

53. *Institute of Medicine*. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington: Nat Acad Press 2000;50–95.
54. *Habicht JP*. Expert consultation on the optimal duration of exclusive breastfeeding: the process, recommendations, and challenges for the future. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:79–87.
55. *Kontic-Vucinic O, Sulovic N, Radunovic N*. Micronutrients in women's reproductive health, part I: vitamins. *Int J Fertil Womens Med* 2006; 51:106–115.
56. *Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hruba E, Zeman J*. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B(12) deficiency – What have we learned? *Eur J Pediatr Neurol* 2010; in print.
57. *Lövblad K, Ramelli G, Remonda L, Nirkko AC, Ozdoba C, Schroth G*. Retardation of myelination due to dietary vitamin B₁₂ deficiency: cranial MRI findings. *Pediatric Radiol* 1997;27:155–158.
58. *Snow CF*. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999;159:1289–98.
59. *Zittoun J, Zittoun R*. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol* 1999;36:35–46.
60. *Carmel R*. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357–75.
61. *Hvas AM, Nexø E*. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica* 2006;91:1506–12.
62. *Monsen AL i sur*. Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. *Clin Chem* 2003;49:2067–75.
63. *Bjorke Monsen AL i sur*. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics* 2001;108:624–30.
64. *Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG i sur*. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1720–1728.
65. *Klee GG*. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem* 2000;46:1277–83.
66. *Andres E, Perrin AE, Kraemer JP i sur*. Anemia caused by vitamin B12 deficiency in subjects aged over 75 years: new hypotheses. A study of 20 cases. *Rev Med Interne* 2000;21:946–54.
67. *Markle HV*. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996;33:247–356.
68. *Stabler SP, Lindenbaum J, Savage DG, Allen RH*. Elevation of serum cystathionine levels in patients with cobalamin and folate deficiency. *Blood* 1993;81:3404–3413.
69. *Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R*. Total Homocysteine in Pediatric Patients. *Clin Chem* 1997;43:690–2.
70. *Delvin EE, Rozen R, Merouani A, Genest J, Lambert M*. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B-12, and folate status on plasma homocysteine in children. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1469–1473.
71. *Reddy MN*. Reference ranges for total homocysteine in children. *Clin Chim Acta* 1997;262:153–155.
72. *Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH*. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764–1779.
73. *Arceci RJ, Hann IM, Smith OP*. *Pediatric Hematology*, 3. izd. Baltimore: Maryland: Blackwell Publishing; 2006, str. 793.

VERTEBROBAZILARNA INSUFICIJENCIJA I OPSTRUKCIJSKA APNEJA TIJEKOM SPAVANJA

VERTEBROBASILAR INSUFFICIENCY AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

VJEKOSLAV GRGIĆ*

Deskriptori: Opstruktivska apneja tijekom spavanja – etiologija; Vertebrobazilarna insuficijencija – komplikacije; Medula oblongata – patofiziologija; Anoksija – patofiziologija

Sažetak. Cilj je ovoga članka upozoriti na međusobnu povezanost vertebrobazilarne insuficijencije (VBI) i opstruktivske apneje tijekom spavanja (engl. obstructive sleep apnea; OSA) što do sada nije dovoljno primijećeno. Naime, u opsežnoj literaturi o poremećajima disanja tijekom spavanja VBI se navodi samo kao jedan od mogućih uzroka središnje i miješane apneje tijekom spavanja. Međutim, prema našim kliničkim zapažanjima, VBI bi moglo biti jedan od najvažnijih čimbenika u etiopatogenezi OSE. Rezultati nedavnog istraživanja, koji potvrđuju uzročno-posljedičnu vezu između VBI i OSE, idu u prilog našoj hipotezi. Visoka prevalencija i patogeneza OSE u bolesnika s VBI-jem mogu se objasniti hipoksijom produžene moždine tijekom spavanja (spavanje+položajni VBI→hipoksija produžene moždine→hipoksija respiracijskog centra koji regulira funkciju disanja+hipoksija motornih jezgara IX, X, i XII. kranijalnog živca čiji neuroni reguliraju tonus mišića gornjega dišnog puta (IX, X) i jezika (XII)→OSA). Razvoj OSE u određenih bolesnika s VBI-jem vjerojatno je u uskoj uzajamnoj vezi sa stupnjem hipoksije produžene moždine tijekom spavanja (umjereni VBI→OSA; teški VBI→središnja ili miješana apneja tijekom spavanja). S obzirom na činjenicu da VBI vaskularne i/ili kompresivne etiologije može biti primaran uzrok OSE, doplersonografski pregled vena slijeva (VBS) s položajnim funkcionalnim testovima trebalo bi uključiti u dijagnostički algoritam za OSU. Budući da funkcionalni i organski poremećaji vratne kralježnice mogu uzrokovati cirkulacijske smetnje u VBS-u ili pogoršavati oslabljenu cirkulaciju, osobito tijekom spavanja u određenim položajima glave i vrata, detaljan pregled vratne kralježnice koji uključuje fizijatrijski pregled, manualni funkcionalni pregled i radiološki pregled, trebao bi postati dio rutinskog pregleda u bolesnika sa suspektnom ili potvrđenom OSOM. Odgovarajućom terapijom vaskularnih poremećaja (primjerice, ugradnja stenta u vertebralnu arteriju) može se poboljšati ili normalizirati cirkulacija u VBS-u, a odgovarajućom terapijom poremećaja vratne kralježnice (primjerice, manualna terapija, fizikalna terapija, kineziterapija, operacija i dr.) može se smanjiti ili ukloniti kompresivni učinak poremećaja vratne kralježnice na cirkulaciju.

* Privatna liječnička ordinacija (Vjekoslav Grgić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Grgić, Bosanska 10, 10000 Zagreb, e-mail: vjekoslav.grgic@zg.t-com.hr

Primljeno 21. rujna 2009., prihvaćeno 27. veljače 2010.

ju u VBS-u. Simptomi OSE mogu se značajno smanjiti ili potpuno prestati nakon poboljšanja ili normalizacije cirkulacije u VBS-u.

Descriptors: Sleep apnea, obstructive – etiology; Vertebrobasilar insufficiency – complications; Medulla oblongata – physiopathology; Anoxia – physiopathology

Summary. The aim of this article is to point to correlation between vertebrobasilar insufficiency (VBI) and obstructive sleep apnea (OSA) that has not been perceived sufficiently till now. Namely, in the voluminous literature about sleep-disordered breathing, VBI has been cited only as one of the possible causes of central and mixed sleep apnea. However, according to our clinical observation, VBI could be one of the most important factors in etiopathogenesis of OSA. Results of recent research, which confirm the correlation between VBI and OSA, contribute to our hypothesis. High prevalence and pathogenesis of OSA in patients with VBI can be explained by hypoxia of the medulla oblongata during sleep (sleep+positional VBI→hypoxia of the medulla oblongata→hypoxia of the respiratory centre which regulates breathing function+hypoxia of the motor nuclei of the IX,X and XII cranial nerves whose neurons regulate the tone in upper airway muscles (IX,X) and tongue (XII)→OSA). The development of OSA in certain patients with VBI is probably in close correlation with the degree of hypoxia of the medulla oblongata during sleep (moderate VBI→OSA; severe VBI→central or mixed sleep apnea). Considering the fact that VBI of vascular and/or compressive etiology can be the primary cause of OSA, the Doppler sonography examination of VB system (VBS) with the positional functional tests should be included in the diagnostic algorithm for OSA. Since the functional and organic disorders of cervical spine can either cause circulation disturbances in VBS or aggravate insufficient circulation, especially during sleep in certain head and neck positions, detailed examination of cervical spine including physiatric examination, manual functional examination and radiological examination, should become a part of the routine examination in patients with either suspected or confirmed OSA. Circulation in VBS can be improved or normalized by an appropriate therapy for vascular disorders (for example, stenting of vertebral artery), and the compressive effect of cervical spine disorders on circulation in VBS can be reduced or eliminated by an appropriate therapy of cervical spine disorders (for example, manual therapy, physical therapy, kinesitherapy, surgery etc.). OSA symptoms can be significantly reduced or completely cease after an improvement or normalization of circulation in VBS.

Liječ Vjesn 2011;133:50–55

Poremećaji disanja tijekom spavanja uključuju sljedeće entitete: hrkanje, sindrom povećanog otpora gornjeg dišnog puta te opstruktivsku, središnju i miješanu apneju tijekom spavanja.^{1,2} Središnja apneja tijekom spavanja (engl. central sleep apnea=CSA), koja je rijetka, posljedica je poremećaja središnje regulacije funkcije disanja.¹ CSA se manifestira prestankom protoka zraka i potpunim gubitkom respiracijskih napora.¹ Različiti poremećaji u području moždanog debla mogu rezultirati oštećenjem respiracijskog centra s posljedičnim CSA-om: moždani udar, vertebrobasilarna insuficijencija (VBI), ozljede, tumori, infekcije, neurodegenerativne bolesti, encefalitis i dr.^{2,3} Srčane bolesti mogu također rezultirati CSA-om.³ CSA može biti popraćena opstruktivskim apnejama (engl. obstructive sleep apnea=OSA; CSA+OSA=miješana apneja; engl. mixed sleep apnea=MSA).¹

Opstruktivska apneja tijekom spavanja

OSA je najčešći poremećaj disanja tijekom spavanja.^{1,2} Oko 2% ženske i oko 4% muške populacije boluje od OSE.^{1,2} Riječ je o poremećaju koji karakteriziraju zastoji disanja i hrkanje tijekom spavanja, jutarnje glavobolje, prekomjerna pospanost i umor tijekom dana, slaba koncentracija i pamćenje te smanjeno raspoloženje. Prekomjerna dnevna pospanost i abnormalan umor tijekom dana glavni su dnevni simptomi OSE. U djece se OSA najčešće manifestira agresivnim i rastresenim ponašanjem. Uzrok gubitka tonusa mišića gornjeg dišnog puta tijekom spavanja, koji rezultira ponavljanim apnejičkim i hipopnejičkim epizodama, u većine bolesnika s OSOM je nepoznat.¹ Zbog gubitka tonusa mišića gornjeg dišnog puta tijekom spavanja, negativan tlak koji stvara ošit uzrokuje česte kolapse gornjeg dišnog puta i zastoje disanja.^{1,2} Opstrukcija gornjeg dišnog puta dovodi do porasta respiracijskih napora s ciljem svladavanja zapreke (gušenje i hvatanje zraka tijekom spavanja).¹ Epizode opstrukcije završavaju djelomičnim ili potpunim buđenjima, kojih se bolesnici najčešće ne sjećaju, tijekom

kojih dolazi do porasta tonusa mišića gornjeg dišnog puta i ponovne uspostave protoka zraka.^{1,2} Poznata stanja i bolesti koji mogu rezultirati OSOM jesu: pretilost, neuromuskularne bolesti (slabost i hipotonija dišne muskulature), bolesti dišnog puta (hipertrofične tonzile i adenoidi najčešći su uzroci OSE u djece), poremećaji centralne ventilacijske kontrole (moždani udar, ozljede glave), endokrini/metabolički poremećaji (akromegalija) te anatomske promjene u različitim razinama gornjeg dišnog puta (edematozno i dugo meko nepce i uvula, smanjene dimenzije orofarinksa, nosne opstrukcije, maksilarna hipoplazija, retrognatija, mikrognatija).^{1,2,4} Zbog prekomjerne pospanosti i abnormalnog umora tijekom dana kvaliteta života i radna sposobnost u bolesnika s OSOM značajno su smanjene.^{1,2} Zbog smanjene pozornosti tijekom upravljanja motornim vozilima povećan je broj prometnih nesreća u bolesnika s OSOM.^{1,2} Bolesnike s OSOM važno je na vrijeme prepoznati i liječiti kako bi se poboljšala kvaliteta života i radna sposobnost u tih bolesnika, smanjio broj nesreća povezanih s prekomjernom dnevnom pospanošću te spriječio razvoj drugih bolesti povezanih s OSOM. Naime, OSA je rizični čimbenik za nastanak kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i očnih bolesti (hipertenzija, koronarna bolest, *cor pulmonale*, kongestivno srčano zatajenje, cerebrovaskularni incident=CVI, glaukomska optikoneuropatija).^{1,2} Različiti upitnici, koji sadržavaju trijažna pitanja za OSU, uvelike pomažu u prepoznavanju visokorizičnih bolesnika za razvoj OSE.^{1,2} Na OSU svakako treba pomisliti u pretilih osoba s hipertenzijom koje hrču i žale se na prekomjernu pospanost i umor tijekom dana.^{1,2} Dijagnoza OSE, koja se može postaviti na temelju glavnih kliničkih simptoma bolesti i heteroanamnestičkih podataka (hrkanje, prestanci disanja, gušenje i hvatanje zraka tijekom spavanja),^{1,2} može se potvrditi polisomnografskim snimanjem u laboratoriju za spavanje.^{1,2} Polisomnografija (PSG) kompleksna je i skupa pretraga koja nije uvijek široko dostupna.^{1,2} Određuje se broj apneja (apneja=prestanak protoka zraka u trajanju od najmanje 10

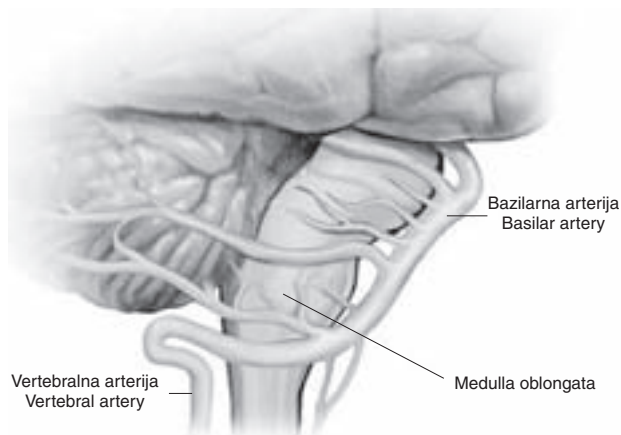
sekundi) i hipopneja (hipopneja= smanjenje protoka zraka za više od 50% u trajanju od najmanje 10 sekundi) po satu spavanja (apneja-hipopneja indeks; AHI), mjeri se razina desaturacije hemoglobina kisikom (hipoksemija), snima se moždana aktivnost (EEG), srčana aktivnost (EKG), aktivnost očnih jabučica (ENG), učestalost i intenzitet hrkanja i dr.^{1,2} Za dijagnozu OSE dovoljno je pratiti respiraciju na više razina (nazalno, torakalno i abdominalno), hrkanje, EKG, saturaciju i eventualne padove koncentracije kisika u arterijskoj krvi. Do pet opstruktivskih događanja po satu spavanja smatra se normalnim nalazom. Pet ili više opstruktivskih događanja po satu spavanja upućuje na sindrom OSE (blaga OSA: AHI 5–15; umjerena OSA: AHI 15–30; teška OSA: AHI>30).^{1,2} Budući da je uzrok gubitka tonusa mišića gornjega dišnog puta tijekom spavanja, koji rezultira ponavljanim apnejičkim i hipopnejičkim epizodama, u većine bolesnika s OSOM nepoznat, terapija OSE najčešće je simptomatska (konzervativna i operativna).^{1,2,4} Konzervativna terapija OSE uključuje higijensko-dijetetske mjere (redukcija tjelesne težine), izbjegavanje pušenja, izbjegavanje spavanja na leđima, izbjegavanje pijenja alkohola i uzimanja sedativa prije spavanja (depresija respiracijskog centra) te uporabu različitih pomagala (naprave za sprječavanje zapađanja jezika prema ždrijelu, uređaj CPAP za potpomognuto disanje tijekom spavanja i dr.).^{1,2} Najvažnija je primjena uređaja CPAP (engl. continuous positive airway pressure= CPAP) koji osigurava prohodnost gornjega dišnog puta tijekom spavanja.^{1,2} Uređaj CPAP djeluje na principu kontinuiranog stvaranja pozitivnog tlaka zraka preko nosne maske. Primjena uređaja CPAP smanjuje prekomjernu dnevnu pospanost te poboljšava raspoloženje i kvalitetu života.^{1,2} U nekih bolesnika primjena uređaja CPAP može izazvati sporedne učinke kao što su kontaktni dermatitis, nazalna kongestija, rinoreja, bol u prsima i dr.⁵ Kirurško liječenje OSE uključuje različite metode redukcije tkiva gornjega dišnog puta s ciljem povećanja njegove prohodnosti.⁴ Izvješća o uspjesima kirurških zahvata u ždrijelu na tijek OSE su proturječna.² Budući da nove spoznaje glede etiologije i patogeneze OSE mogu pridonijeti boljem liječenju tog vrlo raširenog i opasnog poremećaja, cilj je ovoga članka upozoriti na međusobnu povezanost VBI i OSE što do sada nije dovoljno primijećeno. Međusobnu povezanost tih dvaju poremećaja potkrijepit ćemo svojim kliničkim zapažanjima i navodima iz literature.

Vertebrobasilarna insuficijencija i opstruktivska apneja tijekom spavanja

U opsežnoj literaturi o poremećajima disanja tijekom spavanja VBI se navodi kao jedan od mogućih uzroka CSA i MSA, no nema podataka o međusobnoj povezanosti VBI-ja i OSE.^{1,2} Međutim, prema našim kliničkim zapažanjima, VBI bi mogao biti jedan od najvažnijih čimbenika u etiopatogenezi OSE. Na međusobnu povezanost VBI-ja i OSE posumnjali smo nakon što smo primijetili veliku učestalost simptoma OSE u bolesnika s vertiginoznim sindromom uzrokovanim VBI-jem koji su se javljali u našu ordinaciju radi manualne terapije vratne kralježnice.^{6,7} Riječ je prije svega o bolesnicima s VBI-jem uzrokovanim degenerativnim promjenama vratne kralježnice i/ili disfunkcijom fasetnih zglobova vratne kralježnice (disfunkcija fasetnog zgloba= reverzibilna/funkcionalna blokada fasetnog zgloba= segmentna disfunkcija),^{6,7} u kojih je manualna terapija indicirana i učinkovita.⁶⁻⁸ U svih bolesnika dijagnoza VBI-ja, koji može biti vaskularne i/ili kompresivne etiologije (cerikalni kompresivni čimbenik),^{6,7} postavljena je doplersono-

grafskim pregledom VB slijeva (VBS).⁶ Naši bolesnici s VBI-jem ponajviše su se žalili na sljedeće simptome OSE: prekomjerna dnevna pospanost, abnormalan umor tijekom dana, hrkanje, manjak energije, iscrpljenost, jutarnje glavobolje, smetnje koncentracije i pamćenja te smanjeno raspoloženje. Značajna učestalost simptoma OSE u bolesnika s VBI-jem upućuje na zaključak da je OSA česta, ali nedostavno prepoznata u bolesnika s VBI-jem. To i nije veliko iznenađenje s obzirom na činjenicu da velika većina bolesnika s OSOM ostaje neprepoznata.¹ Glavni razlozi zašto OSA ostaje neprepoznata u velike većine bolesnika jesu nedovoljna informiranost liječnika o poremećajima disanja tijekom spavanja te različita i nespecifična klinička slika kojom se OSA manifestira.^{1,2} Naime, prema navodima iz literature 22% bolesnika žali se na prekomjernu dnevnu pospanost, 20% žali se na prekomjeran umor tijekom dana, 18% žali se na iscrpljenost i 40% žali se na manjak energije.¹ Nakon višekratne manualne terapije vratne kralježnice (nespecifična i specifična mobilizacija, manipulacija),⁷ brojni bolesnici s VBI-jem i kliničkim simptomima OSE, među kojima su bila i tri bolesnika s OSOM potvrđenom u laboratoriju za spavanje, primijetili su ne samo značajno poboljšanje vertiginoznih smetnja, što je i bio cilj manualne terapije,^{6,7} nego i značajno poboljšanje simptoma OSE. Značajno poboljšanje simptoma OSE nakon manualne terapije vratne kralježnice, kojom se može korigirati kompresivni učinak degenerativnih promjena vratne kralježnice i/ili disfunkcije fasetnih zglobova na cirkulaciju u VBS-u (slika 1),⁶⁻⁹ upućuje na postojanje uzročno-posljedične veze između VBI-ja i OSE.

Polazeći od svojih kliničkih zapažanja o međusobnoj povezanosti VBI-ja i OSE, pretražili smo medicinske baze podataka na internetu (MEDLINE/PubMed) uz pomoć određene *vertebrobasilar insufficiency* i *obstructive sleep apnea* što je rezultiralo samo jednom referencom (referenca 10). Riječ je o nedavnom istraživanju čiji rezultati potvrđuju međusobnu povezanost VBI-ja i OSE što ide u prilog našoj hipotezi.¹⁰ Prema tom istraživanju, u 17 (85%) od 20 bolesnika s VBI-jem uzrokovanim stenozom vertebralne arterije (VA), PSG-om je potvrđena OSA (blaga u 10, umjerena u 3 i teška u 4 bolesnika).¹⁰ Nakon ugradnje stenta u suženu VA, u svih bolesnika došlo je do značajnog poboljšanja ili prestanka simptoma OSE što je potvrđeno i kontrolnim PSG snimanjem.¹⁰ Značajno poboljšanje ili prestanak simptoma OSE nakon ugradnje stenta u suženu VA upućuje na zaključak da je u svih 17 bolesnika OSA bila uzrokovana VBI-om. Visoka prevalencija i patogeneza OSE u bolesnika s VBI-jem mogu se objasniti hipoksijom proizvedene moždine tijekom spavanja.¹⁰ Poznato je da određeni položaji glave i vrata tijekom spavanja, primjerice spavanje na trbuhu (rotacija+reklamacija glave) ili spavanje na leđima sa zabačenom glavom (reklamacija glave), mogu uzrokovati cirkulacijske smetnje u VBS-u (kompresivni čimbenik) ili pogoršavati oslabljenu cirkulaciju (vaskularni i/ili kompresivni čimbenik; položajni VBI), i na taj način uzrokovati hipoperfuziju proizvedene moždine (ovisnost simptoma OSE o položajima spavanja opisana je u literaturi^{1,2}).^{6,7} Budući da su u produženoj moždini smještene motorne jezgre IX, X, i XII. kranijalnog živca čiji neuroni reguliraju tonus mišića gornjega dišnog puta (IX, X) i jezika (XII),¹¹ kao i respiracijski centar koji regulira funkciju disanja,¹¹ hipoperfuzija proizvedene moždine tijekom spavanja može rezultirati OSOM (spavanje+položajni VBI→hipoksija proizvedene moždine→oslabljeno disanje+gubitak tonusa mišića gornjega dišnog puta i jezika→kolaps gornjega dišnog puta→OSA; slika

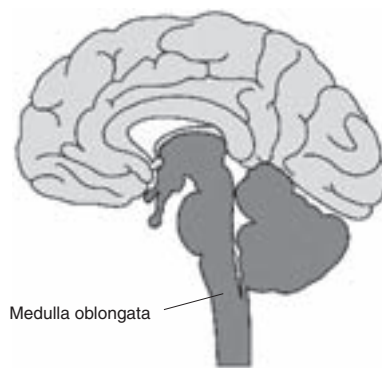


Slika 1. Vertebrobazilarni slijev (vertebralne arterije i bazilarna arterija) opskrbljuje vratni dio kralježnične moždine, moždano deblo (produžena moždina, most i srednji mozak), mali mozak i zatiljni dio velikog mozga.

Figure 1. Vertebrobasilar system (vertebral arteries and basilar artery) supplies the cervical spinal cord, brainstem (medulla oblongata, pons and midbrain), cerebellum and occipital cortex.

2).¹⁰ Za vrijeme apnejičkih i hipopnejičkih epizoda zabilježeno je smanjenje cerebralne cirkulacije.¹² Istraživanja su pokazala da hipoksija produžene moždine suzbija aktivnost neurona respiracijskog centra, smanjuje reakciju respiracijskih neurona na električnu stimulaciju te koči eferentnu aktivnost vagalnog živca, što može rezultirati poremećajima disanja tijekom spavanja uključujući i OSU.¹³⁻¹⁶

Prevalencija OSE raste s dobi bolesnika,^{1,2} što je u skladu s povećanom prevalencijom VBI-ja u bolesnika srednje i starije životne dobi.^{6,7} Razvoj OSE u određenih bolesnika s VBI-jem vjerojatno je u uskoj uzajamnoj vezi sa stupnjem hipoksije produžene moždine tijekom spavanja. Naime, VBI može rezultirati blagom, umjerenom ili teškom OSOM.¹⁰ Razvoju OSE u bolesnika s VBI-jem mogu pridonijeti i drugi predisponirajući čimbenici kao što su pretilost, pušenje, smanjene dimenzije orofarinksa, bolesti dišnog puta i dr. (primjerice, VBI+pretilost+pušenje+nosna opstrukcija).¹⁻³ Epizode CSA u bolesnika s OSOM uzrokovano VBI-jem mogu se objasniti težom hipoksijom produžene moždine tijekom spavanja (umjereni VBI→OSA; teži VBI→MSA/CSA).^{10,17,18} Značajno smanjenje protoka krvi u VBS-u tijekom spavanja može rezultirati tranzitornom ishemijskom atakom ili infarktom u VB području.^{18,19} VB područje obuhvaća vratni dio kralježnične moždine, moždano deblo, mali mozak i stražnji dio velikoga mozga (slika 2). Infarkt u VB području može rezultirati oštećenjem respiracijskog centra s posljedičnim poremećajem središnje regulacije funkcije disanja.^{19,20} Poremećaj središnje regulacije funkcije disanja može se manifestirati MSA-om ili CSA-om (CSA=Ondine's curse=Ondinino prokletstvo).¹⁹⁻²² Položajni VBI (engl. positional vertebrobasilar insufficiency) mogao bi biti jedan od najvažnijih čimbenika u nastanku CVI-a u VB području tijekom spavanja. Poznato je da se oko 1/3 svih CVI-ja događa tijekom spavanja, a oko 1/4 svih CVI-ja događa se u VB području.^{1,23} Položajni VBI tijekom spavanja, s posljedičnim zastojima disanja i smetnjama srčanog ritma, smatra se najvažnijim uzrokom iznenadne dojenačke smrti.^{24,25} S obzirom na činjenicu da VBI vaskularne i/ili kompresivne etiologije može biti primaran uzrok OSE, doplerografski pregled VBS-a (ekstrakranijalni i transkranijalni dopler/TCD) s položajnim funk-



Slika 2. Određeni položaji glave i vrata tijekom spavanja mogu uzrokovati cirkulacijske smetnje u VB slijevu ili pogoršavati oslabljenu cirkulaciju, i na taj način uzrokovati hipoperfuziju produžene moždine. Budući da su u produženoj moždini smještene motorne jezgve IX, X. i XII. kranijalnog živca čiji neuroni reguliraju tonus mišića gornjeg dišnog puta (IX, X) i jezika (XII), kao i respiracijski centar koji regulira funkciju disanja, hipoperfuzija produžene moždine tijekom spavanja može rezultirati OSOM (spavanje+položajna VBI→hipoksija produžene moždine→oslabljeno disanje+gubitak tonusa mišića gornjega dišnog puta i jezika→kolaps gornjega dišnog puta→OSA).

Figure 2. Certain head and neck positions during sleep can either cause circulation disturbances in VB system or aggravate insufficient circulation and, that way, cause hypoperfusion of the medulla oblongata. Since the motor nuclei of the IX, X and XII cranial nerves whose neurons regulate the tone in upper airway muscles (IX, X) and tongue (XII), as well as respiratory centre which regulates breathing function are situated in medulla oblongata, hypoperfusion of the medulla oblongata during sleep can result in OSA (sleep+positional VBI→hypoxia of the medulla oblongata→decreased breathing+loss of tone in upper airway muscles and tongue→upper airway collapse→OSA).

cionalnim testovima, kojim se mogu dijagnosticirati cirkulacijske smetnje u neutralnom položaju, kao i u različitim položajima glave i vrata (položajni VBI),^{6,26-30} trebalo bi uključiti u dijagnostički algoritam za OSU. U odnosu na uvriježene kliničke položajne testove kojima se ispituje mogući utjecaj vratne kralježnice na cirkulaciju u VBS-u,^{6,7} koji su od osobite važnosti u manualnoj medicini,^{6,7} TCD s položajnim funkcionalnim testovima daje puno bolje i objektivnije informacije o utjecaju funkcionalnih i organskih poremećaja vratne kralježnice na protok krvi kroz VA.⁶ Iako su prema nekim autorima rezultati mjerenja protoka krvi u različitim položajima glave i vrata proturječni,⁶ prema našim kliničkim zapažanjima TCD s položajnim funkcionalnim testovima uvelike pomaže u probiru visokorizičnih bolesnika za razvoj noćnih simptoma VBI-ja uključujući i OSU. Mogući noćni simptomi VBI-ja jesu: OSA, hrkanje, nemirno spavanje, česta buđenja, sindrom nemirnih nogu, noćne i jutarnje glavobolje i vrtoglavice te noćne i jutarnje aritmije i oscilacije arterijskog tlaka (neuroni vestibularnih jezgara i kardiovaskularnog centra, koji su smješteni u produženoj moždini, jako su osjetljivi na hipoksiju^{6,7}).^{10,17} Primijetili smo da je sindrom OSE češći u bolesnika u kojih u određenom položaju glave i vrata dolazi do smanjenja protoka krvi kroz obje VA. Primjerice, poremećaji vratne kralježnice u bolesnika s hipoplazijom ili stenozom VA, kroz koju je oslabljena cirkulacija,³¹ tijekom spavanja na trbuhu s rotiranjem glavom u smjeru hipoplastične ili stenotične VA mogu izazvati značajne cirkulacijske smetnje i u zdravoj VA,⁷ što povlači za sobom visok rizik od razvoja ne samo OSE, nego i drugih noćnih simptoma VBI-ja.^{10,17} Bolesnici s VBI-jem mogu bolje kontrolirati dnevne simptome VBI-ja negoli noćne simptome. Naime, tijekom dana ti bolesnici svjesno izbjegavaju određene pokrete i položaje glave i vrata koji

provociraju neugodne simptome VBI-ja (omaglice, nesvjesticite, tinitus, vrtoglavice, mučnina, smetnje gutanja, nistagmus, smetnje ravnoteže, nestabilnost),^{6,7,11,26} dok se tijekom spavanja gubi voljna kontrola nad položajima glave i vrata te se bolesnici s VBI-jem mogu naći u nekome od položaja u kojem dolazi do značajnog smanjenja protoka krvi u VBS-u. Brojni poremećaji vratne kralježnice, izravnom kompresijom i/ili prekomjernim istezanjem VA,^{6,7} mogu uzrokovati cirkulacijske smetnje u VBS-u ili pogoršavati oslabljenu cirkulaciju: promjene fiziološke zakrivljenosti vratne kralježnice (alordoza, kifotično držanje, skolioza), disfunkcija fasetnih zglobova, degenerativne promjene (unkartroza, bočni osteofiti, osteoartritis malih zglobova, osteohondroza, hernija diska), upalne reumatske bolesti, tumori, posttraumatske promjene, prirodne malformacije (Kimerleova anomalija, bazilarna impresija, Klippel-Feilov sindrom i dr.).^{6,7,11,27,32-34} Budući da funkcionalni i organski poremećaji vratne kralježnice mogu uzrokovati cirkulacijske smetnje u VBS-u ili pogoršavati oslabljenu cirkulaciju, detaljan pregled vratne kralježnice koji uključuje fizijatrijski pregled, manualni funkcionalni pregled i radiološki pregled, trebao bi postati dio rutinskog pregleda u bolesnika sa suspektom ili potvrđenom OSOM.^{7,35} Manualnim funkcionalnim pregledom, kojim se ispituju pokreti zglobne igre (engl. joint play movements) u fasetnim zglobovima,⁷ može se postaviti dijagnoza segmentne disfunkcije.^{7,36} Riječ je o egzaktnom i standardiziranom pregledu koji je, kao i manualna terapija, domena manualne medicine.⁷ Učestalost kratkog i debelog vrata u bolesnika s OSOM^{1,2} može se objasniti čestim fuzijskim anomalijama vratne kralježnice u tih bolesnika.³⁷ Prema istraživanju u koje je bio uključen 91 bolesnik s potvrđenom OSOM, u 42 (46,2%) bolesnika nađene su fuzijske anomalije vratne kralježnice, osobito u kraniocervikalnom (KC) području (asimilacija atlasa, asimilacija više kralježaka, asimilacija atlasa+bazilarna impresija).³⁷ Budući da bolesnici s prirođenim anomalijama u KC području često imaju oslabljenu cirkulaciju u VBS-u,^{11,33} položajni VBI mogao bi biti najvažniji čimbenik u etiopatogenezi OSE u bolesnika s fuzijskim anomalijama vratne kralježnice. OSA u bolesnika s Arnold-Chiarijevom malformacijom može biti posljedica oslabljene cirkulacije u VBS-u i/ili posljedica kompresije produžene moždine (respiracijski centar).^{11,38} Ograničena pokretljivost upalno promijenjenih KC zglobova u bolesnika s reumatoidnim artritisom, osobito ograničena pokretljivost u segmentu C₁-C₂, u kojem se odvija polovica sveukupne rotacije vrata,⁷ može izazvati značajne cirkulacijske smetnje u VBS-u tijekom spavanja s posljedičnim opstruktivskim i središnjim apnejama.³⁹ Poremećaji vratne kralježnice mogu izazvati simptome OSE i izravnom kompresijom stražnjeg dijela gornjega dišnog puta (osteohondrom atlasa, ventralni osteofiti, posttraumatske promjene, stanje nakon fuzije vratne kralježnice i dr.).⁴⁰⁻⁴³ Odgovarajućom terapijom vaskularnih poremećaja može se poboljšati ili normalizirati cirkulacija u VBS-u.^{10,26,44,45} Ovisno o vrsti poremećaja mogu se primijeniti različite endovaskularne intervencije (angioplastika, ugradnja stenta u VA ili bazilarnu arteriju) i/ili medikamentna terapija (antiagregacijska terapija, antikoagulantna terapija).^{10,26,45,46} Endovaskularne intervencije u VBS-u relativno su novijeg datuma.^{46,47} Osim femoralnog pristupa, kod ugradnje stenta u VBS moguć je pristup i preko radialne arterije.⁴⁷ Rezultati endovaskularnih intervencija u VBS-u vrlo su dobri.^{10,44,45} CVI u VB području rijetka je komplikacija endovaskularnih intervencija u VBS-u.⁴⁵ Odgovarajućom terapijom funkcionalnih i organskih pore-

mećaja vratne kralježnice (primjerice, manualna terapija, fizikalna terapija, trakcija, kineziterapija, operacija i dr.) može se smanjiti ili ukloniti kompresivni učinak poremećaja vratne kralježnice na cirkulaciju u VBS-u.^{6,7,33,48-52} Bolesnicima s VBI-jem i OSOM važno je zabraniti spavanje na trbuhu, kao i spavanje na leđima sa zabačenom glavom budući da ti položaji mogu kompromitirati cirkulaciju u VBS-u. Simptomi OSE mogu se značajno smanjiti ili potpuno prestati nakon poboljšanja ili normalizacije cirkulacije u VBS-u.¹⁰

Zaključci

S obzirom na činjenicu da VBI vaskularne i/ili kompresivne etiologije može biti primaran uzrok OSE, doplerski pregled VBS-a s položajnim funkcionalnim testovima, kojima se mogu dijagnostičirati cirkulacijske smetnje u neutralnom položaju, kao i u različitim položajima glave i vrata, trebalo bi uključiti u dijagnostički algoritam za OSU. Budući da funkcionalni i organski poremećaji vratne kralježnice mogu uzrokovati cirkulacijske smetnje u VBS-u ili pogoršavati oslabljenu cirkulaciju, detaljan pregled vratne kralježnice koji uključuje fizijatrijski pregled, manualni funkcionalni pregled i radiološki pregled, trebao bi postati dio rutinskog pregleda u bolesnika sa suspektom ili potvrđenom OSOM. Odgovarajućom terapijom vaskularnih poremećaja može se poboljšati ili normalizirati cirkulacija u VBS-u, a odgovarajućom terapijom poremećaja vratne kralježnice može se smanjiti ili ukloniti kompresivni učinak poremećaja vratne kralježnice na cirkulaciju u VBS-u. Simptomi OSE mogu se značajno smanjiti ili potpuno prestati nakon poboljšanja ili normalizacije cirkulacije u VBS-u.

LITERATURA

1. Dogaš Z, Valić M, Pecotić R i sur. Poremećaji disanja tijekom spavanja. *Liječ Vjesn* 2008;130:69-77.
2. Carev M, Karanović N, Dogaš Z. Opstruktivska apneja tijekom spavanja i anestezija. *Liječ Vjesn* 2008;130:78-86.
3. Sanner B, Schafer T. Central sleep apnea syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133(14):722-6.
4. Račić G, Roje Ž. Kirurško liječenje poremećaja disanja tijekom spavanja. *Liječ Vjesn* 2008;130:91-7.
5. Kohler M, Bloch KE, Stradling JR. Pharmacological approaches to the treatment of obstructive sleep apnea. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18(5):647-56.
6. Grgić V. Cervikogena proprioceptivna vrtoglavica: etiopatogeneza, klinička slika, dijagnoza i terapija s posebnim naglaskom na manualnu terapiju. *Liječ Vjesn* 2006;128(9-10):288-95.
7. Lewit K. *Manuelle Medizin*, 7. izd. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth; 1997.
8. Grgić V. Cervikogena glavobolja: etiopatogeneza, karakteristike, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i terapija. *Liječ Vjesn* 2007;129(6-7):230-6.
9. Grgić V. Cervikogena angina. Bol u prsima uzrokovana neprepoznom hernijacijom diska u Segmentu C6-C7: prikaz bolesnika. *Liječ Vjesn* 2008;130:234-6.
10. Hu J, Zhang J, Huang Q, Chen QD, Jin M, Dong KH. The effect of percutaneous transluminal stenting for vertebrobasilar ischemia on sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2007;30(12):904-7.
11. Poeck K. *Neurologija*, 2. izd., Zagreb: Školska knjiga; 2000. str. 3-13.
12. 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.
13. Akopian NS, Adamian Nlu, Sarkisian NV, Arutiunian RS. Responses of respiratory neurons in the medulla oblongata to stimulation of the septal nuclei during hypoxia. *Neurosci Behav Physiol* 2004;34(1):105-8.
14. Akopian NS, Karapetian MA, Adamian Nlu, Arutiunian RS. Reaction of respiratory neurons in the medulla on locus coeruleus irritation by hypoxia. *Aviakosm Ekolog Med* 2008;42(1):36-40.
15. John WM, Wang SC. Response of medullary respiratory neurons to hypercapnia and isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol* 1977;43(5):812-821.
16. Hsieh T, Chen M, McAfee A, Kifle Y. Sleep-related breathing disorder in children with vagal nerve stimulators. *Pediatr Neurol* 2008;38(2):99-103.

17. Yamazaki M, Asakura H, Fujimura M, Yoshida T, Matsuda T. A case of central sleep apnea syndromes and tachypnea at awake time due to arteriosclerotic changes in right vertebral artery. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1989;78(10):1480-1.
18. Ho HT, Thajeb P, Lin CC. Ondine's curse in a patient with unilateral medullary and bilateral cerebellar infarctions. *J Chin Med Assoc* 2005; 68(11):531-4.
19. Pedrosa JL, Baiense RF, Scalzaretto AP, Neto PB, Teixeira de Gois AF, Ferraz ME. Ondine's curse after brainstem infarction. *Neurol India* 2009;57(2):206-7.
20. Yoneda Y, Uehara T, Ohsumi Y, Tabuchi M, Yamadori A. A case of apnea attacks due to an unilateral infarction in the right medulla oblongata. *No To Shinkei* 1993;45(10):957-61.
21. Schestatsky P, Fernandes LN. Acquired Ondine's curse: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(2B):523-7.
22. Kraus J, Heckmann JG, Druschky A, Erbguth F, Neundorfer B. Ondine's curse in association with diabetes insipidus following transient vertebrobasilar ischemia. *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101(3):196-8.
23. Hankey GJ, Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for vertebral artery stenosis. *Stroke* 2005;36:2047-8.
24. Deeg KH, Alderath W, Bettendorf U. Basilar artery insufficiency – a possible cause of sudden infant death? Results of a Doppler ultrasound study of 39 children with apparent life-threatening events. *Ultraschall Med* 1998;19(6):250-8.
25. Eichler F, Ipsiroglu O, Arif T i sur. Position dependent changes of cerebral blood flow velocities in premature infants. *Eur J Pediatr* 2001; 160(10):633-9.
26. Demarin V i sur. Priručnik iz neurologije. Prosvjeta: Bjelovar; 1998, str. 578-583.
27. Sakaguchi M, Kitagawa K, Hougaku H i sur. Mechanical compression of the extracranial vertebral artery during neck rotation. *Neurology* 2003;61:845-7.
28. Sirek P, Reron E, Maga P, Modrzejewski M, Szybist N. A possible correlation between vertebral artery insufficiency and degenerative changes in the cervical spine. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255:437-40.
29. Brautaset NJ. Provokable bilateral vertebral artery compression diagnosed with transcranial doppler. *Stroke* 1992;23:288-291.
30. Sturzenegger M, Newell DW, Douville C, Byrd S, Schoonover K. Dynamic transcranial Doppler assessment of positional vertebrobasilar ischemia. *Stroke* 1994;25(9):1776-83.
31. Morović S, Škarić-Jurić T, Demarin V. Hipoplazija vertebralne arterije: značajke u uzorku hrvatske populacije. *Acta Clin Croat* 2006;45: 325-9.
32. Rosen CL, Novotny EJ, D'Andrea LA, Petty EM. Klippel-Feil sequence and sleep-disordered breathing in two children. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(1):202-4.
33. Agrawal D, Gowda NK, Bal CS, Kale SS, Mahapatra AK. Have cranio-vertebral junction anomalies been overlooked as a cause of vertebrobasilar insufficiency? *Spine* 2006;31(7):846-50.
34. Takahashi I, Kaneko S, Asaoka K, Harada T. Rotational occlusion of the vertebral artery at the atlantoaxial joint: is it truly physiological? *Neuroradiology* 1994;36:273-5.
35. Jajić I. Fizijskijsko-reumatološka propedeutika. Medicinska naklada: Zagreb; 1994, str.159-161.
36. Humphreys BK, Delahaye M, Peterson CK. An investigation into the validity of cervical spine motion palpation using subjects with congenital block vertebrae as a gold standard. *BMC Musculoskeletal Disord* 2004;5(1):19.
37. Sonnesen L, Petri N, Kjaer I, Svanholt P. Cervical column morphology in adult patients with obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod* 2008; 30(5):521-6.
38. Yoshimi A, Nomura K, Furune S. Sleep apnea syndrome associated with a type I Chiari malformation. *Brain Dev* 2002;24(1):49-51.
39. Ovama T, Okuda Y, Ovama H, Onuma M, Takasuqi K. Sleep apnea syndrome in rheumatoid arthritis (RA) patients complicated with cervical and temporomandibular lesions. *Ryumachi* 1995;35(1):3-8.
40. Yoshida T, Matsuda H, Horiuchi C i sur. A case of osteochondroma of the atlas causing obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol* 2006;126(4):445-8.
41. Eysel-Gosepath K, Förderer S, Delank KS, Schröder U, Eysel P. Anterior spondylosis of the cervical spine causing dyspnea and sleep disturbance. *HNO* 2007;55(13):997-1000.
42. Guilleminault C, Li KK, Philip P, Kushida CA. Anterior cervical spine fusion and sleep disordered breathing. *Neurology* 2003;61(1):97-9.
43. Wang V, Chou D. Anterior C1-2 osteochondroma presenting with dysphagia and sleep apnea. *J Clin Neurosci* 2009;16(4):581-2.
44. Moftakhar R, Aquilla ST, Niemann DB i sur. Effects of carotid or vertebrobasilar stent placement on cerebral perfusion and cognition. *Am J Neuroradiol* 2005;26:1772-80.
45. Du B, Wong EH, Jiang WJ. Long-term outcome of tandem stenting for stenoses of the intracranial vertebrobasilar artery and vertebral ostium. *Am J Neuroradiol* 2009; 30(4):840-4.
46. Kilic H, Balci M, Akdemir R. Vertebral artery stenting by using coronary intervention techniques and devices. *Acta Cardiol* 2009;64(2): 279-80.
47. Patel T, Shah S, Malhotra H, Radadia R, Shah L, Shah S. Transradial approach for stenting of vertebrobasilar stenosis: A Feasibility Study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009 May 8.
48. Sack JA, Etame AB, Shah GV, La Marca F, Park P. Management and outcomes of patients undergoing surgery for traumatic cervical fracture-subluxation associated with an asymptomatic vertebral artery injury. *J Spinal Disord Tech* 2009;22(2):86-90.
49. Nemecek AN, Newell DW, Goodkin R. Transient rotational compression of the vertebral artery caused by herniated cervical disc. Case report. *J Neurosurg* 2003;98(1 Suppl):80-3.
50. Niedermeyer E, Coyle PK, Preziosi TS. Hypersomnia with sudden sleep attacks (»symptomatic narcolepsy«) on the basis of vertebrobasilar artery insufficiency. A case report. *Waking Sleeping* 1979;3(4):361-4.
51. Gross AR, Hoving JL, Haines TA i sur. A Cochrane review of manipulation and mobilization for mechanical neck disorders. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29(14):1541-8.
52. Fan BH, Wang P, Xu QZ. Influence of manipulation on arteria vertebrae morphology and blood flow speed of cervical vertigo. *Zhongguo Gu Shang* 2009;22(5):354-6.