko dostupna.[24]

U općoj praksi na SA treba posumnjati kad se pojave dva od sljedeća tri kriterija: hrkanje, pretjerana pospanost po danu ili pospanost u vožnji te debljina ili hipertenzija. U

Berlinu se 1996. godine održala Konferencija o spavanju u primarnoj praksi, na kojoj je stvoren tzv. Berlinski upitnik, s pomoću kojeg bi se pokušali identificirati bolesnici s rizikom od apneje tijekom spavanja.[25]

Liječenje tog sindroma danas se uglavnom sastoji od konzervativnih mjera i primjene uređaja za potpomognuto disanje CPAP (engl. continuous positive airway pressure) preko nosne maske. Proturječna su izvješća o uspjesima kirurških zahvata u ždrijelu na tijek tog sindroma.

U blagim slučajevima same konzervativne mjere mogu dovesti do zadovoljavajućeg poboljšanja. One uključuju gubitak težine, smanjenu potrošnju alkohola ili sedativa, spavanje na boku i prestanak pušenja.[4,5] Kod umjerenih i težih slučajeva liječenje izbora je nosni CPAP. U kontroliranim, randomiziranim studijama CPAP je smanjio somnolenciju i poboljšao kvalitetu života, raspoloženje i budnost.[26–28]

Razvile su se i razne oralne naprave za liječenje apneje tijekom spavanja; većina ih se prikvači za zube, kako bi se repozicionirala donja čeljust i modificirao retrolingvalni i retropalatalni prostor. Učinkovitost takvog liječenja kontroverzna je i samo je u jednom slučaju potvrđena veća djelotvornost od placeba.[29] Danas se te naprave smatraju mogućom, ali i suboptimalnom alernativom u odnosu na CPAP u slučajevima blage do umjerene apneje tijekom spavanja.

Kirurški zahvati za apneju tijekom spavanja su uvulopalatofaringoplastika, uvulopalatoplastika pomognuta laserom, tonzilektomija, parcijalna resekcija ili ablacija jezika, velika rekonstrukcija donje i gornje čeljusti te traheotomija. Međutim, stupanj poboljšanja simptoma nakon kirurških zahvata varira, a sami zahvati mogu biti praćeni značajnim komplikacijama kao što su poslijeoperacijska bol, krvarenje, suženje nazofarinksa, promjene glasa, pa i smrt.[30,31] Danas se ispituje učinkovitost koblacijske radiofrekvencije.

Sleep apnea i anestezija

Teško je napraviti elektrofiziološku usporedbu spavanja i anestezije. Spavanje je, za razliku od anestezije, nesvjesno stanje iz kojega se čovjek može probuditi.[4] Nadalje, spavanje je elektrofiziološki vrlo dobro definirano, dok je anestezijsku dubinu teže proučavati, iako su se u zadnje vrijeme razvile sofisticirane metode, primjerice bispektralni indeks (BIS).[32]

I anestezija i spavanje djeluju na arhitekturu spavanja.[33] Spavanje možda ima funkciju oporavka za mozak, posebice u REM-fazi, gdje se stvaraju neuronske veze u kateholaminskom sustavu, što je važno za kognitivnu funkciju. Za vrijeme spavanja u REM-fazi tijelo je u najopuštenijem stanju, a kolaps mišića genioglossusa i geniohyoideusa, kao i masnog tkiva može dovesti do opstrukcije gornjega dišnog puta.[34] Za poslijeoperacijske probleme u bolesnika s OSA postoje spekulacije da se radi o povratnom REM-spavanju (engl. REM sleep rebound), koje u kombinaciji s opioidima i ležećim položajem može pogoršati disanje; k tome, ovo povratno REM-spavanje moglo bi pridonositi konfuziji, poslijeoperacijskom deliriju i miokardnoj ishemiji.[33]

Uz nekoliko iznimaka, većina anestetika dovodi do depresije ne samo stanja svijesti nego i većine vitalnih funkcija, uključujući i one vezane za disanje. Uz uklanjanje stimulirajućih učinaka budnosti dolazi do depresije hipoksijskih i hiperkapnijskih odgovora, koji normalno štite od asfiksije. Kao i kod spavanja, i u anesteziji postoji smanjenje tonusa skeletnih mišića sa smanjenjem funkcionalnoga rezidualnog kapaciteta, što može dovesti do atelektaze. Nastaje i relaksacija mišića gornjega dišnog puta, što može dovesti do opstrukcije. Stoga je jasno da anestetici, sedativi ili analgetici mogu potaknuti nastanak ili pogoršati postojeću OSA.[35] Svi središnji depresivi smanjuju akciju mišića dilatatora ždrijela, dovodeći do faringalnog kolapsa. To je dokazano za propofol, tiopental, opioide, benzodiazepine i dušični oksidul.[36]

I vrsta kirurškog zahvata ima važnu ulogu te su osobito nepogodni za ventilacijsku funkciju torakalni zahvati i zahvati na gornjem trbuhu. Zahvati na gornjem dišnom putu dovode do poslijeoperacijskog otoka te mogu pogoršati opstrukciju. Isto vrijedi za stanja gdje je nos poslijeoperacijski tamponiran ili gdje postoji potreba za nazogastričnom sondom.[4,5,11,37]

Za vrijeme anestezije monitoriraju se i održavaju životne funkcije te je bolesnik zaštićen od gore navedenih učinaka. Međutim, nakon zahvata, zbog sedacije izazvane lijekovima i poslijeanestezijske pospanosti, dolazi do stanja gdje su granice između budnosti, spavanja i anestezije slabije definirane, a monitoring slabiji. Bolesnici s poremećajem disanja izazvanim spavanjem mogu se u ovom razdoblju naći u velikoj opasnosti.[4,5,12–14]

OSA bi mogla povećati incidenciju anestezijskih komplikacija zbog:

a) respiracijskih komplikacija – otežanog održavanja dišnog puta, otežane intubacije,
b) produljenog buđenja te
c) kardiovaskularnih komplikacija.[4,5,11]

Apneja tijekom spavanja i otežana uspostava dišnog puta

Otežani dišni put (engl. *difficult airway*) jest onaj koji će zbog anatomske disproporcije ili postojeće patologije vjerojatno izazvati umjereni do teški stupanj problema s ventilacijom na masku i/ili s orotrahealnom intubacijom.[38–41]

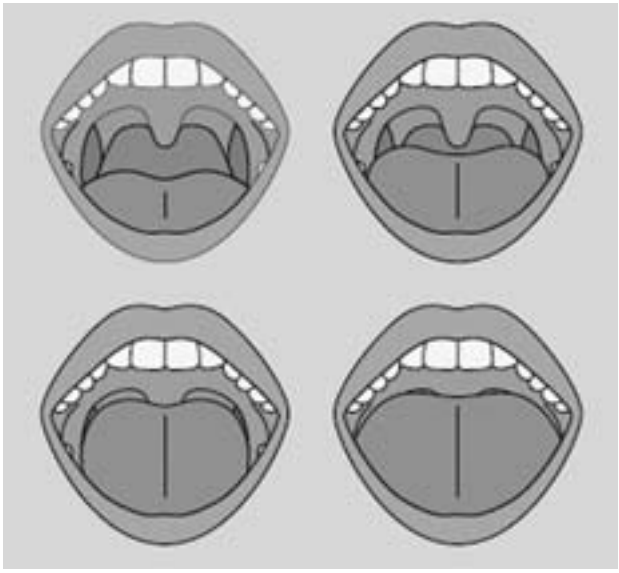
U prijeanestezijskome fizikalnom pregledu postoje testovi koji pomažu identifikaciji potencijalno otežanoga dišnog puta. Najčešće se rabi vrlo jednostavna i praktična Mallampatijeva klasifikacija, modificirana po Youngu i Samsonu, koja zapravo pokazuje odnos jezik/ždrijelo. Ispitivač sjedi preko puta bolesnika, kojemu je glava u neutralnom položaju i zapovjedi mu da širom otvori usta i maksimalno isplazi jezik. Veći stupanj Mallampatijeva skora korelira s vjerojatno težim dišnim putom[42–44] (tablica 4, slika 1).

Nadalje, na otežani dišni put mogu upućivati i drugi parametri (tablica 5).[38,45]

Otežana ventilacija na masku (engl. difficult mask ventilation) definira se nemogućnošću postizanja arterijske saturacije kisikom >90% pri ventilaciji na masku s F_iO_2= 1,0.[38–41] Langeron i suradnici identificirali su nezavisne čimbenike udružene s otežanom ventilacijom na masku: dob (>55 godina), BMI (>26 kg/m^2), nazočnost brade, manjak

Tablica 4. *Mallampatijevo ocjenjivanje dišnog puta*
Table 4. *Mallampati score*

Stupanj/Score	Vide se/Visible
I.	Tvrdo nepce, meko nepce, uvula, tonzile, nepčani lukovi Hard palate, soft palate, uvula, tonsills, faucial pillars
II.	Tvrdo nepce, meko nepce, nepčani lukovi, uvula Hard palate, soft palate, faucial pillars, uvula
III.	Tvrdo nepce, meko nepce i baza uvule Hard palate, soft palate, base of uvula
IV.	Tvrdo nepce, meko nepce se ne vidi Hard palate, soft palate not visible



Slika 1. *Prikaz četiriju Mallampatijevih stupnjeva (bolesnik sjedi, vokalizira i ima ispružen jezik) – vidi tablicu 4. za objašnjenje*
Figure 1. *Four Mallampati scores (seated, vocalizing patient with the tongue protruding) – see table 4 for explanation*

Tablica 5. *Prediktivni čimbenici za otežani dišni put*[38,45]
Table 5. *Predictive factors of difficult airway*[38,45]

Anatomska struktura, udaljenost Anatomic structure, distance	Opis Description
Vrat Neck	Kratak, muskulozan, promjera >43 cm Short, muscular, diameter >43 centimeters
Donja čeljust Mandible	Mikrognatija, retrognatija Micrognathia, retrognathia
Gornja čeljust Maxilla	Protrudirajući maksilarni incizivi Protruding maxillary incisors
Tiromentalna udaljenost* Thyromental distance*	<6,5 cm
Sternomentalna udaljenost* Sternomental distance*	<12,5 cm
Temporomandibularni zglob Temporomandibular joint	Ograničena pokretljivost (<40 mm) Limited mobility (<40 milimeters)
Vratna kralježnica Cervical spine	Ograničena pokretljivost (<35 stupnjeva) Limited mobility (<35 degrees)
Usta Mouth	Nemogućnost otvaranja više od dva poprečna prsta Inability to open more than 2 finger breadths
Brada Chin	Nemogućnost prislanjanja brade na prsni koš Inability to touch the chest

* s potpuno ekstendiranom glavom i zatvorenim ustima
/with head fully extended and mouth closed

zubi i anamneza hrkanja. Kao moguće dodatne čimbenike navode makroglosiju, veći Mallampatijev stupanj i kraću tiromentalnu udaljenost.[46]

Otežana intubacija (engl. difficult intubation) nastaje kad je u rukama iskusnog anesteziologa potrebno više od 3 pokušaja ili kad traje dulje od 10 minuta.[38–41] Incidencija neuspjele trahealne intubacije je 1:2300 u neopstetričkih bolesnika, a 1:300 u opstetričkih.[47]

Postoji i klasifikacija težine laringoskopskog nalaza prema Comracku i Lehaneu (tablica 6). Ako je stupanj ekspozicije glotisa prigodom laringoskopije neadekvatan, intubacija može biti otežana. Veći stupanj korelira s težom intubacijom, pa se kao odgovarajući laringoskopski prikaz uzimaju stupnjevi I i II, a kao neodgovarajući stupnjevi III i IV.[48]

Tablica 6. *Klasifikacija težine laringoskopskog prikaza prema Cormacku i Lehaneu*[48]
Table 6. *Cormack-Lehane grading of laryngoscopic view*[48]

Stupanj/Grade	Laringoskopski prikaz/Laryngoscopic view
I.	potpun prikaz glotisa, uključujući stražnju i prednju komisuru the whole glottis is seen, including anterior and posterior commissure
II.	parcijalni prikaz glotisa s nemogućnošću vizualizacije prednje komisure partial view of glottis, anterior commissure not seen
III.	vidljiv samo vršak epiglotisa i aritenoidi; glotis se ne vidi only tip of epiglottis may be seen; glottis not visible
IV.	bez prikaza i epiglotisa i glotisa neither epiglottis nor glottis can be seen

Svakog bolesnika s OSA ili sa sumnjom na OSA treba tretirati kao da ima otežani dišni put, ako se ne pokaže suprotno.[13,14]

Otežana intubacija i OSA su dva zajednička klinička problema koji mogu pridonijeti povećanomu perioperacijskom pobolu i smrtnosti.[14] Abnormalnosti dišnih putova opisane su u oba stanja. Klinički, kratki, debeli vrat, ograničena ekstenzija glave i smanjena tiromentalna udaljenost bili su udruženi s otežanom trahealnom intubacijom, a orofaringalne nakupine i veći opseg vrata s OSA. Veliki jezik nađen je u oba stanja.[49]

U literaturi postoji više izvješća o otežanoj intubaciji u bolesnika s OSA. Kako je većina bolesnika s OSA pretila, to nije čudno, budući da je debljina jako povezana s otežanom intubacijom.[11,50,51] Incidencija otežane intubacije u jednoj seriji morbidno pretilih bolesnika kod gornjeg abdominalnog zahvata bila je 24%, a 8% bolesnika trebalo je intubirati u budnom stanju.[52] Nadalje, i kratki debeli vrat znakovito je povezan s otežanom intubacijom.[11,53] Zanimljivo je da su i pretilost i kratki, debeli vrat znakovito povezani s OSA.[8,11,53–56]

Siyam i Benhamou našli su povećanu učestalost otežane intubacije u bolesnika sa SA, ali težina intubacije nije uvijek korelirala s težinom SA.[57] Skupina američkih autora pratila je prospektivno 127 bolesnika, koji su zadovoljavali kriterije za OSA. Svi su bolesnici podvrgnuti fizikalnom pregledu i polisomnografiji. Fizikalni pregled uključivao je mjerenje četiriju parametara koje rabe anesteziolozi kao prognostičke čimbenike otežane intubacije: modificirani Mallampatijev rezultat, tiromentalnu udaljenost, hiomentalnu udaljenost te BMI (na temelju njih formulirali su tzv. *OSA score*). Dobiveni rezultati govore da su Mallampatijev rezultat i BMI bili vrlo pouzdano u korelaciji s RDI, za razliku od tiromentalne i hiomentalne udaljenosti. K tome, viši OSA skor korelirao je vrlo dobro s težinom bolesti.[58]

Studija Hirematha i suradnika pokazala je jaku povezanost OSA s otežanom intubacijom.[59] Iz datoteke bolesnika oni su odabrali 15 bolesnika s laringoskopski verificiranom otežanom intubacijom (Cormack-Lehane IV) i usporedili ih s kontrolnom skupinom od 15 bolesnika (Cormack-Lehane I) iz iste datoteke. Svaka osoba je potom procijenjena klinički, polisomnografski i radiografski. Klinički pregled uključivao je Mallampatijev rezultat, tiromentalnu udaljenost, opseg vrata te ekstenziju glave. Polisomnografski mjerio se AHI, koji je bio znakovito veći u skupini bolesnika s

Tablica – Table 7. *Identifikacija bolesnika s OSA*[12]**** / *Identification of patient with OS*[12]****

Kategorije/Categories	Klinički znakovi i simptomi Clinical signs and symptoms suggesting the possibility of OSA
Fizikalne karakteristike /Predisposing physical characteristics	a) BMI >35 kg/m^2 (>95 percentile za dob i spol*)/BMI 35 kg/m^2 [95th percentile for age and gender*] b) Promjer vrata >43 cm (muškarci), >41 cm (žene)/Neck circumference 17 inches (men) or 16 inches (women) c) Kraniofacijalne abnormalnosti koje utječu na dišni put/Craniofacial abnormalities affecting the airway d) Anatomska nosna opstrukcija/Anatomical nasal obstruction e) Tonzile se gotovo spajaju u središnjoj crti/Tonsils nearly touching or touching in the midline
Anamneza dišne opstrukcije za vrijeme spavanja** /History of apparent airway obstruction during sleep**	a) Hrkanje (čuje se kroz zatvorena vrata)/Snoring (loud enough to be heard through closed door) b) Često hrkanje/Frequent snoring c) Stanke u disanju tijekom spavanja/Observed pauses in breathing during sleep d) Buđenje iz spavanja zbog osjećaja gušenja/Awakens from sleep with choking sensation e) Česta buđenja iz spavanja/Frequent arousals from sleep f) (Povremeno govori za vrijeme sna*)/(Intermittent vocalization during sleep*) g) (Roditelji govore o nemirnom spavanju i otežanom disanju, naprežući respiracijski pokušaji*) /(Parental report of restless sleep, difficulty breathing, or struggling, respiratory efforts during sleep*)
Somnolencija*** /Somnolence***	a) Česta pospanost ili umor unatoč »adekvatnom« spavanju/Frequent somnolence or fatigue despite »adequate« sleep b) Spavanje u nestimulirajućem okružju (sjedenje, vožnja, gledanje TV) unatoč »adekvatnom« spavanju /Falls asleep easily in a nonstimulating environment (e.g., watching TV, reading, riding in or driving a car) despite »adequate« sleep c) (Roditelj/učitelj primjećuje da je dijete pospano po danu, preagresivno i teško se koncentrira*) /(Parent or teacher comments that child appears sleepy during the day, is easily distracted, is overly aggressive, or has difficulty concentrating*) d) (Dijete je teško probuditi u uobičajeno vrijeme za buđenje*)/(Child often difficult to arouse at usual awakening time*)

* Stavke u zagradama odnose se na dječju SA/Items in parentheses refer to pediatric patients.
** Potrebna 2 ili više kriterija; samo 1 kriterij ako bolesnik živi sam/ two or more of the following are present; if patient lives alone or sleep is not observed by another person, then only one of the following needs to be present.
*** Potreban jedan ili više kriterija/ one or more criteria are necessary
**** Ako ima znakove i/ili simptome dvije ili više kategorija, bolesnik sa znakovitom vjerojatnošću ima OSA /If a patient has signs or symptoms in two or more of the above categories, there is a significant probability that he or she has OSA.

anamnezom otežane intubacije. Otežana intubacija, a ne OSA bila je udružena s manjom tiromentalnom udaljenosti i duljinom mandibule, a s većom duljinom mekog nepca. I otežana intubacija i OSA bili su u bolesnika s većim Mallampatijevim skorom, a manjim mandibularnim i cervikalnim kutovima. OSA, ali ne i otežana intubacija, našla se kod povećanog opsega vrata, površine jezika i kraniocervikalnog kuta, kao i kod smanjene ekstenzije glave, duljine ramusa mandibule i atlantookcipitalne udaljenosti. Zaključuju da je u svakog bolesnika, u kojeg je verificirana otežana intubacija ili se ona očekuje, potrebno izvršiti pretrage na kliničke znakove i simptome apneje tijekom spavanja te uspostaviti liječenje kako bi se smanjio morbiditet udružen s tim stanjem u perioperacijskom razdoblju.

Nađena je i veća incidencija poslijeoperacijske desaturacije (u prva 24 sata) nakon zahvata u ortopedskih bolesnika koji su teško hrkali prijeoperacijski.[60] Skupina japanskih anesteziologa pokazala je da bolesnici s epizodama prijeoperacijske hipoksemije i anamnezom SA imaju povećan rizik od poslijeoperacijske hipoksemije.[61] Opisana je i apneja u nesediranog bolesnika sa središnjom SA kod spinalne anestezije.[62,63] te se preporuča kapnografija i kod neuroaksijalnih tehnika anestezije (spinalna, epiduralna).

Perioperacijski postupak u bolesnika s OSA

U listopadu 2005. Američko udruženje anesteziologa donosi Smjernice za perioperacijski postupak u bolesnika koji boluju od OSA (svibanj 2006.), što je zasigurno najveći napredak u tom području.[12]

Prema autorima prijeoperacijska pitanja o hrkanju i spavanju trebala bi biti rutinska komponenta prijeoperacijskog pregleda. Bolesnika bi trebalo pitati o najčešćim simptomima: teško hrkanje s iznenadnim buđenjima, katkad s osjećajem gušenja, jutarnji umor i glavobolje te pretjerana pospanost po danu. Te simptome treba posebice tražiti u pretilih sredovječnih i starijih bolesnika ili u bolesnika s nosnom opstrukcijom, hipertrofijom tonzila ili retrognatijom. U slučajevima gdje se očekuje otežana intubacija valja posumnjati na SA. Nazočnost respiracijskog zatajenja ili zatajenja desnog srca može upućivati na prije nedijagnosticiranu SA.[12]

U idealnim okolnostima trebalo bi uraditi polisomnografiju kao dokaz postojanja OSA. Klinički, pretilost i opseg vrata >43 cm dobri su prognostički čimbenici za postojanje OSA, kao i uznapredovala dob, muški spol i konzumiranje alkohola.[12] Često su pridružene hipertenzija, policitemija, kao i srčane aritmije.[14]

Na tablici 7. naveden je primjer identifikacije bolesnika s OSA. Ako bolesnik ima simptome i/ili znakove u dvije ili više navedenih kategorija, postoji velika vjerojatnost da ima OSA.[12] Bolesnike s tim kliničkim znakovima trebalo bi svakako uputiti na polisomnografiju, kako bi se precizno odredila težina bolesti. Ako to nije moguće, treba smatrati da imaju umjerenu OSA, sve dok jedan ili više od dolje navedenih znakova ili simptoma nije znakovito poremećen; npr. velika debljina (BMI), veliki promjer vrata, velike stanke u disanju te sklonost brzom »tonjenju u san« u roku od nekoliko minuta, ako ne postoji vanjska stimulacija. U tim slučajevima smatra se pak da bolesnik ima tešku SA.

Valjalo bi razmotriti odgodu elektivnog zahvata u slučajevima gdje se sumnja na tešku SA te provesti odgovarajuće liječenje.[12] Međutim, u kliničkoj praksi to obično nije prikladno, a u hitnim slučajevima je nemoguće. U razvijenim zapadnim zemljama postoje educirani liječnici koji se bave medicinom spavanja, koji se konzultiraju u takvim slučajevima. U zemljama EU privodi se kraju projekt uvođenja specijalizacije iz medicine spavanja pod okriljem Assembly of European National Sleep Societies i European Sleep Research Society.

Postoje razne ocjenske ljestvice za određivanje pospanosti po danu, npr. Epworthova ljestvica pospanosti.[64]

Anesteziolozi su u odličnom položaju za probir *(screening)* bolesnika na sleep apneju. Klinička sumnja na OSA

može se razviti na prijeanestezijskom pregledu, potom intraoperacijski (kao otežani dišni put ili otežana intubacija), a isto tako i poslijeoperacijski kao hrkanje i dišna opstrukcija u sobi za oporavak.

Postupak u bolesnika s dijagnosticiranom apnejom tijekom spavanja

Prijeoperacijski pregled tih bolesnika trebao bi utvrditi težinu simptoma, način njihova liječenja te eventualne komplikacije liječenja i moguće pridružene bolesti kao posljedice SA.[11–14,65] Na anestezijski postupak utječu k tome i planirani kirurški zahvat te poslijeoperacijske potrebe za analgeticima.[11–14,66]

Prijeanestezijska priprema

Prijeanestezijska priprema trebala bi uključivati:

1) pregled medicinske dokumentacije – otežana intubacija, kardiovaskularni problemi s prijašnjim anestezijama
2) anamneza/heteroanamneza – hrkanje, apnejične epizode, česta buđenja (pričanje, promjene položaja, micanje udova), jutarnje glavobolje, dnevna pospanost
3) fizikalni pregled – dišni put, nazofarinks, promjer vrata, obujam jezika, tonzile[12]

Ako postoji sumnja da bolesnik ima SA, tad se može:

a) postupati s bolesnikom perioperacijski samo na temelju kliničkih kriterija
b) ordinirati polisomnografiju, detaljan pregled dišnog puta te liječiti OSA prije zahvata [12–14]

Cilj prijeanestezijske pripreme je poboljšati bolesnikov status, a to uključuje:

1) prijeoperacijski CPAP ili neinvazivnu ventilaciju pod pozitivnim tlakom (NIPPV)
2) prijeoperacijsku uporabu podupirača donje čeljusti, uvulofaringoplastiku
3) prijeoperacijske lijekove
4) prijeoperacijski gubitak tjelesne mase[12, 14]

Premedikacija

Dvojbena je primjena premedikacije u tih bolesnika, budući da ima više izvješća o dišnoj opstrukciji u premediciranih bolesnika.[4,11,13] Međutim, ako se može prikladno mjeriti saturacija kisikom arterijske krvi (S_pO_2) i bolesnik opservirati, smatra se da je ne treba izbjegavati.[12,13] Dobro je imati i antagoniste u pričuvi. Neki autori preporučuju profilaksu aspiracije, a također davanje antisijalogognih lijekova (atropin, glikopirolat) zbog mogućih teškoća u uspostavi dišnog puta.[67,68]

Intubacija

Možebitni problemi pokušavaju se spriječiti odabirom regionalnih anestezijskih tehnika kad god je to moguće.[12–14] Ako je potrebna opća anestezija, svakako treba očekivati težu intubaciju. Na temelju prijeoperacijske procjene bolesnika moguće je izvršiti intubaciju bolesnika u budnom stanju ili u općoj anesteziji. U oba slučaja važna je izdašna preoksigenacija bolesnika, budući da su većinom pretili te imaju relativno nizak plućni funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC), a visoku potrošnju kisika, pa desaturiraju znatno brže od normalnih bolesnika.[4,11–14] Pokazalo se da »sniffing« položaj (fleksija cijelog vrata s ekstenzijom gornjih dijelova) znakovito potpomaže održavanju faringalnoga dišnog puta na retropalatalnim i retroglosalnim segmentima u bolesnika s OSA i on bi se trebao koristiti pri ventilaciji na masku i trahealnoj intubaciji za vrijeme uvoda u anesteziju.[69]

Smrt, kardijalni arest, moždana ozljeda, ozljede dišnog puta i zubi moguće su posljedice otežane uspostave dišnog puta.[12] Preporučljivo je držati se algoritma o otežanom dišnom putu Američkog anesteziološkog udruženja (*Difficult airway algorithm, ASA*).[70]

Odabir lijekova za indukciju i održavanje nije toliko bitan, iako bi bilo mudro izbjeći dugodjelujuće relaksanse i visoke doze opioida.[4,71,72]

Intraoperacijski postupak

Važno je izabrati odgovarajuću anestezijsku tehniku, postupak s dišnim putom i monitoring.

Kapnografija se osobito preporuča pri zahvatu u lokoregionalnoj anesteziji s umjerenom sedacijom. Opća anestezija (sa sigurnim dišnim putom) bolja je od lokoregionalne s dubokom sedacijom (a bez osiguranog dišnog puta).[12]

Poslijeoperacijski nadzor

Postoje četiri glavne točke na koje treba obratiti pažnju u poslijeoperacijskoj skrbi: analgezija, oksigenacija, položaj i monitoring. Glede analgezije, preferiraju se regionalne anestezijske tehnike, kako bi se izbjeglo sustavno davanje opioida. Ako se planira neuroaksijalno davanje opioida, treba odvagnuti omjer koristi (bolja analgezija, nema sustavnih opioida) i rizika (moguće rostralno širenje). Kliničar treba odlučiti hoće li dati lokalni anestetik sam ili u kombinaciji s opioidom. Pri »analgeziji upravljanoj od bolesnika« (engl. patient-controlled anesthesia, PCA) ne preporuča se trajna infuzija opioida u pozadini. Posebno se preporučuju nesteroidni antireumatici i druge metode (led, *transcutaneous electrical nerve stimulator* – TENS).[12] Ne bi trebalo davati ostale sedative (benzodiazepini), koji povećavaju rizik od dišne opstrukcije.[11–14]

Dodatni kisik treba davati svim bolesnicima s OSA, i to dotle dok njihova saturacija ne bude prihvatljiva na sobnom zraku, tj. veća od 90%.[12] CPAP treba davati onima koji su ga rabili prijeoperacijski, ako nije kontraindiciran kirurškim zahvatom.[12–14]

Operirani bolesnici s OSA trebaju se ekstubirati budni, a prije ekstubacije treba provjeriti punu reverziju neuromuskularnog bloka (monitoring neuromuskularne blokade, dizanje glave dulje od 5 sekundi). Ako je moguće, ekstubaciju i buđenje valja provesti u bočnom ili polusjedećem, a ne u ležećem položaju. Bolesnik ne bi trebao imati veću koncentraciju opioida u krvi, tj. dišna frekvencija ne bi trebala biti manja od 12 do 14/min, dok diše spontano na tubus.[11] Osobito su pretili bolesnici s OSA skloni opstrukciji gornjega dišnog puta izazvanoj opioidima (čak i ako se daju epiduralno ili putem PCA). Stoga ti bolesnici trebaju biti poslijeoperacijski monitorirani elektronski i vizualno (frekvencija disanja, razina sedacije, hrkanje).[73,74]

Od rutinskih metoda monitoringa najvažnija je trajna pulsna oksimetrija, a trebala bi se provoditi dok saturacija kisikom u spavanju na sobnom zraku ne postigne vrijednosti veće od 90%.[73]

Respiracijska depresija i ponavljane apneje često se događaju odmah nakon ekstubacije bolesnika s OSA, a uporaba opioida povećava taj rizik; osobito je opasna odgođena respiracijska depresija.[14] U retrospektivnoj studiji 135 bolesnika koji su bili na kirurškom zahvatu za liječenje OSA, incidencija za život opasne postekstubacijske opstrukcije bila

je 5%; svi su bolesnici bili ekstubirani rano u operacijskoj dvorani.[75]

U sobi za oporavak preporuča se njega bolesnika u lateralnom položaju. Navodi se i davanje steroida poslijeoperacijski za smanjenje otoka dišnog puta.[12,13] Osim mogućnosti smrtnog ishoda zbog opstrukcije, druga velika opasnost spontane ventilacije kod začepljenoga dišnog puta pri OSA je brzo stvaranje plućnog edema zbog negativnog tlaka. Liječenje tog edema uglavnom se sastoji u reintubaciji.[76]

Ovisno o prijeindukcijskoj ventilaciji na masku, težini intubacije te duljini i vrsti zahvata, kao i težini OSA, dolazi u obzir zadržavanje bolesnika neko vrijeme poslije operacije intubiranim, na strojnoj ventilaciji.

U bolesnika s dijagnosticiranom OSA neki zahvati mogu se provoditi i ambulantno – površinski zahvati u lokalnoj/regionalnoj anesteziji, manji ortopedski zahvati pod lokalnom anestezijom i litotripsija. Nikako se ne mogu ambulantno rješavati zahvati na dišnom putu, tonzilektomija u djece mlađe od 3 godine, laparoskopski zahvati na gornjem trbuhu. Za sve ostale zahvate ne postoji određen stav.[12]

Zaključci

Bolesnici s OSA su pod visokim rizikom od razvoja perioperacijskih komplikacija, bez obzira na to je li zahvat vezan za liječenje OSA ili drugih bolesti, a posebice pri zahvatima s umjerenom i dubokom sedacijom i općom anestezijom. Povećan je rizik od perioperacijskih komplikacija: teškoća s dišnim putom i kardiovaskularnih komplikacija.

Unatoč poznavanju činjenice o visokoj incidenciji apneje tijekom spavanja u zapadnim je zemljama ona oko 4% u muškaraca, a 2% u žena; i kirurg i anesteziolog trebaju znati da su mnogi slučajevi OSA nedijagnosticirani. Identifikacija bolesnika s rizikom (debljina, kratki, debeli vrat, veliki jezik), kao i multidisciplinarni dijagnostički pristup, esencijalni su za perioperacijski pristup.

Radi stvaranja optimalnih uvjeta liječenja u svih bolesnika sa SA donosimo ovaj plan:

Anestezijski plan za bolesnika s OSA sastoji se od:

1) pažljive evaluacije intubacijskih mogućnosti,
2) postojanja algoritma za otežanu intubaciju,
3) potrage za srčano-plućnim bolestima,
4) stalne kontrole bolesnikova dišnog puta,
5) pažljive uporabe anestetika i narkotika,
6) poslijeoperacijske analgezija bez opioida, ako je moguće,
7) trajnog poslijeoperacijskog monitoringa vitalnih funkcija u posebnim jedinicama,
8) nastavka liječenja CPAP-om, ako je ono postojalo prijeoperacijski.

LITERATURA

1. *Practice Advisory on Preanesthesia Evaluation.* A Report of the ASA Task Force on Preanesthesia Evaluation (approved by the House of Delegates on October 17, 2001). Anesthesiology 2002;96:485–96.
2. *Fleischer LA.* Preoperative evaluation. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK ur. Clinical Anesthesia. Philadephia: Lippincott-Raven; 1997, str. 443–59.
3. *Roizen MF.* Preoperative evaluation. U: Miller RD. Anesthesia (urednik). 3. izd. New York: Churchill Livingstone; 1990, str. 743–72.
4. *Loadsman JA, Hillman DR*. Anaesthesia and sleep apnoea. Br J Anaestesiol 2001; 86:254–6.
5. *Flemons WW*. Obstructive sleep apnea (clinical practice). N Engl J Med 2002;347:498–504.
6. *Gastatut H, Tassinari CA, Duron B*. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. Brain Res 1966;I:167–86.
7. *National Commission on Sleep Disorders Research*. Wake Up America: A National Sleep Alert. Washington DC: Government Printing Office; 1993.
8. *Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S.* The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230–5.
9. *Fidan H, Fidan F, Unlu M, Ela Y, Ikbisa A, Tetik L.* Prevalence of sleep apnoea in patients undergoing operation. Sleep Breath 2006;10(3): 161–5.
10. *Young T, Evans L, Finn L, Palta M*. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. Sleep 1997;20:705–70.
11. *Benumof JL*. Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management. J Clin Anesth 2001;13:144–56.
12. *American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Sleep Apnea.* Practice guidelines for the Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea (approved by the House of Delegates on October 25, 2005). Anesthesiology 2006;104:1081–93.
13. *Hartmann A, Junger A, Klasen J.* Anesthesia and sleep apnea syndrome. Anesthesist 2005;54:684–93.
14. *Den Herder C, Schmeck J, Appelboom DJK, de Vries N*. Risks of general anesthesia in people with obstructive sleep apnoea. Br Med J 2004; 329:955–9.
15. *Tsai WH, Flemons WW, Whitelaw WA, Remmers JE.* A comparison of apnea-hypopnea indices derived from different definitions of hypopnea. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:43–8.
16. *American Academy of Sleep Medicine.* Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research: the report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999; 22:667–89.
17. *Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A i sur.* A cause of daytime sleepiness: the upper airway resistance syndrome. Chest 1993;104:781–7.
18. *Exar EN, Collop NA.* The upper airway resistance syndrome. Chest 1999;115:1127–39.
19. *Gold RA, Marcus CL, Dipalo F, Gold MS*. Upper airway collapsibility during sleep in upper airway resistance syndrome. Chest 2002;121: 1531–40.
20. *Gold RA, Dipalo F, Gold MS, O'Hearn D.* The symptoms and signs of upper airway resistance syndrome – a link to the functional somatic syndromes. Chest 2003;123:87–95.
21. *Guilleminault C, Chowduri S.* Upper airway respiratory syndrome is a distinct syndrome (editorial). Am J Respir Crit Care Med 2000;161: 1412–4.
22. *Douglas NJ.* Upper airway respiratory syndrome is not a distinct syndrome (editorial). Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1414–6.
23. *Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR.* Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. Thorax 1992;47:101–5.
24. *Agarwal R, Gotman J.* Digital tools in polysomnography. J Clin Neurophysiol 2001;19:136–43.
25. *Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP.* Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med 1999;131:485–91.
26. *Farre R, Hernandez L, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D.* Sham continuous positive airway pressure for placebo-controlled studies in sleep apnoea. Lancet 1999;353:1154.
27. *Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ.* Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:461–7.
28. *Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR.* Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. Lancet 1999;353:2100–5.
29. *Mehta A, Qian J, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA.* A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1457–61.
30. *Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF*. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 1996;19:156–77.
31. *Janson C, Gislason T, Bengtsson H i sur*. Long-term follow-up of patients with obstructive sleep apnea treated with uvulopalatopharyngoplasty. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:257.
32. *Sleigh JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M.* The bispectral index: a measure of depth of sleep? Anesth Analg 1999;88:659–61.
33. *Kaw R, Michota F, Jaffer A, Ghamande S, Auckley D, Golish J.* Unrecognized sleep apnea in the surgical patient: implications for the perioperative setting. Chest 2006;129(1):198–205.
34. *Lydic R, Baghdoyan H*. Sleep, anesthesiology, and the neurobiology of arousal state control. Anesthesiol 2005;103:1268–95.

35. *Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, Hillman DR.* Comparison of upper airway collapse during general anaesthesia and sleep. Lancet 2002; 359:1207–9
36. *Nandi PR, Charlesworth CH, Taylor SJ, Nunn JF, Dore CJ.* Effect of general anaesthesia on the pharynx. Br J Anaesth 1991;66:157–62.
37. *Regli A, von Ungern-Sternberg BS, Strobel WM, Pargger H, Welge-Luessen A, Reber A.* The impact of postoperative nasal packing on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen saturation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Anesth Analg 2006;102: 615–20.
38. *Morgan GE, Mikhail MS.* Clinical anesthesiology. 2. izd. Stanford: Appleton&Lange; 1996;50.
39. *Stone DJ, Gal TJ.* Airway management. U: Miller RD (ur). Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, str. 1414–51.
40. *El-Ganzouri AR , McCarthy RJ, Tuman KJ, Tanck EN, Ivankovich AD.* Preoperative airway assessment: Predictive value of a multivariate risk index. Anesth Analg 1996;82:1197–204.
41. *Nath G, Sekar M.* Predicting difficult intubation – a comprehensive scoring system. Anaesth Intens Care 1997;25:482
42. *Mallampati SR.* A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. Can Anesth Soc J 1985;32:429–34.
43. *Mallampati SR.* Recognition of the difficult airway. U: Benumof JL, ur. Airway management principles and practice. St. Louis: Mosby; 1996, str. 127–42.
44. *Brimacombe J Berry A.* Mallampati classification and laryngeal mask airway insertion. Anesthesia 1993;48:347
45. *Rosenblatt WH.* Airway management. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, ur. Clinical Anesthesia. 5. izd. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006, str. 600–41.
46. *Langeron O, Masso E, Huraux C i sur.* Prediction of difficult mask ventilation. Anesthesiol 2000;92:1229–36.
47. *Samsoon G, Young J.* Difficult tracheal intubation: a retrospective study. Anaesthesia 1987;42:487–90.
48. *Cormack RS, Lehane J*. Difficult tracheal intubation in obstetrics. Anaesthesia 1984;39:1105–11.
49. *Hoffstein V, Szalai JP*. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnoea. Sleep 1993;16:118–22.
50. *Rose DK, Cohen MM.* The airway: Problems and predictions in 18,500 patients. Can J Anaesth 1994;41:372–82.
51. *Wilson ME, Spiegelhalter D, Robertson JA, Lesser P*. Predicting difficult intubation. Br J Anaesth 1988;61:211–6.
52. *Dominguez-Cherit G, Gonzalez R, Borunda D i sur.* Anesthesia for morbidly obese patients. World J Surg 1998;22:969–73.
53. *Rocke DA, Murray WB, Rout CC, Gouws E.* Relative risk analysis of factors associated with difficult intubation in obstetric anaesthesia. Anesthesiol 1992;77:67–73.
54. *Strohl KP, Redline S*. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:279–86.
55. *Willett WC, Dietz WH, Colditz GA*. Guidelines for healthy weight. N Engl J Med 1999;341:427–34.
56. *Mortimore IL, Marshal I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ.* Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:280–3.
57. *Siyam BA, Benhamou D*. Difficult endotracheal intubation in patients with sleep apnea syndrome. Anesth Analg 2002;95(4):1098–102.
58. *Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, Caldarelli D.* Clinical predictors of obstructive sleep apnea. Laryngoscope 1999;109(12):1901–7.
59. *Hiremath AS, Hillman DR, James AL, Noffsinger WJ, Platt PR, Singer SL.* Relationship between difficult tracheal intubation and obstructive sleep apnoea. Br J Anaesth 1998;80(5):606–11.
60. *Gentil B, Lienhart A, Fleury B*. Enhancement of postoperative desaturation in heavy snorers. Anesth Analg 1995;81:389–92.
61. *Isono S, Sha M, Suzukawa M i sur.* Preoperative nocturnal desaturations as a risk factor for late postoperative nocturnal desaturations. Br J Anaesth 1998;80:602–5.
62. *Tsujimoto S, Tashiro C.* Apnea during spinal anesthesia in an unsedated patient with central sleep apnea syndrome. J Clin Anesth 2001;13: 309–12.
63. *Wieczorek PM, Carli F.* Obstructive sleep apnea uncovered after high spinal anesthesia: a case report. Can J Anaesth 2005;52:761–4.
64. http://www.umm.edu/sleep/epworth_sleep.html (zadnji pristup, ožujak 2008)
65. *Biro P, Kaplan V, Bloch KE.* Anesthetic management of a patient with obstructive sleep apnea syndrome and difficult airway access. J Clin Anesth 1995;7:417–21.
66. *Connolly LA.* Anesthetic management of obstructive sleep apnea patients. J Clin Anesth 1991;3(6): 461–9.
67. *Samuels SI, Rabinov W.* Difficulty reversing drug-induced coma in a patient with sleep apnea. Anesth Analg 1986;65:1222–4.
68. *Warwick JP, Mason DG.* Obstructive sleep apnoea syndrome in children. Anaesthesia 1998;53:571–9.
69. *Isono S, Tanaka A, Ishikawa,T, Tagaito Y, NishinoT.* Sniffing position improves pharyngeal airway patency in anesthetized patients with obstructive sleep apnea. Anesthesiol 2005;103:489–94.
70. *American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway.* Practice guidelines for management of the difficult airway. Anesthesiol 1993;78:597–602.
71. *Ostermeier AM, Hofmann-Kiefer K, Schwender D.* Induction of anesthesia for a patient with sleep apnea syndrome. Anaesthesist 2000;49: 317–20.
72. *Gallo F, Baratto F, Munari M, Volpin SM, Facco E.* General anesthesia with remifentanil in a case of »sleep apnea syndrome«. Minerva Anestesiol 1999;65:611–5.
73. *Dhonneur G, Combes X, Leroux B, Duvaldestin P.* Postoperative obstructive apnea. Anesth Analg 1999;89:762–7.
74. *Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC.* Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. Mayo Clin Proc 2001; 76:897–905.
75. *Esclamado RM, Glenn MG, McCulloch TM, Cummings CW*. Perioperative complications and risk factors in the surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome. Laryngoscope 1989;99:1125–9.
76. *Lang SA, Duncan PG, Shephard DA, Ha HC.* Pulmonary oedema associated with airway obstruction. Can J Anaesth 1990;37:210–8.

NAVIKE SPAVANJA STUDENATA MEDICINE, LIJEČNIKA I MEDICINSKIH SESTARA – UTJECAJ DOBI, SPOLA, NOĆNOG RADA I KONZUMACIJE KOFEINA

SLEEP HABITS OF MEDICAL STUDENTS, PHYSICIANS AND NURSES REGARDING AGE, SEX, SHIFT WORK AND CAFFEIN CONSUMPTION

RENATA PECOTIĆ, MAJA VALIĆ, GORAN KARDUM, VANA ŠEVO, ZORAN ĐOGAŠ*

Deskriptori: Spavanje – fiziologija; Navike; Studenti medicine – psihologija; Liječnici – psihologija; Medicinske sestre – psihologija; Kofein – farmakologija; Tolerancija prema rasporedu radnog vremena; Dobni čimbenici; Spolni čimbenici

Sažetak. Cilj rada bio je istražiti navike spavanja studenata medicine, liječnika i medicinskih sestara te utvrditi utjecaj dobi, spola, noćnog rada i konzumacije kofeina na navike spavanja. Korišten je dio upitnika MEDSleep Survey.[1] Anketirana su 453 ispitanika: studenti medicine (130); liječnici polaznici poslijediplomskog studija (68); liječnici specijalisti (162); medicinske sestre (93). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da duljina spavanja potrebna za postizanje osjećaja odmorenosti ovisi o dobi i spolu. Mlađi ispitanici i žene trebaju više sati spavanja (7,5 sati i više) kako bi se osjećali odmornima u usporedbi sa starijim ispitanicima i muškarcima koji trebaju manje od 7,5 sati spavanja. Isto tako rezultati pokazuju da unutar medicinske profesije potrebe pojedinaca za spavanjem i postizanjem osjećaja odmorenosti nisu jednake. Medicinske sestre trebaju više sati spavanja od liječnika (χ^2=38,57, p<0,001). Kada se usporede samo žene u obje profesije, rezultati pokazuju da medicinske sestre trebaju više sati spavanja od liječnica (χ^2=18,18, p<0,001), ujedno dulje spavaju tijekom radnog tjedna (χ^2=33,78, p<0,001) i vikenda (χ^2=28,06, p<0,001). Ispitanici koji konzumiraju više kofeina imaju više teškoća u održavanju budnosti za vrijeme predavanja ili učenja (χ^2=9,37, p=0,009) te za vrijeme vožnje automobila (χ^2=14,56, p=0,001). Rezultati naše studije pokazuju da navike spavanja ovise o dobi, spolu i konzumaciji kofeina.

Descriptors: Sleep – physiology; Habits; Students, medical – psychology; Physicians – psychology; Nurses – psychology; Caffeine – pharmacology; Work schedule tolerance; Age factors; Sex factors

Summary. The aim of this study was to evaluate sleep habits of nurses, medical students, and physicians and to explore whether they are influenced by age, sex, shift work, and caffeine consumption. The questionnaire was derived from the MEDSleep Survey.[1] A total of 453 respondents were surveyed: second-year medical students (130); physicians at the postgraduate study program (68); specialists (162); nurses (93). Results of our study indicate that hours of sleep needed for feeling rested depends on age and gender. Younger respondents and women in the study need longer sleep to feel rested (7.5 hours and more) than older ones and males who need less than 7.5 hours of sleep. Among medical professionals a need for sleep differs related to work demands and work schedule. Nurses need more sleep than physicians (χ^2=38.57, p<0.001). Female nurses need more sleep for feeling rested than female physicians (χ^2=18.18, p<0.001), and sleep longer during the weeknights (χ^2=33.78, p<0.001) and weekends (χ^2=28.06, p<0.001). The respondents that consume caffeine have more trouble staying awake while listening to lectures or learning (χ^2=9.37, p=0.009), and while driving a car (χ^2=14.56, p=0.001). The results indicate that sleep habits are related to age, sex and caffeine consumption.

Liječ Vjesn 2008;130:87–91

Odgovarajuće navike spavanja preduvjet su za dobro prospavanu noć i važan su čimbenik koji omogućuje dobro dnevno funkcioniranje čovjeka, kako u djetinjstvu tako i u odrasloj dobi.[2–5] Posebna pozornost usmjerena je istraživanjima navika spavanja zbog mogućeg njihova utjecaja na pojavnost poremećaja spavanja, kao i na zadravlje općenito.[4–6] Navike spavanja razlikuju se među pojedincima i populacijama, a ovise o dobi, spolu i profesiji. Tribl i sur. pokazali su da u Austriji muškarci primjerice spavaju kvalitetnije od žena, imaju manje teškoća tijekom spavanja.[4] U različitim dijelovima svijeta različiti socioekonomski čimbenici mogu utjecati na razlike u navikama spavanja među muškarcima i ženama. Možda tradicionalna uloga žene kao majke i kućanice, pogotovo kad se radi o zaposlenim ženama, potiče slabiju kvalitetu i manju duljinu spavanja.[6–8] Higijena spavanja uvelike ovisi i o određenim životnim navikama kao što su konzumiranje alkoholnih pića ili kofeina te pušenje cigareta. Poznato je primjerice da kofein povećava budnost, ali dovodi i do smanjenja duljine i kvalitete spavanja.[9,10] Nekoliko studija pokazalo je da se kod radnika koji rade u smjenama, pogotovo onih koji rade noću, mijenja kvaliteta i duljina spavanja. Kao rezultat smjenskog rada pospanost i umor mogu povećati rizik od pogrešaka na radu, nesreća na radnome mjestu i općenito mogu umanjiti radnu sposobnost.[11,12]

Za sada ne postoje nikakvi epidemiološki podaci o kvaliteti i navikama spavanja stanovništva u Republici Hrvatskoj u općoj populaciji. Ovo istraživanje provedeno je na odabranom uzorku ispitanika medicinske profesije s ciljem utvrđivanja navika spavanja kod studenata medicine, medicinskih sestara i liječnika i mogućeg utjecaja dobi, spola, smjenskog rada i konzumacije kofeina na spavanje.

* **Katedra za neuroznanost i znanstvenu metodologiju, Medicinski fakultet u Splitu** (dr. sc. Renata Pecotić, dr. med.; doc. dr. sc. Maja Valić, dr. med.; dr. sc. Goran Kardum, dipl. psih.; Vana Ševo, dr. med.; prof. dr. sc. Zoran Đogaš, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Z. Đogaš, Katedra za neuroznanost i znanstvenu metodologiju, Medicinski fakultet Split, Šoltanska 2, 21 000 Split, e-mail: zdogas@bsb.mefst.hr

Primljeno 20. prosinca 2007., prihvaćeno 7. travnja 2008.

Tablica 1. *Demografske značajke ispitanika; N (%)*
Table 1. *Demographic characteristics of respondents; N (%)*

		Dob /Age		Spol /Sex			Smjenski rad /Shift work			Konzumacija kofeina /Caffein consumption		
	ukupno total	≤35	≥36	muški male	ženski female	nema podataka missing data	da yes	ne no	nema podataka missing data	da yes	ne no	nema podataka missing data
Studenti Students[a]	130 (29)	130 (53)	–	34 (27)	56 (19)	40 (100)	–	–	130 (100)	71 (28)	59 (30)	–
Liječnici Physicians[b]	230 (51)	80 (33)	150 (73)	86 (69)	144 (50)	–	101 (60)	129 (82)	–	135 (53)	94 (49)	–
Medicinske sestre Nurses[c]	93 (21)	37 (15)	56 (27)	4 (3)	89 (31)	–	66 (39)	27 (17)	–	49 (19)	41 (21)	3 (75)
Ukupno/Total	453 (100)	247 (100)	206 (100)	124 (100)	289 (100)	40 (100)	167 (100)	156 (100)	130 (100)	255 (100)	194 (100)	4 (100)

[a] studenti druge godine studija medicine (Medicinski fakulteti u Splitu i Mostaru)
/second year medical students (Medical Schools in Split and Mostar)
[b] liječnici (68 studenata na postdiplomskom studiju i 162 specijalista različitih područja)
/physicians (68 postgraduate students and 162 specialists in different fields)
[c] medicinske sestre s različitih odjela Kliničke bolnice Split
/nurses at different clinical departments of the Split University Hospital

Tablica 2. *Odgovori ispitanika koliko sati provedu spavajući tijekom radnog tjedna, vikenda i koliko im je sati potrebno spavati da bi se osjećali odmornima, N (%)*
Table 2. *Respondents answers regarding hours of sleep they spend during weeknights, weekends, and hours of sleep to feel rested, N (%)*

Sati spavanja Hours of sleep		Dob/Age		Spol/Sex				
		≤35	≥36	ukupno total	muškarci male	žene female	nema podataka missing data	ukupno total
<4 sata <4 hours	radni tjedan week	4 (2)	9 (4)	13 (3)	–	13 (5)	–	13 (3)
	vikend weekend	2 (1)	4 (2)	6 (1)	1 (1)	5 (2)	–	6 (2)
	potreba za spavanjem needed sleep	3 (1)	1 (1)	4 (1)	1 (1)	3 (1)	–	4 (1)
4–6 sati 4–6 hours	radni tjedan week	47 (19)	51 (25)	98 (22)	30 (24)	66 (23)	2 (5)	98 (22)
	vikend weekend	10 (4)	16 (8)	26 (6)	6 (5)	17 (6)	3 (8)	23 (6)
	potreba za spavanjem needed sleep	8 (3)	11 (5)	19 (4)	10 (8)	9 (3)	–	19 (5)
6–7,5 sati 6–7,5 hours	radni tjedan week	139 (56)	125 (61)	264 (58)	79 (64)	165 (57)	20 (50)	264 (58)
	vikend weekend	76 (31)	103 (50)	179 (40)	47 (38)	121 (42)	11 (28)	168 (41)
	potreba za spavanjem needed sleep	73 (30)	93 (45)	166 (37)	56 (45)	100 (35)	10 (25)	156 (38)
7,5–9 sati 7,5–9 hours	radni tjedan week	49 (20)	19 (9)	68 (15)	13 (11)	42 (15)	13 (33)	68 (15)
	vikend weekend	124 (50)	73 (35)	197 (44)	60 (48)	119 (41)	18 (45)	179 (43)
	potreba za spavanjem needed sleep	132 (54)	81 (40)	213 (47)	50 (40)	137 (48)	26 (65)	187 (46)
>9 sati >9 hours	radni tjedan week	8 (3)	2 (1)	10 (2)	2 (2)	3 (1)	5 (13)	10 (2)
	vikend weekend	35 (14)	10 (5)	45 (10)	10 (8)	27 (9)	8 (20)	37 (9)
	potreba za spavanjem needed sleep	30 (12)	19 (9)	49 (11)	7 (6)	38 (13)	4 (10)	45 (11)
ukupno total	radni tjedan week	247 (100)	206 (100)	453 (100)	124 (100)	289 (100)	40 (100)	453 (100)
	vikend weekend	247 (100)	206 (100)	453 (100)	124 (100)	289 (100)	40 (100)	453 (100)
	potreba za spavanjem needed sleep	246 (100)	205 (100)	451 (100)	124 (100)	287 (100)	40 (100)	411 (100)

Ispitanici i metode

Anonimnoj anketi pristupilo je ukupno 453-je ispitanika (289 žena i 124 muškarca).

Upitnik kojim smo se koristili u ovom istraživanju preuzet je iz MEDSleep upitnika i sadržava 10 pitanja o navikama spavanja.[1] Ispitanici su podijeljeni u četiri skupine: 1) 30 studenata druge godine Medicinskih fakulteta u Splitu i Mostaru; 2) 68 liječnika poslijediplomskog studija; 3) 162 specijalista različitih područja u medicini; 4) 93 medicinske sestre. Ispitanici su odgovorili i na pitanja o dobi, spolu, trenutačnome radnome mjestu i smjenskom radu.

Prva tri pitanja upitnika odnosila su se na prosječni broj sati potrebnog spavanja tijekom radnih dana i vikenda. Ponuđeni odgovori u upitniku prikazani su kako slijedi: 1) manje od 4 sata; 2) 4–6 sati; 3) 6–7,5 sati; 4) 7,5–9 sati; 5) više od 9 sati. Četvrto i peto pitanje odnosilo se na potrebu upotrebljavanja budilice za buđenje ujutro i konzumaciju kofeina. Odgovori su stupnjevani na ljestvici od jedan do pet: 1) nikada; 2) 1–2 dana u tjednu rabim budilicu (1–2 šalice kave na dan); 3) 3–4 dana/šalice; 4) 5–6 dana/šalice; 5) svaki dan (više od 6 šalica kave). Posljednjih pet pitanja bile su izjave o navikama vezanima za spavanje: pospanost tijekom vožnje automobila; sklonost usnivanju tijekom slušanja predavanja, učenja ili pak čitanja u krevetu; te teškoće usnivanja ili održavanja budnog stanja; potreba za drijemanjem. Odgovori na gore navedena pitanja također su stupnjevani na ljestvici od jedan do pet: 1) nikada; 2) rijetko; 3) povremeno; 4) često; 5) uvijek. Specijalisti raznih područja medicine i medicinske sestre anketirani su na svome radnome mjestu u Kliničkome bolničkom centru Split ili u njihovim ordinacijama privatne prakse u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Statistička analiza

Za statističku obradu podataka koristili smo se računalnim programom SPSS10.0. Razlike među skupinama ispitanika analizirali smo χ^2-kvadrat testom s razinom značajnosti $P<0,05$.

Rezultati

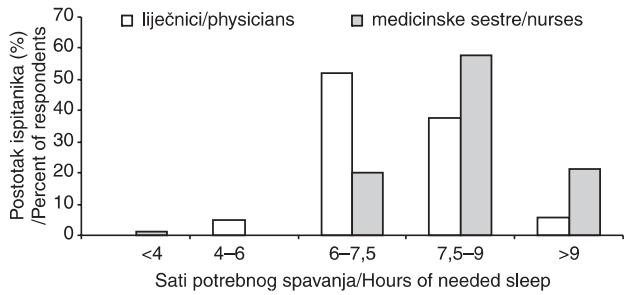
Od ukupno 453 ispitanika uključena u istraživanje 452 su dala podatke o dobi, 413 o spolu, 323 o smjenskom radu i 449 o konzumaciji kofeina te su prikazani na tablici 1.

Prosječna duljina spavanja tijekom radnog tjedna

Većina ispitanika odgovorila je da tijekom radnog tjedna spavaju u prosjeku 6–7,5 sati (58%). Većina muškaraca (64%) i žena (57%) spava 6–7,5 sati tijekom radnog tjedna. Međutim, mlađi ispitanici spavaju dulje od starijih tijekom radnog tjedna (χ^2=16,09, p=0,003, tablica 2). Smjenski rad nije utjecao na duljinu spavanja tijekom tjedna (χ^2=4,32, p=0,365).

Prosječna duljina spavanja tijekom vikenda

Prosječna duljina spavanja vikendom povezana je s dobi, s obzirom na podatak da 64% mlađih ispitanika i 40% starijih spava 7,5 sati i više (χ^2=29,75, p<0,001, tablica 2). Rezultati našeg istraživanju nisu pokazali razlike u duljini spavanja između muškaraca i žena tijekom vikenda (χ^2=2,21, p=0,696). Smjenski rad nije imao utjecaja na duljinu spavanja tijekom vikenda (χ^2=1,11, p=0,892).



Slika 1. *Razlika u satima potrebnog spavanja između medicinskih sestara i liječnika (p<0,001)*

Figure 1. *Difference in hours of needed sleep between nurses and physicians (p<0,001)*

Tablica 3. *Odgovori liječnica i medicinskih sestara koji se odnose na duljinu spavanja tijekom radnog tjedna i vikendima te potrebno vrijeme spavanja da bi se osjećale odmornima, N (%)*

Table 3. *Answers of female physicians and nurses regarding the sleep duration on weekdays, weekends, and needed sleep to feel rested, N (%)*

Sati spavanja Hours of sleep		Liječnice Female physicians	Medicinske sestre Nurses
<4 sata <4 hours	radni tjedan week	3 (3)	2 (2)
	vikend weekend	1 (1)	–
	potreba za spavanjem needed sleep	–	1 (1)
4–6 sati 4–6 hours	radni tjedan week	15 (15)	17 (20)
	vikend weekend	5 (5)	12 (14)
	potreba za spavanjem needed sleep	3 (3)	–
6–7,5 sati 6–7,5 hours	radni tjedan week	69 (69)	26 (30)
	vikend weekend	47 (47)	17 (20)
	potreba za spavanjem needed sleep	43 (43)	18 (21)
7,5–9 sati 7,5–9 hours	radni tjedan week	11 (11)	31 (36)
	vikend weekend	40 (40)	32 (37)
	potreba za spavanjem needed sleep	47 (47)	49 (57)
>9 sati >9 hours	radni tjedan week	2 (2)	10 (12)
	vikend weekend	7 (7)	25 (29)
	potreba za spavanjem needed sleep	7 (7)	18 (21)
ukupno total	radni tjedan week	100 (100)	86 (100)
	vikend weekend	100 (100)	86 (100)
	potreba za spavanjem needed sleep	100 (100)	86 (100)

Prosječna duljina spavanja potrebna za odmor

U našem istraživanju 66% mlađih i 49% starijih ispitanika odgovorilo je da im treba 7,5 i više sati spavanja da bi se odmorili (χ^2=14,96, p=0,005, tablica 2). Nadalje, žene trebaju dulje spavati da bi se odmorile nego muškarci (61% u odnosu na 46% trebalo je više od 7,5 sati sna, odnosno χ^2=12,64 p=0,013, tablica 2). Nismo našli razlike u duljini

Tablica 4. *Sklonost ispitanika da zaspe tijekom vožnje i osjećaju pospanost dok uče ili slušaju predavanja, povezana uz konzumaciju kofeina, N (%)*
Table 4. *Respondents' tendency to fall asleep while driving, and feeling sleepy while learning or listening to lectures, regarding caffeine consumption, N (%)*

konzumacija kofeina caffeine consumption	Osjećam se pospano dok vozim I feel sleepy while driving					Zaspim dok učim ili slušam predavanja I fall asleep while learning or listening to lectures				
	da yes	ne no	ukupno total	χ^2	p	da yes	ne no	ukupno total	χ^2	p
nikada ili rijetko never or rarely	176 (70)	159 (83)	335 (76)			200 (83)	179 (95)	379 (88)		
povremeno occasionally	51 (20)	21 (11)	72 (16)	9,37	0,009	34 (14)	8 (4)	42 (10)	14,56	<0,001
često ili uvijek often or always	23 (9)	12 (6)	35 (8)			8 (3)	2 (1)	10 (2)		
ukupno/total	250 (100)	192 (100)	442 (100)			242 (100)	189 (100)	431 (100)		

potrebnog spavnja za odmor između onih koji rade smjenski i onih koji ne rade u smjenama (χ^2=7,02 p=0,135).

Navike vezane uz spavanje među skupinama

Rezultati našeg istraživanja upućuju na značajnu razlika u duljini potrebnog spavanja između medicinskih sestara i liječnika. Medicinske sestre trebaju više sati spavanja nego liječnici (78% u odnosu na 43% trebaju više od 7,5 sati, odnosno, χ^2=38,57, p<0,001 slika 1). Čak i kad se varijabla spola isključi iz razmatranja i kad se načini usporedba samo žena u dvije profesije, medicinske sestre su i dalje trebale više sati spavanja da bi se osjećale odmorne u odnosu na liječnice (78% vs. 54% trebaju više od 7,5 sati, odnosno, χ^2=18,18, p<0,001, tablica 3). Medicinske sestre spavaju dulje i tijekom tjedna (χ^2=33,78, p<0,001) i tijekom vikenda (χ^2=28,06, p<0,001) u usporedbi s liječnicama (tablica 3).

Uporaba kofeinskih proizvoda za održavanje budnosti tijekom nastave ili vožnje

Približno 58% muškaraca ne konzumira kofein, dok 62% žena rabi kofeinizirane pripravke, u prvom redu kavu. Ispitanici koji redovito konzumiraju kofeinske proizvode teže se održavaju budnima dok prate predavanje ili dok uče (χ^2= 9,37, p=0,009) i dok voze (χ^2=14,56, p=0,001, tablica 4).

Rasprava

Prvi put u Republici Hrvatskoj prikazani su podaci o navikama spavanja na izdvojenom uzorku pripadnika medicinske profesije, i to studenata medicine i djelatnika u medicinskoj struci različitog stupnja obrazovanja.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da se navike spavanja na ispitivanom uzorku razlikuju ovisno o dobi, spolu i načinu rada ispitnika. Unutar medicinske profesije mlađi ispitanici spavaju dulje tijekom radnog tjedna i vikenda u odnosu na starije ispitanike (66% vs. 49% treba 7,5 sati spavanja i više). Nadalje, 58% ispitanika spava prosječno između 6 i 7,5 sati tijekom radnog tjedna, dok svega 17% spava dulje od 7,5 sati. Međutim, tijekom vikenda 40% ispitanika spava 6–7,5 sati, dok njih 54% spava dulje od 7,5 sati. Rezultati istraživanja pokazuju da medicinske sestre općenito spavaju dulje i trebaju više sati spavanja kako bi se osjećale odmornima u usporedbi s liječnicima (slika 1). Nadalje, istraživanje je pokazalo da konzumacija kofeina može dovesti do povećanja potrebe za usnivanjem u određenim situacijama kad izostanu podražaji iz okoliša, s obzirom na to da ispitanici koji redovito konzumiraju kofeinske proizvode imaju teškoća u održavanju budnosti dok slušaju predavanja, uče ili pak dok voze automobil (tablica 4).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da žene trebaju više sati spavanja kako bi se osjećale odmorno u usporedbi s muškarcima. Razlog tomu mogli bismo pronaći u nekoliko istraživanja provedenih među ženskom populacijom koja pokazuju da žene uz kućanske poslove rade i na radnome mjestu koje uz to može uključivati i smjenski rad.[7,8] Vrlo je važno utvrditi ustroj smjenskog rada s obzirom na to da može uključivati dnevne smjene, noćne smjene ili se radi o rotirajućim smjenama kao što je slučaj kod medicinskih sestara u našem uzorku ispitanika.[7] Naše istraživanje pokazuje da osim što medicinske sestre spavaju dulje od liječnika tijekom tjedna ili vikenda trebaju i više sati spavanja kako bi se osjećale odmornima. Ako se iz analize isključe muškarci te usporede potrebe medicinskih sestara i liječnica, pokazalo se da i tada medicinskim sestrama treba više sati spavanja kako bi se osjećale odmornima. Te različitosti mogli bismo objasniti i činjenicom da sestre imaju drukčiji raspored rada koji u prvom redu uključuje rad u rotirajućim smjenama u usporedbi s liječnicama. Pri tome mora se imati na umu i utjecaj drugih čimbenika poput dobi, socioekonomskog statusa ili pak stupanj obrazovanja na te različitosti. Svi ovi čimbenici mogu utjecati na navike spavanja i poteškoće spavanja kao što su pokazali rezultati drugih istraživanja.[4,7,8] Epidemiološki podaci iz Japana o uobičajenom ritmu spavanje-budnost pokazuju da se duljina spavanja smanjuje od djetinjstva pa do adolescencije, a onda povećava s dobi.[13,14] U našem uzorku ispitanika granica za mlađu životnu dob je 35 godina (tablica 1). Izgledno je da će zahtjevi koje studenti medicine ispunjavaju tijekom godina studija, kao i zahtjevi na radnome mjestu medicinske sestre ili liječnika imati velik utjecaj na potrebnu duljinu spavanja koje dovodi do postizanja osjećaja odmorenosti.

Nekoliko studija dokazalo je negativni utjecaj smjenskog rada, poglavito noćnih smjena na kvalitetu i ukupnu duljinu spavanja, na neurobihejvioralno i kognitivno funkcioniranje, te društveni i obiteljski život i kvalitetu rada.[7,11,12] Također, pokazalo se da oni koji rade samo u noćnim smjenama trebaju više spavanja od ispitanika koji rade samo u dnevnim smjenama.[7] Međutim, u svom istraživanju nismo našli značajnu razliku u potrebnoj duljini spavanja između onih ispitanika koji rade smjenski i onih koji ne rade smjenski posao. To bi se moglo objasniti nedostatakom podataka o duljini spavanja u tzv. slobodnim danima i radnim danima. Drugi mogući uzrok je manjak informacija o specifičnom rasporedu rada medicinskih sestara. Nekoliko istraživanja govori da je jedan od mnogih utjecaja kofeina na ljudsko ponašanje povezan sa spavanjem.[9,10] U situacijama smanjene budnosti kofein povećava budnost.[10] Kofein dovodi do smanjenja količine i kvalitete spavanja, kao i vremena po-

trebnog za usnivanje.[9,10] Od 44% ispitanika našeg istraživanja koji nikada ne konzumiraju kofein, 58% su bili muškarci, a 38% žene. Naši rezultati pokazali su da oni ispitanici koji redovito konzumiraju kofein u situacijama smanjene budnosti, kao što su vožnja automobila ili slušanje predavanja, osjećaju veću potrebu za usnivanjem. Ti rezultati mogli bi se objasniti većim oscilacijama razina budnosti kod onih koji konzumiraju kofein u usporedbi s onima koji ne konzumiraju kofeinske proizvode, međutim, nemamo podataka koji bi potvrdili tu mogućnost. Rezultati do kojih smo došli bili bi korisni u daljnjim istraživanjima vezanima za istraživanje učestalosti prometnih nesreća kod onih koji piju kavu zbog otežanog održavanja budnosti.

Radi boljeg razumijevanja povezanosti navika spavanja s mogućim poremećajima spavanja, nužna su detaljnija istraživanja kojima bi se bolje odredile poveznice negativnih ili loših navika spavanja i pobolijevanja od poremećaja spavanja kao što je primjerice nesanica. Tim istraživanjem otvara se mogućnost daljnjim epidemiološkim studijama unutar medicinske profesije, ali i drugih profesija, napose onih koje uključuju smjenski rad poput istraživanja provedenog u Australiji ili među industrijskim radnicima u Izraelu.[5] Posebnu pozornost trebalo bi usmjeriti na učestalost poremećaja spavanja u medicinskoj profesiji i njihov utjecaj na kvalitetu rada pojedinca. Rezultati našeg istraživanja upućuju na značajan utjecaj spola na navike spavanja te s obzirom na kulturološke i socioekonomske čimbenike našeg društva provođenje sličnog istraživanja na većem uzorku ispitanika pomoglo bi u dobivanju jasnije slike o položaju žene u društvu i utjecaju na navike spavanja, ali i na poremećaje spavanja koji mogu nastati zbog loših navika spavanja.

Zahvala

Autori zahvaljuju Ines Tizaj, Lorainne Tudor, Ivani Vidović, Marijani Zrinić, studentima Medicinskog fakulteta u Splitu na njihovoj pomoći u prikupljanju podataka. Ovo istraživanje provedeno je pod pokroviteljstvom hrvatskog Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa, znanstveni projekt #0216003 te 216-2163166-0513.

LITERATURA

1. »The MEDSleep survey«. Available at http://www.aasmnet.org/MEDSleep/Survey/MEDSLEEP_SURVEY.htm.Accessed July 2001.
2. *Meijer AM, Habekothe HT, Van Den Wittenboer GL.* Time in bed, quality of sleep and school functioning of children. J Sleep Res 2000; 9(2):145–53.
3. *Buboltz WC Jr, Brown F, Soper B.* Sleep habits and patterns of college students: a preliminary study. J Am Coll Health 2001;50(3):131–5.
4. *Tribl GG, Schmeiser-Rieder A, Rosenberger A i sur.* Sleeping habits in the Austrian population. Sleep Med 2002;3(1):21–8.
5. *Lavie P.* Sleep habits and sleep disturbances in industrial workers in Israel: main findings and some characteristics of workers complaining of excessive daytime sleepiness. Sleep 1981;4(2):147–58.
6. *Bjorkelund C, Bengtsson C, Lissner L, Rodstrom K.* Women's sleep: longitudinal changes and secular trends in a 24-year perspective. Results of the population study of women in Gothenburg, Sweden. Sleep 2002;25(8):894–6.
7. *Lee KA.* Self-reported sleep disturbances in employed women. Sleep 1992;15(6):493–8.
8. *Hollander LE, Freeman EW, Sammel MD, Berlin JA, Grisso JA, Battistini M.* Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women. Obstetr Gynecol 2001;98(3):391–7.
9. *Shilo L, Sabbah H, Hadari R i sur.* The effects of coffee consumption on sleep and melatonin secretion. Sleep Med 2002;3(3):271–3.
10. *Smith A.* Effects of caffeine on human behavior. Food Chem Toxicol 2002;40(9):1243–55.
11. *Garbarino S, Nobili L, Beelke M, Balestra V, Cordelli A, Ferrillo F.* Sleep disorders and daytime sleepiness in state police shiftworkers. Arch Environ Health 2002;57(2):167–73.
12. *Costa G.* The problem: shiftwork. Chronobiol Int 1997;14(2):89–98.
13. *Tanaka H, Shirakawa S.* Sleep health, lifestyle and mental health in the Japanese elderly: ensuring sleep to promote a healthy brain and mind. J Psychosom Res 2004;56(5):465–77.
14. *Kaneita Y, Ohida T, Uchiyama M i sur.* Excessive daytime sleepiness among the Japanese general population. J Epidemiol 2005;15(1):1–8.

KIRURŠKO LIJEČENJE POREMEĆAJA DISANJA TIJEKOM SPAVANJA

SURGERY AS A TREATMENT MODALITY FOR SLEEP DISORDERED BREATHING

GORAN RAČIĆ, ŽELJKA ROJE*

Deskriptori: Sindromi apneje za vrijeme spavanja – kirurgija; Otorinolaringološki kirurški zahvati – metode

Sažetak. Poremećajima disanja tijekom spavanja (engl. sleep disordered breathing – SDB) zajednička je djelomična ili potpuna opstrukcija gornjih dišnih putova. Prohodnost dišnog puta održava se djelovanjem dviju oprečnih sila: negativnog intraluminalnog tlaka i aktivnosti muskulature u gornjim dišnim putovima. Različite anatomske promjene u gornjim dišnim putovima mogu narušiti tu finu ravnotežu, što rezultira kompromitiranjem dišnog puta. Stoga je osnovni cilj liječenja, konzervativnog i kirurškog, ublažiti nastalu opstrukciju i povećati prohodnost dišnog puta. Izbor kirurške metode liječenja ovisi o mjestu opstrukcije dišnog puta. Ako je opstrukcija izmjerena na više razina, potreban je višestruki kirurški zahvat

* **Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata KBC-a Split** (prof. dr. sc. Goran Račić, dr. med; dr. sc. Željka Roje, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. G. Račić, Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, KBC Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split, e-mail: racic@kbsplit.hr

Primljeno 20. prosinca 2007., prihvaćeno 7. travnja 2008.

koji se može napraviti u jednom aktu ili u više njih ovisno o općem stanju bolesnika i vještini kirurga. Razvoj i uvođenje novih tehnika u svakodnevnu kiruršku praksu pojednostavnili su neke kirurške metode liječenja SDB-a te su postale ugodnije za bolesnika, moguće ih je izvesti u lokalnoj anesteziji u ambulantnim uvjetima, mogu se ponavljati bez posljedica uz izrazito smanjenje postoperacijskog morbiditeta. Većina kirurških metoda liječenja SDB-a daje odlične rezultate u pravilno odabranih bolesnika. Zato je ključ uspjeha dobar dijagnostički postupak koji zahtijeva interdisciplinarni timski rad.

Descriptors: Sleep apnea syndromes – surgery; Otorhinolaryngologic surgical procedures – methods

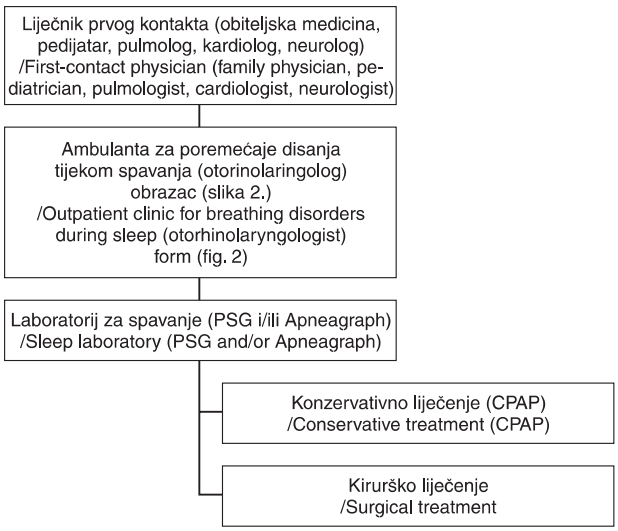
Summary. The main characteristic of all types of sleep disordered breathing (SDB) is partial or complete obstruction in the upper airway. Patency of the pharyngeal airway is maintained by two opposing forces: negative intraluminal pressure and the activity of the upper airway musculature. Different anatomical abnormalities can disrupt this delicate balance with resultant compromise of the upper airway. Thus, the main goal of the medical and surgical therapy is to alleviate this obstruction and increase airway patency. If multilevel obstruction is noted, multilevel-surgery is needed. It can be done as one-stage or multi-stage procedure which depends on the current patient state and surgical skill. Technical developments and their implementation in everyday surgical practice made some of the surgical methods for SDB treatment more convinient for the patient. Surgery can be performed in ambulatory facility and the procedures are repeatable with no adverse effects which significantly decreases the postoperative morbidity. Almost all surgical techniques for SDB treatment have good results in properly selected patients. That is why the key for the successful SDB treatment is a proper multidisciplinary diagnostic algorithm and a team work.

Liječ Vjesn 2008;130:91–97

Poremećaji disanja tijekom spavanja (SDB) uključuju više entiteta: hrkanje, sindrom povećanog otpora u gornjim dišnim putovima (upper airway resistance syndrome – UARS) i opstrukcijsku apneju za vrijeme spavanja (OSA). Svim tim stanjima zajednička je djelomična ili potpuna opstrukcija gornjih dišnih putova tijekom spavanja. Prohodnost dišnog puta održava se djelovanjem dviju oprečnih sila: negativnog intraluminalnog tlaka i aktivnosti muskulature u gornjim dišnim putovima. Različite anatomske promjene u gornjim dišnim putovima mogu narušiti tu finu ravnotežu, što rezultira kompromitiranjem dišnog puta.[1–4]

Stoga je osnovni cilj liječenja, konzervativnog i kirurškog, ublažiti nastalu opstrukciju i povećati prohodnost dišnog puta.[1,3,4]

Kirurško liječenje bilo je prva metoda liječenja SDB-a. Kuhlo je 1969. opisao postavljanje trahealne kanile nakon traheotomije u bolesnika s Pickwickovim sindromom radi premoštenja opstrukcije u gornjim dišnim putovima.[5] Danas



Slika 1. *Postupnik obrade bolesnika s poremećajima disanja tijekom spavanja u Laboratoriju za kliničku neuroznanost Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC-u Split*

Figure 1. *Algorithm of approach to SDB patients in the Laboratory for clinical neuroscience at the Split University Medical School and the Split University Hospital*

je traheotomija zadnji izbor u liječenju SDB-a u slučajevima kada sve ostale mogućnosti liječenja zakažu, jer je za bolesnika mučna i mutilirajuća.[1]

Opstrukcija u gornjim dišnim putovima može biti na različitim razinama pojedinačno ili na više razina odjednom. Tri su osnovne razine moguće opstrukcije: nos (oko 50%), nazofarinks, orofarinks i hipofarinks. Stoga je preduvjet uspjeha kirurškog liječenja pravilna topografska dijagnostika mjesta opstrukcije kako bi se opseg i vrsta kirurškog zahvata planirali individualno prema nalazima svakoga pojedinog bolesnika.[1] Katkad je potrebna tzv. kirurgija na više razina koja se može sprovesti u jednom aktu ili u više njih.[1,6]

Utvrđivanje mjesta opstrukcije u gornjim dišnim putovima

Osim osnovnih dijagnostičkih postupaka (anamneza, heteroanamneza, klinički pregled, fiberendoskopija nosa, nazofarinksa i larinksa uz Müllerov manevar, polisomnografija – PSG) radi pravilnog odabira bolesnika za kirurško liječenje nužno je utvrditi mjesto opstrukcije dišnog puta. U tu svrhu moguće je primijeniti postupak ezofagealne manometrije uz postavljanje nazoezofagealnog katetera s ugrađenim tlačnim senzorima koji mjere tlak na točno određenim točkama od nosnog dijela ždrijela do jednjaka tijekom cjelonoćne poligrafije ili polisomnografije. Na taj način određuje se je li opstrukcija primarno u tzv. gornjem dijelu dišnog puta (nos i nepce) ili u donjem dijelu dišnog puta (hipofarinks – korijen jezika i larinks).

Zato smo, poštujući iskustva iz literature,[7–14] razvili vlastiti dijagnostički algoritam koji uključuje timski rad otorinolaringologa i stručnjaka iz Laboratorija za spavanje (slika 1).

U postupniku je predviđena kontrola operiranih bolesnika (klinička u ambulanti za 2 tjedna i za mjesec dana) te cjelonoćna polisomnografija uz ezofagealnu manometrijsku obradu za tri mjeseca uz obradu u Laboratoriju za spavanje.

Indikacije za kirurško liječenje su:

1. RDI < 27,
2. ezofagealni tlak negativniji od –10 cmH_2O,
3. neuspješnost medikamentnog liječenja,
4. dokazano mjesto opstrukcije u gornjim dišnim putovima.[15]

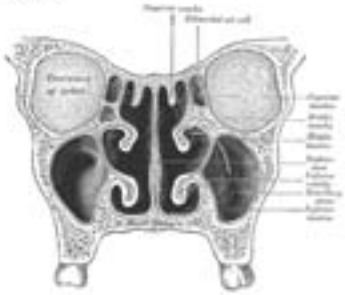
Kontraindikacije za kirurško liječenje su:

1. teške plućne bolesti,
2. nestabilna kardiovaskularna bolest,

IME I PREZIME First and last name	
GODINA ROĐENJA Year of birth	
VISINA/ TJELESNA MASA Height/body mass	
BMI	

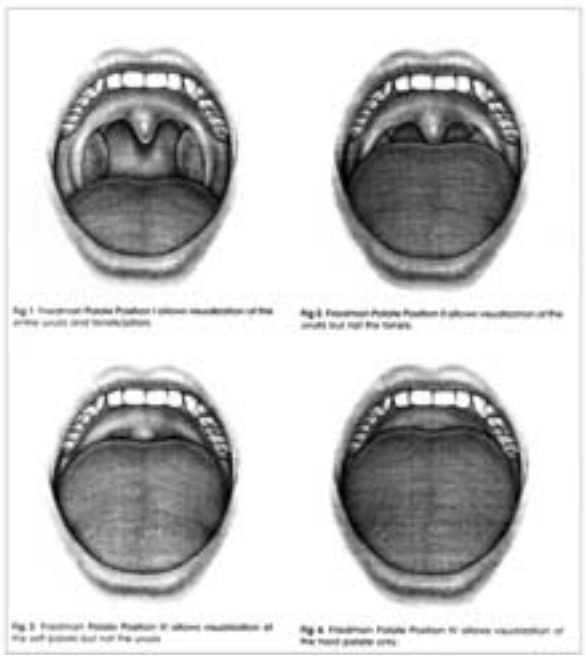
1. **B**edtime – vrijeme lijeganja
2. **E**xcesive daytime sleepiness – prekomjerna dnevna pospanost
3. **A**wakenings – buđenja tijekom noći, ranojutarnja buđenja
4. **R**egularity – pravilnost i trajanje spavanja
5. **S**noring – hrkanje

NOS:
Nose:

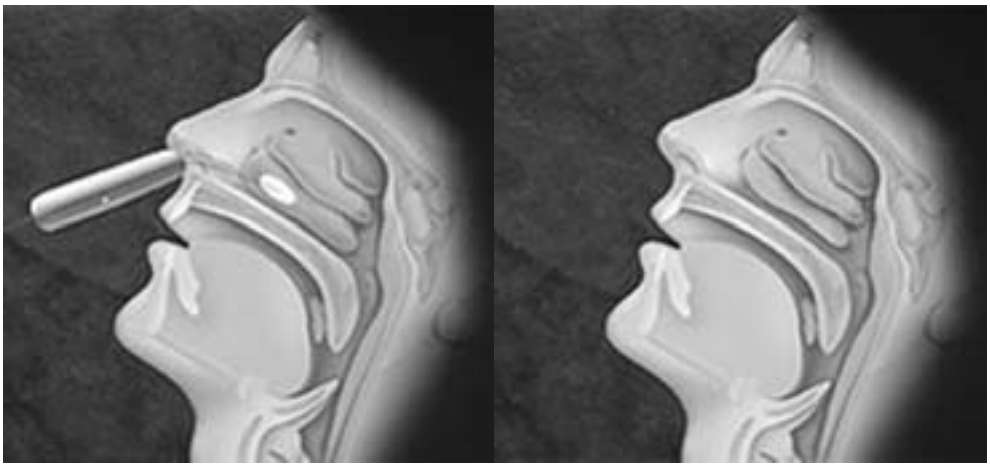


ŽDRIJELO:
Pharynx:





Slika – Figure 2. *Klinički pregled bolesnika s poremećajima disanja tijekom spavanja* / *Clinical examination of patients with SDB*



Slika 3. *Koblacijsko tuneliranje donjih nosnih školjki kao metoda liječenja nosne opstrukcije*
Figure 3. *Coblation tunneling of lower nasal choana as a method of nasal obstruction treatment*

3. pretjerana pretilost (BMI > 25),
4. konzumacija alkohola i droga,
5. psihička nestabilnost,
6. nerealna očekivanja bolesnika.[15]

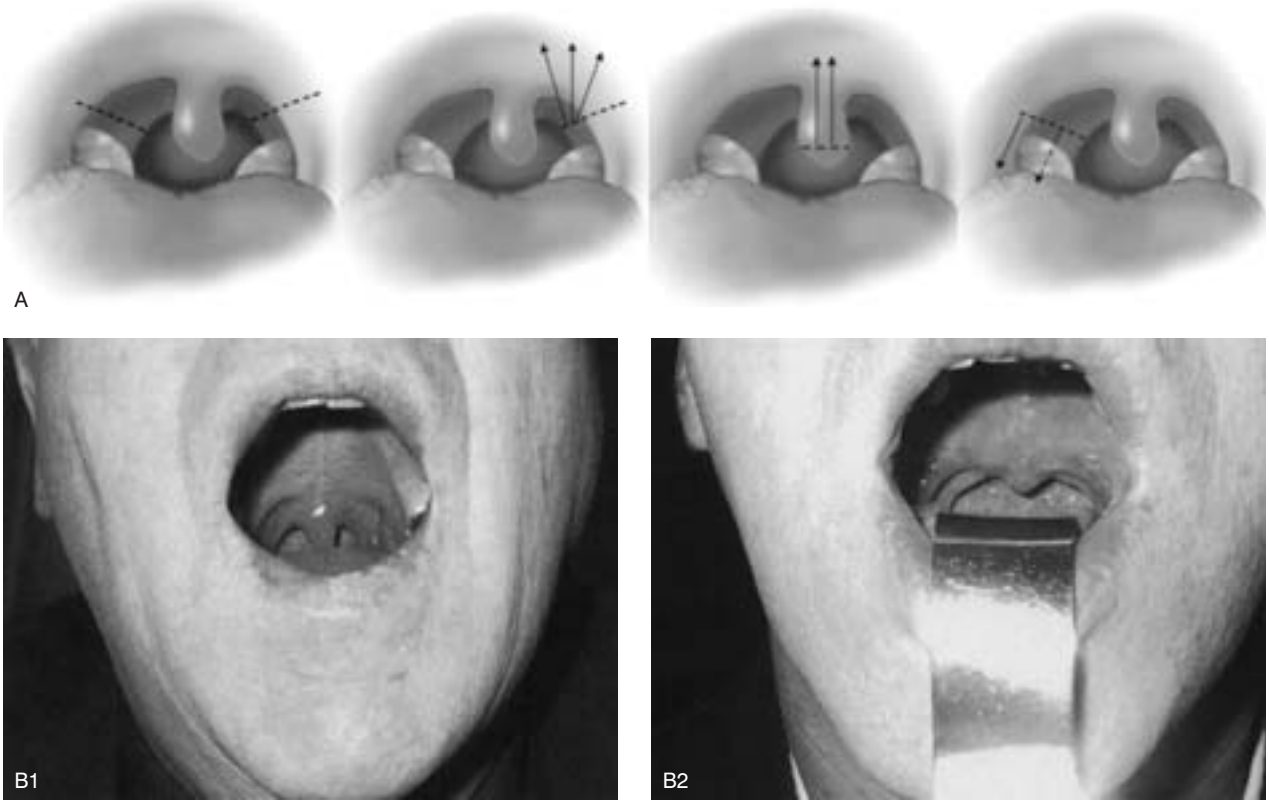
Modaliteti kirurškog liječenja

Izbor kirurške metode liječenja ovisi o mjestu opstrukcije dišnog puta. Ako je izmjerena opstrukcija dokazana na više razina, potreban je višestruki kirurški zahvat koji se može napraviti u jednom aktu ili u više njih ovisno o općem stanju bolesnika i vještini kirurga.[1,6]

Razvoj i uvođenje novih tehnika u svakodnevnu kiruršku praksu pojednostavnili su neke kirurške metode liječenja poremećaja disanja tijekom spavanja te su postale ugodnije za bolesnika, moguće ih je izvesti u lokalnoj anesteziji u ambulantnim uvjetima te se mogu ponavljati bez posljedica uz izrazito smanjenje postoperacijskog morbiditeta.[1]

Prikazat ćemo različite operacijske tehnike prema mjestu opstrukcije.

Nos. Polovica »hrkača« ima smetnje s disanjem na nos.[2,10,16] Nosna opstrukcija može biti rezultat insuficijencije nosne valvule, devijacije nosne pregrade, nosne polipoze ili hipertrofije donjih nosnih školjki.[16] Klasične kirurške tehnike septoplastike, rinoseptoplastike i polipektomije dio su kirurške rutine svakog otorinolaringologa. Najveći napredak dogodio se u kirurgiji donjih nosnih školjki u kojoj se kao metode izbora nameću laserska redukcija donjih nosnih školj-



Slika 4. *A. Kirurške smjernice CAUP-a; B. Nalaz orofarinksa prije (1) i nakon operacije (2)*
Figure 4. *A. Surgical directions for CAUP; B. Oropharynx findings before (1) and after surgery (2)*



Slika 5. *Implantati mekog nepca u liječenju SDB-a*
Figure 5. *Soft palate implants in the treatment of SDB*

ki i radiofrekvencijska submukozna turbinoplastika.[18–20] Osnovni nedostatak brojnih kirurških tehnika redukcije hipertrofičnih donjih nosnih školjki bila je opsežna resekcija sluznice, što je rezultiralo stvaranjem sinehija, krusta, suhoćom sluznice s trajnim oštećenjem mukocilijarnog transporta.[18–20] Jedna od najčešće primjenjivanih radiofrekvencijskih metoda je koblacijsko tuneliranje donjih nosnih školjki koje je vrlo jednostavno, traje nekoliko minuta, izvodi se u lokalnoj anesteziji, nema postoperacijskih komplikacija, može se ponavljati i ne interferira s mukocilijarnim transportom[21–26] (slika 3). Iz osobnog iskustva i praćenja (follow-up) od godinu dana 45 bolesnika operiranih tom metodom imalo je značajno poboljšanje disanja na nos mjerenog objektivno (rinomanometrijom) i subjektivno (upitnik).

Orofarinks. Uzrok opstrukcije u orofarinksu mogu biti povećane palatinalne tonzile (djeca), »višak« sluznice mekog nepca, uvule i palatinalnih lukova, što u konačnici dovodi do smanjenja anteriorno-posteriornog promjera ždrijela. Tijekom spavanja zbog opuštanja muskulature dolazi do kolapsa dišnog puta i razvoja negativnog tlaka tijekom udisaja.[2]

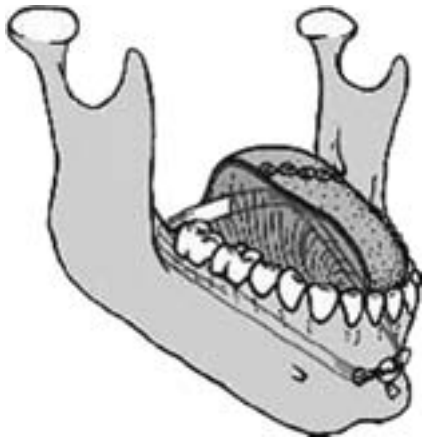
U dječjoj dobi metoda izbora je tonzilektomija koja ima efikasnost veću od 90%.[27,28] Danas se sve više pribjegava metodama tonzilotomije (najčešće laserom i radiofrekvencijom) prilikom koje se uklanja samo onaj dio tkiva tonzile koji izlazi izvan granica nepčanih lukova i ugrožava disanje.[29] Valja naglasiti da je tonzilotomija namijenjena isključivo za liječenje opstrukcije, a ne za liječenje upalnih procesa u tonzilama, jer se na taj način ne uklanja cjeloviti problem žarišta infekcije.[29]

Jedna od najstarijih metoda liječenja poremećaja disanja tijekom spavanja zbog orofaringalne opstrukcije jest uvulopalatoplastika koju je uveo Ikematsu,[1,2,30] a prilagodio za SDB Fujita 1981.[1,12,31] Obuhvaća resekciju uvule, dijela slobodnog ruba mekog nepca, dijela prednjeg i stražnjega tonzilarnog luka. Originalna metoda rađena je klasičnim kirurškim instrumentarijem, zahtijevala je opću anesteziju i bila je vezana uz značajan postoperacijski morbiditet (krvarenje, ožiljci, velofaringalna insuficijencija).[2,30]

Danas se primarno rabe laser (LAUP – *laser assisted uvuloplasty*) od 1986.[32] i radiofrekvencija – koblacija (CAUP – *coblation assisted upper airway procedure*).[33,34]



Slika – Figure 6. *Suspenzija hioida / Hyoid suspension*



Slika – Figure 7. *»Repose« metoda / Repose method*

Obje metode imaju dobar postoperacijski rezultat u smislu otvaranja dišnog puta (učinkovitost veća od 60%), ali prigovor LAUP-u je izrazita postoperacijska bol.[2,32,33]

CAUP ima najmanje izraženu postoperacijsku bol i stoga je metoda izbora za uvulopalatoplastiku (UPP)[33–35] (slika 4. A,B). Osim CAUP-a u slučajevima habitualnog hrkanja može se primijeniti postavljanje poliesterskih umetaka u mišiće mekog nepca na granici prema tvrdom nepcu, što zajedno s posljedičnom fibrozom okolnog tkiva daje čvrstoću i strukturnu potporu mekom nepcu i onemogućuje njegovu vibraciju i kolaps[36–41] (slika 5).

Baza jezika. Makroglosija je poznata kao uzrok SDB-a od 1978. kada je Fujita publicirao svoje rane rezultate UPP-a čija je uspješnost bila manja od 50%.[31,42]

Za neuspjeh Fujita je okrivio upravo korijen jezika, što ga je ponukalo na razvijanje više različitih kirurških metoda u cilju smanjenja volumena baze jezika. Nijedna od tih metoda nije dala željene rezultate i tek primjena lasera i radiofrekvencije donijela je stanovit napredak.[42]

Ekscizija i/ili tuneliranje baze jezika daje nepredvidljive rezultate, često se mora provoditi u nekoliko aktova[43] i ima brojne nuspojave (bol uha, vrata, ulceracije jezika, paraliza jezika, gubitak osjeta okusa) o čemu treba informirati bolesnika.[42]

Puno agresivniji pristup je transoralna glosektomija i lingvoplastika koja se provodi u općoj anesteziji uz preliminarnu privremenu traheotomiju zbog jakoga postoperacijskog edema u području baze jezika.[1,2,44]

Ostale kirurške metode. Sačuvane su za bolesnike koji imaju morfološke promjene gornje i/ili donje čeljusti i bolesnike čija je opstrukcija u hipofarinksu. Sve zahtijevaju opću anesteziju i dulji postoperacijski oporavak.[1]

Modificirana suspenzija hioida. Indicirana je kad se mjesto opstrukcije nalazi retrolingvalno. Načelo operacije jest oslobađanje hioida od suprahioidnih mišića i fiksiranje hioida ispred rogova tiroidne hrskavice[1,2,45] (slika 6).

Mandibularna osteotomija uz pomicanje m. genioglossusa i hioidnu suspenziju. Suspenzija hioida radi se za donji rub mandibule uz istodobno pomicanje mišića prema naprijed i njegovo vezanje za srednji dio čeljusti.[1,2,45–47]

Maksilomandibularna osteotomija i pomicanje prekinutih dijelova prema naprijed. Tom se operacijom proširuje retrolingvalni i retropalatinalni prostor. Radi se tek ako ostale metode liječenja zakažu[1] osim u slučajevima maksilomandubularne disproporcije kada je metoda izbora.[48]

Suspenzija baze jezika (Repose metoda). Koristi se u liječenju hipofaringalne opstrukcije. Radi se o minimalno invazivnoj metodi postavljanjem kirurškog šava na bazu jezika i hioid s tenzijom prema mandibuli. Uspjeh liječenja prema nekoliko studija je oko 20%[1,49,50] (slika 7).

Traheotomija. Sigurno najefikasnija, ali i najneprirodnija metoda liječenja. Sačuvana je za teške slučajeve opstrukcije (RDI > 60)[1,2] koja je udružena s drugim stanjima kao što su hipoksija zbog plućnih bolesti, kardiovaskularne bolesti i kada druge metode nisu dale nikakve rezultate ili ih je bilo nemoguće izvesti.[2,51]

Zaključak

Većina kirurških metoda liječenja SDB-a daje odlične rezultate u pravilno odabranih bolesnika. Zato je ključ uspjeha dobar dijagnostički polisomnografski postupak koji zahtijeva interdisciplinarni timski rad.

Zahvala

Potpora MZT-a putem tehnologijskog projekta TP/0216-006. Potpora MZOŠ-a putem znanstvenoistraživačkih projekata 0216003 i 216-2163166-0513.

LITERATURA

1. *Sesso DM, Powell NB, Riley RW, Hester JE.* Upper Airway Surgery in Adult. U: Kushida CA, ur. Obstructive sleep apnea – diagnosis and treatment. New York: Informa Healthcare; 2007, str. 191–214.
2. *Račić G, Bušić Nj, Bojić L, Pintarić I.* Hrkanje i opstruktivna apneja za vrijeme spavanja. Liječ Vjesn 2001;123:88–92.
3. *Schwab RJ, Kuna ST, Remmers JE.* Anatomy and physiology of upper airway obstruction. U: Kryger MH, Roth T, Dement WC, ur. Principles and practices of sleep medicine. 4. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, str. 983–1000.
4. *American Academy of Sleep Medicine.* Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and techniques in clinical research. Sleep 1999;22:667–89.
5. *Kuhlo W, Doll E, Franck MD.* Erfolgreiche Behandlung eines Pickwick Syndroms durch eine Dauertrachekanuele. Dtsch Med Wochenschr 1969;94:1286–90.
6. *Friedman M, Lin HC, Gurpinar B, Joseph NJ.* Minimally invasive single-stage multilevel treatment for obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Laryngoscope 2007;117(10):1859–63.
7. *Riley RW, Guilleminault C, Powel NB i sur.* Palatoplasty failure, cephalometric roentgenograms, and obstructive sleep apnea. Otolaryngol Head Neck Surg 1985;93(2):240–44.
8. *Shepard J, Gefter W, Guilleminault C i sur.* Evaluation of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea. Sleep 1991;14(4):361–71.
9. *Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleish J i sur.* Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1984;129(3):355–60.
10. *Olsen K, Kern E, Wastbrook P.* Sleep and breathing disturbance secondary to nasal obstruction. Otolaryngol Head Neck Surg 1981;89(5): 804–10.
11. *Friedman M, Ibrahim H, Joseph NJ.* Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment. Laryngoscope 2004;114(3):454–59.
12. *Fujita S.* Pharyngeal surgery for obstructive sleep apnea and snoring. U: Fairbanks D, Fujita S, Ikematsu T i sur, ur. Snoring and obstructive sleep apnea. New York: Raven Press; 1987, str. 101–28.
13. *Sher AE, Thorpy MJ, Shrintzen RJ i sur.* Predictive vallue of Muller maneuver in selection of patients for uvulopalatopharyngoplasty. Laryngoscope 1985;9512:1483–87.
14. *Friedman M.* Clinical Staging: A Guide to Patient Selection. U: Fairbanks DNF, Mickelson SA, Tucker Woodson B, ur. Snoring and Obstructive sleep apnea. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, str. 120–7.
15. *Powel NB, Riley RW, Guilleminault C.* Surgical management of sleep-disordered breathing. U: Kryger MH, Roth T, Dement WC, ur. Principles and practices of sleep medicine. 4. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, str. 1081–97.
16. *Papsidero MJ, Fairbanks DNF.* The Nose and Its Impact on Snoring and Obstructive Sleep Apnea. U: Fairbanks DNF, Mickelson SA, Tucker Woodson B, ur. Snoring and obstructive sleep apnea. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, str. 199–209.
17. *Olsen K.* The role of nasal surgery in the treatment of obstructive sleep apnea. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118(3):281–4.
18. *Hol MK, Huizing EH.* Treatment of inferior turbinate pathology: a review and critical evaluation of the different techniques. Rhinology 2000;38(4):157–66.
19. *Passali D, Lauriello M, Anselmi M, Bellussi L.* Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108(6):569–75.
20. *Sapçi T, Sahin B, Karavus A, Akbulut UG.* Comparison of the effects of radiofrequency tissue ablation, CO2 laser ablation, and partial turbinectomy applications on nasal mucociliary functions. Laryngoscope 2003;113(3):514–9.
21. *Li KK, Powell NB, Riley RW, Troell RJ, Guilleminault C.* Radiofrequency volumetric tissue reduction for treatment of turbinate hypertrophy: a pilot study. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;119(6):569–73.
22. *Utley DS, Goode RL, Hakim I.* Radiofrequency energy tissue ablation for the treatment of nasal obstruction secondary to turbinate hypertrophy. Laryngoscope 1999;109(5):683–6.
23. *Nease CJ, Krempl GA.* Radiofrequency treatment of turbinate hypertrophy: a randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130(3):291–9.
24. *Bhattacharyya N, Kepnes LJ.* Clinical effectiveness of coblation inferior turbinate reduction. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129(4): 365–71.
25. *Porter MW, Hales NW, Nease CJ, Krempl GA.* Long-term results of inferior turbinate hypertrophy with radiofrequency treatment: a new standard of care? Laryngoscope 2006;116(4):554–7.
26. *Friedman M, Tanyeri H, Lim J, Landsberg R, Caldarelli D.* A safe, alternative technique for inferior turbinate reduction. Laryngoscope 1999;109(11):1834–7.
27. *Elden LM, Wetmore RF, Potsic W.* Snoring and Obstructive Slep Apnea in Children. U: Fairbanks DVF, Mickelson SA, Tucker Woodson B, ur. Snoring and obstructive sleep apnea. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, str. 241–53.
28. *Li KK, Pelayo R.* Obstructive sleep apnea in children. U: Kushida CA, ur. Obstructive sleep apnea – diagnosis and treatment. New York: Informa Healthcare; 2007, str. 261–80.
29. *Arya A, Donne AJ, Nigam A.* Double-blind randomized controlled study of coblation tonsillotomy versus coblation tonsillectomy on postoperative pain. Clin Otolaryngol 2003;28:503–6.
30. *Fairbanks DNF.* Uvulopalatopharyngoplasty. U: Fairbanks DVF, Mickelson SA, Tucker Woodson B, ur. Snoring and obstructive sleep apnea. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, str. 107–20.
31. *Fujita S, Conway W, Zorick F i sur.* Surgical correction of anatomical abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. Otolaryngol Head Neck Surg 1981;89(6):923–34.
32. *Walker RP.* Laser-assisted uvuloplasty. U: Fairbanks DVF, Mickelson SA, Tucker Woodson B, ur. Snoring and obstructive sleep apnea. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, str. 107–20.
33. *Powell NB, Riley RW, Troell RJ i sur.* Radiofrequency volumetric tissue reduction of the palate in subjects with sleep disordered breathing. Chest 1998;113:1163–74.
34. *Johnson J, Pollack G, Wagner R.* Transoral radiofrequency treatment of snoring. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;127(3):235–7.
35. *Troell RJ, Powell NB, Riley RW i sur.* Comparison of postoperative pain between laser-assisted uvuloplasty, uvulopalatopharyngoplasty, and radiofrequency volumetric tissue reduction of the palate. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122(3):402–9.
36. *Friedman M, Ramakrishnan V, Bliznikas D i sur.* Patient selection and efficacy of Oillar implant technique for treatment of snoring and ob-

structive sleep apnea / hypopnea syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;134(2):187–96.
37. *Romanow JH, Catalano PJ.* Initial U.S. pilot study: palatal implants for the treatment of snoring. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;134(4): 551–7.
38. *Nordgard S, Stene BK, Skjostad KW i sur.* Palatal implants for the treatment of snoring: long term results. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 134(4):558–64.
39. *Ho WK, Wei WI, Chung KF.* Managing disturbing snoring with palatal implants. A pilot study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130 (6):753–8.
40. *Nordgard S, Wormdal K, Bugten V i sur.* Palatal implants: a new method for the treatment of snoring. Acta Otolaryngol 2004;124(8):970–5.
41. *Nordgard S, Stene BK, Skjostad KW.* Soft palat implants for the treatment of mild to moderate obstructive apnea. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;134(4):565–70.
42. *Mickelson SA.* Radiofrequency tisue-volume reduction of the tounge. U: Fairbanks DVF, Mickelson SA, Tucker Woodson B, ur. Snoring and obstructive sleep apnea. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, str. 167–71.
43. *Powell NB, Riley RW, Troell RJ i sur.* Radiofrequency volumetric tissue reduction of the tongue. Chest 1997;111:1348–55.
44. *Tucker Woodson B.* Transoral midline glossectomy and lingualplasty. U: Fairbanks DVF, Mickelson SA, Tucker Woodson B, ur. Snoring and obstructive sleep apnea. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, str. 189–94.
45. *Li KK.* Hyoid suspension/advancement. U: Fairbanks DVF, Mickelson SA, Tucker Woodson B, ur. Snoring and obstructive sleep apnea. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, str. 178–82.
46. *Riley R, Powell N, Guilleminault C.* Inferior mandibular osteotomy and hyoid myotomy suspension for obstructive sleep apnea: a review of 55 patients. J Oral maxillofac Surg 1989;47(2):159–64.
47. *Riley R, Powell N, Guilleminault C.* Obstructive sleep apnea and the hyoid: a revised surgical procedure. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 111(6):717–21.
48. *Li KK, Powell NB.* Maxillomandibular advancement. U: Fairbanks DVF, Mickelson SA, Tucker Woodson B, ur. Snoring and obstructive sleep apnea. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, str. 182–9.
49. *Miller FR, Watson D, Malis D.* Role of the tongue base suspension suture with a Repose System bone screw in the multilevel surgical management of obstructive sleep apnea. Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 126(4):392–8.
50. *Woodson BT.* A tongue suspension suture for obstructive sleep apnea and snorers. Otolaryngol Head Neck Surg 2001;124(3):297–303.
51. *Eliachar I.* Tracheostomy for Obstructive Sleep Apnea. U: Fairbanks DVF, Mickelson SA, Tucker Woodson B, ur. Snoring and obstructive sleep apnea. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, str. 211–20.

ADENOTONZILEKTOMIJA U LIJEČENJU POREMEĆAJA DISANJA TIJEKOM SPAVANJA U DJEČJOJ DOBI: PRIKAZ BOLESNIKA

ADENOTONSILLECTOMY AS A TREATMENT MODALITY FOR SLEEP DISORDERED BREATHING IN CHILDREN: CASE REPORT

ŽELJKA ROJE, VANA ŠEVO, MIRNES SELIMOVIĆ, GORAN RAČIĆ*

Deskriptori: Sindromi apneje za vrijeme spavanja – kirurgija; Tonzilektomija; Adenoidektomija

Sažetak. Djeca s poremećajima disanja tijekom spavanja (engl. *sleep disordered breathing* – SDB) mogu imati vrlo različite simptome, od običnog hrkanja do opstrukcijske apneje za vrijeme spavanja (engl. *obstructive sleep apnea* – OSA) sa sekundarnim poremećajima u rastu, neurokognitivnim poremećajima i katkad kardiovaskularnim sekvelama koje mogu rezultirati smrtnim ishodom. Najčešći uzrok SDB-a u djece je hipertrofija adenoidnih vegetacija i palatinalnih tonzila. Terapija izbora za djecu koja pate od SDB-a koji nije vezan uz malformacije i bolesti jest kirurška, i to adenotonzilektomija. Prikazujemo slučaj petogodišnjeg dječaka s OSA u kojega je provedena suvremena dijagnostičko-terapijska obrada s rezultatima liječenja neposredno nakon operacije i praćenjem u razdoblju od 6 mjeseci.

Descriptors: Sleep apnea syndromes – surgery; Tonsillectomy; Adenoidectomy

Summary. Children with sleep disordered breathing (SDB) can present with a range of symptoms, from simple snoring to obstructive sleep apnea (OSA) with secondary growth impairment, neurocognitive defects and sometimes cardiovascular sequelae that rearely lead to death. The most common cause of SDB in children is adenoid and tonsillar hypertrophy. The most common treatment for children with SDB not caused by malformations or illness is surgery, in the first place – adenotonsillectomy. We are presenting the case of the 5-year-old boy with OSA in whom the recent diagnostic and therapeutic approach was performed, along with treatment outcome following the surgery and after the 6-month follow-up.

Liječ Vjesn 2008;130:97–100

* **Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata KBC-a Split** (dr. sc. Željka Roje, dr. med.; prof. dr. sc. Goran Račić, dr. med.), **Laboratorij za kliničku neuroznanost, Katedra za neuroznanost i znanstvenu metodologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu** (Vana Ševo, dr. med.; Mirnes Selimović, stud. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Ž. Roje, Klinika za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata KBC Split, Spinčićeva 1, 21 000 Split, e-mail: zroje@kbsplit.hr

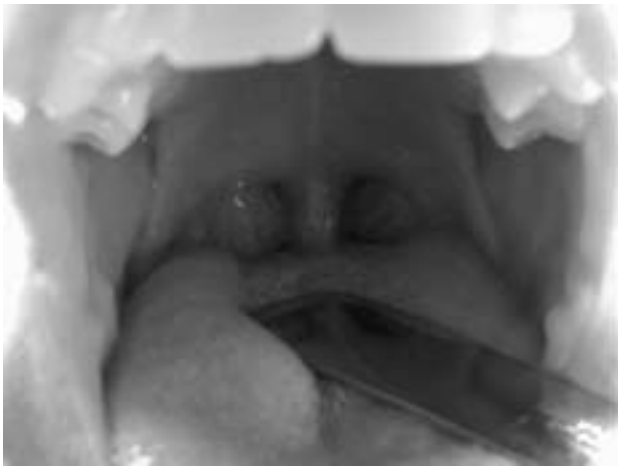
Primljeno 20. prosinca 2007., prihvaćeno 7. travnja 2008.

Djeca s poremećajima disanja tijekom spavanja mogu imati vrlo različite simptome, od običnog hrkanja do opstrukcijske apneje za vrijeme spavanja sa sekundarnim poremećajima u rastu, neurokognitivnim funkcijama i katkad kardiovaskularnim sekvelama koje mogu rezultirati smrtnim ishodom.[1] Dnevni simptomi u djece su bitno drukčiji negoli u odraslih. Naime, u djece prevladavaju smetnje ponašanja i učenja, a u odraslih pospanost i umor.[2] Najčešći uzrok SDB-a u djece je hipertrofija adenoidnih vegetacija i palatinalnih tonzila koja se javlja najčešće između 2–8. godine života.[1] Osim anamneze, heteroanamneze i kliničkog pregleda u dijagnozi SDB-a u djece potrebno je napraviti polisomnografiju (PSG).[1,3] Terapija izbora za djecu koja pate od SDB-a je kirurška, i to adenotonzilektomija (A&T) čija je uspješnost veća od 90%.[1–3] Prikazujemo slučaj dječaka u kojega je primijenjena dijagnostičko-terapijska obrada SDB-a s konačnim rezultatom liječenja i praćenjem u razdoblju od 6 mjeseci.

Prikaz slučaja

Petogodišnji dječak G. J. došao je u pratnji roditelja u otorinolaringološku ambulantu.

Heteroanamnestički se doznaje da već više od godinu dana otežano diše na nos, ima otvorena usta tijekom dana i noći, hipersalivaciju, noću hrče i ima vrlo česte prekide u disanju koji traju oko 10 sekundi i koji jako zabrinjavaju roditelje. Dijete također otežano guta hranu, poglavito krutu te ima nazalni govor. Inspekcijom se uočava da se radi o slabije uhranjenom djetetu (tjelesna visina 109 cm, tjelesna masa 15 kg; BMI 13) s karakterističnom »facies adenoidea« (otvorena usta, hipersalivacija, bljedilo lica, podočnjaci, malen nos u odnosu na lice). Orofaringoskopski prikažu se povećane palatinalne tonzile koje se gotovo sastaju u medijanoj crti (slika 1). Fiberendoskopski prikaže se nosni dio ždrijela koji je u cijelosti ispunjen adenoidnim vegetacijama koje potpuno zatvaraju hoane.



Slika 1. *Orofaringoskopski nalaz prije operacije*
Figure 1. *Oropharingoscopy finding before surgery*

Dječak je upućen u Laboratorij za spavanje pri Laboratoriju za kliničku neuroznanost Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC-a Split na polisomnografiju (PSG). PolyMESAM Recorder P/N 161100, MAP Medizin-Technologie GmbH, Martinsried, Njemačka. Cjelonoćno polisomnografsko snimanje spavanja u trajanju od 9 sati potvrđuje da se radi o opstrukcijskoj apneji tijekom spavanja (OSA) s vrijednosti RDI (respiratory disturbance index) = 57. Tijekom 9 sati spavanja dječak je imao 62 epizode opstrukcijske apneje i 449 epizoda hipopneje. Najniža desaturacija krvi kisikom bila je 50%, a ukupni broj desaturacija 894. Desaturacijski indeks bio je 98/h (tablica 1).

U skladu s apsolutnim indikacijama za tonzilektomiju u Republici Hrvatskoj prema Kliničkim smjernicama Ministarstva zdravstva RH dijete je predviđeno za A&T. Nakon provedene prijeoperacijske obrade i potpisane suglasnosti roditelja za kirurški zahvat u endotrahealnoj anesteziji napravljena je adenotonzilektomija hladnom disekcijom uz dijatermijsku koagulaciju. Operacija i poslijeoperacijski tijek protekli su bez komplikacija.

Kontrolna cjelonoćna PSG u trajanju od 10 sati nakon mjesec i pol pokazuje da je vrijednost RDI = 7. Broj opstrukcijskih apneja pao je sa 62 na 3. Broj hipopneja pao je s 449 na 78. Najniža desaturacija krvi kisikom bila je 84% (u odnosu na 50% prije operacije), a broj desaturacija je s 894 pao na 5. Desaturacijski indeks <90% bio je 0/h.

Cjelonoćna PSG 6 mjeseci nakon operacije pokazuje da je RDI = 7. Zabilježene su 2 epizode opstrukcijske apneje i 52 epizode hipopneje. Najniža desaturacija kisikom bila je 90%, a broj desaturacija 3. Desaturacijski indeks <90% bio je 0/h (tablica 1).

Rasprava

Poremećaj disanja tijekom spavanja je entitet koji je odavno poznat i dobro opisan u odraslih, ali ne i u djece.

Prevalencija sindroma opstrukcijske apneje tijekom spavanja u djece je između 1 i 3%, dok je 9 do 10% djece habitualnih hrkača.[1] Djeca imaju slabije izražene dnevne simptome u smislu pospanosti i umora negoli odrasli.[1,2] Naj-

Tablica 1. *Rezultati cjelonoćne polisomonografije (PSG) prije adenotonzilektomije, mjesec i pol nakon operacije i 6 mjeseci nakon operacije*
Table 1. *Results of whole-night PSG before adenotonsillectomy, a month and a half after surgery and 6 months after surgery*

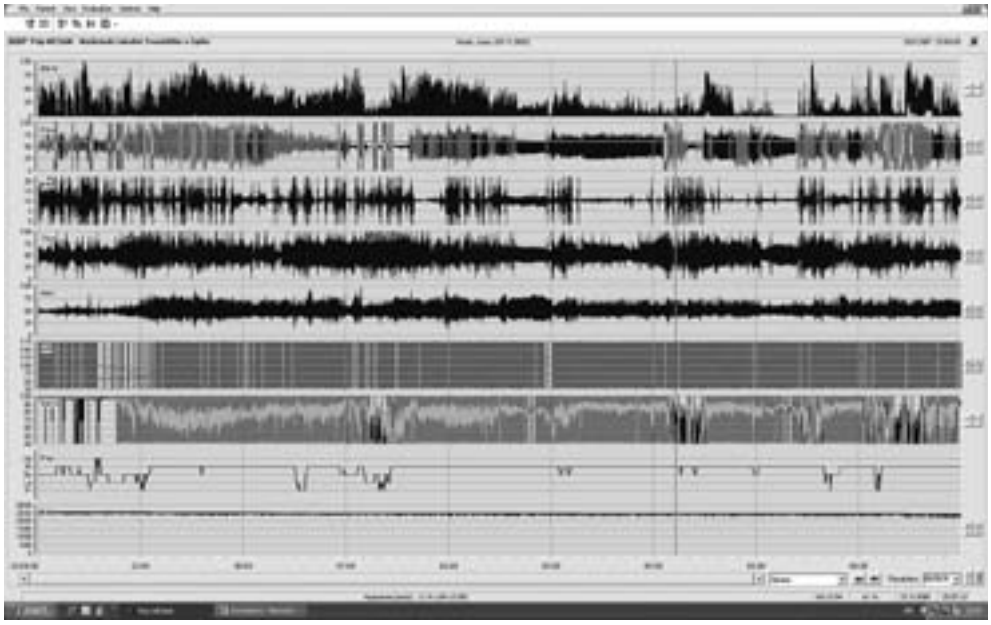
	RDI	broj apneja apnea number	broj hipopneja hypopnea number	najniža desaturacija (%) lowest desaturation	broj desaturacija (%) desaturation number	desaturacijski indeks <90% desaturation index
PSG 1	57	62	449	50	894	98/h
PSG 2	7	3	78	84	5	0/h
PSG 3	7	2	52	88	3	0/h

PSG 1 = prijeoperacijska polisomnografija/polysomnography before surgery
PSG 2 = polisomnografija mjesec i pol nakon operacije/polysomnography a month and a half after surgery
PSG 3 = polisomnografija 6 mjeseci nakon operacije/polysomnography 6 months after surgery

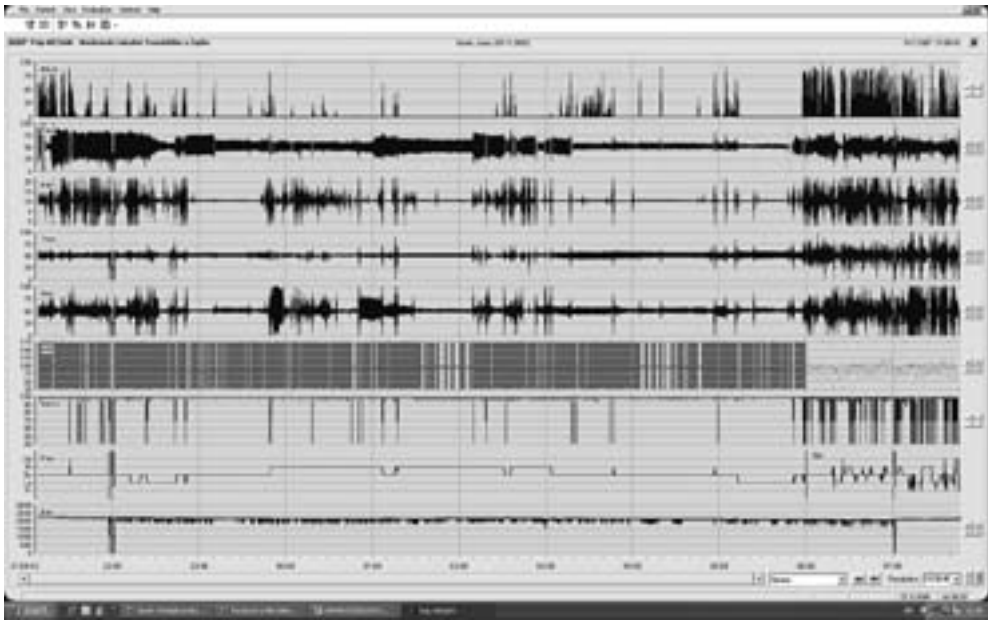
češće se javljaju smetnje pozornosti, koncentracije, ponašanja i učenja, što nerijetko primijete najprije nastavnici u školi tumačeći te simptome kao lijenost i/ili nezainteresiranost učenika za nastavu.[2] Ipak, poremećaji disanja tijekom spavanja u djece ne smiju se zanemariti, jer ozbiljni dugotrajni neliječeni poremećaji mogu dovesti do zaostajanja u rastu, sistemske hipertenzije, srčanog zatajenja i razvoja plućnog srca. Novija istraživanja upućuju na poremećaj neurokognitivnih funkcija i poremećaje ponašanja u djece koja imaju SDB u odnosu na djecu koja noću normalno dišu.[1] Najčešći razlog SDB-a u djece je hipertrofično limfno tkivo palatinalnih tonzila i/ili adenoidnih vegetacija (»trećeg krajnika«).[1–3] Stoga obrada takvog djeteta uključuje obvezan otorinolaringološki i endoskopski pregled nosa i nosnog ždrijela fleksibilnim endoskopom.[1,3] Zlatni standard u dijagnostici SDB-a je cjelonoćno polisomnografsko snimanje.[1,3] Zamjerka metodi jest da je nepristupačna i skupa, a može se izvoditi samo u nekoliko specijaliziranih centara.[4] Kirurška terapija je terapija izbora u liječenju SDB-a u djece upravo stoga jer je u najvećem broju slučajeva uzrok problema mehaničko zatvaranje dišnog puta povećanim palatinalnim tonzilama i/ili adenoidnim vegetacijama.[1–3]

Najčešći kirurški zahvat je adenotonzilektomija. Polisomnografija učinjena prije i nakon operacije u djece pokazuje univerzalno poboljšanje respiracijskih parametara u više od 90% djece[1–6] uz poboljšanje kvalitete života.[4,8]

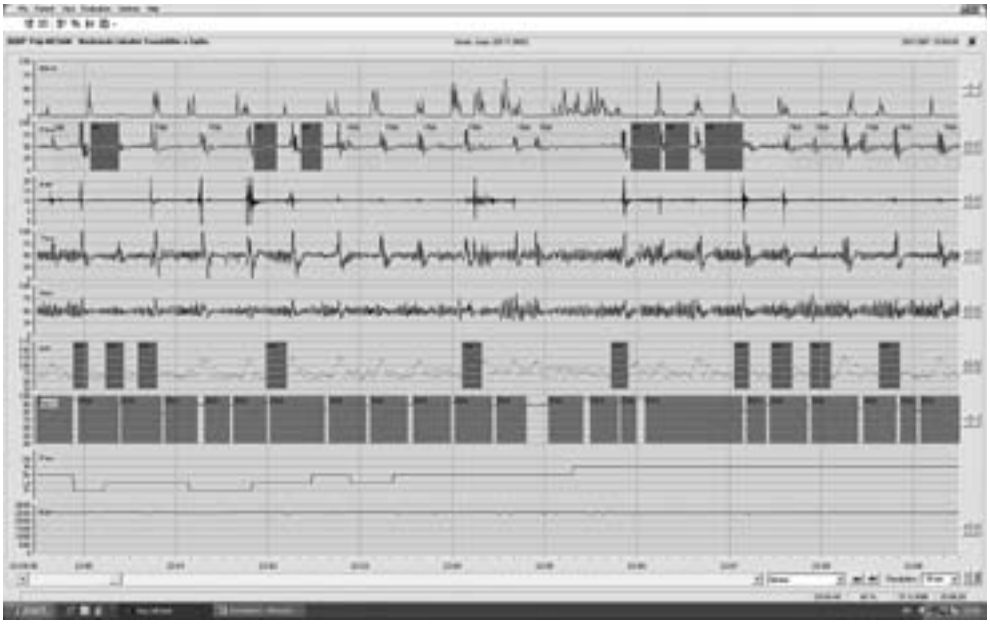
Prema istraživanju Arrartea i sur. saturacija kisikom mjerena pulsnom oksimetrijom dramatično se popravlja nakon adenotonzilektomije.[7] Rezultati istraživanja utjecaja adenotonzilektomije na neurokognitivne funkcije u djece sa SDB-om u literaturi su oprečni.[2,8] Adenotonzilektomija kao metoda liječenja SDB-a u djece je sigurna, efikasna, brzo postiže željeni učinak i rezultati su trajni osim u manjeg broja djece koja zbog nekih anatomskih čimbenika kao



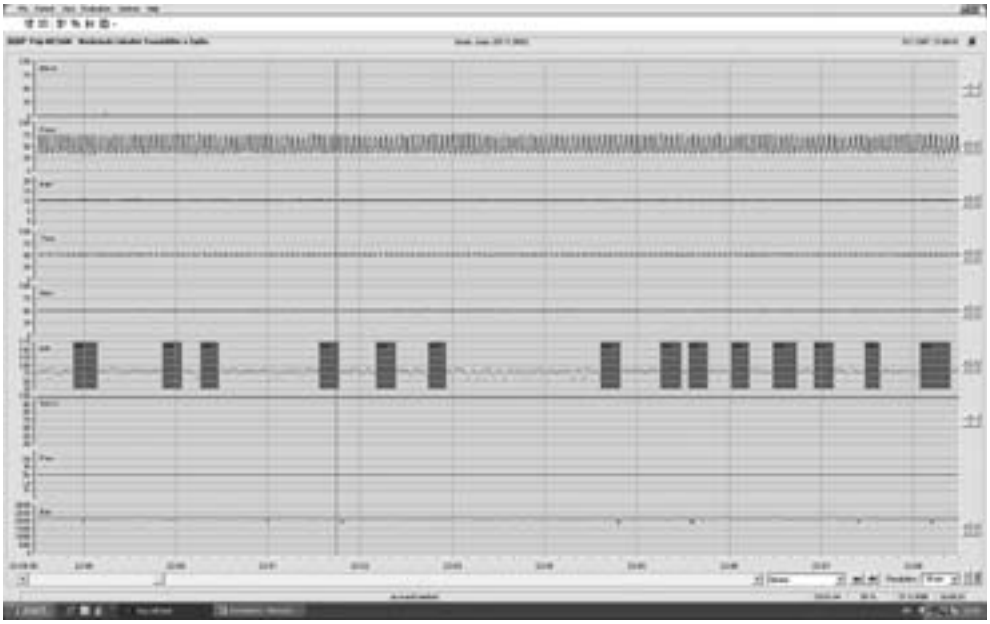
Slika 2a. *Prikaz preoperativnog nalaza cjelonoćne polisomnografije*
Figure 2a. *Preoperative finding of whole-night polysomnography*



Slika 2b. *Prikaz postoperativnog kontrolnog nalaza cjelonoćne polisomnografije*
Figure 2b. *Postoperative follow-up finding of whole-night polysomnography*



Slika 3a. *Desetominutni prikaz preoperativnog nalaza cjelonoćne polisomnografije*
Figure 3a. *Ten-minute tracing of preoperative whole-night polysomnography*



Slika 3b. *Desetominutni prikaz postoperativnog nalaza cjelonoćne polisomnografije*
Figure 3b. *Ten-minute tracing of postoperative whole-night polysomnography*

veličina orofarinksa, povećanje korijena jezika, nepca te debljine mogu ponovno imati simptome SDB-a tijekom adolescencije.[1]

Zahvala

Prof. dr. sc. Zoranu Đogašu, voditelju Laboratorija za kliničku neuroznanost Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i KBC-a Split u kojem je napravljeno polisomnografsko snimanje. Potpora MZOŠ putem projekta 0216003.

LITERATURA

1. *Elden LM, Wetmore RF, Potsic W.* Snoring and obstructive slep apnea in children. U: Fairbanks DVF, Mickelson SA, Tucker Woodson B, ur. Snoring and obstructive sleep apnea. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, str. 241–53.
2. *Li KK, Pelayo R.* Obstructive sleep apnea in children. U: Kushida CA, ur. obstructive sleep apnea – diagnosis and treatment. New York: Informa Healthcare; 2007, str. 261–80.
3. *Caulfield H.* Investigations in paediatric obstructive sleep apnoea: do we need them? Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2003;67(S1):S107–10.
4. *Ameli F, Brocchetti F, Semino L, Fibbi A.* Adenotonsillectomy in obstructive sleep apnea syndrome – Proposal of a surgical decision-taking algorithm. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71(5):729–34.
5. *Mitchell RB.* Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography. Laryngoscope 2007;117(10):1844–54.
6. *Ng DK, Chow PY, Chan CH, Kwok KL, Cheung JM, Kong FY.* An update on childhood snoring. Acta Paediatr 2006;95(9):1029–35.
7. *Arrarte J, Neto JF, Fischer GB.* The effect of adenotonsillectomy on oxygen saturation in children with sleep breathing disorders. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71(6):973–8.
8. *Constantin E, Kermak A, Nixon GM, Tidmarsh L, Ducharme FM, Brouillette RT.* Adenotonsillectomy improves sleep, breathing, and quality of life but not behavior. J Pediatr 2007;150(5):540–6.

POREMEĆENO SPAVANJE U OSOBA S DUGOGODIŠNJIM RATNIM PTSP-om PROCIJENJENO CJELONOĆNOM POLISOMNOGRAFIJOM

DISTURBED SLEEP IN WAR VETERANS ACCORDING TO OVERNIGHT POLYSOMNOGRAPHY

RADMILA BULJAN, KREŠIMIR HRABRIĆ, VLADO JUKIĆ, ANICA BIŠKO*

Deskriptori: Poremećaji spavanja – dijagnoza; Polisomnografija; Posttraumatski stresni poremećaji – psihologija; Veterani – psihologija; Rat; Hrvatska

Sažetak. Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) uz brojna psihijatrijska stanja često prate i poremećaji spavanja, od kojih je najčešći nesanica. U ovoj studiji primijenjena je cjelonoćna polisomnografija u cilju procjene dugotrajne nesanice koju su kao vodeći simptom imali bolesnici s trajnim promjenama ličnosti (nakon PTSP-a) nastalim aktivnim sudjelovanjem u ratu u Hrvatskoj (od 1991. do 1995. godine). Ispitivanu skupinu čini 18 muškaraca kojima je poremećaj dijagnosticiran u Nacionalnom centru za psihotraumu u Zagrebu, a zbog smetnji spavanja upućeni su u Centar za poremećaje spavanja Psihijatrijske bolnice Vrapče u razdoblju tijekom 2003. U svih ispitanika poremećaj je trajao dulje od 10 godina, a psihijatrijsko liječenje, uz psihoterapijsku individualnu i grupnu terapiju te psihofarmakološku terapiju u prosjeku 4 do 6 godina. Kontrolnu skupinu činilo je 14 zdravih muških ispitanika, približno iste dobi, bez psihijatrijskog poremećaja. Cjelonoćna polisomnografija i analiza somnoloških varijabli jasno je pokazala odstupanja u pet od osam definiranih varijabli: smanjenje ukupnog vremena spavanja, sniženu učinkovitost spavanja, znatno skraćenje trajanja REM-stadija spavanja (engl. rapid eye movement; brzi očni pokreti) i dubokih stadija spavanja, visok broj periodičnih pokreta nogama (engl. periodic limb movement, PLM). Do sada nije učinjeno ni jedno istraživanje o povezanosti poremećaja spavanja i PTSP-a u osoba koje su aktivno sudjelovale u ratu u Republici Hrvatskoj. Rezultati provedenog istraživanja pokazuju značajan poremećaj spavanja i promjene u kakvoći spavanja oboljelih od ratnog PTSP-a.

Descriptors: Sleep disorders – diagnosis; Polysomnography; Stress disorders, post-traumatic – psychology; Veterans – psychology; War; Croatia

Summary. Sleep disorder is an integral part of posttraumatic stress disorder (PTSD) along with all subsequent psychological disorders. Overnight polysomnography was performed in a group comprising war veterans (1991–1995) who exhibited a permanent change of personality disorder after they were diagnosed with PTSD as a direct result of combat participation. All 18 (men) participants at our Center who were sent to us from the National Center for Psychotrauma in Zagreb during year 2003, had been suffering from sleep disorder for more than 10 years, and who had on average received either individual or group psychotherapy along with psychopharmacological therapy for a period of 4–8 years. Control group were14 healthy men without psychiatric disorder. Overnight polysomnography and its subsequent analysis clearly showed discord in five of eight somnological variables when compared during night: reduction in NREM sleep stages 3 and 4, prolonged REM latency, reduction of REM, and a noticeable motoric activity during sleep registered with high PLM index in almost all participants, which disturbed the sleep continuity. There have been no studies dealing with connection between sleep disorders and PTSP associated with the war in the Republic Croatia. Results of this study indicate significant sleep disorders and changes of sleep quality in patients with diagnosed PTSP.

Liječ Vjesn 2008;130:101–103

Poremećaj spavanja je uobičajeni dio kliničke slike PTSP-a. Prema kriterijima DSM-IV (dijagnostički i statistički priručnik mentalnih bolesti – IV izdanje)[1] poremećaji spavanja sastavni su dio PTSP-a, a sastoje se od ponavljanja traumatskog iskustva (noćne more, kriterij B)[2] i stanja pojačane budnosti (teškoće inicijacije i održavanja spavanja, kriterij D). Ciljane studije upućuju na to da poremećaj spavanja u osoba s PTSP-om nije specifičan.[3–23] Istraživanja poremećaja spavanja[4,5,24] potvrđuju poremećenu organizaciju spavanja i specifične promjene vezane uz REM-fazu: noćne more, učestala buđenja iz REM-a i ističu značajnu patofiziološku ulogu REM-abnormalnosti. Analiza duljine vremena potrebnog za nastanak REM-stadija spavanja (REM-latencije) i trajanja REM-stadija spavanja daju sasvim druge rezultate. Woodward SH, Murburga MM i sur. ne nalaze značajnije skraćenje trajanja REM-a ili-REM latencije.[23]

U osoba s PTSP-om registrirani su i neki drugi oblici poremećaja spavanja, poput poremećaja disanja u spavanju, sindroma nemirnih nogu (engl. restless legs syndrome, RLS).[4,25]

Neosporno je da je poremećaj spavanja u korelaciji s duljinom izloženosti stresu, intenzitetu i trajanju PTSP-a.[26]

Osobito su kontroverzni rezultati primijećeni u osoba s dugotrajnim i teškim PTSP-om u odnosu na mogući komorbiditet,[3,23] mogućnost ponavljanja PTSP-a, utjecaj primijenjene terapije, ali i moguću realizaciju ratnog invaliditeta.[27–32]

U Republici Hrvatskoj postoji velik broj oboljelih osoba od ratnog PTSP-a koji je stoga postao važan javnozdravstveni problem. Do sada nije provedeno istraživanje povezanosti poremećaja spavanja i PTSP-a.

Svrha provedenog istraživanja bila je polisomnografski procijeniti eventualne poremećaje spavanja u ispitanika koji su oboljeli od ratnog PTSP-a.

* **Psihijatrijska bolnica Vrapče** (mr. sc. Radmila Buljan, dr. med.; mr. sc. Krešimir Hrabrić, dr. med.; prof. dr. sc. Vlado Jukić, dr. med.), **Zatvorska bolnica Zagreb** (Anica Biško, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. R. Buljan, Psihijatrijska bolnica Vrapče, Bolnička cesta 32, Zagreb, e-mail: radmila.buljan@zg.t-com.hr

Primljeno 10. ožujka 2008., prihvaćeno 22. travnja 2008.

Ispitanici i metode

Ispitivanu skupinu činilo je 18 bolesnika, muškaraca, prosječne životne dobi od 43 god. (31–61) s PTSP-om uzrokovanim ratom. Dijagnoza poremećaja postavljena je sukladno DSM-IV[1] od strane psihijatrijskog tima Nacionalnog centra za psihotraumu u Zagrebu. Svi su ispitanici imali teški kronificirani oblik PTSP-a uz izražene trajne promjene na planu ličnosti, bili su u procesu vještačenja, odnosno procjene invaliditeta te su upućeni u Centar za spavanje Psihijatrijske bolnice Vrapče radi objektivizacije poremećaja spavanja u razdoblju od 1. 1. do 31. 12. 2003. god.

Psihijatrijsko liječenje prije somnološke obrade trajalo je 4 do 6 god., u kojem su razdoblju liječeni kombinacijama psihofarmaka: anksioliticima, antidepresivima, hipnoticima te povremeno i nižim dozama antipsihotika, a somnološka obrada uslijedila je 10–12 godina nakon njihova ratnog iskustva. Nijedan od ispitanika nije prije rata imao nikakav evidentirani psihijatrijski poremećaj, trenutačni komorbiditet, a u zadnja 3 mjeseca nikakvu prateću tjelesnu bolest ni ovisnost (o alkoholu, drogi).

Kontrolnu skupinu činilo je 14 muških, zdravih ispitanika iste životne dobi, bez psihijatrijskog (i tjelesnog) poremećaja.

U obje skupine primijenjena je metoda cjelonoćne polisomnografije (polisomnograf, MEPAL, MAP, Njemačka) kao jedina objektivna metoda procjene spavanja. Primijenjena je automatska analiza uz vizualni nadzor te su tražene razlike među skupinama.

Definirane su sljedeće varijable spavanja: 1. latencija uspavljivanja (mjerena minutama); 2. ukupno vrijeme spavanja (TST, Total Sleep Time, mjereno minutama); 3. učinkovitost spavanja (vrijeme snimanja/vrijeme spavanja mjereno minutama); 4. broj buđenja (engl. arousal); 5. udio dubokih stadija spavanja (stadij 3 i 4 NREM-a, u postotcima); 6. zastupljenost REM-stadija spavanja (u postotcima); 7. REM-latencija (izražena minutama) te 8. PLMs-indeks (broj/sat).

Obrada rezultata načinjena je T-testom za nezavisne varijable. Granična statistička značajnost bila je $P<0,05$.

Rezultati

Statističke su se značajnosti iskazale u 5 od 8 zadanih varijabla spavanja (tablica 1).

Ukupno vrijeme spavanja bilo je statistički značajno skraćeno u skupini ispitanika s PTSP-om u odnosu na kontrolnu skupinu (232,6 minuta u odnosu na 442,1 minutu, t=3,31, P=0,003).

Udio REM-a u ukupnom spavanju u ispitnoj skupini bilo je samo 10,1%, u kontrolnoj 19,2% (t=3,52, P=0,001), a latencija do stadija REM bila je 126,44 minute u ispitnoj skupini te 112,93 minute u skupini bolesnika s PTSP-om (t=3,65, P=0,005).

Udio sporovalnoga dubokog spavanja (stadiji 3 i 4) u ispitnoj skupini bio je 12,3%, a u kontrolnoj 23,6%, što je granična razina statističke značajnosti (t=2,04, P=0,053).

PLM-indeks u ispitnoj skupini bio je 55,8, a u kontrolnoj 6,5 (t=3,05, P=0,005).

Nije bilo statistički značajne razlike između dvije skupine ispitanika u tri varijable spavanja: latenciji uspavljivanja, broju buđenja (engl. arousal) i REM-latenciji.

Rasprava i zaključci

Rezultati provedenog istraživanja pokazuju značajan poremećaj spavanja, tipa nesanice u ispitnoj skupini te velike razlike u kakvoći spavanja ispitne i kontrolne skupine.

Od osam definiranih varijabla spavanja, statistički značajna odstupanja zabilježena su u pet varijabla: ukupnom vremenu spavanja, niskoj učinkovitosti spavanja, skraćenom trajanju restitutivnih faza spavanja i REM-a te visokom PLM-indeksu.

Upravo taj posljednji parametar – vrlo visoki broj periodičnih pokreta nogu – često je uvelike odgovoran za diskontinuitet spavanja i redukciju kvalitetnoga restitutivnog spavanja.

Ovim radom, koji je imao za cilj provođenje ispitivanja kakvoće spavanja u osoba s dugogodišnjim PTSP-om nastalim aktivnim sudjelovanjem u ratu u Hrvatskoj, potvrđen je značajan poremećaj spavanja – tipa nesanice, koji su bolesnici držali svojim osnovnim problemom.

Pravilna procjena kakvoće spavanja moguća je jedino primjenom cjelonoćne polisomnografije i parametara spavanja te usporedbom nalaza ispitne skupine (oboljelih od PTSP-a) i skupine zdravih ispitanika, a što je u ovom radu i učinjeno. Uz mogućnost znanstvenih istraživanja cjelonoćna je polisomnografija važna i s kliničkog aspekta. Tom

Tablica 1. *Razlike u varijablama spavanja između ispitne i kontrolne skupine*
Table 1. *Differences in sleep variables between experimental and control group*

	Skupina/Group	N	Srednja vrijednost/mean	Standardna devijacija/SD	t-test*	*P*
Latencija uspavljivanja Sleep latency (min)	kontrolna/control	14	55,49	6,61	1,849	0,074
	ispitna/test	18	64,71	17,68		
Duboke faze/Deep stages (%)	kontrolna/control	14	23,55	7,47	2,038	0,053
	ispitna/test	18	12,28	9,99		
REM (%)	kontrolna/control	14	19,19	4,86	3,518	0,001
	ispitna/test	18	10,15	10,21		
REM-latencija/REM latency (min)	kontrolna/control	14	112,93	64,05	3,649	0,001
	ispitna/test	18	126,44	136,87		
PLM-indeks/PLM index	kontrolna/control	14	6,50	8,99	3,048	0,005
	ispitna/test	18	55,83	74,17		
Ukupno vrijeme spavanja Total sleep time (min)	kontrolna/control	14	442,11	45,13	3,307	0,003
	ispitna/test	18	236,64	118,13		
Učinkovitost spavanja Sleep effectiveness (%)	kontrolna/control	14	86,07	6,86	0,341	0,736
	ispitna/test	18	54,72	24,53		
Broj buđenja/Number of arousals	kontrolna/control	14	17,50	8,45	0,370	0,714
	ispitna/test	18	35,39	37,33		

* t-test za nezavisne skupine/t-test for independent groups

je metodom naime moguća i diferencijalna diijagnoza nesanica, ali i drugih poremećaja spavanja (primjerice sindrom nemirnih nogu ili apnejički sindrom u spavanju), što također nalazimo i u bolesnika s dugodišnjim PTSP-om, a što određuje i druge terapijske smjernice.[24]

Prikazani nalazi u bolesnika s PTSP-om u skladu su s nekom od provedenih studija u SAD-u, u skupini američkih vojnika veterana rata u Vijetnamu, kao što su u svojim istraživanjima opisali Mellman TA, Kulick-Bell R i sur.[25]

Zaključno, bolesnici s ratnim PTSP-om u našoj studiji imali su bitno poremećene parametre spavanja u odnosu na normalnu populaciju što je još jedan od dokaza posljedica koje sobom nosi taj dokazani klinički entitet stečen kao posljedica ratnih strahota.

LITERATURA

1. *American Psychiatric Association.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV. Washington DC: American Psychiatric Association; 1995, str. 435–40.
2. *Jukić V, Čulav-Sumić J, Brečić P, Mužinić-Masle l.* Sleep disturbances and nightmares as symptoms of posttraumatic stress disorder. Psychiatria Danubina 1999;11:45–9.
3. *Klein E, Koren D, Arnon I, Lavie P.* Sleep complaints are not corroborated by objective sleep measures in post traumatic stress disorder: a 1-year prospective study in survivors of motor vehicle crashes. J Sleep Res 2003;12(1):35–41.
4. *Mellman TA, Nolan B, Hebding J, Kulick-Bell R, Dominguez R.* A polysomnography c comparison of veterans with combat-related PTSD, depressed men, and non-ill controls. Sleep 1997;20(1):46–51.
5. *Woodward SH, Friedman MJ, Bliwise DL.* Sleep and depression in combat-related PTSD inpatients. Biol Psychiatry 1996;39(3):182–92.
6. *Shen J, Chung SA, Kayumov L i sur.* Polysomnographic and symptomatological analyses of major depressive disorder patients treated with mirtazapine. Can J Psychiatry 2006;51(1):27–34.
7. *Hirschfeld RM, Mallinckrodt C, Lee TC, Detke MJ.* Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. Depress Anxiety 2005;21(4):170–7.
8. *Caliyurt O, Guducu F.* Partial sleep deprivation therapy combined with sertraline affects subjective sleep quality in major depressive disorder. Sleep Med 2005;6 (6):555–9.
9. *Calyjurt O, Guducu F.* Partial sleep deprivation therapy combined sertraline induces more rapid improvements in quality of life items in major depressive disorder. J Affect Disord 2005;88(1):75–8.
10. *Lader M, Andersen HF, Baekdal T.* The effect of escitalopram on sleep problems in depressed patients. Hum Psychopharmacol 2005;20(5): 349–54.
11. *Krystal AD.* Depression and insomnia in women. Clin Cornerstone 2004;6 Suppl 1B:S19–28.
12. *Miller EH.* Women and insomnia. Clin Cornerstone 2004;6(Suppl1B): S 8–18.
13. *Kuenzel HE, Murck H, Held K, Ziegenbein M, Steiger A.* Reboxetine induces similar sleep-EEG changes like SSRIs in patients with depression. Pharmacopsychiatry 2004;37(5):193–5.
14. *Le Bon O, Murphy JR, Staner L i sur.* Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnografic and clinical evaluations. J Clin Psychopharmacol 2003;23(4):377–83.
15. *Friedmann PD, Herman DS, Friedman S, Lemon SC, Ramsey S, Stein MD.* Treatment of sleep disturbance in alcohol recovery: a national survey of addiction medicine physicians. J Addict Dis 2003;22(2):91–103.
16. *Gann H, Feige B, Fasihi S, van Calker D, Voderholzer U, Riemann D.* Periodic limb movements during sleep in alcohol dependent patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2002;252(3):124–9.
17. *Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF.* The differential affects of medication on mood, sleep disturbance, and work ability in outpatient alcohol detoxification. Am J Addict 2002;11(2):141–50.
18. *Irwin M, Gillin JC, Dang J, Weissman J, Phillips E, Ehlers CL.* Sleep deprivation as a probe of homeostatic sleep regulation in primary alcoholics. Biol Psychiatry 2002;51(8):632–41.
19. *Foster JH, Peters TJ, Kind P.* Quality of life, sleep, mood and alcohol consumption; a complex interaction. Addict Biol 2002;7(1):55–65.
20. *Nishith P, Resick PA, Mueser KT.* Sleep difficulties and alcohol use motives in female rape victims with posttraumatic stress disorder. J Trauma Stress 2001;14(3):469–79.
21. *Brower KJ, Hall JM.* Effects of age and alcoholism on sleep: a controlled study. J Stud Alcohol 2001;62(3):335–43.
22. *Brower KJ, Aldrich MS, Robinson EA, Zucker RA, Greden JF.* Insomnia, self medication, and relapse to alcoholism. Am J Psychiatry 2001; 158(3):399–404.
23. *Foster JH, Peters TJ.* Impaired sleep alcohol misusers and dependent alcoholics and the impact upon outcome. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23(6):1044–51.
24. *Woodword SH, Murburg MM, Bliwise DL.* PTSD-related hyperarousal assessed during sleep. Physiol Behav 2000;70(1–2):197–203.
25. *Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M.* Association of psychiatryc disorders and sleep apnea in a large cohort. Sleep 2005;28 (11):1405–11.
26. *Mellman TA, Kulick-Bell R, Ashlock LE, Nolan B.* Sleep events among veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 1995;152(1):110–5.
27. *Taylor FB, Lowe K, Thompson C i sur.* Daytime prazosin reduces psychological distress to trauma specific cues in civilan trauma posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 2006;59(7):577–81.
28. *Robert S, Hammer MP, Kose S, Ulmer HG, Deitsch SE, Lorberbaum JP.* Quetiapine improves sleep disturbance in combat veterans with PTSD: sleep dana from a prospective, open-label study. J Clin Psychopharmacol 2005;25(4):387–8.
29. *De Viva JC, Zayfert C, Mellman TA.* Factors associated with insomnia among civilians seeking treatment for PTSD: an exploratory study. Behav Sleep Med 2004;2(3),162–76.
30. *Cates ME, Bishop MH, Davis LL, Lowe JS, Woolley TW.* Clonazepam for treatment of sleep disturbance associated with combat-related posttraumatic stress disorder. Ann Pharmacother 2004;38(9):1395–9.
31. *Aukst-Margetic B, Margetic B, Tosic G, Bilic-Prcic A.* Levomepromazine helps to reduce sleep problems in patients with PTSD. Eur Psychiatry 2004;19(4):235–6.
32. *Zayfert C, De Viva JC.* Residual insomnia following cognitive behavioral therapy for PTSD. J Trauma Stress 2004;17(1):69–73.

INSULINOMA PRESENTING ITSELF AS A NIGHT PAROXYSMAL DISORDER WITH SPONTANEOUS RECOVERY

BOLESNIK SA INZULINOMOM KOJI SE PREZENTIRAO KAO PAROKSIZMALNI NOĆNI POREMEĆAJ SA SPONTANIM OPORAVKOM

LEJA DOLENC GROŠELJ, DUŠAN BUTINAR*

Descriptors: insulinoma; polysomnography; night paroxysmal movement disorder

Summary. A 64-year-old woman with night paroxysmal episodes is described. Her symptoms began 9 months ago with attacks of bizarre movement, which were always present in the second part of the night. She had no attacks during the daytime. Her husband reported confusion and disorientation followed by long periods of unresponsiveness. The patient underwent a night polysomnography recording. Around 4 o'clock in the morning bizarre movements with stereotypic behaviour appeared. She was rolling her head from side to side, moaning, and stretching her limbs. These periods first lasted for minutes, and were constantly repeated during the night. EEG findings suggested metabolic encephalopathy. At that time finger prick test revealed a profound hypoglycaemia (1.2 mmol/l), high insulin (200 pmol/l), and C-peptide (6.63 nmol/l). Ultrasonography and MRI confirmed the insulinoma in the head of the pancreas. To our knowledge our case is the first patient with insulinoma attacks only during sleep time.

Deskriptori: inzulinom, polisomnografija, poremećaj paroksizmalnih pokreta noću

Sažetak. U radu je opisana 64-godišnja žena s epizodama paroksizama tijekom noći. Simptomi su započeli prije 9 mjeseci s atakama bizarnih pokreta, koje su se uvijek javljale u drugom dijelu noći. tijekom dana nije imala atake. Njezin suprug navodi da je bila konfuzna i dezorijentirana, nakon čega je slijedilo duže razdoblje nereagiranja. Pacijentici je učinjena noćna polisomnografija. Oko 4 sata ujutro pojavili su se bizarni pokreti uz stereotipno ponašanje. Vrtjela je glavom s jedne na drugu stranu, stenjala i istezala udove. Ovo je isprva trajalo nekoliko minuta, a tijekom noći stalno se ponavljalo. EEG nalaz je upućivao na metaboličku encefalopatiju. U to je vrijeme u krvi iz prsta nađena izrazita hipoglikemija (1,2 mmol/l), visok inzulin (200 mmol/l) i C-peptid (6,63 μmol/l). Ultrasonografija i MEI potvrdile su inzulinom u glavi pankreasa. Prema našim saznanjima ovo je prvi slučaj ataka inzulinom tijekom spavanja.

Liječ Vjesn 2008;130:104–105

Case report

A 64-year-old woman was referred for polysomnography to get a diagnosis of night paroxysmal episodes. She had a hypernefroma of the right kidney with nefrectomy performed a year ago and was treated for hyperlipidemia and hypertension. Her symptoms began 9 months ago with attacks of bizarre movement, which were always present in the second part of the night. She had no attacks during the daytime. Her husband reported confusion and disorientation followed by long periods of unresponsiveness (1–2 hours). Twice during the attack she fell from bed and sustained light injuries. Neurological, general examination and daytime EEG were normal. MRI brain scan demonstrated a few small ischemic lesions in periventricular regions on both sides. During the last 9 months a psychiatrist and a neurologist diagnosed her with parasomnia? late onset epilepsy? Diazepam in the evenings was prescribed by the psychiatrist.

The patient underwent a polysomnography recording. In the first part of the night her sleep was normal. Some obstructive apnoeas (AHI = 8) were found. Around 4 o'clock in the morning bizarre movements with stereotypic behaviour appeared. She was rolling her head from side to side, moaning, and stretching her limbs. Tonic or clonic components were absent. No dystonic postures were observed. These periods first lasted for minutes, and were constantly repeated. During these attacks she was intermittently confused and disoriented. After 6 o'clock she became cold, sweaty and confused. EEG showed bilateral slow theta and delta activity, accentuated in the centro-temporal regions bilaterally. There was no epileptiform activity. EEG findings suggested metabolic encephalopathy. At that time finger prick test revealed a profound hypoglycaemia (1.2 mmol/l). High insulin (200 pmol/l) and C-peptide (6.63 nmol/l) secretion were found. After administration of sweet tea and 5% glucose infusion she become oriented and well. Polysomnography showed wake state with alpha activity. The patient was transferred to the Endocrine Unit. Ultrasonography of abdomen was negative, while on the endoscopic ultrasonography hypoechogenic lesion- insulinoma- (2.9×1.5 cm) was found in the head of the pancreas. MRI (T2 FAT SAT) confirmed hyper intensive round formation (2.2×1.8 cm) in the head of the pancreas. While waiting for surgery the patient was given a late dinner and a small snack during the night and was completely free of night attacks. Two months later surgery of the pancreas was performed, but insulinoma was not found. Currently she is under endocrine and neurological observation as an outpatient and is practicing the same eating regime. Measurements of glucose are in normal range. She has been completely free of above mentioned nighttime events for a year.

* **Institute of Clinical Neurophysiology, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia** (dr. sc. Leja Dolenc Grošelj, dr. med.; dr. sc. Dušan Butinar, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. L. Dolenc Grošelj, Institute of Clinical Neurophysiology, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia, e-mail: leja.dolenc@kclj.si

Primljeno 7. veljače 2008., prihvaćeno 22. travnja 2008.

Conclusion

Insulinoma is pancreatic endocrine tumour characterized by hyperinsulinemic hypoglycaemia, which can mimic various neurological pictures (acute disorder of cognition, consciousness, epilepsy, transient ischaemia, psychosis or chronic disorders of dementia and neuropathy.[1–4] To our knowledge our case is the first patient with insulinoma attacks only during sleep time. Therefore we suggest, that when bizarre paroxysmal movement is present only during nighttime, metabolic disorders are considered in the differential diagnosis.

REFERENCES

1. *Graves TD, Gandhi S, Smith SJM, Sisodiya SM, Conway GS.* Misdiagnosis of seizures: insulinoma presenting as adult-onset seizure disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1091–1092.
2. *Shaw C, Haas L, Miller D, Delahunt J.* A case report of paroxysmal dystonic choreathetosis due to hypoglycemia induced by an insulinoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61(2):194–5.
3. *Striano P, Striano S.* Insulinoma presenting as refractory late-onset epilepsy. Epilepsia 2006;47(2):452.
4. *Dion MH. Cossette P, St-Hilaire JM i sur.* Insulinoma misdiagnosed as intractable epilepsy. Neurology 2004;62(8):1443–5.

* * *

Vijesti
News

European Society of Pathology
Academy of Medical Sciences of Croatia
Institute for Clinical Medical Research of Sestre milosrdnice University Hospital Zagreb
Veterinary Faculty Zagreb

19th Ljudevit Jurak International Symposium on Comparative Pathology



SECOND ANNOUNCEMENT AND CALL FOR PAPERS

June 6–7, 2008
Multimedia center, Sestre milosrdnice University Hospital,
Vinogradska cesta 29, Zagreb, Croatia

(http://www.kbsm.hr/Jurak/symposium.htm)

The main symposium topics are Pediatric Pathology and Advances in Pathomorphology Techniques.

PRVI HRVATSKI KONGRES DILEMA U NEUROLOGIJI
s međunarodnim sudjelovanjem

8.—12. listopada 2008.
Opatija, Grand Hotel Adriatic, Hrvatska

Organizatori kongresa:

Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta i Kliničkog bolničkog centra Zagreb
Hrvatsko društvo za EEG i kliničku neurofiziologiju, HLZ
Hrvatsko neurobiološko društvo, HLZ
Hrvatsko društvo za neuromuskularne bolesti i EMNG, HLZ
Sekcija za intenzivnu neurologiju Hrvatskog neurološkog društva, HLZ
Referentni centar za epilepsije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH
Referentni centar za neuromuskularne bolesti Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH
Referentni centar za demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH

Kontakt osoba: gđa Aleksandra Novosel, Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb; tel. +385 1 2388 310, fax: +385 1 2421 846
e-mail: dileme2008@net.hr

Registracija i prijava sažetaka: www.dileme2008.com

Kotizacija:

Do 1. srpnja 2008.	1500 Kn
Nakon 1. srpnja 2008.	2000 Kn
Za specijalizante	1000 Kn
Za osobe u pratnji	1000 kn
Za jedan dan kongresa	1000 Kn

Rok za slanje sažetaka: 1. srpnja 2008.

Pisma uredniku
Letters to the Editor

SLEEP MEDICINE IN SLOVENIA

MEDICINA SPAVANJA U SLOVENIJI

Dear editor,

Sleep disorders affect more than 30% of the whole population in the industrialized countries, and World association of sleep medicine (WASM) this year declared March 14, as a first world sleep day. A slogan »Sleep well, live fully alert« was created by Dr. William C. Dement from the Stanford University, discoverer of dream activity in REM sleep and father of sleep medicine. *The event took* place in public settings around the world and online with unveiling of a declaration:

»Whereas, sleepiness and sleeplessness constitute a global epidemic that threatens health and quality of life, whereas, much can be done to prevent and treat sleepiness and sleeplessness, whereas, professional and public awareness are the firsts steps to action, we hereby declare that the disorders of sleep are preventable and treatable medical conditions in every country of the world«.

Not only in the USA, but also in Central Eastern European countries one third of adults suffer from insomnia, many have sleep apnea, others fall in the grip of shift work circadian disorders, innumerable people complain of restless legs and an excessive number overuse sleeping pills. This is a representative small part of the approximately 80 sleep-related disorders that have been codified so far in the International Classification of Sleep Disorders. The consequences of untreated sleep disorders are frequently the cause of car accidents or may even result as a sudden death during sleep.

In Slovenia, sleep disorders are still undiagnosed. For 2 millions of inhabitants, we have only two sleep laboratories, one situated in the Institute of Neurophysiology, University medical Centre in Ljubljana, where we are dealing with all kinds of sleep disorders, and second sleep center, situated in Pulmology Clinic in Golnik, dealing only with respiratory problems during sleep.

In the last year 2007 about 300 Slovene patients with obstructive sleep apnea (OSAS) received CPAP, which is completely financed by our social security system. However, most of our OSAS patients are severe cases, with very high apnea index, which indicates that moderate cases of OSAS still remain undiagnosed. In the last few years we started to take special care of our neuromuscular disorder patients in searching the first signs of respiratory failure during the night sleep, and therefore started prescribing noninvasive ventilation during night time, which improved respiratory parameters and quality of life of these patients. Full polysomnography in the sleep laboratory (visually and not just automatically analyzed) remains the golden standard for diagnosis of sleep disorders in our country. However, polygraphy (for OSAS patients), ambulatory polysomnography (for parasomnias, restless legs syndrome, periodic limb movement syndrome, insomnia), and actimetry (for diagnosis of circadian sleep disorders) help us as a first step (shorter waiting time for these procedures) of the evaluation. Patients with excessive daytime sleepiness still remain under diagnosed, and Modafinil (modiodal), drug for stimulating wakefulness was never registered in Slovenia. Fortunately, Xyrem (Na oxybat), a novel drug for treating narcolepsy is now available in our country. Many hypnotic drugs for insomnia are used by our general practitioners, but we try to teach them, to always search the etiological reasons for disrupted sleep and not treat the symptoms first. We are happy, that this year slow release melatonin was registered in European Union, and became available in Slovenia. However, a lot of work has to be done regarding sleepy driver and circadian disorders with sleep debt as a consequence of shift work. There is also a lack of epidemiological studies. The first Croatian study of Pecotic et al. evaluates sleep habits of different medical professionals and opens the field for further epidemiological studies of sleep habits in this part of the world.

Therefore, it is our duty as medical doctors to have knowledge of sleep medicine and to diagnose properly all kinds of sleep disorders. However, government and social security awareness of sleep disorders is inevitable to give us the opportunity to treat our patients effectively.

Leja Dolenc Grošelj, MD, PhD
President of Slovene Sleep Society

RAZVOJ MEDICINE SPAVANJA U HRVATSKOJ

DEVELOPMENT OF SLEEP MEDICINE IN CROATIA

Poštovani gospodine uredniče,

Prvi polisomnografski laboratorij u Hrvatskoj utemeljen je ranih sedamdesetih. Tada je Vera Dürrigl, profesor neurologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, u Službi za EEG i kliničku psihofiziologiju u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče u Zagrebu, organizirala rutinska cjelonoćna EEG i poligrafska snimanja kao dnevnu kliničku praksu.

Sa svojim suradnicima, u prvom redu doc. dr. sc. Vojislavom Stojanovićem, koji su kasnih sedamdesetih i vlastitim stručno-znanstvenim smjerom razvijali polisomnografski i klinički rad, V. Dürrigl je 1981. u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče osnovala prvi Centar za poremećaje spavanja u Hrvatskoj, ujedno i prvi takav centar u velikom području jugoistočne Europe.

Ranih devedesetih Centar za poremećaje spavanja funkcionalno je preustrojen i od tada do danas djeluje u okviru Kliničkog odjela psihofiziologije kao referentni pa i uzorni Centar za poremećaje spavanja u Splitu i za Polisomnograf-

ski laboratorij Klinike za pulmologiju u Zagrebu, koji su organizirani 2001. i 2003. Polisomnografskim tehnikama i somnološkom kliničkom praksom ovladavaju i drugi neurofiziološki laboratoriji u Hrvatskoj, ponajprije u Klinici za dječje bolesti u Zagrebu. Prvi CPAP u Hrvatskoj primijenjen je 1996. na Kliničkom odjelu psihofiziologije bolnice u Vrapču. Godine 1994. utemeljeno je Hrvatsko somnološko društvo u okviru Hrvatskoga liječničkog zbora *(Croatian Sleep Research Society)*. Utemeljitelj i prvi predsjednik Društva je prim. dr. sc. Danilo Hodoba, pročelnik Kliničkog odjela psihofiziologije u Vrapču. Prvi tajnik Društva je dr. Željko Takač, voditelj Centra za poremećaje spavanja u Vrapču u to vrijeme. Od 2004. predsjednik Hrvatskoga somnološkog društva je prof. dr. sc. Zoran Đogaš, pročelnik Katedre za neuroznanost i znanstvenu metodologiju i prodekan Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, a tajnik Društva je prof. dr. sc. Goran Račić, pročelnik ORL klinike KBC-a Split. Zamjenik predsjednika Društva je dr. sc. Pavao Krmpotić, sadašnji voditelj Centra za poremećaje spavanja u Vrapču. Društvo okuplja šezdesetak članova: neurologa, psihijatara, neuropedijatara, pulmologa, internista, otorinolaringologa, neuroznanstvenika i suradnih psihologa. Stoga je suvremeni trend u sklopu svih aspekata medicine spavanja prisutan i u Hrvatskoj, premda su neki oblici liječenja specifičnih poremećaja spavanja i budnosti pa i odgovarajuće spoznaje o tome još uvijek nedovoljno prihvaćeni, stoga i nedovoljno rutinski zastupljeni u široj kliničkoj praksi. Sve to unatoč činjenici da je i u Zagrebu i u Splitu organizirana dodiplomska i poslijediplomska tematska nastava iz medicine/psihofiziologije spavanja te da su pojedini stručnjaci iz Hrvatske objavili nekoliko zapaženih radova u međunarodnoj literaturi.

Danilo Hodoba
Klinički odjel psihofiziologije
Psihijatrijske bolnice Vrapče, Zagreb

SLEEP MEDICINE IN GERMANY

MEDICINA SPAVANJA U NJEMAČKOJ

To the Editor,

The prevalence of sleep disorders in most European countries is very high. Especially in Germany we have a lot of patients suffering from intrinsic sleep disorders as insomnia, sleep related breathing disorders, sleep related movement disorders and hypersomnia. The knowledge about sleep medicine, that means physiology, pathophysiology, diagnostics and treatment facilities of sleep disorders was rather scarce in Germany. Therefore some protagonists of Sleep Medicine founded in 1992 a scientific society, the German Sleep Society (DGSM – Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, www.dgsm.de).

From the beginning it was planned to establish a multidisciplinary society including different specialists such as neurologists, pneumologists, psychiatrists, paediatricians, psychologists, general practitioners, ENT doctors etc. Due to this interdisciplinary approach and the growing interest in sleep medicine, the number of paying members is now in 2008 more than 2050. Parallel to the growing number of members we performed short time (30 hours) and long time (200 hours) courses in sleep medicine and introduced practicial and theoretical examinations to become a so called »somnologist«, which since two years, is now an official subspeciality in Germany. You can get it now from the Chamber of Physicians. We implemented the 3 classical methods of quality assurance (structure-, process-, and outcome-quality).

Structure quality means an accreditation procedure including local visitation of the Sleep Medicine Center by 3 sleep experts. Process quality means a peer review procedure with examination of the records by a checklist of quality related process markers, supported by a manual for this checklist. Outcome quality is measured by a patient's questionnaire they answer before and two months after the stay in the Sleep Medicine Center. In Germany, 326 Sleep Medicine Centers have passed the accreditation criteria. The German Sleep Society developed guidelines and recommendations and additionally established a scientific journal, the »Somnologie« (»Somnology«) in which you can publish in German or English.

A few years ago the European Sleep Research Society (ESRS, www.esrs.eu) invited the presidents of the European National Sleep Societies to ask them for their willingness to become associated members of the ESRS. As a first step a Steering Committee (SC), which since 2007 was called Executive Committee (EC), was elected and an assembly of the National Sleep Societies (ANSS) was founded. The members of the EC are 5 sleep medicine experts from 5 different countries. They developed a guideline for the accreditation of sleep medicine centers in cooperation with the ANSS and the board of the ESRS.[1] This guideline was published two years ago. The next step was the development of a guideline for the qualification of sleep medicine specialists. This guideline can be used for medical doctors as well as for non-medical staff, working in the field of sleep medicine, such as e.g. psychologists. In the third part it is applicable for technicians and nurses. It will be published soon.

The ANSS will have its yearly meeting in May 2008 in Split, Croatia, and will discuss the next steps for promoting sleep medicine in Europe together with the national sleep societies and the ESRS.

I hope that the Croatian Sleep Society can use the experiences of the German Sleep Society for future development, that the use of the European guidelines helps you to create standardized sleep medicine and that the authorities of your country acknowledge sleep medicine as an official subspeciality in medicine.

Prof. Dr. Jürgen Fischer
Medical Director of the Clinic Norderney
Chair of the Department for Rehabilitation Science of the University of Witten/Herdecke
Past-President of the German Sleep Society
Chair of the Executive Committee of the Assembly of the National Sleep Societies in the European Sleep Research Society

REFERENCE

1. *Steering Committee of the European Sleep Research Society.* European guidelines for the accreditation of Sleep Medicine Centers. J Sleep Res 2006;15:231–8.

PETNAESTA GODIŠNJICA HRVATSKE LIGE PROTIV REUMATIZMA

Dana 23. studenoga 2007. godine u multimedijskoj dvorani KB »Sestre milosrdnice« u Zagrebu održana je skupština Hrvatske lige protiv reumatizma, kojom je obilježena 15-godišnjica rada ove udruge. Radi se o jedinoj neprofitnoj udruzi građana na državnoj razini koja okuplja bolesnike s reumatskim bolestima, liječnike specijaliste i druge zdravstvene djelatnike koji su uključeni u liječenje i rehabilitaciju reumatskih bolesnika.

Predsjednik Lige dr. Tomislav Nemčić podsjetio nas je na povijest Lige, aktualnosti i buduće zadaće.

Hrvatska liga protiv reumatizma osnovana je 14. studenoga 1992. godine u Varaždinskim Toplicama, na inicijativu prof. dr. sc. Ive Jajića, koji je bio i njezin prvi predsjednik. Uz profesora Jajića u inicijativnom odboru su bili dipl. ing. Želimir Vukosav, mr. sc. dipl. ing. Tibor Littvay i dipl. iur. Tonči Buljanović, kojima su se pridružili prof. dr. sc. Božidar Ćurković, prof. dr. sc. Nataša Delimar, prim. mr. sc. Goran Ivanišević, prim. dr. sc. Ladislav Krapac, prim. mr. sc. Ante Luetić, prim. dr. Željko Ostrogović i prim. dr. Ljubo Suton. Od tada skromnih početaka, a uz entuzijazam inicijatora te, naravno, predani rad i ostalih koji su se poslije uključili, Hrvatska liga protiv reumatizma izrasla je u respektabilnu udrugu s oko 3500 članova u 11 županijskih ogranaka. Od osnutka sjedište Lige je u Klinici za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« u Zagrebu.

Glavne zadaće Lige su socijalno-edukativna i promidžbena. Promicanje značenja reumatskih bolesti u društvu, prosvjećivanje pučanstva, a poglavito bolesnika s reumatskim bolestima o uzrocima, simptomima, mjerama prevencije, liječenja i rehabilitacije, za konačni cilj ima poboljšanje kvalitete života, produženje radne sposobnosti i sprječavanje ili usporavanje nastanka invalidnosti ugrožene populacije.

Hrvatska liga protiv reumatizma članica je nekoliko međunarodnih udruga: EULAR-a (E*uropean* L*eague* A*gainst* R*heumatism – Europske lige protiv reumatizma*), ASIF-a (A*nkylosing* S*pondylitis* I*nternational* F*ederation – Međunarodnog udruženja bolesnika s ankilozantnim spondilitisom*) i IOF-a (I*nternational* O*steoporosis* F*oundation – Međunarodne zaklade za osteoporozu*).



Slika 1. *Predsjednik dr. Nemčić na Skupštini*

Radi ostvarenja svojih zadaća Hrvatska liga protiv reumatizma provodi različite aktivnosti.

To su organizacija i održavanje popularnih predavanja i tribina za bolesnike i ostale zainteresirane, kojih je u proteklom razdoblju održan velik broj, i to u gotovo svim ograncima. Liga je jedan od utemeljitelja Nacionalnog odbora Desetljeća kostiju i zglobova, pa su u zadnjih nekoliko godina i aktivnosti bile posebno intenzivne u mjesecu listopadu kada se obilježava Desetljeće kostiju i zglobova. Tako su, najprije u Zagrebu, a od prošle godine i u nekim županijskim središtima (Split, Rijeka, Osijek, Pula, Slavonski Brod) održana ultrazvučna denzitometrijska mjerenja, zainteresirani su ispunjavali test probira za osteoporozu, a dobivali su i savjete glede daljnje obrade ili mjera prevencije i liječenja osteoporoze. Hrvatska liga protiv reumatizma donijela je prve Hrvatske nacionalne standarde liječenja bolesnika s osteoartritisom i reumatoidnim artritisom.

Možda je i najvidljivija djelatnost Hrvatske lige protiv reumatizma izdavanje glasila pod nazivom »REUMA« (prije »Reumatičar«). U početku izlaženja na čelu Uredničkog odbora bio je profesor Jajić, a potom su glavni i odgovorni urednici bili prim. mr. sc. Goran Ivanišević (1992) i prof. dr. sc. Božidar Ćurković (1993–1997). Od 1998. godine glavni i odgovorni urednik je doc. dr. sc. Simeon Grazio, od čijeg dolaska na čelo glasilo izlazi redovito, uz podizanje sadržajne i grafičke kvalitete. Od 500 primjeraka kolika je bila naklada sredinom 1990-ih »Reuma« se sada tiska u 4000 primjeraka, besplatno se poštom dostavlja svim članovima Lige, dok se ostatak naklade podijeli bolesnicima za vrijeme njihova liječenja i rehabilitacije u specijalnim bolnicama za medicinsku rehabilitaciju te u zdravstvenim ustanovama u kojima djeluju liječnici-specijalisti koji su članovi Lige.

Liga je izdala 24 priručnika za bolesnike, više njih i u nekoliko izdanja. U tim popularnim knjižicama obrađene su najvažnije reumatske bolesti ili neke teme koje su svim reumatskim bolesnicima zajedničke. Do sada su iz tiska izašli sljedeći priručnici:

Ivo Jajić: »Bol u vratu« (u prvom izdanju koautor Goran Ivanišević), Ivo Jajić: »Križobolja«, Ivo Jajić (u prvom izdanju koautor Goran Ivanišević): »Reumatoidni artritis«, Ivo Jajić (u prvom izdanju koautor Goran Ivanišević): »Ankilozantni spondilitis«, Ivo Jajić i Zrinka Jajić: »Psorijatični artritis«, Ivo Jajić i Zrinka Jajić (u prvom izdanju koautor i Branka Oklobdžija): »Urični artritis«, Zrinka Jajić i Ivo Jajić: »Osteoporoza«, Ivo Jajić i Zrinka Jajić: »Osteoartroza«, Ladislav Krapac: »Artroze šaka«, Vlasta Urban Tripović: »Bolno rame«, Jadranka Morović-Vergles i Ksenija Berdnik-Gortan: »Sistemski eritemski lupus«, Jadranka Morović-Vergles i Ksenija Berdnik-Gortan: »Reaktivni artritis«, Zrinka Jajić: »Sjøgrenov sindrom«, Ivo Jajić: »Polimialgija reumatika«, Simeon Grazio i Branimir Anić: »Li-

jekovi koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti«, Branimir Anić i Simeon Grazio: »Glukokortikoidi u liječenju upalnih reumatskih bolesti«, Simeon Grazio i Tomislav Nemčić: »Fibromialgija«, Zrinka Jajić: »Algodistrofični sindrom«, Simeon Grazio i Frane Grubišić: »Alternativno i komplementarno liječenje reumatoloških bolesnika«, Simeon Grazio i Mateja Znika: »Vodič sigurnog vježbanja za osobe s reumatskim bolestima«, Simeon Grazio: »Sindrom karpalnog kanala«, Simeon Grazio i Branimir Anić: »Raynaudov sindrom«, Simeon Grazio i Branimir Anić: »Bol i lijekovi protiv boli u reumatologiji«, Simeon Grazio i Mateja Znika: »Fizikalna terapija u liječenju mišićnokoštane boli«.

Priručnici se besplatno dijele članovima Lige i drugim zainteresiranima. Ivo Jajić i Zrinka Jajić napisali su i knjigu namijenjenu bolesnicima: »Prevencija križobolje i vratobolje«.

Županijske ogranke Hrvatske lige protiv reumatizma vode naši ugledni reumatolozi i fizijatri. Izuzetak je ogranak za Zagrebačku županiju koji vodi laik, što bi i trebala biti intencija, dok bi zdravstveni djelatnici trebali imati ulogu stručnih savjetnika.

Iako svi u Ligi rade volonterski, za provođenje brojnih aktivnosti, a napose za tiskanje časopisa i priručnika potrebna su znatna materijalna saredstva. Manji dio prihoda dolazi iz članarine, tek u nekoliko navrata smo dobivali skromna sredstva od državnih institucija, ali 2007. godine Hrvatskoj ligi protiv reumatizma odobren je projekt od strane Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi. Glavni dio prihoda za svoje djelatnosti Liga ostvaruje putem promidžbenih poruka u glasilu, kao i donacijama i sponzorskim ugovorima s farmaceutskim tvrtkama.

Od 2005. godine, a na inicijativu gđe Vlaste Sršek-Cerkvenik, u okviru Hrvatske lige protiv reumatizma djeluju potpora grupe (SUPRA grupe). Za sada ih je na području grada Zagreba 5, a njihove se aktivnosti vode u prostorijama mjesne samouprave. Svaka grupa ima 5 do 10 osnovnih članova i veći broj potpornih članova. Potporni članovi u radu sudjeluju povremeno, većinom samo kao auditorij na klasičnim predavanjima. Osnovni članovi djeluju redovito i proaktivno okupljajući se tri puta na mjesec radi: stjecanja navika svakodnevne medicinske gimnastike (prilagođeno stupnju bolesti, životnim uvjetima i osobinama pojedinca), zdravih prehrambenih navika, edukacije o uporabi mobitela i osobnog računala te »društvenog umrežavanja«. Naime, bolesnici trebaju osvijestiti da unatoč bolesti sami mogu utjecati na kvalitetu svog života, mijenjajući životni stil, prilagođavajući ga granicama koje postavlja bolest. Planira se da tijekom 2008–2009. godine potporne grupe zažive i na području Zagrebačke županije.

U ovih 15 godina postojanja Lige brojni su pojedinci, ustanove i tvrtke dali svoj doprinos u uspješnom radu Lige te su im dodijeljene zahvalnice i diplome. Začasno članstvo je dodijeljeno prof. dr. sc. Ivi Jajiću, a drugim zaslužnim članovima Lige diplome: mr. sc. Dunja Barak-Smešny, Zvonimir Barišić, dipl. ing., prim. Ksenija Berdnik Gortan, dr. med., Zdenko Cepak, prof. dr. sc. Božidar Ćurković, dr. med., Vera Došen, prof. doc. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med., prim. mr. Goran Ivanišević, dr. med., prof. dr. sc. Zrinka Jajić, dr. med., prim. dr. sc. Ladislav Krapac, dr. med., Tibor Littvay, dipl. ing., prim. mr. sc. Ante Luetić, dr. med., prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles, dr. med., Tomislav Nemčić, dr. med., Olga Novak, dr. med., prim. Ljubo Suton, dr. med., Ivan Šantek, dr. med., Ana Šoša-Kosor, dr. med., Vlasta Urban Tripović, dr. med., doc. dr. sc. Tonko Vlak, dr. med., Želimir Vukosav, dipl. ing. Zahvalnice su primili predstavnici ustanova, tvrtki i specijalnih bolnica koje su značajno poduprle rad Lige: Belupo, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Biokovka, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Daruvarske Toplice, Dietpharm-Fidifarm, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Lipik, Oktal Pharma, Pliva te Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice.



Slika 2. *Predsjednik dr. T. Nemčić, te ing. Z. Barišić i radno predsjedništvo Skupštine*

U izvješću gđe Vlaste Sršek-Cerkvenik bili smo potanje upoznati s radom SUPRA grupe, koja djeluje u okviru Hrvatske lige protiv reumatizma. Radi se o potpornim grupama u lokalnoj zajednici u kojoj 5 do 10 bolesnika dobiva informacije o svojoj bolesti, izmjenjuju se vlastita iskustva i provodi medicinska gimnastika (uz instrukciju i pomoć fizioterapeuta). Postoji i program edukacije na osobnom računalu. U rad supra grupa uključeni su studenti Zdravstvenog veleučilišta iz Zagreba (fizioterapija i radna terapija), kao i studenti Prehrambeno-tehnološkog fakulteta i Kliničke psihologije (Filozofski fakultet u Zagrebu). Za sada postoje grupe na 6 takvih lokacija u gradu Zagrebu, a plan je da se rad SUPRA grupa proširi na Zagrebačku županiju te i na sve županijske ogranke Lige. Dio programa je i provođenje medicinske gimnastike na bazenu u Utrinama (Zagreb). Dipl. ing. Zvonimir Barišić predstavio je web-stranicu Lige (www.reuma.hr), na kojoj svi imaju svoj prostor i gdje je poželjno oglašavati aktivnosti u svim ograncima. Na web-stranici za sada ima 10 priručnika za bolesnike, a uskoro će biti i preostali. Na toj se stranici nalaze i sve obavijesti o aktivnostima Lige, propisnik, obavijesti o našem glasilu »Reumi« i korisni linkovi, a moguće je isprintati i pristupnicu za učlanjenje u Ligu. Zasigurno, ovakav način predstavljanja spoznaja o reumatskim bolestima pridonosi boljem shvaćanju i prihvaćenosti problema reumatskih bolesti od strane društva i njegovih institucija, te će, koliko nam financijske, političke i ine okolnosti u društvu budu dopuštale, Liga i nadalje nastojati biti što aktivnija i prodornija u borbi za prava reumatskih bolesnika. Vjerujemo da će Hrvatska liga protiv reumatizma i dalje ispunjavati svoje osnovne zadaće na dobrobit svih sadašnjih i budućih bolesnika s reumatskim bolestima.

doc. dr. sc. Simeon Grazio,
dopredsjednik Hrvatske lige protiv reumatizma

PRVI ZNANSTVENI SIMPOZIJ »MELANOM«

Prvi znanstveni simpozij »Melanom« uspješno je održan 6. ožujka 2008. godine u Palači Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti u Zagrebu.

Na simpoziju koji su zajedno organizirali Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti i Klinička bolnica »Sestre milosrdnice« vodeći hrvatski stručnjaci različitih specijalnosti prvi put su na jednome mjestu obradili najsuvremenije dijagnostičke i terapijske pristupe melanomu. Na simpoziju je bilo govora o epidemiologiji melanoma, njegovoj kliničkoj slici, prevenciji, dijagnostici, kirurškom i onkološkom liječenju, ulozi PET/CT te o istraživačkim protokolima u liječenju melanoma. Simpozij je bio izrazito multidisciplinarnog karaktera. Izlaganja su imali biolozi, epidemiolozi, onkolozi, dermatolozi, patolozi, specijalisti nuklearne medicine, kirurzi te otorinolaringolozi. Simpoziju su nazočili i mnogi uglednici: prof. dr. sc. Dražen Vikić-Topić, državni tajnik za znanost koji je i otvorio simpozij, prof. dr. sc. Izet Aganović, savjetnik predsjednika Republike Hrvatske, zatim akademik Vladimir Cvetnić, glavni tajnik Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, prim. dr. sc. Hrvoje Šobat, predsjednik Hrvatskog liječničkog zbora, prim. dr. Hrvoje Minigo, predsjednik Hrvatske liječničke komore, prof. dr. sc. Mirko Šamija, predsjednik Hrvatskog onkološkog društva te prof. dr. sc. Radoslav Herman, ravnatelj Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«.

Melanom je najzloćudniji tumor kože i jedan od najzloćudnijih tumora u čovjeka te mu je stoga nužno posvetiti više pažnje, kako stručne medicinske tako i šire javnosti. Od melanoma je 2005. godine u Hrvatskoj oboljelo 586 osoba, a 1995. godine 310 osoba, što je gotovo dvostruki porast učestalosti u posljednjem desetljeću. Od te su bolesti 2005. godine umrle 192 osobe, što prema broju umrlih 1995. godine od 101 osobe čini također dvostruki porast.

Na simpoziju su sudjelovala 132 sudionika. Na kraju pojedinih tematskih cjelina razvila se iscrpna diskusija, osobito u svezi sa sentinelnom limfoscintigrafijom kod melanoma te ulogom molekularnih biljega u dijagnostici bolesti. Moglo se primijetiti da u nekim područjima još nije postignuto potpuno suglasje.

U uvodnom epidemiološkom dijelu istaknuto je da učestalost melanoma u posljednjem desetljeću dramatično raste, kao i smrtnost zbog te bolesti. Taj trend prisutan je u Hrvatskoj, kao i u mnogim zemljama svijeta, osobito u područjima veće izloženosti sunčevim zrakama. Posebno zabrinjava što ta maligna bolest često pogađa mlađe osobe, s prosječnom dobi obolijevanja od 45 godina te što se otkrije tek u uznapredovaloj fazi, kad su izgledi za izlječenje manji.

Unatoč velikim globalnim naporima i mnogim pretkliničkim radovima i kliničkim istraživanjima koja se provode u bolesnika s melanomom, mogućnosti liječenja melanoma su ograničene. Vrlo skromne rezultate pokazala su istraživanja adjuvantne imunoterapije, a u metastatskoj bolesti još ne postoji učinkovito terapijsko sredstvo, tako da su temelji uspješnog liječenja melanoma i nadalje rano otkrivanje i adekvatan kirurški zahvat. Na kraju je izložen pregled istraživanja novih kemoterapeutika, ciljane i imunosne terapije u melanoma, no riječ je uglavnom o kliničkim studijama u ranim fazama te je još rano govoriti o rezultatima.



Slika 1. *Akademik Zvonko Kusić, predsjednik Organizacijskog odbora*

Skup su u suradnji s Hrvatskom akademijom znanosti i umjetnosti organizirale Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu i Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« u Zagrebu, koje zajedno čine vrlo aktivni Referentni centar za melanom Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice« ima dugogodišnje iskustvo u dijagnosticiranju i liječenju malignih bolesti. U toj Klinici učinjena je prva sentinelna limfoscintigrafija na našim prostorima te je jedina u Hrvatskoj značajno sudjelovala u više velikih međunarodnih studija ispitivanja imunoterapije u melanoma pod pokroviteljstvom European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Rezultati zadnje studije adjuvantne primjene pegiliranog interferona uskoro će biti publicirani u Lancetu. Značajnu djelatnost u prevenciji i ranom otkrivanju melanoma čini Klinika za kožne i spolne bolesti KB »Sestre milosrdnice« redovito organizirajući »Dane melanoma«.

Na kraju je akademik Zvonko Kusić, predsjednik Organizacijskog odbora simpozija i predstojnik Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničke bolnice »Sestre milosrdnice«, najavio održavanje sljedećega – Drugog znanstvenog simpozija o melanomu za proljeće 2009. godine, koji će biti posvećen donošenju dijagnostičkih i terapijskih smjernica u te maligne bolesti.

dr. Jure Murgić

HRVATSKO INTERNISTIČKO DRUŠTVO
HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA

organizira

5. HRVATSKI INTERNISTIČKI KONGRES

Opatija, 25.—28. rujna 2008.
Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska

Kontakt: prof. dr. Izet Aganović,
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb,
fax: +385-1-2420517,
e-mail: info@ik-2008.com, web: www.ik-2008.com

Hotelski smještaj: Turistička agencija DA RIVA,
M. Tita 162, 51410 Opatija,
tel: 051/272-990; fax: 051/272-482;
e-mail: da-riva@da-riva.hr; web: www.da-riva.hr

Informacije: Kotizacija iznosi 1200,00 kn i uključuje prisustvovanje kongresu, bodove liječničke komore, kongresne materijale, koktel dobrodošlice i društveni program. *Hrvatska liječnička komora* boduje ovaj skup: za aktivno sudjelovanje (predavači, posteri) 15 bodova, a za pasivno sudjelovanje 10 bodova.

Prijava za kongres biti će omogućena u Kongresnom uredu od 25. do 28. rujna 2008. godine od 8 do 20 sati. Sudionici koji su kotizaciju uplatili ranije svakako trebaju ponijeti kopiju uplatnice. Prijava će se također moći izvršiti putem interneta.

Prijava i prezentacija radova (pozvani predavači, mini simpozij, posteri). Rok za prijavu je 1. srpnja 2008. godine. Prijava rada moći će se izvršiti isključivo putem interneta. Sažeci svih prihvaćenih radova biti će objavljeni u suplementu Liječničkog vjesnika. Posteri će biti izloženi u dvorani hotela »Imperijal« od 26. do 28. listopada 2008. godine. Dimenzije postera moraju biti 120 cm (visina) × 90 cm (širina). Ocjenjivački žiri će nagraditi 10 najboljih radova.

Prvi hrvatski simpozij s međunarodnim sudjelovanjem

POTPORNO LIJEČENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Hotel NEPTUN-ISTRA, Brijuni
9.—12. listopada 2008.

U organizaciji Sekcija za potpornu skrb, hematološku onkologiju, radioterapijsku onkologiju i internističku onkologiju Hrvatskog onkološkog društva HLZ i Onkološko-hematološke sekcije Hrvatske udruge medicinskih sestara od 9.–12. listopada 2008. u hotelu NEPTUN-ISTRA na Brijunima, održat će se *1. hrvatski simpozij s međunarodnim sudjelovanjem* na temu POTPORNO LIJEČENJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA.

Stručni program Simpozija obuhvatit će sljedeće teme:
Emeza uzrokovana citostaticima i zračenjem; Anemija u onkoloških bolesnika; Infekcije u onkoloških bolesnika; Kaheksija – anoreksija u onkoloških bolesnika; Bol u onkoloških bolesnika; Slobodne teme.

Pozivamo liječnike i medicinske sestre da prijave postere na navedene teme i ukratko usmeno prikažu rezultate postignute u kliničkom i istraživačkom radu.

Rok za primitak sažetaka: 15. lipnja 2008.

Kotizacija po osobi: do 31. 03. 2008. – 1.500 kn ili 200 €; 01. 04. 2008.–01. 09. 2008. – 1.850 kn ili 250 €; od 01. 09. 2008. – 2.220 kn ili 300 €.

Predsjednik Organizacijskog odbora: Prof. dr. sc. Mirko Šamija,
Klinika za tumore, Ilica 197, 10 000 Zagreb
E-mail: mirko.samija@kzt.hr

Obavijesti i prijave: Penta d.o.o., Ana Jurašić/Frano Falkoni,
A. Hebranga 20, 10 000 Zagreb, Hrvatska,
tel. 01/4553-290, fax 01/4553-284,
e-mail: a.jurasic@penta-zagreb.hr, penta@penta-zagreb.hr,
www.penta-zagreb.hr

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Klinika za psihološku medicinu
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Institut za psihosomatsku medicinu Zagreb

organiziraju

PRVI HRVATSKI PSIHOTERAPIJSKI KONGRES
Izazovi psihoterapije u stoljeću uma

Zadar, Falkensteiner, Club Borik
22.—25. svibnja 2008.

Okvirne teme: Biološke osnove psihoterapije • edukacija u psihoterapiji • istraživanje u psihoterapiji • psihosomatika i liaison psihoterapija • psihoterapijski pristup djeci i adolescentima • dugotrajna psihoterapija • psihoterapija i farmakoterapija • psihoterapija kod različitih psihičkih poremećaja • psihoterapija žalovanja i kriznih stanja • uloga psihoterapije u obiteljskoj medicini • etički i pravni aspekti psihoterapije • psihoterapija i umjetnost • psihoterapija i mediji • zavist u psihoterapiji.

Rok za prijavu sažetaka: 1. ožujka 2008.

Tehnički organizator: Danijela Ćurčić, Penta d.o.o., A. Hebranga 20/I, 10 000 Zagreb
tel. 01/4553 290, fax. 01/4553 284, mob. 091 4553 290,
e-mail: danijela@penta-zagreb.hr, web: www.penta-zagreb.hr

Kontakt: Prof. Barbara Kalenić, Klinika za psihološku medicinu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
tel. 01/2388 752, fax. 01/2335 818,
e-mail: bkalenic@kbc-zagreb.hr, web: www.ipsm.hr

KVANTITATIVNA KLINIČKA REUMATOLOGIJA
(poslijediplomski tečaj 1. kategorije)

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb
Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

Teme tečaja: reumatoidni artritis, seronegativne spondiloartropatije, osteoartritis, sustavni eritemski lupus, vaskulitis

Mjesto održavanja: Edukacijski centar Rebro od **15. do 17. svibnja 2008. godine**

Voditelji tečaja: prof. dr. sc. Đurđa Babić Naglić i doc. dr. sc. Branimir Anić

Tajnik tečaja: Mislav Cerovec

Informacije: 01/2388172, 2421597; e-mail: banic@mef.hr

Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju HLZ-a
Hrvatska udruga za Alzheimerovu bolest
Hrvatsko društvo za neuroznanost

organiziraju

4. HRVATSKI KONGRES O ALZHEIMEROVOJ BOLESTI
s međunarodnim sudjelovanjem

Otok Sv. Andrije, Hotel Istra, Rovinj
8. — 11. listopada 2008.

Kontakt osoba: Ljubica Grbić; Studio Hrg d.o.o.
tel.: +385 1 6110 449, fax: +385 1 6110 452
e-mail: kongres@studiohrg.hr

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2008. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2008. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 117. redovitoj izbornoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2009. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: www.hlz.hr.

HRVATSKO DRUŠTVO ZA HOSPICIJ/PALIJATIVNU SKRB, HLZ-a
HRVATSKO DRUŠTVO ZA PSIHOSOMATIKU, HLZ-a
KLINIKA ZA PSIHOLOŠKU MEDICINU, KBC ZAGREB
HRVATSKA UDRUGA PRIJATELJA HOSPICIJA, ZAGREB

organiziraju

DRUGI KONGRES PALIJATIVNE SKRBI HRVATSKE
s međunarodnim sudjelovanjem

10. i 11. listopada 2008.
Hrvatski liječnički dom, Šubićeva 9, Zagreb

Pokrovitelj kongresa: Stjepan Mesić, predsjednik Republike Hrvatske

Povodom Svjetskog dana Hospicij i palijativna skrb uz slogan »Hospicij i palijativna skrb – osnovno ljudsko pravo«

Glavne teme: 1. Što je do sada postignuto u RH i susjednim regijama; 2. Najnovije o procjeni i ublažavanju simptoma; 3. Psihijatar i psiholog u palijativnoj medicini; 4. Socijalni radnik, obitelj i nezdravstveni dobrovoljci u palijativnoj medicini; 5. Počnimo reforme sa definicijama namjena postojećih ustanova.

Rok za prijavu i za slanje sažetaka u elektronskom obliku: **30. lipnja 2008.**

Tehnički organizator: Gordana Špoljar, RHC, Hirčeva 1, 10 000 Zagreb, tel. 01/2344835.

Kontakt: Anica Jušić, e-mail: anica.jusic@zg.htnet.hr i
Marijana Braš, e-mail: mbras@kbc-zagreb.hr

ISPRAVAK IZ PROŠLOG BROJA LV 1–2/2008

U prošlom broju Liječničkog vjesnika pogreškom Uredništva na naslovnoj su stranici i unutarnjem omotu pogrešno navedena imena autora članka »Postprandijalna hiperglikemija kao čimbenik rizika u nastanku endotelne disfunkcije – mogućnosti prevencije«. Imena autora su prim. dr. sc. Spomenka Ljubić, dr. sc. Jozo Boras, dr. sc. Vinko Vidjak.

Imena autora, njihove titule i adrese, točno su napisani u unutrašnjosti sveska.

Ispričavamo se autorima i čitateljima na propustu.

doc. dr. sc. Branimir Anić
glavni urednik