

# Opstrukcijska apneja tijekom spavanja u multiploj sklerozi

---

**Janković, Zrinka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:535995>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Zrinka Janković**

**OPSTRUKCIJSKA APNEJA TIJEKOM SPAVANJA U MULTIPLOJ SKLEROZI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

**Prim. dr. sc. Mario Mihalj, dr. med.**

**Split, srpanj 2018.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Zrinka Janković**

**OPSTRUKCIJSKA APNEJA TIJEKOM SPAVANJA U MULTIPLOJ SKLEROZI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2017./2018.**

**Mentor:**

**Prim. dr. sc. Mario Mihalj, dr. med.**

**Split, srpanj 2018.**

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Definicija i epidemiologija opstruktivske apneje tijekom spavanja (OSA) ..... | 2  |
| 1.2. Rizični čimbenici i simptomatologija OSA-e .....                              | 3  |
| 1.3. Patofiziologija OSA-e .....   | 4  |
| 1.4. Dijagnostika i liječenje OSA-e .....  | 6  |
| 1.5. Definicija i epidemiologija multiple skleroze (MS) .....                      | 9  |
| 1.6. Etiologija i patofiziologija MS-a .....                                       | 11 |
| 1.7. Klinička slika MS-a .....   | 13 |
| 1.8. Dijagnostika MS-a .....   | 16 |
| 1.9. OSA i MS .....  | 17 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....   | 18 |
| 3. ISPITANICI I METODE .....   | 20 |
| 4. REZULTATI .....   | 23 |
| 5. RASPRAVA .....  | 33 |
| 6. ZAKLJUČCI .....   | 36 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....   | 38 |
| 8. SAŽETAK .....   | 45 |
| 9. SUMMARY .....   | 48 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....  | 50 |

## ZAHVALA

Zahvaljujem se svome mentoru, prim. dr. sc. Mariu Mihalju, na susretljivosti i ukazanoj pomoći pri pisanju ovog rada.

Puno hvala doc. dr. sc. Meri Matijaci na pristupačnosti i pomoći u izradi ovog rada.

Hvala gđi. Vesni Čapkun, dipl. ing. na pomoći pri statističkoj obradi rezultata.

Hvala mojoj obitelji te prijateljima na podršci, strpljenju i razumijevanju.

## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija i epidemiologija OSA-e

Opstruktivna apneja tijekom spavanja je kliničko stanje u kojem dolazi do učestalih kratkotrajnih epizoda djelomične ili potpune opstrukcije gornjih dišnih putova tijekom spavanja koja rezultira potpunim prekidom (apneja) ili smanjenjem (hipopneja) protoka zraka uz prisutne respiracijske napore. Potpuna opstrukcija ili apneja definirana je kao prestanak disanja u trajanju više od 10 sekundi, a parcijalna opstrukcija ili hipopneja kao smanjenje protoka zraka za više od 50% (1-4). Prekid protoka zraka popraćen je fiziološkim učincima kao što su desaturacija hemoglobina kisikom od 3% i više, promjena frekvencije pulsa, elektroencefalografski dokaz buđenja, itd.

Prije navedeni fiziološki učinci OSA-e dovode do negativnih kardiovaskularnih (hipertenzija, koronarna bolest srca), metaboličkih (dijabetes, metabolički sindrom) i neurokognitivnih (moždani udar, depresija) kroničnih multiorganskih posljedica u cijelom organizmu (1, 2). Poradi smanjene kvalitete i kvantiteta spavanja (hrkanje, gušenje noću, prestanak disanja, nokturija, česta buđenja i okretanja u krevetu, nesanica) OSA rezultira umorom, prekomjernom dnevnom pospanošću, smanjenim kognitivnim i psihotjelesnim funkcijama, promjenama raspoloženja (anksioznost i depresija), jutarnjim glavoboljama itd.

Prevalencija opstruktivne apneje tijekom spavanja procjenjuje se na 1-4% odrasle populacije (1). Mnoge studije ukazuju na 2-3 puta veću pojavnost OSA-e u muškaraca. U Wisconsin Sleep Cohort studiji oko 2% žena i 4% muškaraca u dobi od 30 do 60 godina ima OSA-u ukoliko su zadovoljena najmanje dva kriterija za dijagnosticiranje OSA-e (AHI>5 i dnevna pretjerana pospanost). Učestalost OSA-e je 24% u muškaraca i 9% u žena ukoliko je OSA definirana samo s jednim kriterijem, AHI>5 (1, 2). OSA je jedna od najčešćih kroničnih respiratornih poremećaja. Novije studije ukazuju na značajan porast prevalencije OSA-e uslijed trajnog trenda rasta pretilosti kao najvažnijeg predisponirajućeg čimbenika rizika. Naime, s povećanjem tjelesne težine raste mogućnost i težina obolijevanja od OSA-e (5). Učestalost nedijagnosticiranih OSA u populaciji radno sposobnog stanovništva je visoka.

Danas je opstrukcija apneja u spavanju važan i veliki javnozdravstveni problem zahvaćajući čak 5-15% opće populacije sa linearnim rastom do 65. godine života. U nekim stanjima poput metaboličkog sindroma doseže zabrinjavajuću prevalenciju od 60%. Autori ističu da je od ranih devedesetih do danas, ovisno o godinama i spolu, povećan broj oboljelih za 14-55% (3, 6).

## 1.2. Rizični čimbenici i simptomatologija OSA-e

Najvažniji čimbenik rizika za opstruktivnu apneju u spavanju je pretilost. Bitna stavka pretilosti je njena raspodjela pa se tako najrizičnijim smatra centralni tip. Rizik za obolijevanje od OSA-e raste progresivno s povećanjem indeksa tjelesne mase (ITM) vrijednosti te povećanjem opsega vrata (3). Prevalencija OSA-e doseže dvostruke vrijednosti u pretilih ljudi u usporedbi s osobama normalne tjelesne težine. Isto tako, osobe koje boluju od blage varijante opstruktivne apneje u spavanju, uvećanjem tjelesne težine za 10%, povećavaju rizik od progresije bolesti šest puta, a smanjenje tjelesne težine za isti postotak dovodi do 20%-tne vjerojatnosti smanjenja težine bolesti. Pretilost, kao najvažniji rizični čimbenik za OSA-u, zahvaća i pedijatrijsku populaciju te djeca s povećanom tjelesnom težinom imaju 46% veću prevalenciju ovog stanja od djece s normalnom težinom (7). Prekomjerna tjelesna težina, odlaganjem masnog tkiva u okolne strukture gornjih dišnih putova, izravno djeluje na anatomske odnose sužavajući njihov promjer. Također, odlaganje masnog tkiva u jezik dovodi do poremećaja funkcije genioglosalnog mišića bitnog za sprječavanje kolapsa gornjih dišnih puteva. Pretilost utječe i na plućni volumen smanjujući rezidualni kapacitet te na taj način respiraciju (2, 8).

Opstruktivna apneja u spavanju 2-3 puta je češća u muškaraca (1). Anatomske faktori kao što su centralni tip debljanja, duži dišni put te viši tlak pasivnog faringealnog kolapsa dišnih puteva čine muškarce ranjivijom skupinom. Isto tako, razlog manje prevalencije OSA-e u žena je rjeđa afirmacija simptoma i prijava istih liječniku (2, 8, 9). Visok omjer progesteron/estrogen te niska razina testosterona djeluju kao protektivni faktor u žena čineći tako menopauzu i sindrom policističnih jajnika rizičnim faktorima. Posljedično, OSA je tri puta češća u postmenopauzi (3, 10, 11).

Zbog gubitka elastičnih vlakana pluća, povećanog odlaganja masnog tkiva u parafaringealnom prostoru te produženja mekog nepca prevalencija opstruktivne apneje u spavanju raste s dobi. Najučestalija je u pacijenata starosti 40-50 godina s platom u 65. godini.

Anatomske karakteristike poput retrognacije, hipertrofije tonzila, inferiorno položene hoidne kosti te uvećanog mekog nepca i jezika povećavaju rizik za OSA-u. Najvažniji čimbenik rizika kraniofacijalne anatomije je duljina tijela mandibule (12).

Također, pušenje, konzumacija alkohola, obiteljska predispozicija, rasa te nazalna kongestija različite etiologije dovodi do povećanog rizika za OSA-u(8, 10, 11).



Dominantan simptom opstruktivske apneje u spavanju je hrkanje. Obično hrkanje ne uzrokuje nužno apneju ali dovodi do vrlo nekvalitetnog sna partnera. Položaj spavanja utječe na hrkanje te se spavanje na leđima ne preporučuje. Partneri prijavljuju tipične simptome poput prestanka disanja (apneja) i epizoda buđenja koji se smatraju najkorisnijim pojavama za detekciju OSA-e u pojedinca.

Prekomjerna dnevna pospanost (pospanost koja se javlja u trenutku u kojem se od pojedinca očekuje da bude budan i pozoran) te umor (subjektivan osjećaj iscrpljenosti) kao bitni simptomi narušavaju kvalitetu života. Zbog svakodnevnog osjećaja umora i kroničnog manjka energije, dolazi do poremećaja u svakodnevnom psihotjelesnom funkcioniranju. Javljaju se poteškoće u radnoj te dugoročnoj memoriji, deficitu pozornosti te općenito narušavanju općih funkcija poput planiranja i odrađivanja svrsihodnih svakodnevnih akcija (13). Prije navedene disfunkcije su uzrok i do 5 puta veće incidencije prometnih i radnih nezgoda i nesreća kod oboljeli u odnosu na opću populaciju.

Neadekvatno funkcioniranje u svakodnevnom životu povećava učestalost depresivnog i anksioznog stanja. Nokturija (više od 2 mokrenja tijekom noći) javlja se u čak 50% oboljelih. Učestalost noćnog buđenja zbog potrebe za mokrenjem povećava se s težinom opstruktivske apneje u spavanju. Tijekom epizoda apneja u spavanja dolazi do povećanja koncentracije ugljikovog dioksida zbog čega se pacijenti često bude s jutarnjim glavoboljama. Također, povećan je rizik za kardiovaskularne i metaboličke bolesti poput srčanih aritmija, intolerancije na inzulin te dijabetesa mellitusa (3, 4, 10, 14).

### **1.3. Patofiziologija**

Etiopatogeneza opstruktivske apneje tijekom spavanja je multifaktorijalna. Kolaps gornjih dišnih putova javlja se zbog kombinacije različitih anatomskih, funkcionalnih promjena, ali i neurogenim oštećenjima koja dovode do hipotonije mišića ( aferentna - osjetna i eferentna -motorna neuropatija). U budnom stanju pacijenti koji boluju od OSA-e kompenziraju suženje gornjih dišnih putova povećanjem aktivnosti mišića koji gornji dišni put održavaju prohodnim. Ta protektivna aktivacija se gubi tijekom spavanja i dovodi do kolapsa. Redukcija tonusa, najizraženija u REM fazi spavanja, dovodi do ponavljajućih epizoda hipopneja i apneja. Opstrukcija dovodi do povećanja respiracijskih napora s ciljem savladavanja opstrukcije. Epizoda opstrukcija završava buđenjem tijekom kojeg povećani tonus mišića gornjih dišnih putova osigurava prohodnost istih. Zbog toga se javljaju mikro buđenja koja remete kvalitetu i kvantitetu sna te dovode do prije spomenutih simptoma.

Nakon buđenja javlja se hiperventilacija koja dovodi do hipokapnije. Mišići dilatatori gornjih dišnih putova na smanjenu koncentraciju CO<sub>2</sub> reagiraju smanjenjem aktivnosti i time pridonose kolapsu (15).

Ponavljajuće epizode apneja dovode do hipoksemije i hiperkapnije koje preko kemoreceptora induciraju simpatičku aktivaciju. Na simpatikus ekscitirajuće djeluje povećan omjer prooksidans/antioksidans koji se javlja radi smanjenje dostupnosti kisika tijekom apneičnih epizoda. U pacijenata koji boluju od opstruktivske apneje tijekom spavanja zabilježen je povišen tonus simpatikusa u budnom stanju i bez ostalih komorbiditeta, koji se očituje povišenim pulsom i povišenom mišićnom simpatičkom živčanom aktivnosti. Također, simpatikus aktivira renin-angiotenzin-aldosteron sustav dovodeći do razvoja arterijske hipertenzije. Povišen krvni tlak u OSA-i je multifaktorijalan, te uz simpatičku aktivaciju doprinose sistemska upala (povišene razine upalnih medijatora), endogeni vazoaktivni čimbenici, oksidativni stres te disfunkcija endotela. Smanjenja je ekspresija NO sintetaze te su razine cirkulirajućeg NO niže nego u zdravih ljudi. Zbog toga dolazi do povećane endotelne proizvodnje endotelina<sup>1</sup>, povećane ekspresije endotelin A receptora i pojačane unutarstanične osjetljivosti na kalcij što sinergistički dovodi do abnormalne vazokonstrikcije i time povišenja sistemskog tlaka. Zbog spomenute vazokonstrikcije hipertenzija u OSA bolesnika je pretežno dijastolička. Uz to, povišen krvni tlak u bolesnika s opstruktivskom apnejom u spavanju često je rezistentan (tlak nije moguće spustiti ispod 140/90mmHg uz promjene životnih navika i uključivanje i do 3 antihipertenziva od kojih je jedan diuretik). Prevalencija rezistentne arterijske hipertenzije u OSA-i doseže zabrinjavajućih 83% (16). U OSA bolesnika je poremećen kapacitet popravka endotelnih stanica i pojačana apoptoza istih. OSA je povezana sa zadebljanjem tunike medije i intime te pojavom plakova u karotidnim arterijama, čime postaje rizični faktor za razvoj ateroskleroze.

S druge strane, hipoksija u nekih pacijenata može aktivirati parasimpatikus uzrokujući bradikardiju, A-V blok te čak i asistoliju.

Oksidativni stres, pomoću slobodnih radikala, oštećuje vitalne molekule (proteine, lipide, DNA) te remeti signalne putove. Zbog poremećene oksidativne aktivnosti, abnormalna je funkcija mitohondrija. Sistemska upala očituje se u povišenim vrijednostima C-reaktivnog proteina, proinflammatoryh citokina poput TNF $\alpha$  te IL-6, topivih adhezijskih molekula, lipoproteina male gustoće te markera koagulacije s poremećenom fibrinolitičkom funkcijom. Proinflammatoryh citokine luči i visceralno masno tkivo ističući time važnost pretilosti u

patofiziologiji opstruktivske apneje tijekom spavanja. Povećana tjelesna težina, isto tako, uzrokuje povišene vrijednosti leptina koji djeluje kao respiratorni stimulator te zbog njegovog poremećenog signalnog puta dolazi do hipoventilacije. Sama koncentracija leptina korelira s težinom OSA-e. Cirkulirajući markeri proteinske i DNA oksidacije te lipidne peroksidacije također su povišeni u bolesnika. Pojačana je aktivacija leukocita i trombocita koji pokazuju protrombotički fenotip. Monociti, povećanom proizvodnjom slobodnih radikala i adhezijskih molekula pokazuju inflamatorni fenotip. Isti fenotip javlja se i kod citotoksičnih T limfocita (3).

Tijekom spavanja u bolesnika se javljaju progresivna povećanja plućnog tlaka, dosežući vrhunac u REM fazi. Uzrok povišenju plućnog tlaka je alveolarna hipoksija te povećanje plućne vaskularne rezistencije koja dovodi do plućne vazokonstrikcije i pridonosi povećanju prekapilarnog tlaka plućne arterije. Tijekom opstrukcije gornjih dišnih puteva dolazi do povišenja negativnog intratorakalnog tlaka koji uz povećan venski povrat dovodi do povećanog udarnog volumena i volumnog opterećenja (engl. *preload*) desnog srca uzrokujući time povećan krvni protok u plućima. Negativan intratorakalni plućni tlak, isto tako, povišenjem transmuralnog tlaka lijevog ventrikla povisuje tlačno opterećenje (engl. *afterload*) lijevog srca. Ti mehanizmi ometaju funkcije lijevog ventrikla pridonoseći time povišenju plućnog venskog tlaka (17).

Kronična intermitentna hipoksija ubrzava metaboličku disfunkciju razvojem disfunkcije beta stanica gušterače te inzulinske rezistencije uzrokujući povišene vrijednosti glukoze natašte te intoleranciju glukoze. Hipoksija djeluje na jetru uzrokujući nealkoholnu masnu bolest jetre. Manjak kisika povezan je s pericelularnom fibrozom jetre te baloniranjem hepatocita (14).

#### **1.4. Dijagnostika i liječenje OSA-e**

Dijagnostika opstruktivske apneje u spavanju počinje anamnezom, kliničkim pregledom te procjenom rizika za OSA-u u pojedinca. Uz pacijentove pritužbe vezane uz simptome bolesti, bitno je uočiti rizične faktore poput pretilosti, povišenog krvnog tlaka, povećane dnevne pospanosti te anatomskih karakteristika. Visok rizik za OSA-u predstavljaju: ITM iznad 35, opseg vrata veći od 43cm u muškaraca te 41cm u žena, dijabetes tipa 2, refraktorna hipertenzija, infarkt, pulmonalna hipertenzija, atrijska fibrilacija te aritmije tijekom spavanja (engl. *nocturnal dysrhythmias*) (18).

U svrhu probira kreirano je nekoliko anketa koje izdvajaju pojedince s visokih rizikom OSA-e. Najveću vrijednost imaju u onih sa izraženih simptomima. Najveću osjetljivost i specifičnost iskazao je STOP-BANG upitnik. Rezultat od 3 ili više bodova pokazuje rizik za obolijevanje od OSA-e. Što je veći broj bodova, raste vjerojatnost i težina opstruktivske apneje tijekom spavanja (19).

Procjena dnevne pospanosti, kao jednog od najčešćih simptoma OSA-e, vrši se pomoću ESS upitnika (engl. *Epworth Sleepiness Scale*) iako u procjeni rizika za samu bolest nema ulogu, no u kombinaciji s visokim rizikom prema rezultatima STOP-BANG upitnika, može se očekivati da uslijed učestalih i ponavljanih epizoda zastoja disanja tijekom spavanja dolazi do češćih buđenja, stoga isprekidanog spavanja i posljedično veće pospanosti tijekom dana (20).

Od anatomskih karakteristika bitno je zapaziti retrognaciju, makroglosiju, tonzilarnu hipertrofiju, uvećanu uvulu, lateralno peritonzilarno suženje, visoko položeno tvrdo nepce te anomalije nosa poput polipa ili devijacije septuma. Isto tako, u dijagnostici je bitna uloga partnera, koji mogu potvrditi simptome poput apneja u snu, hrkanja te gušenja tijekom spavanja.

Nakon kliničke evaluacije slijedi procjena i dijagnostika spavanja. Postoje tri glavna tipa pretraga koji uključuju: polisomnografiju, poligrafiju te cjelonoćnu oksimetriju. Polisomnografija je "zlatni standard" za postavljanje dijagnoze poremećaja disanja tijekom spavanja. Cjelonoćno snimanje se vrši sa  $\geq 6$ -kanalnim polisomnografom tijekom kojega se bilježi više parametara: elektroencefalogram (EEG) obostranih frontalnih, centralnih i okcipitalnih odvoda zbog utvrđivanja stadija spavanja i znakova buđenja, elektrookulogram (EOG) lijevog i desnog oka zbog praćenja horizontalnih i vertikalnih pokreta očiju tijekom spavanja, SEM (engl. *Slow Eye Movements*) ili REM (engl. *Rapid Eye Movements*), elektromiogram (EMG) m. mentalisa zbog praćenja tonusa mišića i atonije tijekom REM spavanja, elektrokardiogram - EKG, termistor za praćenje protoka zraka – oralni za registraciju apneje te nazalni pretvarač tlaka zraka za bilježenje hipopneje, pulsna oksimetrija za mjerenje desaturacije hemoglobina kisikom, prsni i trbušni pojasevi s otpornicima za mjerenje respiracijskih napora, mikrofoni uz traheju za bilježenje zvučnih fenomena poput hrkanja, EMG s površinskom elektrodom na prednjem tibijalnom mišiću obje noge za praćenje pokretanja udova. Zbog svoje kompleksnosti zahtjeva posebno opremljen laboratorij za spavanje te educirano osoblje u tom području. Ostale metode prikladne su za evaluaciju u

domu pacijenta te na taj način mogu pružiti bolji ambijent od laboratorija za spavanje. S druge strane, dolazi do tehničkih ograničenja u usporedbi s polisomnografijom te nije moguća procjena je li pacijent bio u budnom stanju ili je spavao. Ove metode mogu se koristiti kao alternativa polisomnografiji u pacijenata s visokom vjerojatnošću OSA-e, kada nije moguće izvesti polisomnografiju zbog sigurnosnih razloga, teške bolesti ili nepokretnosti. Nije ih preporučljivo koristiti u pacijenata s komorbiditetima koji mogu umanjiti njihovu točnost, kao probirne metode te u pacijenata u kojih se sumnja da boluju od drugih poremećaja spavanja (21, 22).

Težina OSA-e procjenjuje se pomoću apneja/hipopneja indeksa (AHI indeks). AHI indeks označava zbroj apneja i hipopneja tijekom jednog sata spavanja. Tako AHI vrijednost 5-15/h predstavlja blagi, 15-30/h umjereni, a iznad 30/h teški oblik OSA-e (4).

Liječenje opstruktivske apneje tijekom spavanja je dugotrajno i multidisciplinarno zbog kroničnosti ovog stanja. Prva intervencija u terapiji OSA-e je promjena životnih navika, odnosno smanjenje tjelesne težine, prestanak pušenja te konzumacije alkohola. Ove promjene poboljšavaju parametre OSA-e, ali ih ne mogu normalizirati (23). Isto tako, radi nepovoljnog utjecaja spavanja na leđima na protok zraka gornjim dišnim putevima, spavanje na boku može imati terapijski učinak na pacijente (24).

U srednje teškoj apneji tijekom spavanja korisne su oralne udlage. Pacijenti vrlo dobro prihvaćaju ovakvu vrstu terapije, a učinkovita je u smanjenju AHI indeksa te povoljno utječe na krvni tlak (25). S druge strane, oralne udlage nisu prva terapijska linija u pacijenata s dokazanom desaturacijom tijekom noći i izraženom pospanošću tijekom dana (26), no zasigurno su lijek izbora u slučaju nemogućnosti prilagodbe pacijenta na CPAP uređaj, i u slučaju blage i umjerene OSA. Oralne naprave koje se koriste tijekom dinamičke faze rasta, poput ekspandera nepca (engl. *rapid palatal expander*), mogu značajno pridonijeti poboljšanju disanja (27).

Glavno liječenje u bolesnika s umjerenim i teškim oblicima sastoji se u redovitoj i trajnoj primjeni CPAP-uređaja koji fiksnim ili varijabilnim (autotitrirajućim) pozitivnim tlakom zraka putem nosne maske (rjeđe maske nos-usta) širi kolabirane gornje dišne puteve tijekom spavanja. Učinak se CPAP-a povećava što duljom noćnom uporabom. CPAP dokazano smanjuje simptome poput hrkanja, dnevne pospanosti, depresije te smanjuje stopu bolovanja, no najvažnije rizika od kardiovaskularnih, metaboličkih bolesti i prometnih nezgoda (28, 29). Kod ovakve terapije najveći problem predstavlja prilagođavanje i

prihvaćanje uređaja od strane pacijenta. Brojne studije ukazuju na učinkovitost CPAP terapije na značajno smanjenje krvnog tlaka, serumskog kolesterola, smanjena vjerojatnost infarkta te cerebralnih događaja i redukcija TNF-alfa faktora. S druge strane, koncentracija CRP-a, IL-6 i leptina ostala je nepromijenjena (31, 32). CPAP, također, smanjuje broj prometnih nesreća te generalno povećava kvalitetu života u bolesnika (33, 34). Za prihvaćanje ove terapije najvažnija je edukacija pacijenata te razumijevanje dobrobiti za njihovo zdravlje. Bolesnici koji pate od teške OSA-e, jako hrču ili imaju izraženu dnevnu pospanost bolje i lakše prihvaćaju CPAP (35). S druge strane, faktori koji negativno utječu na suradljivost pacijenata su manji stupanj obrazovanja te slabiji socioekonomski status (36). Ukoliko se zbog korištenja CPAP-a razvije insomnija, djelotvornom se pokazala hipnoterapija do privikavanja pacijenta na novi uređaj, nakon čega se prekida (37). U bolesnika u kojih postoji neugoda kod ekspirija zbog tlaka, može se koristiti bi-level pozitivni tlak (38).

Operacijsko liječenje OSA-e ovisi o težini ovog stanja, prisutnosti komorbiditeta, prikladnosti pacijenta za operaciju te prihvaćanje ovog načina terapije. Koriste se razne operacije poput septoplastike, nazalne polipektomije, funkcionalne rinoplastike, suspenzija hioidne kosti, tonzilektomije, adenoidektomije te uvulopalatofarigoplastike (UPPP) i njenih varijacija. Uz dobrobit ovih terapijskih postupaka, javljaju se i neke poteškoće pa tako UPPP može smanjiti daljnju efikasnost CPAP-a zbog pojačanog disanja na usta te hipersalivacije što smanjuje maksimalnu razinu tlaka kojeg pacijent može tolerirati (29). Od sistemnih operativnih zahvata, barijatrijska operacija daje pozitivne učinke na metaboličke posljedice i komorbiditete OSA-e (30).

Novije tehnike, poput elektrostimulacije hipoglosalnog živca, daju veoma obećavajuće rezultate za buduće tretiranje umjerene do teške OSA-e (39).

### **1.5. Definicija i epidemiologija multiple skleroze (MS)**

Multipla skleroza je kronična upalna autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava. Najvažniji je uzrok netraumatske invalidnosti u mlađih odraslih osoba. Karakterizirana je kroničnim ponavljajućim epizodama upale koje rezultiraju demijelinizacijom te posljedično i oštećenjem aksona. Mijelinska ovojnica je lipoproteinski ovoj koji olakšava aksonalno provođenje električnih impulsa od mozga preko kraljezničke moždine do ostatka tijela i suprotno. Oštećenje te ovojnice, odnosno demijelinizacija dovodi do poremećaja saltatornog provođenja impulsa. Na mjestu oštećenja stvara se ožiljkasto tkivo

(plakovi) koji dodatno remete provođenje impulsa (40). Smetnje provođenja imaju negativan učinak na mentalno, emocionalno, senzorno te fizičko stanje pacijenta (41).

Uzrok bolesti nije precizno definiran te je multipla skleroza posljedica kombinacije okolišnih i genetskih čimbenika. Dokazan je veći rizik od obolijevanja u djece u koje oba roditelja boluju od MS-a. Također, pojavnost je veća od očekivane u nekim obiteljima u odnosu na cjelokupnu populaciju (engl. *familial clustering*) i pojedine osobe imaju povećanu podložnost za obolijevanje (engl. *individual susceptibility*) (42). Od okolišnih čimbenika najizraženiju povezanost pokazali su anti-EBNA seropozitivnost, infektivna mononukleoza, herpes- virus 6, manjak vitamina D te pušenje (43).

Multipla skleroza nije smrtonosna bolest, ali često dovodi do invalidnosti. Do smrti dolazi prosječno 30 godina nakon početka bolesti te je time smanjeno očekivano trajanje života za 5 do 10 godina (42, 44).

Multipla skleroza je jedna od najčešćih neuroloških bolesti u svijetu. Procjenjuje se da od nje boluje oko 2.5 miliona ljudi. Prevalencija raste u smjeru jug - sjever i udaljavanjem od ekvatora pa su tako države s vrlo visokim brojem oboljelih Danska, Norveška, Švedska, Finska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Kanada te Sjedinjene Američke Države. Bolest je rjeđa u tropskim i subtropskim krajevima te Aziji. Unatoč ovakvoj raspodjeli, postoje mjesta s disproporcionalno velikom prevalencijom bolesti (žarišta) (41, 42). Neka od tih žarišta nalaze se na Farskom otočju, Key West-u na Floridi te Sardiniji. Područje Republike Hrvatske spada u srednje do visoko rizičnu zonu obolijevanja. Najrizičnije područje je Gorski Kotar. Multipla skleroza i ovdje pokazuje nejednaku raspodjelu te se jedno žarište nalazi u Čabru. Također pokazuje veću učestalost na području Delnica. Gorski Kotar je područje s najranijim početkom bolesti u cijeloj Hrvatskoj (45).

Migracija utječe na pojavnost MS-a. Preseljenje u ranijoj dobi (do petnaeste godine života) povećava rizik obolijevanja sličan riziku mjesta imigracije, a nakon te dobi zadržava se rizik obolijevanja rodnog kraja. U starijih osoba, preseljenje nosi rizik za potomstvo, zahvaćajući već prvu generaciju (41).

Multipla skleroza poznata je kao bolest bijele rase zbog veće prevalencije u područjima naseljenima bijelcima, iako neka nova istraživanja ukazuju da je crna rasa jednako rizična (40, 44, 46).

Iako se MS može pojaviti u dječjoj dobi, najčešća je pojavnost oko tridesete godine života. Bolest je češća u žena te se ta razlika povećava zadnjih 50 godina dovodeći do 3 puta učestalijeg javljanja u žena. Ženski spol je tako rizični čimbenik za raniju pojavu MS-a, ali i zaštitni faktor za progresivni nastup bolesti te kognitivno propadanje. Trudnoća, osobito u trećem trimestru, dovodi do smanjenja broja relapsa i neuroloških simptoma (47). Također, dokazana je drugačija regulacija imunološkog odgovora između muškaraca i žena što pridonosi razlici u učestalosti obolijevanja (48).

## **1.6. Etiologija i patofiziologija MS-a**

Uzrok multiple skleroze nije poznat ali je poznato da oštećenja nastaju autoimunim mehanizmom. Važnu ulogu leukocita u nastanku bolesti pokazala su istraživanja animalnog modela multiple skleroze- eksperimentalnog autoimunosnog encefalomijelitisa (EAE). Zbog gubitka periferne tolerancije dolazi do disreguliranog odgovora CD4+ T-stanica što dovodi do njihove patogenosti. Nakon aktivacije prezentacijom antigena u perifernoj krvi, CD4 limfociti se dijele na Th1 i Th17 stanice koje migracijom ulaze u središnji živčani sustav (SŽS) te se zbog svoje autoreaktivnosti smatraju osnovnim korakom u nastanku multiple skleroze. Obje vrste stanica uzrokuju upalu SŽS-a sekrecijom proupalnih citokina i aktivacijom makrofaga.

Isto tako, za nastanak bolesti bitna je promijenjena funkcija T regulacijskih stanica (Treg) koje su bitne u kontroli autoreaktivnosti T stanica i indukciji periferne tolerancije pomoću imunosupresivnih mehanizama. Također, takva oštećena funkcija Treg stanica smanjuje perifernu toleranciju B-stanica, a to dovodi do gomilanja njihovih autoreaktivnih klonova u perifernoj krvi. Ove stanice dovode do povećane propusnosti krvno-moždane barijere pomoću matriks-metaloproteaza (MMP) te citotoksičnim učinkom njihovih sekretornih produkata na oligodendrogliju i na taj način do infiltracije središnjeg živčanog sustava (49). U samom SŽS-u, klonovi B-stanica specifični za mijelin, uzrokuju pomoću taloženja imunoglobulina G (IgG) demijelinizaciju.

Važnu ulogu u održavanju i pogoršanju same upale imaju CD8+ stanice lučenjem proinflammatoryh citokina, IFN- $\gamma$  i IL-17. Tijekom trajanja upale makrofagi stječu proinflammatory fenotip potaknut lučenjem proinflammatoryh citokina od strane mijelin-reaktivnih T-stanica. U samom SŽS-u makrofagi koji potječu od monocita posreduju destrukciju mijelina, dok s druge strane, oni koji potječu od mikroglije uklanjaju debris.



Relaps u multiploj sklerozi potaknut je priljevom imunoloških stanica iz periferije u središnji živčani sustav. Kao važni faktori indukcije relapsa ističu se sistemske infekcije, povišen osteopontin, niska serumska koncentracija vitamina D te smanjen broj B-stanica koje proizvode IL-10 (antiinflamatorni citokin). Povišena je koncentracija neurofilamenata te teške podjedinice neurofilamenata (50). Također je, tijekom aktivne bolesti, dokazana povišena vrijednost Th22-stanica u perifernoj krvi i u cerebrospinalnom likvoru. Te stanice nisu senzitivne na IFN- $\beta$  čineći time bolesnike rezistente na terapiju ovim imunomodulacijskim lijekom (51). Upalu i demijelinizaciju potiče i TWEAK (engl. *TNF-like weak inducer of apoptosis*) faktor vežući se za fibroblastni faktor rasta Fn14 (52).

Remisija bolesti karakterizirana je remijelinizacijom. U ovoj fazi makrofazi prelaze iz proinflammatornog M1 u antiinflamatorni M2 fenotip koji ima važnu ulogu u uklanjanju mijelinskog debrisa te maturaciji oligodendrocita. Smatra se da je sama promjena fenotipa u M2 okidač remijelinizacije. Ostali mehanizmi koji potiču remisiju su taloženje proteina poput  $\alpha\beta$ -kristalina, A $\beta$  te tau koji inhibiraju proinflamatorne molekule, povišenje nekih vrsta Treg stanica koje inhibiraju ekspanziju Th17 te supresija aktivacije i proliferacije CD4 stanica.

Progresivna faza bolesti obilježena je povećanjem postojećih lezija koje dovode do difuznih oštećenja u kortikalnim regijama. Neurodegeneraciji pridonose i oštećenje mitohondrija, akumulacija željeza te poremećena homeostaza aksonalnih iona. Također, oštećeni neuroni sami pridonose neurodegeneraciji zbog smanjenje sekrecije neurotrofina koji je bitan faktor u sinaptičkoj transmisiji, neurogenezi te može spriječiti produkciju proinflammatornih citokina.

Deficit vitamina D značajan je čimbenik rizika za multiplu sklerozu te može služiti kao rani predskazatelj rizika za pojavu relapsa i progresije bolesti. Vitamin D sudjeluje u imunomodulaciji pa se njegovim manjkom javlja manje učinkovit odgovor na upalu ili na kontrolu EBV infekcije smanjujući tako obrambeni odgovor bolesnika.

Epstein-Barr virus (EBV) također je jedan od faktora nastanka multiple skleroze. Imunoaktivirane B-stanice zaražene EBV-om pridonose povećanju i aktivaciji autoreaktivnih T-stanica koje infiltriraju središnji živčani sustav. Isto tako, pronađen je povećan odgovor CD8 stanica na litičke antigene EBV-a u krvi pacijenata s multiplom sklerozom.

Intenzitet, duljina, pasivna izloženost i povijest pušenja samostalno su čimbenici rizika za MS. Aktivno pušenje dovodi do oksidativnog stresa, celularne citotoksičnosti i produkcije proinflammatornih citokina dovodeći do povećane aktivnosti te brže progresije bolesti. Pluća

kao glavno mjesto aktivacije mijelin-reaktivnih T-stanica potiču njihovu patogenost u proinflamatornom okruženju potaknuto pušenjem.

Nakupljanje masnog tkiva uzrokuje otpuštanje proinflamatornih citokina te adipocitokina razvijajući tako kronično stanje upale. Ovakvo stanje utječe na imunološki odgovor te čini pretilost faktorom rizika za MS.

Opisani mehanizmi demijelinizacije dovode do gubitka saltatorne kondukcije. Demijelinizirano vlakno ne provodi živčane impulse dovodeći do gomilanja akcijskih potencijala na mjestu oštećenja te efaptičkog provođenja. U takvoj vrsti provođenja električnih impulsa dolazi do preskakanja impulsa na druga živčana vlakna te time do pojave miokimija, mišićnih spazma te neuralgičnih boli. Iako se remijelinizacijom živčanim vlaknima vraća sposobnost provođenja, povišenje tjelesne temperature usporava ili pak blokira širenje impulsa te dolazi do Uthoffovog fenomena to jest ponovne pojave ili pogoršanja neuroloških ispada (44, 53).

### **1.7. Klinička slika MS-a**

Multipla skleroza je bolest s vrlo raznolikim i brojnim simptomima. Vrsta neuroloških ispada koji se javljaju ovisi o lokalizaciji demijelinizacijske lezije te se simptomi pojavljuju kao samostalni ili u kombinaciji.

Postoji nekoliko kliničkih oblika bolesti (44):

Klinički izolirani sindrom (CIS)

Klinički izolirani sindrom prva je neurološka epizoda sa simptomima koji odgovaraju multiploj sklerozi. Uzrok je upala ili demijelinizacija u jednom ili više područja središnjeg živčanog sustava. Za dijagnozu CIS-a potrebno je trajanje simptoma od najmanje 24 sata, odsustvo infekcija i vrućice te kliničkih simptoma encefalopatije. Također, bitna je izoliranost simptoma u vremenu ili prostoru. Najčešći simptomi prezentacije CIS-a su optički neuritis, parcijalni mijelitis te sindrom moždanog debla ili malog mozga. Bitno je isključiti druge dijagnoze poput metaboličkih, genskih, vaskularnih, autoimunskih bolesti, neoplazma te drugih varijanta MS-a. Zbog rizika za prijelaz CIS-a u MS potrebno je napraviti magnetnu rezonancu (MR) mozga. Ukoliko MR pokazuje lezije slične lezijama u MS-u za vrijeme CIS-a povećava se mogućnost prijelaza u MS. Isto tako, broj lezija korelira sa rizikom za razvoj MS-a (44, 54, 55).

### Relapsno remitirajući oblik multiple skleroze (RRMS)

Najčešće dijagnosticiran oblik MS-a je relapsno remitirajući. Čak 85-90% bolesnika opisano je kao RRMS. Karakteriziran je akutnim pogoršanjima (relapsima) koji mogu trajati danima ili tjednima, a nakon kojih slijede parcijalne ili kompletne epizode oporavka (remisije) u kojima nema progresije bolesti. Neki simptomi mogu u potpunosti nestati dok neki ostaju trajni i ostavljaju ireverzibilna oštećenja. Nadalje, RRMS može se klasificirati kao aktivan ili neaktivan te kao progredirajući ili neprogredirajući. U aktivnom obliku javljaju se relapsi i/ili nove lezije u MR-u. U progredirajućem obliku potvrđeno je povećanje invalidnosti u određenom periodu nakon relapsa. Također, karakteristika RRMS-a na MR-u su aktivne lezije i velik broj lezija koje se imbibiraju gadolinijem. (41, 44, 56).

### Primarno progresivni oblik multiple skleroze (PPMS)

Primarno progresivni oblik karakteriziran je napredovanjem simptoma od same pojave bolesti bez relapsa uz moguće povremene epizode stagnacije ili manjeg poboljšanja. Zahvaća 15% oboljelih. Javlja se oko 40-e godine, podjednako u muškaraca i žena. Najčešće se prezentira spastičnom paraparezom, hemiparezom, cerebelarnim simptomima te asimetričnom slabošću donjih udova. Pacijenti s inicijalnom dijagnozom PPMS-a razvijaju sekundarno progresivan oblik u periodu od 10 do 15 godina u 50% slučajeva. Progresivan početak bolesti povezan je s gorom prognozom bolesti i bržim nastankom invalidnosti. Za dijagnozu potrebna je progresija simptoma tijekom najmanje godine dana. MR nalaz pokazuje manji broj malih lezija na mozgu te difuzne abnormalnosti u mozgu i kralježničkoj moždini.

Podtip PPMS-a je progresivno relapsni oblik multiple skleroze (PRMS). Karakteriziran je, uz progresivan početak bolesti, relapsima koji dovode do pogoršanja neuroloških funkcija. Dovodi do kontinuiranog pogoršavanja funkcija bolesnika. Javlja se u 5% oboljelih (41, 44, 56).

### Sekundarno progresivan oblik multiple skleroze (SPMS)

Sekundarno progresivan oblik nastavak je RRMS-a karakteriziran progresijom simptoma zbog akumulacije neuroloških ispada. Čak 90% pacijenata s RRMS-om u vremenskom periodu od 26 godina prijeđe u SPMS. Javlja se oko 30-e godine te su dvije trećine pacijenata žene. U ovom obliku nema remisije pa zaostaju oštećenja nastala prethodnim relapsom. Iako nema više upalnih relapsa, bolest napreduje. U MR-u prikazuju se

velike, konfluentne T2 lezije te velik broj T1 lezija u mozgu. Također, vidljiva je atrofija kralježničke moždine (44, 56).

#### Benigan oblik multiple skleroze

Benignim oblikom multiple skleroze smatra se tijek bolesti s minimalnom progresijom te invalidnošću 15-20 godina nakon početka bolesti. Invalidnost se najviše očituje samo u motoričkoj disfunkciji. Također, benignom se smatra bolest kada EDSS (objašnjenje u daljnjem tekstu) ostaje ispod 3 (44, 57).

Klinička težina bolesti procjenjuje se EDSS-ljestvicom (engl. *expanded disability status scale*). Ljestvica procjenjuje funkcionalne sustave (piramidni, osjetni, vidni, itd.) središnjeg živčanog sustava. Koristi se za opis progresije bolesti te djelotvornosti primijenjene terapije. Ocjene se kreću od 0 do 10 te se povećavaju u intervalima od 0,5 bodova. Ocjena nula označava normalan neurološki status, ocjene do 3 smatraju se blagom varijantom bolesti, od 3 do 6 umjerenom bolešću sa samostalnom sposobnošću hodanja, dok ocjene iznad 6 označavaju nesposobnost samostalnog kretanja. Ocjena 10 označava smrt zbog multiple skleroze (44, 58).

Multipla skleroza ima vrlo širok raspon simptoma. U početnoj fazi simptomi se pojavljuju zbog demijelinizacije dok se kasnije javljaju zbog pojačane mehanoreceptivnosti i efaptičkog provođenja električnih impulsa.

Jedan od češćih simptoma je inkompletni transverzalni mijelitis. Očituje se asimetričnim senzomotoričkim ispadima (jednostrani gubitak osjeta vibracije, položaja i dodira te kontralateralni gubitak osjeta za bol i temperaturu) te pozitivnim Lhermitteovim znakom (osjećaj trnjenja niz tijelo tijekom antefleksije glave i vrata). Ovisno o veličini lezije simptomi mogu biti unilateralni ili bilateralni, u razini ili ispod same lezije, a u MS-u najčešće u vratnom dijelu. Isto tako, poremećena može biti crijevna funkcija te funkcija mokraćnog mjehura (44, 59).

Umor je jedan od karakterističnih simptoma MS-a. Javlja se u 75% oboljelih. Multifaktorijalnog je podrijetla, a najvažniji mehanizam nastanka u MS-u je imunološko oštećenje središnjeg živčanog sustava. Sekundarni mehanizmi su česti poremećaji spavanja te depresija u oboljelih. Umor najčešće postoji neovisno o fizičkoj aktivnosti (44, 60).

Optički neuritis je patognomoničan te je u 20-30% slučajeva prvi znak MS-e. Može biti unilateralan ili bilateralan. Nastaje akutno te je uzrok bolnog smanjenja vida koji kulminira nakon nekoliko dana da bi u tijeku nekoliko tjedana uslijedio oporavak. Tipično je prisutno smanjenje vida, oštećeno prepoznavanje boja te kontrasta i defekt zjenice. Klasični trijas simptoma u smislu postupnog gubitka vida, boli pri pokretanju očne jabučice te diskromatopsije obilježje je optičkog neuritisa, iako sva tri simptoma ne moraju biti prisutna (44, 59).

Ostali česti simptomi MS-a očituju se parestezijama, disestezijama, hipoestezijama, motoričkom slabošću udova, paraparezama, hemiparezama, dvoslikama, ataksijom, tremorom, kognitivnim poremećajima (poremećaji pamćenja, depresija), disartrijom, disfagijom, neuralgijom trigeminalnog živca te facioparezom. Često se javljaju vrtoglavice koje traju nekoliko dana te je poremećena kontrola sfinktera u čak 80-90% oboljelih. U kroničnoj fazi javlja se karakterističan spastično-ataksični hod (42, 44, 59).

### **1.8. Dijagnostika MS-a**

Dijagnoza multiple skleroze temelji se na kliničkoj slici, parakliničkim pokazateljima od kojih je najvažnija magnetna rezonanca, nalazu likvora te evociranim potencijalima (posebno vidni evocirani potencijali) uz isključivanje drugih bolesti.

Za dijagnozu MS-a koriste se McDonaldovi kriteriji revidirani 2017. godine. MS je dijagnosticiran u slučaju kad postoje 2 ili više klinička napadaja (relaps, egzacerbacija, klinički izolirani sindrom) uz 2 ili više lezija; 2 ili više klinička napadaja uz jednu leziju te dokaz prethodnog napadaja uz leziju na različitoj anatomskej lokaciji; 2 ili više klinička napadaja uz 1 leziju te MR dokaz diseminacije u prostoru; 1 klinički napadaj uz 2 ili više lezija te dokaz vremenske diseminacije ili specifičnih oligoklonalnih traka u likvoru; 1 klinički napadaj uz jednu leziju te MR dokaz diseminacije u prostoru i MR dokaz diseminacije u vremenu ili specifičnih oligoklonalnih traka u likvoru.

Diseminacija u prostoru definirana je jednom ili više hiperintenzivnih lezija karakterističnih za MS u 2 ili više od ukupno 4 područja SŠS-a u T2 slikama, periventrikularnim, kortikalnim, jukstakortikalnim, infratentorijalnim regijama mozga te kralježničke moždine. Diseminacija u vremenu definirana je kao prisutnost lezija koje se mogu i ne moraju imbibirati gadolinijem u bilo kojem trenutku, ili novim hiperintenzivnim

lezijama u T2 slikama te novim lezijama koje se imbibiraju gadolinijem na kontrolnom MR-u (44, 61-63).

## **1.9. OSA i MS**

Opstruktivska apneja tijekom spavanja i multipla skleroza pokazuju važan zajednički simptom- umor. Nedavna istraživanja pokazala su da upravo OSA može biti jedan od uzroka ovog simptoma. Umor u MS-u povezan je s upalom i simpatičkom hiperaktivnošću, a OSA je poznat faktor povećanja sistemske upale te kronične prekomjerne aktivacije simpatikusa (64). Također, pokazano je da oboljeli od MS-a imaju teži oblik OSA-e te da bolesnici s lezijama u produženoj moždini imaju dvostruke veći AHI od onih bez takvih lezija (65). Liječenje OSA-e pridonosi smanjenju umora pa je prepoznavanje ovog stanja u MS pacijenata važno za redukciju ovog simptoma te poboljšanje kvalitete života (66).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj ovog istraživanja je odrediti prevalenciju opstruktivske apneje tijekom spavanja u oboljelih od multiple skleroze te povezanost rizika OSA-e i depresije s dobi, spolom i stupnjem onesposobljenosti u bolesnika s MS-om.

Sekundarni ciljevi bili su utvrditi moguću povezanost stupnja onesposobljenosti u MS bolesnika s dobi, spolom i trajanjem bolesti.

Isto tako ciljevi su bili utvrditi moguću povezanost rizika za OSA-u i umora te dnevne pospanosti i depresije te povezanost navedenih varijabli sa stupnjem onesposobljenosti u MS bolesnika.



### **3. ISPITANICI I METODE**

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu.

Pacijenti s klinički i paraklinički dokazanom multiplom sklerozom unovačeni su u ovom istraživanju.

Tijekom redovne kontrole u razdoblju od 12. lipnja do 5. srpnja 2018. godine 28 pacijenata je ispunilo četiri upitnika: STOP-BANG, Epworthovu ljestvicu pospanosti (ESS), Fatigue Severity Scale (FSS) te CESD-R-20 te im je određena dob i spol.

STOP-BANG upitnik služi kao probirni test rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja. Sastoji se od osam pitanja s da/ne odgovorima. Naziv ovog upitnika je akronim za postavljena pitanja: **S**noring (hrkanje), **T**ired (umor), **O**bserved apnea (apneje primjećene od strane drugih osoba), **b**lood **P**ressure (krvni tlak), **B**MI (indeks tjelesne težine), **A**ge (godine), **N**eck circumference (opseg vrata), **G**ender (spol). Tri ili više pozitivna odgovora upućuju na povišen rizik od opstruktivne apneje tijekom spavanja (19).

Epworth Sleepiness Scale (ESS) sastoji se od 8 pitanja, a odgovori u obliku Likertove skale podijeljeni su u četiri stupnja. Ocjenjuje pospanost u situacijama u kojima pacijent miruje. Do 5 bodova smatra se urednim, 6-10 blagom, 12-17 umjerenom, a 18-24 teškom pospanošću (20).

Fatigue Severity Scale (FSS) sastoji se od 9 pitanja, a odgovori u obliku Likertove skale podijeljeni su u sedam stupnjeva. Ocjenjuje težinu umora te njegov utjecaj na svakodnevni život pacijenta. Do 36 bodova smatra se urednim, 37-45 umjerenim, 46-54 srednjim, a 55-63 teškim umorom (75).

CESD-R-20 sastoji se od 20 pitanja s odgovorima u četiri stupnja u rasponu od 0 do 3 boda. Ocjenjuje težinu simptoma depresije u devet kategorija. Do 16 bodova smatra se urednim, 17-31 umjerenom, 32-46 srednje teškom, 47-60 teškom depresijom (74).

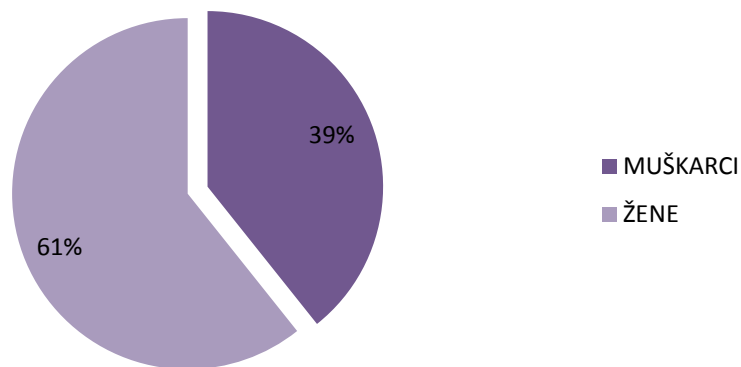
Expanded Disability Status Scale (EDSS) kvantificira onesposobljenost pacijenata u MS-u te prati promjene u istoj. Bodovi do 1,5 smatraju se urednim stanjem, 2-2,5 blagom, 3-4,5 umjerenom, 5-6,5 srednje teškom te 7-10 vrlo teškom invalidnošću (58).

Za pohranu i statističku obradu podataka korišten je Microsoft Office Excel 2007 te računalni program SPSS verzije 17 (SPSS inc., Chicago, Illinois, USA). U obradi su

upotrijebljeni  $\chi^2$  test te Mann Whitney U test. Razina značajnosti p značajna je pri vrijednostima  $<0,05$ .

#### **4.REZULTATI**

Istraživanjem je obuhvaćeno 28 pacijenata oboljelih od multiple skleroze liječenih u Klinici za neurologiju KBC Split. Od ukupnog broja bilo je 11 (39%) muškaraca i 17 (61%) žena. (Slika 1.)



**Slika 1.** Spol pacijenata oboljelih od multiple skleroze na KBC Split

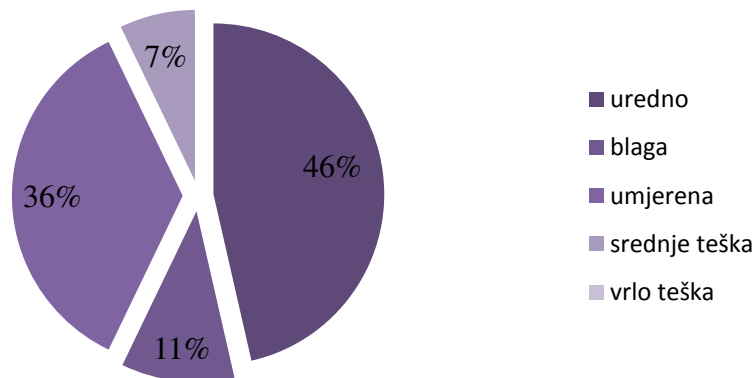
Medijan životne dobi pacijenata iznosio je 47 godina (28-68). Medijan duljine trajanja bolesti iznosio je 8,5 godina (1-23).

Medijan životne dobi muškaraca iznosio je 48 godina (28-68), a žena 46 godina (39-64). Muškarci i žene nisu se statistički značajno razlikovali prema dobi ( $z=0,283$ ;  $p=0,777$ ).

Medijan duljine trajanja bolesti muškaraca iznosio je 9 godina (1-23), a žena 8 godina (2-18). Muškarci i žene nisu se statistički značajno razlikovali prema duljini trajanja bolesti ( $z=0,945$ ;  $p=0,345$ ).

S pomoću Expanded Disability Status Scale (EDSS) kvantificiran je stupanj onesposobljenosti pacijenata s multiplom sklerozom. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da je medijan stupnja onesposobljenosti po EDSS u svih pacijenata iznosio 2 boda (0-6 bodova). Od ukupnog broja pacijenata njih 13 (46,4%) su bili bez onesposobljenosti, 3 (10,7%) su bili blagog stupnja onesposobljenosti, 10 (35,7%) su bili umjerenog stupnja onesposobljenosti, 2 (7,1%) su bili srednje teškog stupnja onesposobljenosti, Slika 2.

## EDSS



**Slika 2.** Stupanj onesposobljenosti pacijenata određen EDSS ljestvicom

U daljnjoj smo analizi zbog malog uzorka definirali dvije skupine ispitanika oboljelih od multiple skleroze prema rezultatima EDSS u skupinu bez invalidnosti i s blagim stupnjem invalidnosti (n=16), te skupinu pacijenata s umjerenom i srednje teškom invalidnošću (n=12) (Tablica 1).

**Tablica 1.** Povezanost ispitivanih upitnika sa stupnjem bolesti (EEDSS: uredan, blagi; umjeren teški)

|                                 |                    | EDSS          |                         | p*    | Ukupno      |
|---------------------------------|--------------------|---------------|-------------------------|-------|-------------|
|                                 |                    | Uredan, blaga | Umjerena, srednje teška |       |             |
| Epworthova ljestvica pospanosti | Medijan (min-maks) | 7 (1-20)      | 8,5 (3-22)              | 0,798 | 7 (1-22)    |
| FSS                             | Medijan (min-maks) | 4, 5(9-63)    | 4,5 (12-63)             | 0,693 | 45 (9-63)   |
| CESD-R-20                       | Medijan (min-maks) | 15 (0-50)     | 20,5 (8,5-26;0-30)      | 0,798 | 17,5 (0-50) |
| STOP-BANG                       | Medijan (min-maks) | 2 (0-5)       | 2 (1-3;1-6)             | 0,853 | 2 (1-3;0-6) |

\*Mann-U-Witney test

FSS (engl. Fatigue Severity Scale - ljestvica za procjenu težine umora )

CESD-R 20 (engl. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale Revised – ljestvica za procjenu težine depresije)

STOP-BANG (test probira za procjenu rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja)

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost stupnja invalidnosti prema rezultatima EDSS (uredan, blagi i umjeren, teški stupnja invalidnosti) s rizikom za opstruktivnu apneju tijekom spavanja procijenjenu s pomoću STOP-BANG upitnika ( $z=0,186$ ,  $p=0,853$ ), sa prekomjernom dnevnom pospanošću procijenjenu s pomoću Epworthove ljestvice pospanosti ( $z=0,255$ ,  $p=0,798$ ), sa stupnjem umora procijenjenog s pomoću FSS upitnika ( $z=0,394$ ,  $p=0,693$ ) i sa stupnjem depresije procijenjene s pomoću CESD-R-20 upitnika ( $z=0,255$ ,  $p=0,798$ ), Tablica 1.

**Tablica 2.** Povezanost demografskih podataka i duljine trajanja bolesti sa stupnjem onesposobljenosti procijenjen prema rezultatima EDSS u dvije skupine ispitanika.

|                          |                    | Stupanj onesposobljenosti (EDSS)     |   | p       |
|--------------------------|--------------------|--------------------------------------|---|---------|
|                          |                    | Nema invalidnosti, blaga invalidnost | Umjerena invalidnost, srednje teška invalidnost |         |
| Spol, n (%)              | Muškarci           | 6 (37)                               | 5 (42)  | 1,0*    |
|                          | Žene               | 10 (63)                              | 7 (58)  |         |
| Dob                      | Medijan (min-maks) | 43 (28-58)                           | 49 (37-68)                                      | 0,264** |
| Duljina trajanja bolesti | Medijan (min-maks) | 7,5 (1-20)                           | 9,5 (4-23)                                      | 0,294** |

\* $\chi^2$  test; \*\*Mann Whitney U test

Nismo dokazali statistički značajnu povezanost stupnja onesposobljenosti ispitanika prema rezultatima EDSS u oboljelih od multiple skleroze sa spolom pacijenata ( $\chi^2=0,0499$ ,  $p=0,823$ ), s dobi ( $z=1,11$ ,  $p=0,264$ ), te s duljinom trajanja bolesti ( $z=1,05$ ,  $p=0,294$ ), Tablica 2.



**Tablica 3.** Povezanost ispitivanih upitnika u odnosu na spol bolesnika

|                                 |                    | Spol               |            | p*    |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|------------|-------|
|                                 |                    | muško              | žensko     |       |
| Epworthova ljestvica pospanosti | Medijan (min-maks) | 7 (3-13)           | 11 (1-22)  | 0,335 |
| FSS                             | Medijan (min-maks) | 43<br>(15-57;9-63) | 46 (17-63) | 0,279 |
| CESD-R-20                       | Medijan (min-maks) | 12 (0-33)          | 19 (4-50)  | 0,095 |
| STOP-BANG                       | Medijan (min-maks) | 2 (0-6)            | 1 (0-5)    | 0,090 |
| EDSS                            | Medijan (min-maks) | 2 (0-5)            | 2 (0-6)    | 0,832 |

\*Mann Whitney U test

FSS (engl. Fatigue Severity Scale - ljestvica za procjenu težine umora )

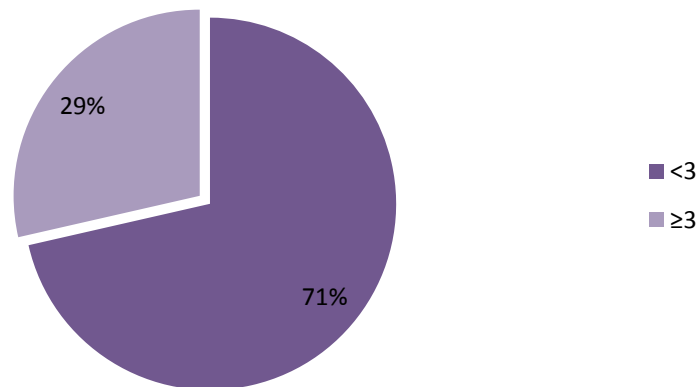
CESD-R 20 (engl. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale Revised – ljestvica za procjenu težine depresije)

STOP-BANG (test probira za procjenu rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja)

Kada smo analizirali razlike među oboljelima od multiple skleroze prema spolu ispitanika nismo dokazali statistički značajnu povezanost spola s rizikom za OSA procijenjenu s pomoću STOP-BANG upitnika ( $z=1,69$ ;  $p=0,090$ ), s razinom dnevne pospanosti procijenjene s pomoću Epworthove ljestvice pospanosti ( $z=0,964$ ;  $p=0,335$ ), sa stupnjem umora procijenjenog s pomoću FSS ( $z=1,08$ ;  $p=0,279$ ) i sa stupnjem depresije procijenjene s pomoću CESD-R-20 ( $z=1,67$ ;  $p=0,095$ ) niti sa stupnjem invalidnosti procijenjene s pomoću EDSS ( $z=0,212$ ;  $p=0,832$ ), Tablica 3.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da je rizik za OSA u pacijenata oboljelih od multiple skleroze prema rezultatima STOP-BANG upitnika 29%. (Slika 3).

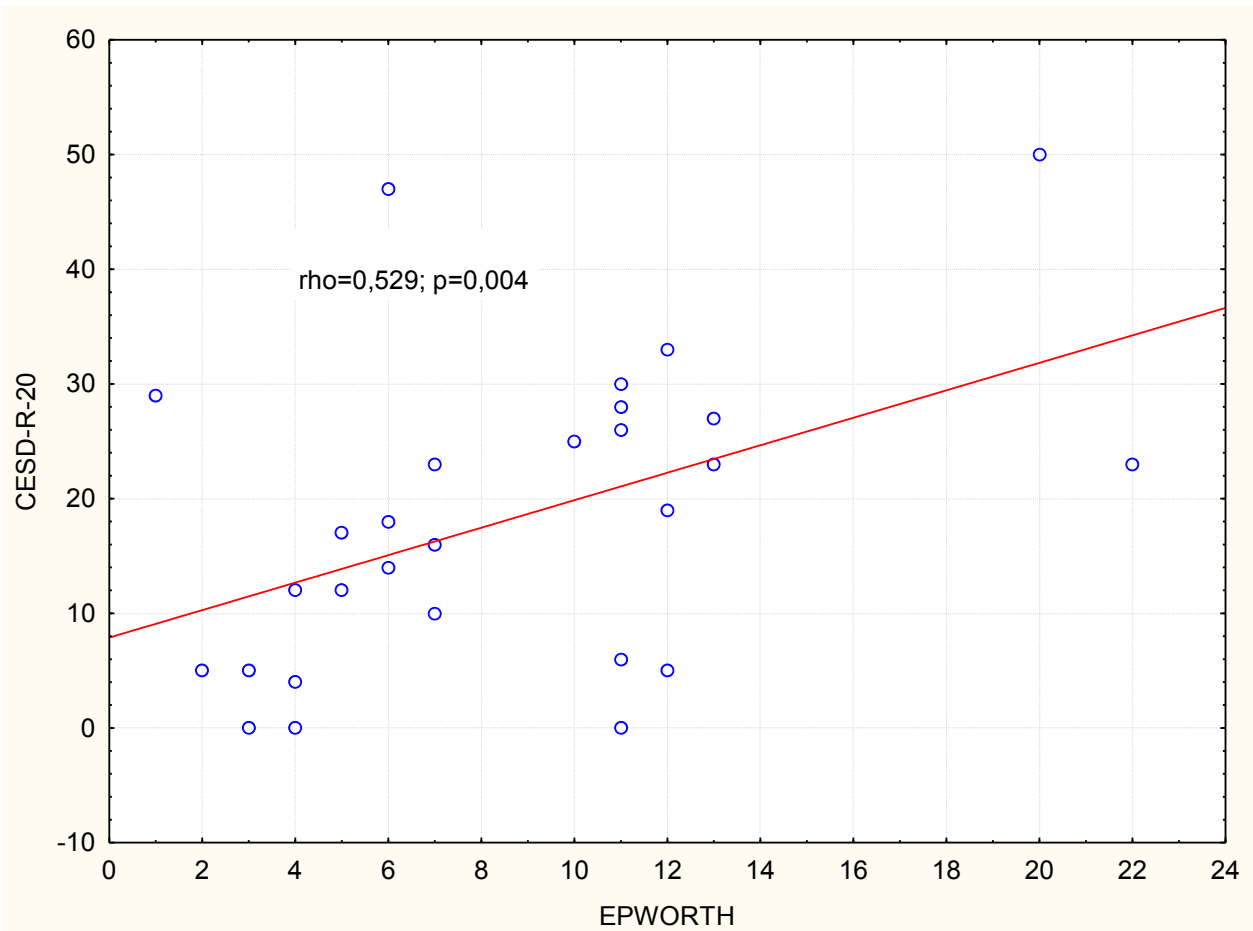
## STOP-BANG



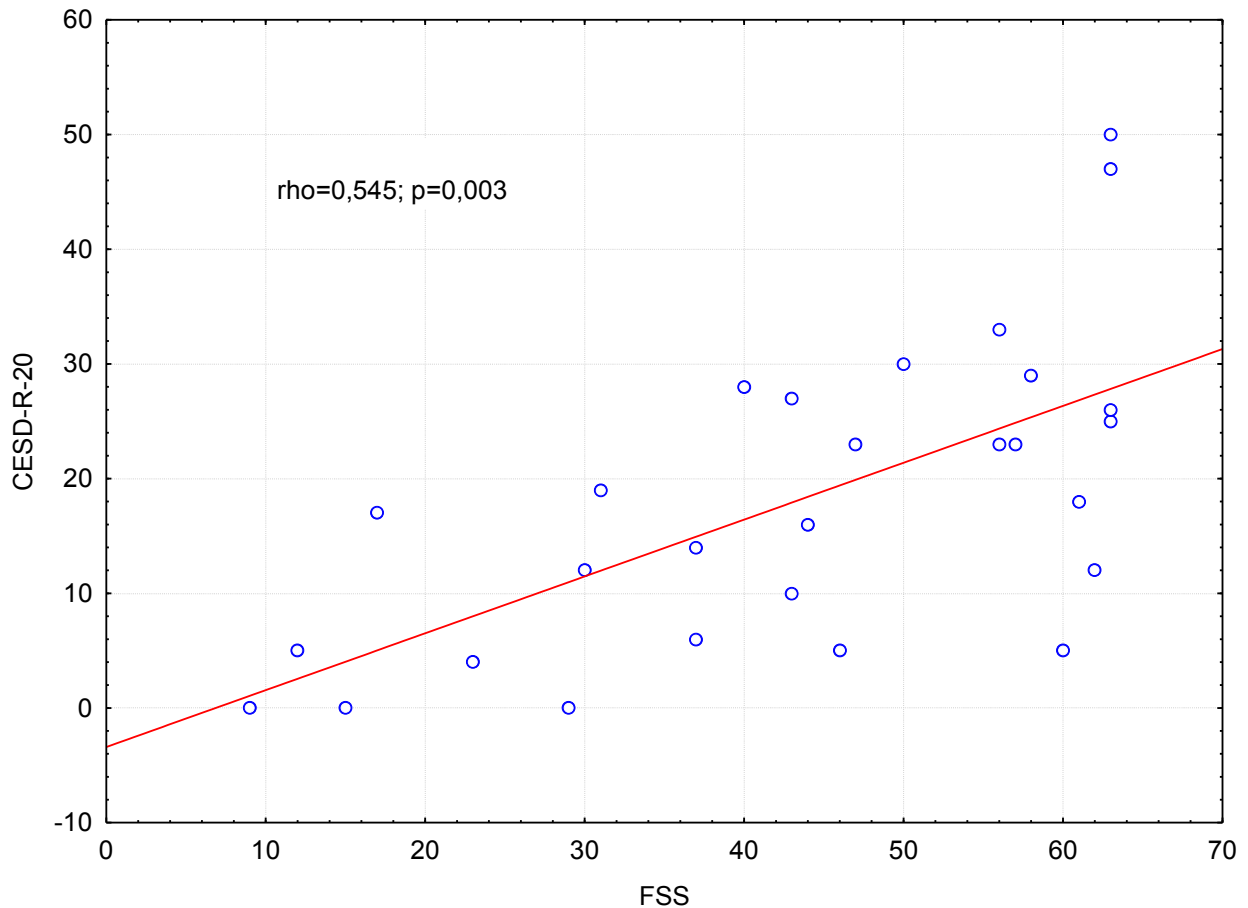
**Slika 3.** Prevalencija OSA-e u pacijenata oboljelih od multiple skleroze prema rezultatima STOP-BANG upitnika.

Kada smo analizirali korelaciju između rezultata pojedinih upitnika prikupljenih u populaciji oboljelih od multiple skleroze neovisno o spolu u cijelom uzorku rezultati pokazuju da Epwortova ljestvica pozitivno korelira sa stupnjem umora procijenjenog s pomoću FSS ( $\rho=0,456$ ,  $p=0,015$ ) i sa stupnjem depresije procijenjene s pomoću CESD-R-20 ( $\rho=0,529$ ,  $p=0,004$ , Slika 4), ali ne korelira sa rizikom za OSA procijenjenim s pomoću STOP-BANG upitnika ( $\rho=0,130$ ,  $p=0,509$ ). Nadalje rezultati istraživanja pokazuju da stupanj umora procijenjen s pomoću FSS upitnika značajno i pozitivno korelira sa stupnjem depresije procijenjenim s pomoću CESD-R-20 ( $\rho=0,545$ ,  $p=0,003$ , Slika 5), ali ne korelira sa rizikom za OSA procijenjenim s pomoću STOP-BANG upitnika ( $\rho=0,247$ ,  $p=0,206$ ).

Stupanj depresije procijenjen s pomoću CESD-R-20 skale značajno i pozitivno korelira sa rizikom za OSA procijenjenim s pomoću STOP-BANG upitnika ( $\rho=0,453$ ;  $p=0,015$ ).



**Slika 4.** Korelacija dnevne pospanosti u oboljelih od multiple skleroze procijenjene s pomoću Epworthe ljestvice pospanosti i stupnja depresije procijenjene s pomoću CESD-R-20 upitnika.



**Slika 5.** Korelacija umora u oboljelih od multiple skleroze procijenjenog s pomoću FSS upitnika i stupnja depresije procijenjenog s pomoću CESD-R-20 upitnika.

Rezultati istraživanja pokazuju da stupanj invalidnosti u oboljelih od multiple skleroze procijenjen s pomoću EDSS ne korelira s rizikom za OSA procijenjenim s pomoću STOP-BANG upitnika ( $\rho=-0,026$ ,  $p=0,894$ ), niti s razinom dnevne pospanosti procijenjene s pomoću Epworthove ljestvice pospanosti ( $\rho=0,056$ ,  $p=0,776$ ), niti sa stupnjem umora procijenjenim s pomoću FSS upitnika ( $\rho=0,0$ ,  $p=1$ ), niti sa stupnjem depresije procijenjenim s pomoću CESD-R-20 upitnika ( $\rho=0,147$ ;  $p=0,455$ ).

Duljina obolijevanja od multiple skleroze ne korelira ni sa dobi ispitanika ( $\rho=0,257$ ,  $p=0,187$ ), niti sa stupnjem invalidnosti procijenjenim s pomoću EDSS ( $\rho=0,167$ ,  $p=0,397$ ), niti sa rizikom za OSA procijenjenim s pomoću STOP-BANG upitnika ( $\rho=-0,012$ ,  $p=0,950$ ), niti sa razinom dnevne pospanosti procijenjene s pomoću Epworthove ljestvice pospanosti ( $\rho=-0,009$ ,  $p=0,962$ ), niti sa stupnjem depresije procijenjenim s pomoću s CESD-R-20 upitnika ( $\rho=-0,083$ ,  $p=0,675$ ).

Dob ispitanika oboljelih od multiple skleroze korelira s rizikom za OSA prema rezultatima STOP-BANG upitnika ( $\rho=0,442$ ,  $p=0,019$ ) i sa stupnjem depresije procijenjene s pomoću CESD-R-20 upitnika ( $\rho=0,450$ ,  $p=0,016$ ). Dob ispitanika ne korelira sa stupnjem invalidnosti procijenjenim s pomoću EDSS ( $\rho=0,365$ ;  $p=0,056$ ), niti s dnevnom pospanosti procijenjene s pomoću Epworthove ljestvice pospanosti ( $\rho=0,079$ ,  $p=0,688$ ), niti sa stupnjem umora procijenjenim s pomoću FSS upitnika ( $\rho=0,257$ ,  $p=0,187$ ).



U provedenom istraživanju 28 bolesnika oboljelih od multiple skleroze značajno je veća zastupljenost ženskog spola (61%) što je u skladu s dosadašnjim objavljenim epidemiološkim studijama (47, 48). Nije utvrđena značajna statistička razlike u dobi i trajanju bolesti između muškaraca i žena.

U ovoj studiji opstruktivska apneja tijekom spavanja u bolesnika s multiplom sklerozom javlja se s učestalošću od 29%. Slična prevalencija (28%) OSA-e kod bolesnika s MS objavljena je u studiji Čarnická i suradnici (66). Povećane prevalencije (od 12 - 58%) OSA-e u pacijenata s MS-om u odnosu na populaciju bez MS-e pokazala su istraživanja u Italiji, Kanadi i Njemačkoj (64, 67, 68). Braley i suradnici su 2014. godine u istraživanju dokazali da je više od polovice ispitanika s MS-om pod povišenim rizikom za OSA-u koristeći STOP-BANG upitnik. S druge strane, postoje i oprečni podatci iz istraživanja provedenih u Turskoj i Francuskoj (rizik je bio 0%) (69, 70). U nekim istraživanjima određivanje rizika za OSA-u nije bio primarni cilj te je moguće da zbog toga postoji veliki raspon rezultata. Umor kao karakterističan simptom MS-a često se ne povezuje s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja od strane bolesnika, a ni liječnika te se zbog toga rijetko dijagnosticira. Liječenje OSA-e umanjuje umor u pacijenata s MS-om naglašavajući time još jednom važnost prepoznavanja poremećaja (64, 65, 66-69).

Rizik od OSA-e dobiven u STOP-BANG upitniku pozitivno korelira s stupnjem depresije dobivenim u CESD-R-20 upitniku ( $p=0,015$ ), slične rezultate je prikazala Čarnická i suradnici (66).

U ovoj studiji nismo dokazali povezanost stupnja onesposobljenosti mjeren EDSS ljestvicom u bolesnika sa multiplom sklerozom s dobi, spolom i duljinom trajanja bolesti. Stupanj onesposobljenosti u našem istraživanju nije bio povezan ni sa jednom varijablom. Neka istraživanja pokazala su isti rezultat (69, 71) dok su druga pokazala povezanost EDSS-a i umora (72).

Prekomjerna dnevna pospanost mjerena Epworthovom ljestvicom, kao najčešći simptom OSA-e, pozitivno korelira sa stupnjem umora mjerenim FSS upitnikom kao najčešćim zajedničkim simptomom OSA-e i MS-e ( $p=0,015$ ), ali i sa stupnjem depresije mjerene CESD-R-20 upitnikom ( $p=0,004$ ). Suprotno navedenom, nismo dobili korelaciju ESS sa STOP-BANG upitnikom. Naši rezultati su u skladu s rezultatima objavljenim u studiji Kaminska te Dias i suradnici koji su u svojim istraživanjima također dokazali pozitivnu

korelaciju Epworth i FSS te negativnu korelaciju istih sa STOP-BANG upitnikom (64, 73). Prekomjerna dnevna pospanost te težina umora nisu bile u korelaciji sa rizikom za OSA-u.

Rezultati istraživanja pokazuju da težina umora pozitivno korelira sa stupnjem depresije ( $p=0,003$ ), a depresija je u pozitivnoj korelaciji sa rizikom za nastanak OSA-e ( $p=0,015$ ) što je u skladu s istraživanjem Cwastiak i suradnici (74). Također, Koch i suradnici su u svojem istraživanju istom metodologijom dokazali snažnu pozitivnu povezanost ovih stanja u pacijenata s dijagnosticiranom multiplom sklerozom (75).

U našem uzorku oboljelih od multiple skleroze dob pozitivno korelira s rizikom za OSA-u ( $p=0,019$ ) te rizikom za nastanak depresije ( $p=0,016$ ), a poznato je da starenjem raste rizik za obolijevanje od opstruktivske apneje tijekom spavanja te rizik depresije kod istih (1-5, 7,8).

Potrebno je napomenuti moguće nedostatke ove studije od kojih je najvažniji mali uzorak ispitanika s MS-om blagog te srednjeg stupnja te apsolutni izostanak bolesnika teškog stupnja onesposobljenosti. Isto tako, u istraživanje nije uključena kontrolna skupina, odnosno ispitanici bez dijagnosticirane multiple skleroze. Zbog troškova ispitivanja nije primijenjen tzv. „zlatni standard“ -polisomnografija u dijagnosticiranju OSA-e što je zasigurno smanjilo moć detekcije to jest osjetljivost istraživanja. U istraživanju nije analiziran mogući učinak lijekova koji se koriste u liječenju multiple skleroze na ispitivane varijable. Stoga se u slijedećim istraživanjima trebaju imati u vidu ovi glavni nedostaci u cilju omogućavanja točnije analize.



## **6. ZAKLJUČCI**

Analizom dobivenih podataka te usporedbom s podacima iz dostupne literature dobiveni su ovi zaključci:

1. Opstrukcija apneja tijekom spavanja u bolesnika s multiplom sklerozom javlja se s učestalošću od 29%.
2. Rizik za nastanak OSA-e pozitivno korelira sa rizikom depresije u našem uzorku pacijenata oboljelih od multiple skleroze.
3. Dnevna pospanost pozitivno korelira s umorom i depresijom u našem uzorku pacijenata oboljelih od multiple skleroze.
4. Umor pozitivno korelira s depresijom u našem uzorku pacijenata oboljelih od multiple skleroze.
5. Starija životna dob povećava rizik za nastanak OSA-u i depresije u našem uzorku pacijenata oboljelih od multiple skleroze.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Maspero C, Giannini L, Galbiati G, Rosso G, Farronato G. Obstructive sleep apnea syndrome: a literature review. *Minerva Stomatol.* 2015 Apr;64(2):97-109.
2. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2014;383:736-47.
3. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, i sur. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15015.
4. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does This Patient Have Obstructive Sleep Apnea? The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA.* 2013 Aug 21;310(7):731-41.
5. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ.* 2009;108:246-9.
6. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 13;62(7):569-76.
7. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea: Implications for Treatment. *Chest.* 2010;137:711-9..
8. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:136-43.
9. Redline S1, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Mar;149(3 Pt 1):722-6.
10. Lurie A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol.* 2011;46:1-42.
11. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004;291:2013-6.
12. Miles PG, Vig PS, Weyant RJ, Forrest TD, Rockette HE Jr: Craniofacial structure and obstructive sleepapnea syndrome – a qualitative analysis and metaanalysis of the literature. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996;109:163–172.
13. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology.* 2013 Jan;18(1):61-70.
14. Clarenbach CF, West SD, Kohler M. Is obstructive sleep apnea a risk factor for diabetes?. *Discov Med.* 2011 Jul;12(62):17-24.

15. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev.* 2010 Jan; 90(1): 47–112.
16. Torres G, Sánchez-de-la-Torre M, Barbé F. The relationship between obstructive sleep apnea and hypertension. *Chest.* 2015 Sep;148(3):824-832
17. Ismail K, Roberts K, Manning P, Manley C, Hill NS. OSA and pulmonary hypertension: time for a new look. *Chest.* 2015 Mar;147(3):847-861.
18. Selim BJ, Koo BB, Qin L, Jeon S, Won C, Redeker NS, et al. The Association between Nocturnal Cardiac Arrhythmias and Sleep-Disordered Breathing: The DREAM Study. *J Clin Sleep Med.* 2016 Jun 15; 12(6): 829–837.
19. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Dec 14;10(12):e0143697.
20. Nishiyama T, Mizuno T, Kojima M, Suzuki S, Kitajima T, Ando KB, et al. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale for the diagnosis of sleep disorders. *Sleep Med.* 2014 Apr;15(4):422-9.
21. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007;3:737-47.
22. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med.* 2011;7:531-48.
23. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2013 Oct 1;36(10):1553-62.
24. Jolic R, Klimaszewski A, Crossley M, Sridhar G, Fitzpatrick MF. Positional treatment versus continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1999 Mar;115(3):771-81.
25. Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, Magalang UJ, Maas AK. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2013 Feb 1;9(2):165-74.
26. Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Pételle B, Meslier N, N'Guyen XL, et al. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2009 Oct;34(4):914-20.

27. Baratieri C, Alves MJ, de Souza MM. Does rapid maxillary expansion have long- term effects on airway dimensions and breathing? *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011;140:146-56.
28. Qiu ZH, Luo YM, McEvoy RD. The Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints (SAVE) study: implications for health services and sleep research in China and elsewhere. *J Thorac Dis*. 2017 Aug; 9(8): 2217–2220.
29. Mortimore IL, Bradley PA, Murray JA, Douglas NJ. Uvulopalatopharyngoplasty may compromise nasal CPAP therapy in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Dec;154(6 Pt 1):1759-62.
30. Ashrafian H, le Roux CW, Rowland SP, Ali M, Cummin AR, Darzi A, et al. Metabolic surgery and obstructive sleep apnoea: the protective effects of bariatric procedures. *Thorax*. 2012 May;67(5):442-9.
31. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134:686-92.
32. Bratton DJ, Stradling JR, Barbé F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax*. 2014 Dec;69(12):1128-35.
33. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*. 1994 Mar 5;343(8897):572-5.
34. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010 Oct;33(10):1373-80.
35. Kohler M, Smith D, Tippett V, Stradling JR. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax*. 2010 Sep;65(9):829-32.
36. Woods CE, Usher K, Maguire GM. Obstructive sleep apnoea in adult indigenous populations in high-income countries: an integrative review. *Sleep Breath*. 2015 Mar;19(1):45-53.
37. Lettieri CJ, Shah AA, Holley AB, Kelly WF, Chang AS, Roop SA. Effects of a short course of eszopiclone on continuous positive airway pressure adherence: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 Nov 17;151(10):696-702.

38. Blau A, Minx M, Peter JG, Glos M, Penzel T, Baumann G, i sur. Auto bi-level pressure relief–PAP is as effective as CPAP in OSA patients—a pilot study. *Sleep Breath*. 2012 Sep;16(3):773-9.
39. Mwenge GB, Rombaux P, Lengele B, Rodenstein D. Hypoglossal Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. *Prog Neurol Surg*. 2015;29:94-105.
40. DeLuca J, Nocentini U. Neurological, medical, and rehabilitativemanagement in persons with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2011;29:197-219.
41. Bishop M, Rumrill PD. Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment. *Work*. 2015;52(4):725-34.
42. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372(9648):1502-17.
43. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):263-73.
44. Brinar V. Demijelinizacijske bolesti središnjeg živčanog sustava. U: Brinar V i suradnici. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 303-323.
45. Materljan E, Sepčić J. Epidemiology of multiple sclerosis in Croatia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(3):192–8.
46. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Zhang JL. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups. *Neurology* 2013;80(19):1734-9.
47. D’hooghe MB, D’Hooghe T, De Keyser J. Female gender and reproductive factors affecting risk, relapses and progression in multiple sclerosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75(2):73–84.
48. Dunn SE, Steinman L. The gender gap in multiple sclerosis: Intersection of science and society. *JAMA Neurol* 2013;70(5):634-5.
49. Lisak RP, Benjamins JA, Nedelkoska L, et al. Secretory products of multiplesclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia in vitro. *J Neuroimmunol* 2012; 246:85–95.
50. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):113-26.
51. Rolla S, Bardina V, De Mercanti S, et al. Th22 cells are expanded in multiplesclerosis and are resistant to IFN-beta. *J Leukocyte Biol* 2014; 96:1155–1164.
52. Nazeri A, Heydarpour P, Sadaghiani S, Sahraian MA, Burkly LC, Bar-Or A. AA further TWEAK to multiple sclerosis pathophysiology. *Mol Neurobiol*. 2014 Feb;49(1):78-87.

53. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015 Jun;28(3):206-19.
54. Charil A, Inglese M. Predicting short-term conversion from CIS to MS Relevance of lesion distribution. *Neurology*. 2013 Jan 15;80(3):230-1.
55. Marcus JF, Waubant EL. Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis. *The Neurohospitalist*. 2013;3(2):65–80.
56. Vukusic S, Confavreux C. Primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003;206(2):153–5.
57. Correale J, Ysraelit MC, Fiol MP. Benign multiple sclerosis: does it exist?. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 Oct;12(5):601-9.
58. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014 Mar 25;14:58.
59. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015 Jun;28(3):193-205.
60. Braley TJ, Chervin RD. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment. *Sleep*. 2010 Aug;33(8):1061-7.
61. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:134-42.
62. McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J. 2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Jun 21;24:48-54.
63. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.
64. Kaminska M, Kimoff RJ, Benedetti A, Robinson A, Bar-Or A, Lapierre Y. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Aug;18(8):1159-69.
65. Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Obstructive sleep apnea and fatigue in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med*. 2014 Feb 15;10(2):155-62.
66. Čarnická Z, Kollár B, Šiarnik P, Krížová L, Klobučníková K, Turčáni P. Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. *J Clin Sleep Med*. 2015 May 15; 11(5): 553–557.



67. Veauthier C, Radbruch H, Gaede G, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, i sur. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler.* 2011 May;17(5):613-22.
68. Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, i sur. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci.* 1994 Sep;125(2):194-7.
69. Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, Uyanik O, Saip S, Ağaoğlu J. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2006 Dec;13(12):1333-9.
70. Neau JP, Paquereau J, Auché V, Mathis S, Godeneche G, Ciron J, i sur. Sleep disorders and multiple sclerosis: a clinical and polysomnography study. *Eur Neurol.* 2012;68(1):8-15.
71. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, i sur. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol.* 1996 Jul;53(7):642-9.
72. Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler.* 2000 Apr;6(2):131-6.
73. Dias RA, Hardin KA, Rose H, Agius MA, Apperson ML, Brass SD. Sleepiness, fatigue, and risk of obstructive sleep apnea using the STOP-BANG questionnaire in multiple sclerosis: a pilot study. *Sleep Breath.* 2012 Dec;16(4):1255-65.
74. Chwastiak LA, Gibbons LE, Ehde DM, Sullivan M, Bowen JD, Bombardier CH, i sur. Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *J Psychosom Res.* 2005 Nov;59(5):291-8.
75. Koch M, Mostert J, Heerings M, Uyttenboogaart M, De Keyser J. Fatigue, depression and disability accumulation in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Eur J Neurol.* 2009 Mar;16(3):348-52.
76. Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Sleep-disordered breathing in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012 Aug 28;79(9):929-36.
77. Neau JP, Paquereau J, Auché V, Mathis S, Godeneche G, Ciron J, i sur. Sleep disorders and multiple sclerosis: a clinical and polysomnography study. *Eur Neurol.* 2012;68(1):8-15.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Glavni cilj ovog istraživanja je odrediti prevalenciju opstruktivske apneje tijekom spavanja u oboljelih od multiple skleroze te povezanost rizika za OSA-u i stupnja depresije s dobi, spolom i stupnjem onesposobljenosti kod bolesnika s multiplom sklerozom (MS). Sekundarni ciljevi bili su utvrditi moguću povezanost stupnja onesposobljenosti kod MS bolesnika s dobi, spolom i trajanjem bolesti te moguću povezanost rizika za OSA-u i umora te dnevne pospanosti i depresije te povezanost navedenih varijabli sa stupnjem onesposobljenosti kod MS bolesnika.

**Materijal i metode:** Pacijenti s klinički i paraklinički dokazanom multiplom sklerozom unovačeni su u ovom istraživanju. Tijekom redovne kontrole u razdoblju od 12. lipnja do 5. srpnja 2018. godine 28 pacijenata je ispunilo četiri upitnika: STOP-BANG za procjenu rizika za OSA, Epworthovu ljestvicu pospanosti, Fatigue Severity Scale (FSS) za procjenu umora te CESD-R-20 za procjenu stupnja depresije, te im je određena dob, spol i stupanj invalidnosti s pomoću Expanded Disability Status Scale (EDSS).

**Rezultati:** Od 28 pacijenata bilo je 17 (61%) žena te 11 (39%) muškaraca. Medijan životne dobi pacijenata iznosio je 47 godina (min-maks:28-68). Medijan duljine trajanja bolesti iznosio je 8,5 godina (min-maks:1-23). Muškarci i žene nisu se statistički značajno razlikovali prema dobi niti duljini trajanja bolesti. STOP-BANG upitnik prikazalo je da je prevalencija rizika za OSA-u u oboljelih od MS-a 29%. Epworthova ljestvica pozitivno korelirala sa stupnjem umora procijenjenog s pomoću FSS ( $p=0,015$ ) i sa stupnjem depresije procijenjene s pomoću CESD-R-20 ( $p=0,004$ ). Stupanj umora procijenjen pomoću FSS upitnika pozitivno korelirala sa stupnjem depresije procijenjene s pomoću CESD-R-20 ( $p=0,003$ ). Stupanj depresije procijenjen s pomoću CESD-R-20 pozitivno korelira sa rizikom za OSA procijenjenim s pomoću STOP-BANG upitnika ( $p=0,015$ ). Dob ispitanika oboljelih od multiple skleroze korelira s rizikom za OSA prema rezultatima STOP-BANG upitnika ( $p=0,019$ ) i sa stupnjem depresije procijenjene s pomoću CESD-R-20 upitnika ( $p=0,016$ ).

**Zaključak:** U našem istraživanju opstruktivska apneja tijekom spavanja u bolesnika s multiplom sklerozom javlja se s učestalošću od 29%. Dob oboljelih od multiple skleroze pozitivno je korelirala s rizikom za nastanak OSA-e i depresije. Prekomjerna dnevna pospanost kao najčešći simptom OSA-e je u pozitivnoj korelaciji sa težinom umora kao najčešćim zajedničkim simptomom OSA-e i MS-e, ali i osjećajem depresivnosti. Nadalje, osjećaj depresivnosti je pozitivno korelirao sa težinom umora, ali i rizikom za OSA-u. Stupanj

onesposobljenosti u bolesnika sa multiplom sklerozom nije bio povezan ni sa jednom ispitivanom varijablom.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Obstructive sleep apnea in multiple sclerosis

**Objectives:** The main aim of this study is to determine the prevalence of obstructive sleep apnea in patients with multiple sclerosis and relationship of OSA and depression severity with age, sex and disability status in patients with multiple sclerosis (MS). Secondary aims of this study are to determine possible relationship of disability status in MS patients with age, sex and disease duration and also possible correlation of OSA and fatigue, daytime sleepiness and depression and their relationship with disability status.

**Patients and methods:** Patients with clinical and paraclinical diagnosis of multiple sclerosis were enrolled in this study. During regular checkup in the period from 12th June 2018 to 5th July 2018, 28 patients completed 4 surveys: STOP-BANG to evaluate risk for OSA, Epworth Sleepiness Scale, Fatigue Severity Scale and CESD-R-20 to evaluate depression severity and their age, sex and disability status (quantified by Expanded Disability Status Scale, EDSS) were determined.

**Results:** From 28 patients 17 were female (61%) and 11 were male (39%). Median age was 47 years (min-max:28-68 years). Median disease duration was 8,5 years (min-max:1-23). Age did not differ in gender groups. STOP-BANG survey showed that OSA prevalence in MS patients is 29%. Epworth Sleepiness Scale correlates positively with fatigue evaluated by FSS scale ( $p=0,015$ ) and with depression severity evaluated by CESD-R-20 ( $p=0,004$ ). Fatigue, evaluated by FSS scale, correlates positively with depression severity evaluated by CESD-R-20 ( $p=0,003$ ). Depression severity evaluated by CESD-R-20 correlates positively with risk for OSA evaluated by STOP-BANG survey ( $p=0,015$ ). Age of the patients with multiple sclerosis correlates positively with risk for OSA evaluated by STOP-BANG survey ( $p=0,019$ ) and with depression severity evaluated by CESD-R-20 ( $p=0,016$ ).

**Conclusion:** In our study obstructive sleep apnea was present in 29% of patients with multiple sclerosis. Age of the patients with multiple sclerosis correlated positively with risk for OSA and depression. Excessive daytime sleepiness, as the most common symptom of OSA, correlates positively with fatigue which is the most common mutual symptom of OSA and MS, and also with depression severity. Furthermore, depression severity correlated positively with fatigue and with risk for OSA. Disability status in patients with multiple sclerosis did not correlate with any of examined variables.

## **10.ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

**Ime i prezime:** Zrinka Janković

**Datum i mjesto rođenja:** 16. kolovoza 1993., Čakovec

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Adresa:** Ruđera Boškovića 12, 21000 Split

**E-mail:** zrr.jan@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2000.-2008. I. osnovna škola Čakovec, Čakovec

2008.-2012. Prva gimnazija Varaždin, Varaždin

2012.-2018. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, studij medicine

Članica udruge CroMSIC Split.

## **OSTALA ZNANJA I VJEŠTINE**

-engleski jezik- aktivno

-njemački jezik- aktivno