

# KOGNITIVNI EVOCIRANI POTENCIJALI P300 U BOLESNIKA S OPSTRUKTIVNOM APNEJOM U SPAVANJU

---

Šarić Jurić, Jelena

Doctoral thesis / Disertacija

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:545008>

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

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



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Jelena Šarić Jurić**

**KOGNITIVNI EVOCIRANI POTENCIJALI P300 U BOLESNIKA S  
OPSTRUKTIVNOM APNEJOM U SPAVANJU**

**Doktorska disertacija**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Jelena Šarić Jurić**

**KOGNITIVNI EVOCIRANI POTENCIJALI P300 U BOLESNIKA S**  
**OPSTRUKTIVNOM APNEJOM U SPAVANJU**

**Doktorska disertacija**

**Osijek, 2023.**

**Mentor rada: doc.prim.dr.sc. Stjepan Jurić, dr.med.**

**Rad ima 127 listova.**

## ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru doc. prim. dr. sc. Stjepanu Jurić, koji me je svojim znanstvenim i stručnim savjetima vodio prilikom izrade ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem se medicinskim sestrama Ani Ret, Anici Buljubašić i Snežani Milanović koje su mi nesebično pomagale prilikom snimanja kognitivnih evociranih potencijala P300.

Zahvaljujem se kolegicama Tihani Mendeš i Mirjani Grebenar s Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata koje su uvijek spremno prihvaćale naše pacijente radi izvođenja tonske audiometrije.

Zahvaljujem se profesorici Kristini Kralik na pomoći pri statističkoj obradi podataka i na zlata vrijednim savjetima koji su dodatno obogatili ovaj rad.

*Ovaj rad posvećujem najbitnijim osobama u mom životu,  
roditeljima i sestrama, koji su mi pokazali što je ljubav,  
suprugu Stjepanu, koji jest ljubav i  
kćerkama Mariji i Magdaleni, koje su smisao mog života.*



# SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| <b>1. UVOD</b> .....  | 1  |
| 1.1. Poremećaji disanja u spavanju .....  | 1  |
| 1.2. Opstruktivna apneja u spavanju .....   | 1  |
| 1.2.1. Definicija opstruktivne apneje u spavanju.....   | 1  |
| 1.2.2. Epidemiologija opstruktivne apneje u spavanju .....  | 2  |
| 1.2.3. Patofiziologija opstruktivne apneje u spavanju .....   | 3  |
| 1.2.4. Klinička slika opstruktivne apneje u spavanju .....  | 6  |
| 1.2.5. Dijagnoza opstruktivne apneje u spavanju .....   | 6  |
| 1.2.6. Liječenje opstruktivne apneje u spavanju.....  | 11 |
| 1.2.7. Opstruktivna apneja u spavanju i česti komorbiditeti .....   | 13 |
| 1.2.8. Prognoza .....   | 15 |
| 1.3. Kognitivni poremećaj u bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju.....                                     | 16 |
| 1.3.1. Epidemiologija kognitivnog poremećaja u bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju .....                 | 16 |
| 1.3.2. Patofiziološki mehanizam nastanka kognitivnih promjena u bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju..... | 17 |
| 1.3.3. Klinička prezentacija kognitivnog poremećaja u bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju .....          | 20 |
| 1.3.4. Evocirani potencijali.....   | 20 |
| 1.3.5. Kognitivni evocirani potencijali .....   | 22 |
| 1.3.6. Kognitivni evocirani potencijali P300 u bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju .....                 | 24 |
| <b>2. HIPOTEZA</b> .....  | 26 |
| <b>3. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....   | 27 |
| <b>4. MATERIJALI I METODE</b> .....   | 28 |
| 4.1. Ustroj studije .....   | 28 |
| 4.2. Ispitanici .....   | 28 |
| 4.3. Metode.....  | 29 |
| 4.3.1. Klinički pregled neurologa .....   | 32 |
| 4.3.2. Epworthova ljestvica pospanosti (ESS).....   | 32 |
| 4.3.3. STOP-Bang upitnik .....  | 33 |
| 4.3.4. Berlinski upitnik .....  | 34 |

|   |            |
|---|------------|
| 4.3.5. Cjelonoćna kompjuterizirana polisomnografija .....                   | 34         |
| 4.3.6. Mjerenje krvnog tlaka.....   | 36         |
| 4.3.7. Mjerenje šećera u krvi .....   | 37         |
| 4.3.8. Titracija CPAP uređaja.....  | 37         |
| 4.3.9. Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCA) .....               | 38         |
| 4.3.10. Tonska audiometrija .....   | 38         |
| 4.3.11. Kognitivni evocirani potencijali P300.....                          | 39         |
| 4.4. Statističke metode .....   | 40         |
| <b>5. REZULTATI</b> .....   | <b>42</b>  |
| 5.1. Opća obilježja ispitanika .....  | 42         |
| 5.2. Procjena rizika od opstruktivne apneje u spavanju (OSA) .....          | 43         |
| 5.3. Procjena dnevne pospanosti (Epworthova ljestvica pospanosti, ESS)..... | 44         |
| 5.4. Polisomnografska obilježja ispitanika.....                             | 47         |
| 5.5. Korištenje CPAP uređaja .....  | 52         |
| 5.6. Procjena kognitivnih funkcija uz pomoć MoCA testa .....                | 53         |
| <b>6. RASPRAVA</b> .....  | <b>71</b>  |
| 6.1. Osnovne demografske karakteristike i antropometrijska mjerenja .....   | 72         |
| 6.2. Testovi probira .....  | 73         |
| 6.3. Polisomnografska obilježja .....                                       | 76         |
| 6.4. Korištenje CPAP uređaja .....  | 80         |
| 6.5. Kognitivne funkcije u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om .....      | 81         |
| 6.5.1. MoCA test .....  | 81         |
| 6.5.2. Kognitivni evocirani potencijali P300 u bolesnika s OSA-om .....     | 82         |
| 6.6. Ograničenja istraživanja.....  | 86         |
| <b>7. ZAKLJUČCI</b> .....   | <b>88</b>  |
| <b>8. SAŽETAK</b> .....   | <b>89</b>  |
| <b>9. SUMMARY</b> .....   | <b>90</b>  |
| <b>10. LITERATURA</b> .....   | <b>91</b>  |
| <b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....  | <b>122</b> |
| <b>12. PRILOZI</b> .....  | <b>127</b> |



## **KRATICE**

AASM (American Academy of Sleep Medicine) – Američka akademija za medicinu spavanja

AHI – apneja hipopneja indeks

ASV (adaptive support ventilation) – inteligentni modalitet ventilacije

BAER (brainstem auditory evoked response) – slušni evocirani potencijali

BiPAP (bilevel positive airway pressure) – ventilacija pozitivnim tlakom na dvije razine

CPAP (continuous positive airway pressure) – kontinuirani pozitivan tlak u dišnim putevima

CRP – C reaktivni protein

CT – komjuterizirana tomografija

DISE (drug induced sleep endoscopy) – endoskopija gornjeg dišnog sustava u farmakološki induciranom spavanju

EMNG – elektromioneurogram

ERP (event-related potentials) – kognitivni evocirani potencijali

HSAT (Home sleep apnea testing ) – Kućno testiranje na apneju u spavanju

ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders) – Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja

ITM – indeks tjelesne mase (ITM)

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

MR – magnetska rezonancija

OSA – opstruktivna apneja u spavanju

$P_{crit}$  – kritični tlak zatvaranja

$P_{GD}$  – tlak u gornjem segmentu dišnog puta

$P_{DS}$  – tlak u donjem dijelu dišnog puta

PAP (positive airway pressure) – pozitivan tlak u dišnim putevima

$PCO_2$  – parcijalni tlak ugljičnog dioksida

PO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika

REM (rapid eye movement) – brzi pokreti očiju

SSEP (somatosensory evoked potentials) – somatosenzorni evocirani potencijali

TNF –  $\alpha$ -tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$

VEP – vidni evocirani potencijali

## **1. UVOD**

### **1.1. Poremećaji disanja u spavanju**

Klasifikacija poremećaja spavanja se razvija tijekom godina kako bi pružila što više informacija o različitim vrstama poremećaja spavanja i njihovoj patofiziologiji. Treće izdanje međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (engl. International Classification of Sleep Disorders-3, ICSD-3) (1), koji se, kao i prethodno izdanje, pozivaju na Priručnik za bodovanje spavanja i pridruženih događaja (engl. Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events) (2) Američke akademije za medicinu spavanja (engl. American Academy of Sleep Medicine, AASM), poremećaje spavanja dijeli u sljedeće dijagnostičke skupine:

1. Nesanica (engl. Insomnia)
2. Poremećaji disanja u spavanju (engl. Sleep-related breathing disorders)
3. Centralni poremećaji prekomjerne pospanosti (engl. Central disorders of hypersomnolence)
4. Poremećaji cirkadijanog ritma spavanja i budnosti (engl. Circadian rhythm sleep-wake disorders)
5. Parasomnije (engl. Parasomnias)
6. Poremećaji spavanja udruženi s poremećajima pokreta (engl. Sleep-related movement disorders)
7. Ostali poremećaji spavanja (engl. Other sleep disorders)

Poremećaji disanja u spavanju obuhvaćaju spektar poremećaja spavanja koji uključuju (1):

1. Opstruktivski apnejički poremećaji u spavanju (engl. Obstructive sleep apnea disorders)
2. Sindromi centralne apneje u spavanju (engl. Central sleep apnea syndromes)
3. Hipoventilacijski poremećaj u spavanju (engl. Sleep-related hypoventilation disorders)
4. Hipoksemijski poremećaj u spavanju (engl. Sleep-related hypoxemia disorder)

### **1.2. Opstruktivna apneja u spavanju**

#### **1.2.1. Definicija opstruktivne apneje u spavanju**

Opstruktivna apneja u spavanju (engl. Obstructive sleep apnea, OSA) je poremećaj disanja u spavanju karakteriziran ponavljajućim djelomičnim ili potpunim zatvaranjem gornjih dišnih puteva, što dovodi do smanjenja (hipopneja) ili odsutnosti (apneja) protoka zraka kroz gornje dišne puteve i povezan je s buđenjem bolesnika i padom zasićenja krvi kisikom (3).

### 1.2.2. Epidemiologija opstruktivne apneje u spavanju

OSA je velik izvor mortaliteta i morbiditeta u svijetu, iako njezina prevalencija varira (4). Jedno je novije istraživanje pokazalo da 936 milijuna odraslih u svijetu u dobi od 30 do 69 godina imaju OSA-u, a 425 milijuna odraslih osoba u dobi od 30 do 69 godina ima umjerenu do tešku OSA-u (5). Čimbenike rizika za OSA-u možemo podijeliti na promjenjive i nepromjenjive. Promjenjivi čimbenici rizika uključuju debljinu, sedativne lijekove, konzumaciju alkohola i pušenje cigareta, dok nepromjenjivi čimbenici rizika uključuju životnu dob, spol, rasu, etničku pripadnost, genetsku predispoziciju, kraniofacijalne malformacije i kongenitalne sindrome (npr. Treacher Collins, Pierre Robin i drugi sindromi) (6–10). Prema jednoj od najpoznatijih i najcitiranijih studija o spavanju Wisconsin Sleep Cohort Study prevalencija OSA-e u pojedinaca u dobi od 30 do 60 godina je od 9 do 24 % u muškaraca i od 4 do 9 % u žena (11). OSA je češća u muškaraca nego u žena, dok se rizik u žena povećava nakon menopauze, tako da žene u postmenopauzi imaju 2,6 puta češće poremećaje disanja u spavanju od premenopausalnih žena (12,13). Rizik od razvoja OSA-e raste sa životnom dobi (14), što je zabrinjavajuća činjenica obzirom da se pretpostavlja da će do 2050.g. 16 % svjetske populacije biti starije od 65 godina (15). Istraživanja rase kao čimbenika rizika za OSA-u su pokazala raznolike rezultate, prvenstveno jer je potrebno razlikovati rasu, čija definicija može varirati od države do države, od etniciteta, koji je definiran kao grupa koja dijeli kulturalne karakteristike kao što su jezik, povijest, religija i običaji (16). Dostupni podaci ukazuju na to da je prevalencija OSA-e povećana u Afroamerikanaca, Hispanika i Indijanaca u usporedbi s bijelcima, dok je prevalencija OSA-e u Azijata usporediva s bijelcima (17). Slične podatke je pokazala i studija Cleveland Family Study u kojoj je zaključeno da Afroamerikanci imaju povećan rizik od razvoja apneje u spavanju u usporedbi s bijelcima (18). U jednoj studiji u Novom Zelandu, koja je uspoređivala prevalenciju OSA-e u Maora, Europljana i Pacifičkih otočana je pokazano da etnicitet nije čimbenik rizika za OSA-u (19). OSA je udružena s povećanom tjelesnom težinom i pretilošću (20). U jednom istraživanju pojedinaca između 30 i 49 godina s indeksom tjelesne težine (ITM) manjim od 25 kg/m<sup>2</sup>, prevalencija OSA-e je bila 7 % u muškaraca i 1,4 % u žena, a u ispitanika kojima je ITM 30 – 39,9 kg/m<sup>2</sup>, prevalencija OSA-e u muškaraca je 44,6 %, a u žena 13,5 % (11). Nije u potpunosti jasno kako alkohol dovodi do povećanog rizika od OSA-e, ali se smatra da je alkohol povezan s kolapsom gornjih dišnih puteva, te je u jednom novijem istraživanju pokazano da je konzumacija alkohola neovisan čimbenik rizika za OSA-u (21). Slično je i s cigaretama, za koje se smatra da dovode do kronične upale u gornjim dišnim

putevima i na taj način pridonose kolapsu gornjih dišnih puteva (22). Nedavno istraživanje Ioannidoua i suradnika nije pokazalo da je pušenje neovisan čimbenik rizika za OSA-u, ali su rezultati istraživanja pokazali da su veći broj cigareta na dan i dugogodišnje pušenje cigareta povezani s težim oblicima OSA-e (23). Kraniofacijalne malformacije su povezane s povećanim rizikom za OSA-u zbog utjecaja na skeletnofacijalnu morfologiju, pa tako npr. hipoplazija srednjeg dijela lica, mikrognatija, makroglosija povećavaju rizik od OSA-e rano u životu (24). Istraživanje prevalencije OSA-e u pedijatrijskoj populaciji s kraniofacijalnim malformacijama u usporedbi s općom pedijatrijskom populacijom je pokazalo da bolesnici s kraniofacijalnim malformacijama imaju tri puta veći rizik za razvoj OSA-e (24).

### **1.2.3. Patofiziologija opstruktivne apneje u spavanju**

Osnovu patofiziološkog mehanizma nastanka OSA-e čini kolaps anatomskih struktura i opstrukcija disanja, koja se može dogoditi na bilo kojoj razini gornjih dišnih puteva i u bilo kojoj fazi spavanja (25). Kolaps označava neurološki deficit bez jasne anatomski definirane granice, i prisutan je samo u spavanju, a opstrukcija označava anatomski deformitet koji je prisutan i u budnom stanju (26). U iste osobe je moguće prisustvo i opstrukcije i kolapsa (26).

U patogenezu OSA-e je uključeno nekoliko čimbenika kao što su anatomske karakteristike gornjih dišnih puteva, mehaničke karakteristike prohodnosti gornjih dišnih puteva, neuromišićna aktivnost u gornjim dišnim putevima, centralna kontrola disanja tijekom spavanja i neurokemijska kontrola aktivnosti gornjih dišnih puteva (27).

Suženje gornjih dišnih puteva u bolesnika s OSA-om može biti uzrokovano masnim naslagama u mišićima ždrijela i parafaringealnim mišićima, no ono može biti uzrokovano i anatomskim čimbenicima koji se javljaju u bolesnika s OSA-om, poput povećanih krajnika, volumena jezika, bočnih stijenki ždrijela, duljine mekog nepca, gornje i donje čeljusti, kraniofacijalnih malformacija, inferiorne pozicije jezične kosti i sl., što može dovesti do smanjenja lumena gornjih dišnih puteva i na taj način doprinose kolapsu gornjih dišnih puteva (28–30).

Mehaničke karakteristike ždrijela se mogu objasniti Starlingovim modelom otpornika koji kaže da cijev (ždrijelo) pri određenom transmuralnom tlaku ima sklonost kolapsu, dok pri većem ili manjem tlaku sklonost kolapsu opada (31). Sklonost kolapsu ždrijela je određena kritičnim tlakom zatvaranja ( $P_{crit}$ ) (31). Kada je  $P_{crit}$  niži od tlaka u donjem segmentu (dušniku) ( $P_{DS}$ ), zrak prolazi uredno u dišnim putevima. Kada je  $P_{crit}$  veći od  $P_{DS}$ , ali manji od tlaka u gornjem

segmentu dišnih puteva (nosni dio) ( $P_{GS}$ ), dolazi do djelomičnog kolapsa gornjih dišnih puteva s maksimalnom ograničenjem protoka zraka prilikom udisaja. Kada je  $P_{crit}$  iznad tlaka u gornjem segmentu gornjih dišnih puteva, javlja se opstruktivna apneja (27,31).

U području gornjeg dišnog sustava postoji nekoliko mišića koji sudjeluju u održavanju otvorenog lumena ždrijela. U spavanju dolazi do smanjenja neuromišićne aktivnosti u gornjim dišnim putevima, što doprinosi kolapsu gornjih dišnih puteva, osobito tijekom REM (akr. od engl. rapid eye movement: brzi pokreti očiju) spavanja, koje je karakterizirano atonijom mišića (25). Tijekom udisaja dolazi do kontrakcije mišića dilatatora gornjih dišnih puteva (koji održavaju prohodnost gornjih dišnih puteva), a najvažniji mišić za održavanje prohodnosti gornjih dišnih puteva je genioglosni mišić (lat. *musculus genioglossus*), koji se kontrahira prilikom svakog udisaja i na taj način sprječava kolaps stražnjeg dijela jezika, zajedno s mišićem podizačem mekog nepca (lat. *musculus levator palatini*), mišićem zatezačem mekog nepca (lat. *musculus tensor veli palatini*), geniohoidnim (lat. *musculus geniohyoideus*) i stilofaringealnim mišićem (lat. *musculus stylopharyngeus*) (27). Novija istraživanja su pokazala da bolesnici s OSA-om imaju abnormalnu aktivnost genioglosnog mišića i mišića zatezača mekog nepca, te je tijekom budnog stanja aktivnost ovih mišića povećana u usporedbi s kontrolama, a tijekom spavanja dolazi do smanjenja tonusa tih mišića i posljedičnog povećanja otpora protoka zraka (32). Temeljem istraživanja uz pomoć elektromioneurografije (EMNG) smatra se da u bolesnika s OSA-om postoji veće smanjenje tonusa mišića gornjih dišnih puteva u usporedbi s kontrolnom skupinom (32,33).

Neuromišićne bolesti kao skupina bolesti koja može zahvaćati respiratornu muskulaturu, mogu dovesti do smetnji disanja, gutanja, kašljanja i fonacije, te na taj način čini ove bolesnike osjetljivim na poremećaje disanja u spavanju (34). Iako je rizik za razvoj OSA-e u bolesnika s neuromišićnim bolestima jednak onoj u općoj populaciji, postoje pojedine neuromišićne bolesti u sklopu kojih se može javiti makroglosija, bulbarna disfunkcija i slabost mišića ždrijela, koji su poznati čimbenika rizika za OSA-u i na taj način ovi bolesnici imaju koji imaju povećanu predispoziciju za razvoj opstruktivne apneje u spavanju (34).

Većina bolesnika s OSA-om ima sužene gornje dišne puteve, a veličina suženja ovisi o ravnoteži između mišića dilatatora gornjih dišnih puteva i negativnog faringealnog intraluminalnog tlaka, koji nastaje kao rezultat udisaja (25). Da neravnoteža između dilatatora gornjih dišnih puteva i inspiratornih mišića dovodi do kolapsa gornjih dišnih puteva, prvi su

opisali 1978. godine Guilleminault i Motta, koji su ispitali bolesnike sa sindromom postpoliomijelitisa liječene oklopnim ventilatorima (ventilatori s negativnim tlakom). Takvi su bolesnici imali pojačani negativni intratorakalni tlak koji dilatatori gornjih dišnih puteva nisu mogli nadvladati i na taj način je dolazilo do kolapsa gornjih dišnih puteva i nastanka sindroma OSA-e (35).

Bernoullijev učinak igra važnu dinamičku ulogu u patofiziologiji OSA-e (25). Prema Bernoullijevom principu o strujanju zraka, ukoliko je poprečni presjek cijevi manji, brzina strujanja zraka je veća u tom segmentu (36). To bi značilo da se brzina protoka zraka povećava na mjestu suženog gornjeg dišnog puta, a kako se brzina zraka povećava, pritisak na bočnu stijenu se smanjuje, što dovodi do smanjenja intraluminalnog tlaka i daljnjeg suženja tog segmenta, potencirajući kolaps gornjih dišnih puteva (36).

Ponavljajući opstruktivni respiratorni događaji dovode do hipopneje ili apneje, posljedične promjene intratorakalnog tlaka, smanjenja zasićenosti krvi kisikom (hipoksemija) i povećanja zasićenosti krvi ugljikovim dioksidom (hiperkapnija), a sve to može rezultirati djelomičnim ili potpunim buđenjem, kojeg bolesnik ne mora nužno biti svjestan (engl. microarousals) (25,37). Tijekom spavanja autonomna regulacija acidobazne homeostaze i kisika se integrira u produljenoj moždini (38). Dolazni signali uključuju periferne kemoreceptore za parcijalni tlak ugljikova dioksida ( $PCO_2$ ) i parcijalni tlak kisika ( $PO_2$ ), središnje kemoreceptore za pH vrijednost (lat. *potentia hydrogenii*: snaga vodika) i  $PCO_2$ , te receptore u plućima, torakalnom zidu i gornjim dišnim putevima (27). Ventilacijski odgovor na hiperkapniju i hipoksemiju je smanjen u svim fazama spavanja, osobito tijekom REM spavanja (39,40). Također, tijekom spavanja dolazi do smanjenja  $PO_2$ , minutne ventilacije i respiracijskog volumena, a  $PCO_2$  raste za 2-6 mm Hg (27). Kako s početkom spavanja dolazi do smanjenja osjetljivosti perifernih kemoreceptora na središnje zadane vrijednosti  $CO_2$ , to dovodi do pojave centralnih apneja i hipopneja i daljnjeg porasta  $PCO_2$  (27). Ako ponovni početak disanja izazove opstrukciju ili se smanji tonus dilatacijskih mišića gornjeg dišnog sustava može doći do kratkotrajnog buđenja, koje potom vraća  $PCO_2$  na zadanu točku budnosti i povećava ventilaciju (27). S ponovnim početkom spavanja izmjenjuju se centralna apneja, opstruktivna apneja i buđenje (27). Fragmentacija spavanja dovodi do povećane dnevne pospanosti u bolesnika s OSA-om (41). Učinci OSA-e, kao što su intermitentna hipoksemija s konkomitantnom hiperkapnijom, deprivacija spavanja i negativni intratorakalni tlak, dovode do oksidativnog stresa, aktivacije simpatikusa, hiperkoagulabilnosti (pojačana aktivacija trombocita, povišen fibrinogen), endotelne disfunkcije i upalnih procesa (lučenje citokina,

adhezijskih molekula, TNF –  $\alpha$ , interleukin – 6, CRP), inzulinske rezistencije povećavajući rizik za razvoj kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i metaboličkih bolesti (42,43).

#### **1.2.4. Klinička slika opstruktivne apneje u spavanju**

Simptome OSA-e možemo podijeliti na dnevne i noćne simptome. Najčešći dnevni simptomi na koje se žale bolesnici s OSA-om su povećana dnevna pospanost, koja se manifestira potrebom za spavanjem tijekom obavljanja svakodnevnih aktivnosti (44). Povećanu dnevnu pospanost javlja 40,5-58 % bolesnika s OSA-om, ovisi o težini OSA-e, te može perzistirati i nakon terapije CPAP-om (45). Bolesnici s OSA-om se često žale na jutarnju glavobolju, umor, nedostatak energije, poremećaje raspoloženja, anksioznost, depresiju, iritabilnost koji također mogu nastati zbog fragmentacije spavanja (37,43). Glavobolja se javlja dva puta češće nego u općoj populaciji i obično je karaktera pritiska obostrano i spontano se povlači nekoliko sati nakon buđenja (46,47). Bolesnici s prekomjernom dnevnom pospanošću se žale i na kognitivne promjene koje uključuju poremećaje pozornosti, koncentracije, izvršnih funkcija, vizuospacijalnog učenja i motoričkih sposobnosti (48,49).

Najčešći noćni simptomi OSA-e uključuju hrkanje i prestanak disanja tijekom spavanja kojem je netko svjedočio, a osim toga javljaju se i učestalo buđenje, nokturija, noćni gastroezofagealni refluks i osjećaj gušenja (37,50). Nokturija se javlja najmanje dva puta češće u bolesnika s AHI  $\geq 20/h$  nego u općoj populaciji, baš kao i noćni gastroezofagealni refluks koji se javlja dva puta češće u bolesnika s OSA-om nego u općoj populaciji (51,52).

U bolesnika s OSA-om se anamnestički često dobije podatak o drugim pridruženim bolestima, pa su tako neka istraživanja pokazala da je prevalencija OSA-e u bolesnika s arterijskom hipertenzijom 73-82 %, u bolesnika s atrijskom fibrilacijom 76-85 %, u bolesnika sa šećernom bolešću 65-85 %, u bolesnika s moždanim udarom 71 % i u bolesnika koji su bili podvrgnuti barijatrijskoj kirurgiji 71-77 % (53–60).

#### **1.2.5. Dijagnoza opstruktivne apneje u spavanju**

Prema ICSD-3 klasifikaciji dijagnozu OSA-e možemo postaviti ukoliko zadovoljava (A i B) ili C (1):

- A. Prisutnost jednog ili više od sljedećeg:
  - a. Bolesnik se žali na pospanost, nerestorativno spavanje ili nesanicu
  - b. Bolesnik se budi zadržavajući zrak, dahtajući i gušeći se



- c. Postoji svjedok koji navodi habitualno hrkanje ili prestanak disanja u spavanju
- d. Bolesnik ima hipertenziju, poremećaj raspoloženja, kognitivnu disfunkciju, koronarnu arterijsku bolest, moždani udar, kongestivno srčano zatajenje, atrijsku fibrilaciju ili šećernu bolest tip II

B. Polisomnografija ili kućno testiranje na apneju u spavanju pokazuje:

Pet ili više predominantno opstruktivnih respiratornih događaja (opstruktivne apneje, hipopneje ili buđenja vezana uz respiracijski naponi (engl. respiratory effort related arousals - RERA) po satu spavanja tijekom polisomnografije ili po satu monitoriranja na kućnom testiranju na apneju u spavanju

C. Polisomnografija ili kućno testiranje na apneju u spavanju pokazuje:

Petnaest ili više više predominantno opstruktivnih respiratornih događaja (opstruktivne apneje, hipopneje ili buđenja vezana uz respiracijski naponi (RERA) na sat vremena spavanja tijekom polisomnografije ili na sat vremena monitoriranja na kućnom testiranju na apneju u spavanju

Dijagnostički kriteriji se temelje na postojanju različitih respiratornih događaja u spavanju koji mogu biti: opstruktivna apneja, hipopneja i RERA. Prema kriterijima Priručnika za bodovanje spavanja i pridruženih događaja AASM respiratorni događaji se definiraju na sljedeći način (2):

Respiratorni je događaj označen kao apneja kada su ispunjena oba kriterija:

1. Pad signala oronazalnog termalnog senzora za  $\geq 90\%$  od početne vrijednosti prije respiratornog događaja
2. Trajanje pada signala oronazalnog termalnog senzora za  $\geq 90\%$  je  $\geq 10$  sekundi.

Apneju ocjenjujemo kao:

- a. Opstruktivnu, ako ispunjava kriterije apneje i povezana je s neprekidnim ili povećanim inspiratornim naporom tijekom cijelog razdoblja odsutnosti protoka zraka.
- b. Centralnu, ako ispunjava kriterije apneje i povezana je s odsutnim inspiratornim naporom tijekom cijelog razdoblja odsutnosti protoka zraka.
- c. Mješovitu, ako ispunjava kriterije apneje i povezana je s odsutnim inspiratornim naporom u početnom dijelu događaja, nakon čega slijedi nastavak inspiratornog napora u drugom dijelu događaja.

Respiratorni događaj ocjenjujemo kao hipopneju, ako su zadovoljeni svi sljedeći kriteriji:

1. Pad signala oronazalnog termalnog senzora za  $\geq 30$  % od početne vrijednosti prije respiratornog događaja
2. Trajanje pada signala oronazalnog termalnog senzora za  $\geq 30$  % je  $\geq 10$  sekundi.
3. Postoji desaturacija krvi kisikom  $\geq 3$  % od početne vrijednosti prije respiratornog događaja ili događaja koji je povezan s razbuđivanjem.

Respiratorni događaj ocjenjujemo kao RERA-u ako postoji segment disanja trajanja  $\geq 10$  sekundi karakteriziran povećanim respiratornim naporom ili zaravnanje inspiratornog dijela nazalnog tlaka (dijagnostička studija) ili valni oblik protoka na PAP uređaja (titracijska studija) koji dovodi do buđenja iz spavanja kada slijed udisaja ne zadovoljava kriterije za apneju ili hipopneju.

Ukoliko je učinjeno PSG testiranje težina OSA-e se može odrediti:

1. Apneja-hipopneja indeksom (AHI) koji označava ukupan broj apneja i hipopneja po satu spavanja
2. Indeksom respiracijskih poremećaja (engl. respiratory disturbance index - RDI) koji označava broj apneja, hipopneja i RERA po satu spavanja

Ukoliko je učinjeno kućno testiranje na apneju u spavanju težina apneje se određuje indeksom respiracijskih događaja (engl. respiratory event index - REI) koji označava broj apneja i hipopneja po satu monitoriranja.

Normalne vrijednosti AHI ili REI su  $< 5/h$ . Ukoliko su AHI ili REI 5–14.9/h bolesnik ima blagu OSA-u, ukoliko su AHI ili REI 15–29.9/h bolesnik ima umjerenu OSA-u, a ukoliko je AHI ili REI  $\geq 30/h$  bolesnik ima tešku OSA-u (2).

### **Fizikalni pregled**

Svako postavljanje dijagnoze započinje fizikalnim pregledom bolesnika i uzimanjem anamnestičkih i heteroanamnestičkih podataka. Fizikalnim pregledom bolesnika s OSA-om se često može uočiti prekomjerna tjelesna težina, povećan opseg vrata, kraniofacijalne malformacije i sužen orofarinks (26,61). Prekomjerna tjelesna težina s ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> i povećan opseg vrata ( $\geq 40$  cm), neovisno o spolu, predstavljaju čimbenik rizika za opstrukciju gornjih dišnih puteva (62). Promuklost i nazalni prizvuk glasa mogu se uočiti kod teških hrkača

(63). Prilikom uzimanja somatskog statusa potrebno je evaluirati profil lica, opisati mikrognatiju ili retrognatiju, učiniti palpaciju temporomandibularnog zgloba kako bi se isključila subluksacija ili neusklađenost čeljusti (63). Otorinolaringološki pregled bi trebao uključivati opisivanje zubnog zagrizava, usne šupljine (veličina jezika, edem mekog nepca, hipertrofija tonzila, tvrdo nepce), nosa (devijacija septuma, polipi, širenje nosnica, prohodnost nosnica), epifarinksa, hipofarinksa i grkljana (63). Također je potrebno učiniti palpaciju štitnjače, mjerenje krvnog tlaka, auskultaciju srca i pluća (3). Neurološki pregled je potreban kako bi se otkrili eventualni neuromišićni poremećaji koji mogu biti uzrokom opstrukcije ili kolapsa gornjih dišnih puteva i smetnji disanja (3). Važan dio fizikalnog pregleda su antropometrijska mjerenja koja podrazumijevaju mjerenje tjelesne mase, tjelesne visine, izračunavanje indeksa tjelesne težine (ITM), obujam struka i vrata (3).

### **Testovi probira**

U kliničkoj praksi u pacijenata sa sumnjom na OSA-u se koriste testovi probira, odnosno upitnici kako bi se procijenio rizik za OSA-u. Iako je cjelonoćna kompjuterizirana polisomnografija zlatni standard za postavljanje dijagnoze OSA-e, ta je dijagnostička pretraga vremenski i tehnički vrlo zahtjevna i traži obučeno medicinsko osoblje za snimanje i tumačenje nalaza i nije moguće sve pacijente uputiti na navedenu dijagnostičku pretragu, stoga se koriste testovi probira (3). Najpoznatiji testovi probira za bolesnike sa sumnjom na OSA-u su Epworthova ljestvica pospanosti, Berlinski upitnik i STOP-BANG upitnik.

Epworthova ljestvica pospanosti je upitnik koji se sastoji od 8 pitanja kojima se ocjenjuje povećana dnevna pospanost (64). Berlinski upitnik se sastoji 10 pitanja kategoriziranih u 3 skupine kojima se ispituje prisutnost hrkanja, povećana dnevna pospanost i prisutnost arterijske hipertenzije (65). STOP-BANG je često korišten test probira za rizik od OSA-e, koji se sastoji od 8 pitanja kojima se ocjenjuje postojanje hrkanja, umora, opservirane apneje, visokog tlaka, ITM, životna dob, opseg vrata i spol (66).

Osim navedenih upitnika za procjenu rizika od postojanja i težine OSA-e, koriste se i upitnici koji služe za procjenu kvalitete spavanja, kao što je Pitsburški indeks kvalitete spavanja (The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)) i upitnik o funkcionalnim ishodima spavanja (*Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)*).

### **Cjelonoćna kompjuterizirana polisomnografija**

Cjelonoćna kompjuterizirana polisomnografija je zlatni standard u postavljanju dijagnoze OSA-e. Tipični polisomnogram (tip I ili razina I) uključuje mjerenje stadija spavanja i budnosti (elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG) i elektromiogram (EMG)), protoka zraka kroz nos i/ili usta, torakalnog i abdominalnog respiratornog napora, saturaciju hemoglobina pomoću pulsog oksimetra, hrkanje, položaj tijela, pomicanje nogu (EMG) i elektrokardiogram (EKG)(67). Osim tipične polisomnografije, razlikujemo i titracijsku studiju pozitivnim tlakom u dišnim putevima (engl. Positive airway pressure, PAP) (67). Razlikujemo još i polunoćnu polisomnografsku studiju (engl. Split-night study), koja uključuje početno snimanje tipične polisomnografije, a nakon toga PAP titracijsku studiju (67). Tipična cjelonoćna kompjuterizirana PSG daje podatke o arhitekturi spavanja i sadrži podatke: ukupno vrijeme spavanja, latenciju spavanja, REM latenciju, budnost nakon uspavlivanja (engl. Wake after sleep onset, WASO), efikasnost spavanja, trajanje pojedinih stadija spavanja (u minutama i postocima), pokretanje udova (engl. Periodic limb movement, PLM), broj i vrstu respiratornih događaja, te indekse kojima se određuje težina OSA-e (AHI i RDI) (67). Cjelonoćna kompjuterizirana PSG je tehnički i vremenski iznimno zahtjevna dijagnostička pretraga i provodi se u zdravstvenim ustanovama koje se bave medicinom spavanja, a samu dijagnostičku pretragu vrši i analizira tehnički obučeno medicinsko osoblje (medicinska sestra/tehničar i liječnik).

### **Kućno testiranje na apneju u spavanju**

Kućno testiranje na apneju u spavanju (engl. Home sleep apnea testing, HSAT) se sve češće koristi u dijagnosticiranju apneje tijekom spavanja, obzirom da je financijski i tehnički manje zahtjevna dijagnostička pretraga. U Sjedinjenim Američkim Državama cijena HSAT iznosi oko 5x manje od tipične cjelonoćne kompjuterizirane PSG (čija cijena iznosi 621 \$) (68). HSAT sadrži podatke o protoku zraka, respiratornom naporu, saturaciji krvi kisikom, ali nema podataka o arhitekturi spavanja i pokretima udova. Iako ima visoku osjetljivost i specifičnost (oko 80 %), rezultati su u 25-50 % slučajeva lažno negativni (69,70). U bolesnika s neobjašnjivom povećanom dnevnom pospanošću i visoko suspektnom OSA-om, ukoliko HSAT bude negativan, potrebno je učiniti tipičnu cjelonoćnu kompjuteriziranu PSG.

### **Slikovne pretrage**

Slikovne pretrage u dijagnostici OSA-e su katkad potrebne kako bi se prikazalo mjesto opstrukcije gornjih dišnih puteva, a osobito su potrebne kada je predviđen operativni zahvat.

Cefalometrijska radiografija se koristi za evaluaciju baze lubanje i kostiju lica s mekim čestima (71). Fiberoptička endoskopija se koristi kako bi se identificirali mogući uzroci opstrukcije

gornjih dišnih puteva (71). Komjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) se koriste za detaljnu analizu slojeva gornjih dišnih puteva (72). Ovisno o simptomima, katkad je potrebno učiniti i testove plućne funkcije i obradu štitne žlijezde (73,74).

Kako u budnom stanju nije moguće dijagnosticirati kolaps gornjih dišnih puteva, fiberendoskopiju gornjeg dišnog sustava u farmakološki induciranom spavanju (engl. drug induced sleep endoscopy, DISE) je potrebno učiniti u svih bolesnika s OSA-om i hrkanjem kod kojih se planira kirurško liječenje, u bolesnika kod kojih ranije kirurško i konzervativno liječenje nije dalo željene rezultate, u bolesnika kod kojih se treba ispitati učinkovitost mandibularnih udlaga i u bolesnika koji loše podnose CPAP (26). Ovom dijagnostičkom pretragom se može prikazati mjesto, izgled i težina opstrukcije i kolapsa gornjih dišnih puteva (26).

### **1.2.6. Liječenje opstruktivne apneje u spavanju**

Liječenje opstruktivne apneje tijekom spavanja može biti konzervativno i kirurško.

#### **Konzervativno liječenje**

Konzervativno liječenje podrazumijeva bihevioralnu terapiju, liječenje uređajima s pozitivnim tlakom (PAP uređaji) i liječenje oralnim udlagama.

Bihevioralna terapija uključuje promjenu životnih navika i promjenjivih čimbenika rizika, a to su: smanjenje tjelesne težine, vježbanje, apstinenciju od alkohola i sedativa prije spavanja i pozicijsku terapiju (61,75). Pozicijska terapija predstavlja izbjegavanje spavanja u položaju na leđima kako bi se izbjeglo gravitacijsko djelovanje jezika na suženje gornjih dišnih puteva (75). Za to se mogu upotrijebiti teniske loptice u čarapi koje se fiksiraju na leđima ili napunjeni ruksak s kojim se ide spavati, a osim toga postoje i uređaji odobreni od Američke agencije za hranu i lijekove (The United States Food and Drug Administration, FDA): uređaj za pozicijsku terapiju (Zzoma) i alarmni sustavi za spavanje (Night Shift™) (76).

PAP uređaji predstavljaju prvu liniju u liječenju simptomatske OSA-e (3). PAP uređaji pomoću nazalne ili oronazalne maske dovode zrak pod određenim tlakom u gornje dišne puteve i na taj način ih drže otvorenima, pri čemu se taj zrak ponaša kao zračna udlaga (engl. Pneumatic splint“) (3). Optimalni tlak je najmanji tlak koji omogućava potpunu eliminaciju apneja, hipopneja, hrkanja i normalizira arterijski PO<sub>2</sub> (77). Razlikujemo PAP uređaje koji imaju kontinuirani pozitivni tlak u gornjim dišnim putevima (CPAP), dvorazinski pozitivni tlak u

gornjim dišnim putevima (BiPAP) i autotitracijski pozitivni tlak u gornjim dišnim putevima (APAP) (3). BiPAP se razlikuje od CPAP-a jer dostavlja viši tlak tijekom udisaja, nego tijekom izdisaja, a APAP prati protok zraka i prilagođava ga kao odgovor na promjene u protoku zraka (3). PAP uređaji smanjuju AHI u više od 90 % bolesnika, ukoliko postoji dobra suradljivost (definirana je korištenjem PAP uređaja najmanje 4 sata noću u 70 % noći u bilo kojem vremenskom periodu), koja doprinosi i smanjenju simptoma OSA-e (78,79). Što je veća suradljivost bolesnika, veće su dobrobiti CPAP terapije, a u tome pomaže dobra edukacija bolesnika o rizicima neliječene OSA-e, očekivanim dobrobitima primjereno korištene CPAP terapije i tehnička podrška proizvođača CPAP uređaja (3,80).

Oralne udlage su uređaji koji se prema preporukama AASM najčešće koriste za liječenje blage i umjerene OSA-e povećavajući volumen gornjih dišnih puteva na način da mandibulu drže pomaknutu naprijed, jezik u prednjem položaju ili drže meka tkiva orofarinksa odmaknutim od stražnje stijenke ždrijela (67,81,82). Osim u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om, oralne udlage se mogu koristiti u bolesnika koji loše podnose CPAP ili uopće ne podnose terapiju CPAP-om (82). Najučinkovitije su udlage koje donju čeljust drže pomaknutu prema naprijed što potvrđuje i meta analiza Fergusona i suradnika koja je pokazala da oralne udlage smanjuju dnevnu pospanost u bolesnika s OSA-om u usporedbi s kontrolnom skupinom, no značajno manje u usporedbi s bolesnicima koji koriste CPAP uređaj (83), dok je meta analiza Ramara i suradnika pokazala da smanjuju AHI za 13,6 respiratornih događaja na sat (82).

### **Kirurško liječenje opstruktivne apneje u spavanju**

Kirurško liječenje OSA-e je predviđeno za bolesnike koji imaju anatomske promjene koje dovode do opstrukcije gornjih dišnih puteva i zahtijevaju kiruršku korekciju, te za bolesnike koji loše podnose ili uopće ne podnose CPAP terapiju (79). Kirurške postupke možemo podijeliti na lokalne (mekotkivna intrafaringealna kirurgija), regionalne (skeletna ekstraparingealna kirurgija) i sistemske (barijatrijska kirurgija) (26). Intrafaringealno kirurško liječenje podrazumijeva zahvate na nosu, nepcu, orofarinksu, hipofarinksu, jeziku i epiglotisu, ovisno o nalazu DISE-a (26). Ekstraparingealno kirurško liječenje obuhvaća genioglosalni advancement, maksilomandibularni advancement i distrakcijsku osteogenezu (26). Barijatrijska kirurgija je najučinkovitiji način liječenja pretilosti koji je udružen s dugoročnim održavanjem smanjenja tjelesne težine i indiciran je u bolesnika s ITM>40 kg/m<sup>2</sup> ili u bolesnika s ITM>35 kg/m<sup>2</sup> ukoliko imaju prisutan neki od komorbiditeta poput kardiovaskularnog rizika, arterijske hipertenzije, šećerne bolesti ili OSA-e (84). Premda je pokazano da smanjenje tjelesne težine

povoljno utječe na poremećaje disanja u spavanju, jedno istraživanje je pokazalo da barijatrijska kirurgija nedovoljno reducira AHI (85). Brojna istraživanja su pokazala da kirurško liječenje OSA-e poboljšava kvalitetu života, smanjuje kardiovaskularne rizike, smanjuje mortalitet, smanjuje ili uklanja simptome OSA-e i smanjuje AHI, ali ga u većine bolesnika ne normalizira (86–92).

### **Stimulacija živca hipoglosusa**

Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država je odobrila stimulator živca hipoglosusa u liječenju OSA-e u bolesnika koji su stariji od 18 godina, koji slabo podnose ili uopće ne podnose CPAP, u bolesnika s AHI 15-65/h, ITM <33 kg/m<sup>2</sup> i u bolesnika koji nemaju potpuni koncentrični kolaps gornjih dišnih puteva dokazan DISE-om (93). Stimulator živca hipoglosusa je uređaj koji sadrži pulsni generator koji unilateralno stimulira medijalne ogranke živca hipoglosusa i na taj način poboljšava protruziju jezika (3).

## **1.2.7. Opstruktivna apneja u spavanju i česti komorbiditeti**

### **OSA i kardiovaskularne bolesti**

Bolesnici s OSA-om imaju povećan mortalitet i morbiditet od kardiovaskularnih bolesti, koji se normalizira nakon liječenja CPAP-om (94–96). Srčane aritmije su česte u bolesnika s OSA-om, posebno fibrilacija atrijska (FA), dok su podaci o ventrikularnim aritmijama relativno oskudni i heterogeni (97–99). Iako OSA i kardiovaskularne bolesti dijele čimbenike rizika (muški spol, životna dob, smanjena tjelesna aktivnost, povećan ITM i drugo), smatra se da je OSA neovisan čimbenik rizika za srčane bolesti kao što su srčano zatajenje, koronarna bolest i iznenadna srčana smrt (100). Jedna studija na 4442 ispitanika je pokazala da 58 % bolesnika s teškom OSA-om imaju povećan rizik od srčanog zatajenja, dok bolesnici s blagom OSA-om ili oni bez OSA-e imaju 50 % manju incidenciju od fatalnih ishoda kardiovaskularnih bolesti (101,102). Da OSA i srčano zatajenje imaju dvosmjernan odnos pokazuje istraživanje čiji su rezultati utvrdili višu prevalenciju poremećaja disanja u spavanju u bolesnika sa srčanim zatajenjem u usporedbi sa zdravom populacijom (103). Jedno je istraživanje pokazalo da čak 53 % bolesnika sa stabilnom srčanom bolešću zadovoljava kriterije za dijagnozu OSA-e (104). OSA također ima višu prevalenciju u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i jedno istraživanje je pokazalo da 25 % bolesnika s akutnim koronarnim sindromom imaju tešku OSA-u (105).

## **OSA i moždani udar**

Istraživanja su pokazala da bolesnici s OSA-om imaju povećan rizik za moždani udar i smatra se da OSA povećava incidenciju moždanog udara za dva puta (106–109). Također, prevalencija OSA-e je veća u bolesnika s moždanim udarom i pokazano je da je OSA pokazatelj lošijeg ishoda nakon moždanog udara, povećanog mortaliteta i morbiditeta, dulje hospitalizacije i neurorehabilitacije te pojave kognitivnog poremećaja nakon moždanog udara (57,109,110).

## **OSA i metabolički sindrom**

Metabolički sindrom je skup poremećaja koji uključuju arterijsku hipertenziju, inzulinsku rezistenciju, pretilost i hiperlipidemiju, te su povezani s povećanim rizikom od razvoja šećerne bolesti i neaterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti (111). Odnos OSA-e i metaboličkog sindroma je dvosmjernan, na način da OSA pogoršava metaboličke poremećaje, a isto tako metabolički poremećaji pogoršavaju OSA-u uzrokujući anatomske promjene i neuralne učinke na gornje dišne puteve (112).

Istraživanja su pokazala da je OSA čimbenik rizika za arterijsku hipertenziju, osobito u bolesnika s noćnom hipertenzijom (bolesnici kod kojih izostaje fiziološko sniženje krvnog tlaka ili imaju skok tlaka – non dipper) (113–116). Postoje ograničeni dokazi da arterijska hipertenzija može uzrokovati OSA-u na način da fluktuacije krvnog tlaka utječu na tonus mišićne gornjih dišnih puteva (112). O povezanosti arterijske hipertenzije i OSA-e govori meta-analiza 11 studija koja je pokazala da upotreba antihipertenziva, osobito diuretika, može dovesti do smanjenja AHI-a (117). OSA je češća u bolesnika s arterijskom hipertenzijom nego u općoj populaciji i oko 75 % bolesnika s farmakorezistentnom hipertenzijom ima OSA-u (112).

Pretilost je čimbenik rizika za OSA-u i smatra se da nakupljanje masti u gornjim dišnim putevima doprinose kolapsu i opstrukciji (112). Jedna od najpoznatijih studija o spavanju, Wisconsin Sleep Study je pokazala da je debljanje važan čimbenik rizika za OSA-u, te da povećanje tjelesne težine za 10 % dovodi do povećanja AHI-a za 32 % (118). Sleep Heart Health studija je pokazala da muškarci koji se udebljaju 10 kg u 5-godišnjem periodu imaju 5,2 puta veću vjerojatnost za povećanje AHI za 15/h, dok žene za isto imaju 2,5 puta veću vjerojatnost (119).

Sve više studija pokazuje da je OSA neovisan čimbenik rizika za šećernu bolest (120–122). Jedna kohortna studija na 8678 ispitanika je pokazala da bolesnici s teškom OSA-om imaju 30 % veći rizik za razvoj šećerne bolesti u usporedbi s onim ispitanicima koji nemaju OSA-u nakon



67-mjesečnog praćenja (123). Također, neke od posljedica šećerne bolesti kao što su neuropatije, koje mogu zahvatiti gornje dišne puteve i smetnje u disanju doprinose razvoju ili pogoršanju OSA-e (112).

### **OSA i bubrežne bolesti**

Bubrežne bolesti i OSA imaju zajedničke čimbenike rizika, a oni uključuju arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, pretilost i životnu dob (124). Bolesnici s bubrežnim bolestima imaju povećan rizik od poremećaja disanja u spavanju, uključujući i OSA-u i centralnu apneju u spavanju (125). Prevalencija OSA-e je 10 puta veća u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću nego u općoj populaciji (126).

### **OSA i plućne bolesti**

Plućna hipertenzija je često udružena s OSA-om kao njezina direktna posljedica (127). Prevalencija plućne hipertenzije u bolesnika s OSA-om iznosi od 17-53 % (127).

Osim plućne hipertenzije, OSA je povezana i s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB). Rezultati studije Sleep Heart Health nije pokazala povećanu prevalenciju poremećaja disanja u spavanju i blagog KOPB, dok rezultati novijih studija pokazuju da postoji povećana prevalencija OSA-e u bolesnika s umjerenim i teškim KOPB (128–130). Da OSA i KOPB imaju dvosmjernan odnos pokazuje jedno istraživanje čiji su rezultati pokazali povećanu prevalenciju KOPB i astme u bolesnika s OSA-om u usporedbi s kontrolnom skupinom (131). Suprotne rezultate je pokazalo istraživanje Zhaoa i suradnika na 853 ispitanika koje je pokazalo da je u bolesnika s KOPB smanjena prevalencija OSA-e (132). Postojanje KOPB i OSA-e u bolesnika se naziva sindromom preklapanja (engl. Overlap syndrome) i javlja se u 1-3,6 % u općoj populaciji, 8-56 % u bolesnika s OSA-om i 3-66% bolesnika s KOPB-om (133).

Astma i OSA su također često udružene i bolesnici s astmom imaju često simptome OSA-e (134–137). Blaga i umjerena OSA postoje u 49 % bolesnika s teškom astmom (138).

### **1.2.8. Prognoza**

Liječena OSA ima dobru prognozu. Korištenje PAP uređaja više od 6 sati noću je pokazalo najoptimalnije rezultate u poboljšanju simptoma OSA-e (139). Problem predstavlja slaba suradljivost bolesnika u korištenju PAP uređaja. Jedno istraživanje je pokazalo da čak oko 50 % bolesnika prestane koristiti PAP uređaj unutar prvih mjesec dana korištenja (140). Obzirom

na pridružene bolesti, životni vijek bolesnika s OSA-om je skraćen u odnosu za opću populaciju (141).

### **1.3. Kognitivni poremećaj u bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju**

Kognitivne funkcije obuhvaćaju mentalni proces uključen u stjecanje znanja, obradu informacija i rasuđivanje (142). Kognitivni poremećaj je sindrom koji uključuje kognitivno propadanje s ili bez funkcionalnog poremećaja i s rizikom od nastanka demencije (143).

#### **1.3.1. Epidemiologija kognitivnog poremećaja u bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju**

Prava prevalencija kognitivnog deficita u bolesnika s OSA-om nije poznata zbog heterogenosti studija i metoda koje su korištene. Također, rezultati istraživanja o povezanosti OSA-e i kognitivnog poremećaja su pokazala različite rezultate. Jedno starije ispitivanje Saunamakija i suradnika je pokazalo da većina bolesnika s OSA-om nije imala kognitivni deficit (144), a u prilog ovim rezultatima ide i istraživanje Lutseyea i suradnika na približno 1000 muškaraca i žena koje nije pokazalo povezanost težine OSA-e, fragmentacije spavanja i noćne hipoksemije s kognitivnim propadanjem tijekom 15-godišnjeg praćenja (145). U novije vrijeme postoje rastući dokazi iz istraživanja koji su pokazali povezanost kognitivnog propadanja i OSA-e (146). Suprotno od gore spomenutih rezultata, jedna novija meta analiza Lenga i suradnika na 212 943 ispitanika je pokazala da ispitanici s poremećajem disanja u spavanju imaju povećan rizik od razvoja kognitivnog poremećaja i demencije (147). Slične rezultate o povezanosti OSA-e i kognitivnog propadanja su pokazala istraživanja Martina i suradnika na 559 ispitanika, koje je pokazalo da u bolesnika s OSA-om dolazi do kognitivnog propadanja tijekom 8-godišnjeg praćenja (148), kao i istraživanje Blackwella i suradnika na 2636 muških ispitanika koje je pokazalo povezanost noćne hipoksemije i kognitivnog propadanja (149). Studija Yaffe i suradnika na 298 žena je pokazala da žene s umjerenom i teškom OSA-om imaju povećan rizik od razvoja blagog kognitivnog poremećaja (engl. Mild cognitive impairment, MCI) ili demencije tijekom 5 godina u usporedbi s onima bez OSA-e (150). Iako zbog heterogenosti studija i različite metodologije postoje oprečni rezultati u ispitivanju kognitivnog poremećaja u bolesnika s OSA-om, istraživanje Pierobona i suradnika je pokazalo da najmanje 59,2 % bolesnika s OSA-om ima poremećaj u barem jednoj kognitivnoj domeni (151). Istraživanje

Tamisalarana i suradnika je pokazalo da 45 % bolesnika s OSA-om ima kognitivni poremećaj u usporedbi s 2 % u kontrolnoj skupini (152). U istom istraživanju je ispitivana korelacija stupnja težine OSA-e i težine kognitivnog deficita, a rezultati su pokazali da težina oštećenja kognitivnih funkcija nije bila u korelaciji s težinom OSA-e (152). Za razliku od tog istraživanja, jedno novije istraživanje Beaudina i suradnika na 1084 ispitanika je pokazalo visoku prevalenciju kognitivnog poremećaja u pacijenata koji se javljaju u Klinike za poremećaje spavanja sa sumnjom na OSA-u, a umjerena i teška OSA su neovisan čimbenik rizika za MCI (153). O povezanosti OSA i MCI govori i pregledni rad Mubashira i suradnika čiji je cilj bio odrediti prevalenciju OSA-e u pacijenata s MCI i odrediti povezanost OSA i MCI. Rezultati su pokazali prevalenciju OSA-e u bolesnika s MCI od 27 % (154).

### **1.3.2. Patofiziološki mehanizam nastanka kognitivnih promjena u bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju**

Mehanizam nastanka kognitivnog deficita u bolesnika s OSA-om nije u potpunosti jasan, no smatra se kako intermitentna hipoksemija i fragmentacija spavanja dovode do promjena funkcije i strukture mozga uzrokujući kaskadu događaja kao što su hemodinamske promjene, aktivacija simpatikusa, oksidativni stres, sistemska upala, neuroinflamacija i neuronalna smrt, što doprinosi nastanku i razvoju neurodegenerativnih bolesti (155,156).

Intermitentna hipoksemija može dovesti do kognitivnih promjena djelujući na hemodinamske i biokemijske promjene središnjeg živčanog sustava (157). Jedno istraživanje o učinku hipoksemije na kognitivne funkcije kao što su pažnja, koncentracija, rješavanje složenih problema, prisjećanje i spacijalne informacije je pokazalo da bolesnici s OSA-om i hipoksemijom imaju lošije rezultate od bolesnika s OSA-om bez hipoksemije (158). Drugi potencijalni mehanizam nastanka kognitivnog deficita u bolesnika s OSA-om je da intermitentna hipoksemija dovodi do oštećenja krvno-moždane barijere, čemu u prilog govori istraživanje na miševima koji su 14 dana bili izloženi intermitentnoj hipoksemiji što je dovelo do oštećenja krvno-moždane barijere, hipomijelinizacije i oštećenja kratkoročnog i dugoročnog pamćenja (159).

Iako nemaju svi bolesnici s OSA-om hiperkapniju, jedno istraživanje na 39 pretilih bolesnika s OSA-om je pokazalo da bolesnici s OSA-om i hiperkapnijom imaju poremećaj u kognitivnim domenama kao što su pamćenje i brzina procesuiranja (160).

Deprivacija spavanja i fragmentacija spavanja, koji su prisutni u bolesnika s OSA-om, su također udruženi s kognitivnim oštećenjem (161). Rezultati jedne meta analize u kojima je korišteno 147 kognitivnih testova, koji su uključivali kognitivne domene kao što su jednostavna i složena pažnja, radnja memorija, brzina procesuiranja, kratkoročno pamćenje i rasuđivanje, su pokazali da kratkoročna deprivacija spavanja ima štetne učinke na većinu kognitivnih domena, posebno na pažnju, a na izvršne funkcije i radnu memoriju velik učinak ima čak i jedna noć deprivacije spavanja (161).

Kronična intermitentna hipoksemija, hrkanje, fragmentacija spavanja i deprivacija spavanja, kao i oksidativni stres dovode do sistemske i lokalne upale u bolesnika s OSA-om, koja igra važnu ulogu nastanku neurokognitivnog deficita u bolesnika s OSA-om (143,162–167). Periferni upalni procesi mogu doći do središnjeg živčanog sustava kroz krvno-moždanu barijeru ili podraživanjem aferentnih vagalnih vlakana što može dovesti do oštećenja mikroglije i astrocita inducirajući i agravirajući neuroinflamatornu reakciju (168). To dovodi do oštećenja sinapsi, neuralne apoptoze i nekroze, a sve to rezultira pojačanim neurokognitivnim deficitom (168). Nakon terapije CPAP-om dolazi do značajnog smanjenja upalnih parametara u bolesnika s OSA-om (169–174).

Učinke osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) na OSA-u je ispitalo nekoliko istraživača, no rezultati su bili oprečni (175,176). U jednom sustavnom preglednom radu je opisano da nema povezanosti između poremećenih razina kortizola i OSA-e (175). Suprotno tome, u jednom istraživanju na 55 ispitanika s OSA-om mjerena razina kortizola tijekom 2 dana svaka dva sata (176). Rezultati su pokazali da je težina OSA-e povezana s 24-satnim razinama kortizola, te da su AHI i razina kortizola povezani s poremećajem učenja, pamćenja i radne memorije (176).

Razvojem slikovnih metoda, osobito MR mozga, počele su se istraživati promjene u strukturi i funkciji mozga koje bi bilo odgovorne za nastanak kognitivnog deficita u bolesnika s OSA-om. Istraživanja su pokazala da dugoročni učinci OSA-e dovode do smanjenja sive tvari u hipokampusu, prednjem cingularnom korteksu, ventrolateralnom frontalnom korteksu i cerebelarnom korteksu (156,177,178). Jedno novije istraživanje Barila i suradnika pretpostavlja dva različita obrasca strukturalnih promjena na mozgu vidljiva na MR mozga (voxel baziranom morfometrijom), koja su povezana s opstruktivnom apnejom u spavanju i koja ovise o brojnim drugim čimbenicima i vode u neurodegeneraciju (156). Prvi hipotetski obrazac je karakteriziran gubitkom i oštećenjem sive tvari mozga, koji dovode do kroničnih promjena, gubitka neurona

i ubrzanog procesa starenja, reducirajući sinaptičku gustoću, stvarajući aksonalno i mijelinsko skupljanje i stvarajući upalu (156). Drugi hipotetski obrazac, koji uključuje hipertrofiju sive tvari i smanjenu difuziju bijele tvari, pretpostavlja da dolazi do nastanka intracelularnog edema, stanične hiperplazije ili promjena u strukturi stanica (156). Koji će od ova dva obrasca bolesnik s OSA-om pokazivati ovisi o životnoj dobi, težini i kliničkoj slici OSA-e, kognitivnim rezervama, a tijekom vremena ili u isto vrijeme bolesnik može pokazivati jedan ili drugi obrazac (156). Također je moguće da u isto vrijeme ima oba obrasca (156). Iako navedene strukturalne promjene mozga mogu biti trajne, u istom istraživanju je pokazano da terapija CPAP-om može usporiti i djelomično vratiti navedene promjene (156).

U istraživanju Canesse i suradnika je korištena MR mozga (voxel baziranom morfometrijom) i neuropsihologijski testovi u 17 bolesnika s OSA-om i 15 zdravih kontrola kako bi se ispitalo kognitivni deficit i morfološke promjene na mozgu u bolesnika s OSA-om, a potom i učinak CPAP terapije (179). Rezultati su pokazali postojanje kognitivnog deficita u većini kognitivnih domena, te su promjene bile povezane sa žarišnim smanjenjem volumena sive tvari u lijevom hipokampusu, lijevom parijetalnom korteksu i desnom gornjem frontalnom girusu (179). Nakon terapije je zamijećeno poboljšanje u kognitivnim domenama kao što su pažnja, memorija, izvršne funkcije i usporedno povećanje volumena sive tvari u hipokampusu i frontalnim strukturama (179). U istraživanju Liguorija i suradnika su ispitivane kognitivne performanse i razina A $\beta$ 42, tau proteina i razine laktata u cerebrospinalnom likvoru (CSL) u bolesnika s OSA-om u bolesnika s OSA-om liječenih CPAP-om i u zdravih ispitanika (180). Rezultati su pokazali da bolesnici s OSA-om imaju niže koncentracije A $\beta$ 42 u CSL-u, više razine laktata u CSF-u i viši omjer t-tau/A $\beta$ 42 u usporedbi s kontrolama i bolesnicima s OSA-om liječenih CPAP-om, što je autore dovelo do zaključka da OSA, smanjujući kvalitetu spavanja i stvarajući povremenu hipoksiju, snižava razine A $\beta$ 42 u likvoru, povećava razine laktata u likvoru i mijenja kognitivne performanse u bolesnika sa subjektivnim kognitivnim poremećajem inducirajući rane kliničke znakove i promjene neuropatoloških biomarkera Alzheimerove bolesti (180).

Čimbenici rizika koji osobama s OSA-om potencijalno povećavaju rizik od kognitivnog propadanja su ženski spol (osobito u postmenopauzi), mlađa i srednja životna dob, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, pušenje, alkoholizam, depresija, kardiovaskularne bolesti, smanjene kognitivne rezerve i fizička neaktivnost (155).

### **1.3.3. Klinička prezentacija kognitivnog poremećaja u bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju**

Kognitivni poremećaj je jedan od simptoma OSA-e koji uključuje poremećaj kognitivnih domena kao što su pažnja, učenje, pamćenje, izvršne funkcije i psihomotorne funkcije (48,143,157,181–183).

Pažnja ima tri karakteristike, a to su selektivnost (sposobnost poticanja ili ignoriranja podražaja prema njihovom subjektivnom značenju), održivost (svjesnost i osjetljivost na podražaje tijekom duljeg vremenskog razdoblja) i distribucija (izvršavanje nekoliko zadataka istovremeno) (184). Istraživanja su pokazala da bolesnici s OSA-om imaju poremećaje u sva tri dijela pažnje (48,185,186).

Izvršne funkcije uključuju skup ponašanja kao što su obrada i korištenje informacija, planiranje i izvršavanje planova, održavanje koncentracije, dobro prosuđivanje, donošenje odluka, održavanje motivacije i emocionalnu fleksibilnost (157). Bolesnici s OSA-om imaju poremećaj su svim podskupinama izvršnih funkcija (48). U istraživanjima u kojima su se koristili kognitivni testovi za ispitivanje izvršnih funkcija je pokazano da bolesnici s OSA-om imaju dulje vrijeme reakcije ili čine brojne pogreške u usporedbi sa zdravom populacijom (187,188). Brojna istraživanja su pokazala poboljšanje izvršnih funkcija i pažnje nakon terapije CPAP-om (177,180,189–193).

Učenje i pamćenje su usko vezani pojmovi i definirani su trenutnim ili odgođenim prizivanjem slika, riječi ili postupaka (157). Istraživanja su pokazala da bolesnici s OSA-om imaju poremećaj u verbalnoj, vizualnoj epizodičkoj i semantičkoj memoriji (194–197), a nakon terapije CPAP-om je došlo do značajnog poboljšanja memorije (191).

Psihomotorne funkcije su definirane sposobnošću percipiranja uputa i motoričkog odgovora, a uključuju motoričku koordinaciju, spretnost i brzinu procesuiranja (157). Istraživanja su pokazala dvojne rezultate. Dok su neka istraživanja pokazala da OSA nema značajan učinak na osnovne psihomotorne funkcije, druga su pokazala da u bolesnika s OSA-om postoji poremećaj u brzini percepcije, konvergentnog i operativnog mišljenja (48,198,199). Istraživanje Kushide i suradnika na 1105 ispitanika je pokazalo da u bolesnika s teškom OSA-om nakon terapije CPAP-om dolazi do blagih poboljšanja psihomotornih funkcija (200).

### **1.3.4. Evocirani potencijali**

Evocirani potencijali (EP) su neinvazivna dijagnostička pretraga za ispitivanje senzomotornih puteva i predstavljaju bioelektrički odgovor mozga na vanjske podražaje (201). Ovisno o podražaju razlikujemo vidne (VEP), slušne (BAER) i somatosenzorne evocirane potencijale (SSEP) (201). Bioelektrička aktivnost živčanog sustava na podražaj se registira kao val, kojem se opisuje latencija i amplituda (202). Svaki val ima svoj polaritet, pa se tako valovi iznad izoelektrične osovine dogovorno nazivaju negativnima i imaju oznaku „N“, a valovi ispod izoelektrične osovine se nazivaju pozitivnima i imaju oznaku „P“ (202,203).

Vidni evocirani potencijali omogućavaju funkcionalnu evaluaciju vidnih puteva od retine do okcipitalnog korteksa uz pomoć strukturiranog svjetlosnog podražaja i bljeskalice (201,204). Nakon vidnog podražaja, registrira se odgovor vidnog puta u obliku kompleksa valova koji se označuju kao N75, P100 i N145, gdje slovo označuje polaritet, a broj latenciju (204). Koriste se za detekciju bolesti optičkog živca bilo koje etiologije, za retrohijazmatske i hijazmatske bolesti koje se mogu objasniti nalazom MR, za neorganske gubitke vida, glaukome i retinopatije i druge bolesti oka (201).

Slušni evocirani potencijali služe za evaluaciju slušnog puta sve do moždanog debla (201). Slušni podražaj izaziva 5 do 7 pozitivnih valova, koji se označuju rimskim brojevima (I-VII) (201). Za kliničku primjenu se najčešće koristi prvih 5 valova, obzirom da se valovi VI i VII javljaju samo u oko 50 % populacije i vjerojatno se stvaraju u višim strukturama moždanog debla (201). Za analizu se koriste latencije valova I, III, V, međuvale latencije I-III, III-V i I-V vala, te omjer amplituda (201). Koriste se za ispitivanje sluha u dojenčadi, djece i odraslih, prijeoperativnoj obradi lezija u stražnjoj lubanjskoj jami, u prognozi kome i drugim poremećajima i bolestima (201).

Somatosenzorni evocirani potencijali služe za evaluaciju somatosenzornih puteva na perifernoj, spinalnoj, subkortikalnoj i kortikalnoj razini, stimulirajući najčešće živac medianus na ruci i tibialis na nozi (201). Koriste se za detekciju i određivanje lokalizacije lezija kralježnične moždine, prijeoperativnu obradu kralježnice, za ispitivanje integriteta senzornih puteva u bolesnika s multiplom sklerozom, prognozu kome i drugo (201).

Osim navedenih evociranih potencijala, postoje još i (201):

- Laserski evocirani potencijali (engl. pain-related laser evoked potentials, LEP) koji služe za evaluaciju funkcije slabo mijeliniziranih A $\delta$  i nemijeliniziranih C vlakana;
- Motorni evocirani potencijali (MEP) koji služe za evaluaciju funkcionalnog integriteta kortikospinalnog trakta;

- Vestibularni evocirani miogeni potencijali (VEMP) koji služe za analizu vestibulospinalnih puteva, vestibulookularnog refleksa i vestibulomaseternog refleksa;
- Kemosenzorni evocirani potencijali (chemosensory event-related potentials, CSERP) za analizu mirisnog, okusnog i trigeminalnog sustava.

### **1.3.5. Kognitivni evocirani potencijali**

Kognitivni evocirani potencijali su neinvazivna dijagnostička pretraga koja služi za ispitivanje kognitivnih funkcija, a P300 komponenta se najčešće koristi u ispitivanju (205). Kognitivni evocirani potencijali pripadaju skupini evociranih potencijala kasnih latencija i grupi potencijala neovisnih o stimulusu, odnosno endogenih evociranih potencijala (engl. event-related potentials, ERP) (205). To znači da ovise o kognitivnoj aktivnosti za razlikovanje dvaju ili više osjetnih podražaja, a u manjoj mjeri o egzogenom podražaju (205). Prvi su ih opisali Samuel Sutton i E.R. John (206). ERP su kvantificirani „usrednjavanjem“ elektroencefalografske aktivnosti na specifičan stimulus što dovodi do nastajanja kompleksa valova udruženih s procesuiranjem specifičnog događaja (205,207). Za nastanak kognitivnih evociranih potencijala najčešće se koristi slušni podražaj (auditory event-related potentials, AERP), a osim slušnog, podražaj može biti vidni i taktilni (202). Kompleksni način primjene podražaja naziva se „oddball“ paradigma, te se sastoji od primjene dva različita podražaja, od kojih se jedan javlja u pravilnim vremenskim razmacima (neciljni podražaj), a drugi se javlja u nepravilnim vremenskim razmacima (ciljni podražaj) i na njega ispitanik mora reagirati, a prvi su je opisali Ritter i Vaughan (208). Nakon podražaja javlja se neuronska aktivnost u obliku pozitivnih i negativnih valova u AERP odgovoru (205). Najraniji odgovor se javlja oko 10 milisekundi (ms) nakon podražaja i potječe iz subkortikalnih struktura mozga i nazivaju se slušni odgovor moždanog debla (engl. Auditory Brainstem Response, ABR) (205). Ovi odgovori pripadaju evociranim potencijalima ovisnim o stimulusu (SRP) i prisutni su neovisno o ispitanikovoju pozornosti. Prisutni su i u pacijenata u općoj anesteziji, a označavaju aktivnost perifernog dijela slušnog aparata, kao i aktivnost moždanog debla (205).

Nakon 10-50 ms se javljaju odgovori iz talamokortikalnih struktura i oni se nazivaju odgovor srednjih latencija (engl. Middle-Latency Response) (205). Ti valovi su vrlo niskih amplituda (<1 mV) koji se nazivaju N0 (10 ms), P0 (15 ms), Na (20 ms), Pa (30 ms) i Nb (oko 40 ms) (205). Nastaju kao rezultat kombinacije mišićne refleksne aktivnosti, ali i neuralne aktivnosti, najvjerojatnije posljedica aktivnosti uzlaznih talamokortikalnih struktura (radijacije), primarnog auditornog korteksa i ranog asocijativnog korteksa (205). Nakon odgovora srednjih



latencija se javljaju odgovori dugih latencija, koji potječu iz slušnog korteksa, ali i parijetalnih i frontalnih dijelova mozga (205). Prilikom podraživanja neciljnim podražajem u zdravih ispitanika registriraju se kompleksi pozitivnih i negativnih valova, kasnih latencija i visokih amplituda koje označavamo P1, N1, P2 te N2, gdje N označava negativni val, a P pozitivni. Prvi odgovor dugih latencija se naziva P1 val, koji je zapravo prijelazna komponenta između odgovora srednjih latencija i odgovora dugih latencija. To je pozitivni val koji se obično javlja 50 ms nakon podražaja i prvi je val P1-N1-P2 obaveznog egzogenog AERP kompleksa (205). Smatra se da nastaje u primarnom slušnom korteksu (205). N1 val je prvi AERP odgovor otkriven u povijesti jer ima najistaknutiji otklon na na verteksu, izazvan je naglim promjenama u zvučnoj energiji i obično se javlja oko 100 ms nakon podražaja (209,210). Smatra se da su generatori vala N1 u sekundarnom slušnom polju, ali se preklapaju s generatorima P1 (211). Slušni P2 val se javlja obično oko 175-200 ms nakon podražaja, a generatori P2 vala se obično nalaze ispred onih od N1 vala u sekundarnom slušnom polju (212,213). Slušni N2 val se javlja 150-300 ms nakon podražaja i sastoji se od više komponenti (N2a, N2b i N2c) čiji se generatori nalaze obostrano u sekundarnom slušnom polju i frontalnim dijelovima mozga (214). Nakon podražaja ciljnim tonom na koji bolesnik mora reagirati, u zdravih se ispitanika najčešće registrira kompleks P1, N1, P2, N2 i P3 (P300) (205,215,216). Negativni je val N1 ista komponenta kao i N1 val prilikom registracije neciljnog podražaja, ali slijedeći pozitivni (P2) val može imati drugačiju latenciju, amplitudu i morfologiju u odnosu na P2 val koji se javlja prilikom registracije potencijala nakon regularnog podražaja (205,217). U nekim se literaturama takav P2 val naziva i „prividan P2“ val jer predstavlja zbroj dvaju valova: o stimulusu ovisnog P2 vala (SRP) i endogenog (ERP) P165 vala (217). Taj je odgovor slabije konzistencije (i u amplitudi i u latenciji) čak i u istog subjekta prilikom ponovljenog podražaja (205,217). Val P165 u pravilu se rijetko prikazuje zbog istodobnog prikazivanja o stimulusu ovisnih komponenti N1, P2 i N2 (217). U kliničkoj se praksi najpogodnijim za analizu pokazao val P3 (P300) zbog svoje visoke amplitude i vremenske izdvojenosti od ostalih komponenata (205). P3 ili P300 komponenta AERP je frontocentralni pozitivni val koji se javlja 250-300 ms nakon početka podražaja u zdravih ispitanika, a amplituda je definirana razlikom potencijala između početne vrijednosti i najviše točke prethodno definiranog vala (205,216,218). Latencija vala P300 označava vrijeme potrebno za obradu informacije, a amplituda je udružena s raspodjelom pozornosti ispitanika (218). Generatori P300 potencijala nisu u potpunosti jasni. Smatra se da nastaju iz temporoparijetalnog korteksa, cingularnog korteksa, srednjeg i donjeg dijela frontalnog korteksa, talamusa i hipotalamusa (219,220). P3 val se sastoji od dvije komponente: P3a, koji ima više frontalni pozitivni otklon u odnosu na posteriorniju P3b

komponentu (205). Na P300 utječe nekoliko varijabli, a to su: anatomske značajke mozga i lubanje lubanje, lijekovi, prisutnost određenih bolesti, životna dob, kvaliteta spavanja i razina budnosti (216,221–223). P300 se najčešće u istraživanjima koristi za ispitivanje kognitivnih funkcija, odnosno predstavlja elektrofiziološki korelat za neurokognitivni deficit (224). Tako primjena P300 može biti od pomoći u dijagnosticiranju kognitivnog poremećaja, demencija i pseudodementnih stanja (225).

Prema kliničkim smjernicama za korištenje kognitivnih evociranih potencijala za istraživanja o kognitivnim promjenama, standardi za snimanje kognitivnih evociranih potencijala preporučuju senzorne sposobnosti koje su potrebne da bi podražaj bio prezentiran i odgovor na isti snimljen (215,226). Preporuka je da ispitanik može normalno percipirati podražaj. Za većinu studija je dovoljno dokumentirati da svi ispitanici kažu da normalno čuju i da razlikuju dva tona koja im se prezentiraju preko slušalica (215,226). U eksperimentima posebno dizajniranim za procjenu percepcijske funkcije, treba koristiti detaljnije evaluacije kako bi se razjasnilo što je normalno ili kategorizirala razina abnormalnosti (215,226). U takvim istraživanjima ispitanici treba se ispitati prag sluha (215,226).

### **1.3.6. Kognitivni evocirani potencijali P300 u bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju**

Kognitivne funkcije u bolesnika s OSA-om se ispituju neuropsihologijskim testovima, a osim toga koriste se i elektrofiziološke tehnike poput kognitivnih evociranih potencijala P300. Iako postoji preko 14 000 publikacija o P300, zasada se ne može sa sigurnošću povezati ni s jednim specifičnim kognitivnim procesom. Smatra se da je P300 kompleks koji nastaje kulminacijom višestrukih kognitivnih procesa (207). P300 se često koristi za istraživanje pažnje, procesuiranja informacija i izvršnih funkcija (224). Istraživanja su pokazala da P300 mogu biti korisniji za mjerenje izvršnih funkcija od neurokognitivnih i neuropsihologijskih testova jer mogu zabilježiti početne kognitivne promjene koje testovi ne mogu (227,228). Upravo zbog toga P300 je važna dijagnostička pretraga za rane znakove kognitivnog poremećaja. Trošt Bobić i suradnici i Castro and de Almondes i suradnici su pokazali povezanost poremećaja pažnje i produljenih latencija i sniženih amplituda P300 (229,230).

U studijama o OSA-i, P300 se koriste za razlikovanje kognitivnih poremećaja u bolesnika s OSA-om i u bolesnika koji boluju od drugih poremećaja spavanja, te za evaluaciju učinka terapije na kognitivne funkcije u bolesnika s poremećajima spavanja (218). Istraživanja u

kojima je ispitivan kognitivni poremećaj u bolesnika s OSA-om pomoću kognitivnih evociranih potencijala P300 su pokazala različite rezultate. Neka su istraživanja pokazala da je latencija vala P300 produljena u bolesnika s OSA-om (200,231,232). Osim promjena u latenciji, istraživanja su pokazala promjene amplitude vala P300 (227,231,233). U suprotnosti su s navedenim istraživanjima ona koja nisu zabilježila nikakve razlike u amplitudama i latencijama vala P300 u bolesnika s OSA-om u usporedbi sa zdravom populacijom (234–236).

Kako je ranije u tekstu navedeno da CPAP terapija dovodi do poboljšanja stanja bolesnika s OSA-om, logično je bilo ispitivati poboljšanje kognitivnih funkcija nakon CPAP terapije. Smatra se da do oporavka kognitivnih funkcija dolazi već nakon mjesec dana korištenja CPAP uređaja, iako su najbolji rezultati u oporavku kognitivnih funkcija nakon tri mjeseca (177,237–239).

Istraživanja su pokazala da u bolesnika s OSA-om dolazi do oporavka kognitivnih funkcija nakon CPAP terapije (237,238,240–242), i to najprije dolazi do oporavka izvršnih funkcija, moguće zbog smanjenja dnevne pospanosti (237,243). Suprotno navedenom, postoje istraživanja koja su pokazala ograničene rezultate u poboljšanju kognitivnih funkcija (235,236,244).

## **2. HIPOTEZA**

U bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju dolazi do promjena elektrofizioloških značajki kognitivnih evociranih potencijala P300 (latencije i amplitude) nakon tri mjeseca terapije uređajem za potpomognuto disanje (CPAP).

### **3. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Opći cilj ovog istraživanja je utvrditi elektrofiziološke značajke kognitivnih evociranih potencijala P300 (latencija i amplituda) prije i nakon tri mjeseca terapije uređajem za potpomognuto disanje (CPAP uređaj).

Specifični ciljevi ovog istraživanja su:

1. Utvrditi povezanost demografskih osobina ispitanika s elektrofiziološkim značajkama kognitivnih evociranih potencijala P300.
2. Utvrditi povezanost stupnja težine opstruktivne apneje u spavanju i promjena elektrofizioloških značajki kognitivnih evociranih potencijala P300.
3. Utvrditi koje su kognitivne domene promijenjene u ispitanika prije i nakon tri mjeseca terapije uređajem za potpomognuto disanje (CPAP uređaj).
4. Utvrditi postoji li povezanost povećane dnevne pospanosti i promjena elektrofizioloških značajki kognitivnih evociranih potencijala P300 prije i nakon tri mjeseca terapije uređajem za potpomognuto disanje (CPAP uređaj).
5. Utvrditi postoji li povezanost terapijske suradljivosti i elektrofizioloških značajki kognitivnih evociranih potencijala P300.
6. Utvrditi postoji li povezanost težine promjena kognitivnih domena i promjena elektrofizioloških značajki kognitivnih evociranih potencijala P300.

## **4. MATERIJALI I METODE**

### **4.1. Ustroj studije**

Prema epidemiološkom tipu, ovo istraživanje je prospektivno eksperimentalno istraživanje.

### **4.2. Ispitanici**

Istraživanje je provedeno na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek od rujna 2019. godine do svibnja 2022. godine. Istraživanje je provedeno na 60 ispitanika s umjerenom i teškom OSA-om.

Svim ispitanicima je usmeno i pismeno objašnjen protokol i svrha istraživanja, kao i formular informiranog pristanka. Svi ispitanici su obavješteni da istraživanje nije anonimno, ali da će se svi podaci čuvati u tajnosti i da će služiti isključivo za potrebe istraživanja. Ispitanici su bili informirani o tome da će se materijali i podatci iz anamneze koristiti u istraživanjima, potom i o općim i posebnim koristima istraživanja, vrsti i trajanju postupka, povjerljivosti dobivenih podataka, zaštiti privatnosti, dobrovoljnosti sudjelovanja i pravu na odustajanje od sudjelovanja tijekom istraživanja, uz napomenu da odbijanje sudjelovanja neće utjecati na medicinsku skrb o ispitaniku. Istraživač je jedini imao pristup podacima i oni nisu bili dostupni poslodavcu niti drugim zainteresiranim osobama.

Kriteriji za uključivanje u istraživanje su bili:

1. ispitanici koji su potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju
2. životna dob od 18 do 65 godina
3. oba spola
4. minimalno 11 godina školovanja
5. novootkrivena umjerena i teška opstruktivna apneja u spavanju
6. dobra suradljivost s uređajem za potpomognuto disanje (CPAP uređajem)
7. uredan sluh u govornim frekvencijama (500-4000 Hz), odnosno odstupanje slušne sposobnosti od praga čujnosti do 25 dB
8. mogućnost praćenja i ponavljanja potrebnih testiranja nakon 3 mjeseca

Kriteriji isključivanja ispitanika iz istraživanja su bili:

1. životna dob ispitanika veća od 65 godina (zbog porasta vrijednosti latencije P300 kod starijih ispitanika)
2. ranije liječena opstruktivna apneja u spavanju

3. blaga opstruktivna apneja u spavanju
4. drugi poremećaji spavanja (centralna apneja u spavanju, nesanica, sindrom nemirnih nogu, narkolepsija i dr.)
5. klinički značajne bolesti i poremećaji (psihički poremećaji, neurološke bolesti, plućne bolesti)
6. poznati abuzus lijekova i alkohola, te uzimanje lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav
7. slaba suradljivost s uređajem za potpomognuto disanje (CPAP uređajem) (korištenje <4h/noći , < 70 % vremena tijekom tri mjeseca)
8. ispitanici sa zamjedbenim, provodnim i mješovitim oštećenjem sluha

### **Zaštita osobnih podataka**

Sudjelovanje bolesnika je bilo dobrovoljno i svi su ispitanici dali na, za to predviđenom, obrascu izričitu i dobrovoljnu suglasnost (privolu) ispitivaču za obradu svojih osobnih podataka, a ustupljeni su osobni podatci biti obrađeni u skladu s Općom uredbom o zaštiti podataka (Uredba EU 2016/679) uz primjenu odgovarajućih fizičkih i tehničko – sigurnosnih mjera zaštite. Pristup osobnim podacima ispitanika je bio onemogućen trećoj strani. Ispitivačica se obvezala čuvati povjerljivost osobnih podataka ispitanika, koristili su se isključivo u svrhe istraživanja te se obvezala da se podatci neće pojavljivati ni na jednom znanstveno - istraživačkom dokumentu povezano s osobnim imenom i prezimenom, niti će se pojedinačno objavljivati. U svakom trenutku ispitanik je ima pravo zahtijevati pristup, dopunu, izmjenu ili brisanje svojih osobnih podataka te je ima pravo na ograničenje obrade, pravo na prenosivost podataka, kao i pravo na opoziv suglasnosti.

### **Etičke dozvole**

Istraživanje je provedeno prema principima Helsinške deklaracije i za navedeno su istraživanje dobivene suglasnosti Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek (Klasa: 602-04/19-08/04, URBROJ: 2158-61-07-19-127).

### **4.3. Metode**

Istraživanje se provodilo na Klinici za neurologiju KBC-a Osijek u kojem su ispitanici bili bolesnici s novootkrivenom umjerenom i teškom opstruktivnom apnejom u spavanju koji su

praćeni kroz Ambulantu za poremećaje spavanja Klinike za neurologiju KBC-a Osijek. Dijagnozu opstruktivne apneje u spavanju je postavio specijalist neurolog koji se bavi medicinom spavanja i radi u Ambulanti za poremećaje spavanja na Klinici za neurologiju KBC Osijek. Dijagnoza je postavljena snimanjem i analizom cjelonoćne kompjuterizirane polisomnografije prema kriterijima Američke akademije medicine spavanja (67). Po postavljanju dijagnoze opstruktivne apneje u spavanju, ispitanici su bili upućeni na titraciju CPAP uređaja. Nakon utvrđivanja dobre suradljivosti sa CPAP uređajem, ispitanicima je bilo detaljno objašnjeno istraživanje na, njima razumljiv način te su, ukoliko su bili suglasni sa sudjelovanjem u ispitivanju, dobili informirani pristanak ispitanika na potpis. Nakon potpisivanja informiranog pristanka na svim ispitanicima su primijenjeni sljedeći postupci:

- Klinički pregled neurologa (anamnestički podatci o drugim medicinskim stanjima, somatski i neurološki status, antropološka mjerenja) te je pregledana poznata medicinska dokumentacija radi evaluacije uključujućih i mogućih isključujućih kriterija.
- Testovi probira:
  - Epworthova ljestvica pospanosti,
  - STOP-Bang upitnik i
  - Berlinski upitnik
- Test Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCA)
- Tonska audiometrija
- Kognitivni evocirani potencijali P300

Potom su ispitanici bili upućeni u potrebitost stalnog korištenja CPAP uređaja, te su bili naručeni na kontrolu za tri mjeseca.

Nakon tri mjeseca ispitanicima je učinjen kontrolni pregled u Ambulantu za poremećaje spavanja Klinike za neurologiju KBC Osijek s vlastitim CPAP uređajem, kada se uz pomoć računalnog programa analizirao CPAP uređaj te su utvrđeni parametri uređaja:

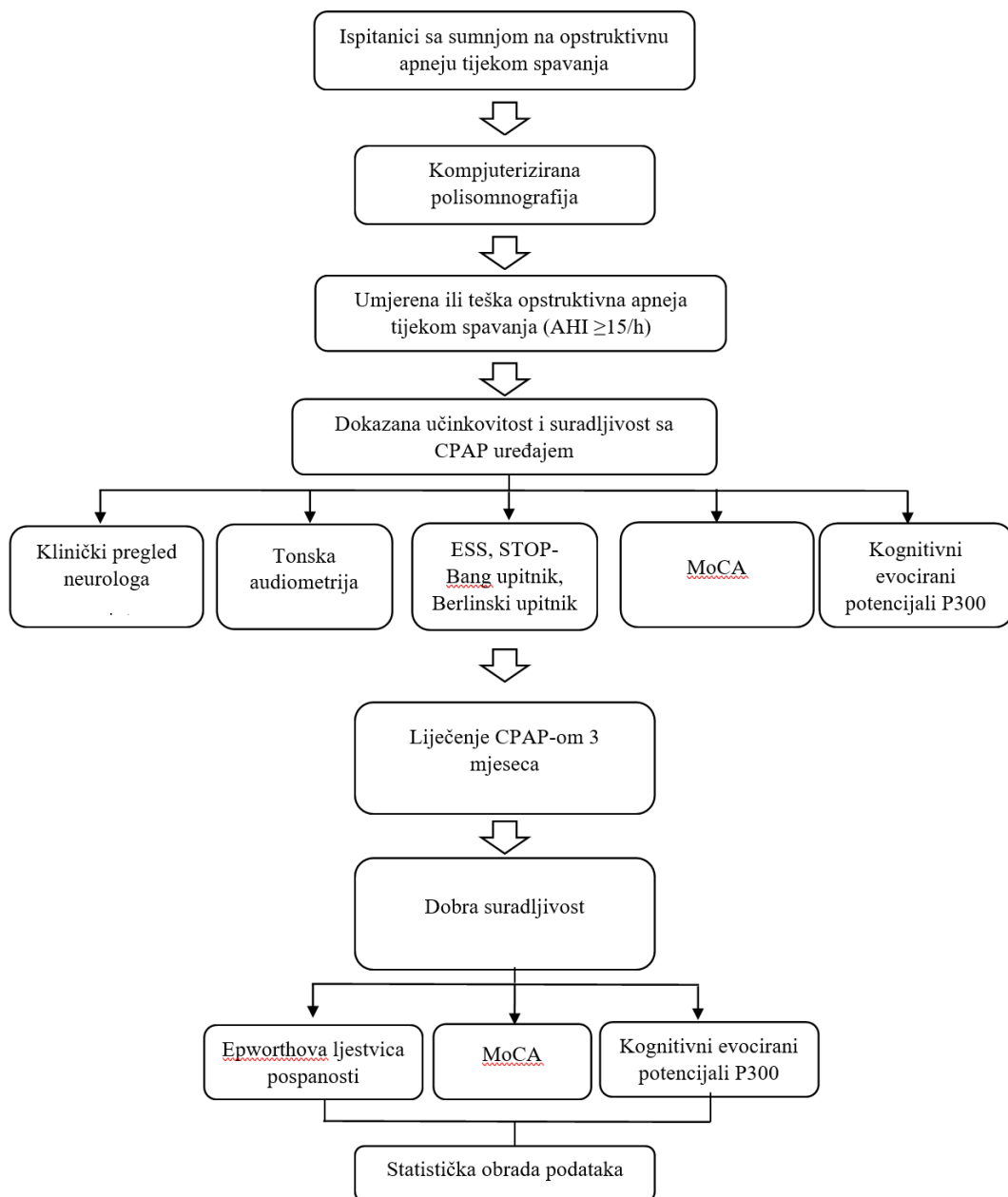
- AHI (#/h)
- suradljivost (izražena kao udio dana korištenja CPAP uređaja tijekom tri mjeseca izražen u postotcima i prosječno vrijeme korištenja CPAP uređaja tijekom noći za korištene dane izraženo u satima)
- prosječan tlak CPAP uređaja (u cmH<sub>2</sub>O).



Na kontrolnom pregledu su ponovljeni i sljedeći postupci:

- Epworthova ljestvica pospanosti
- Test Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCA)
- Kognitivni evocirani potencijali P300

Pohrana podataka i priprema za statističku analizu je bila učinjena u programu Microsoft Excel 365 (Microsoft, SAD). Protokol istraživanja je prikazan u Slici 4.1.



Slika 4.1. Protokol istraživanja

#### **4.3.1. Klinički pregled neurologa**

Anamneza ispitanika je uključivala osnovne identifikacijske i demografske podatke, kao što su ime, prezime, dob, spol, stručna sprema (godine školovanja), podatke o navikama bolesnika (pušenje, alkohol, opojna sredstva), podatke o drugim simptomima bolesti i vrijeme njihovog trajanja, podatke o dosadašnjim bolestima i komorbiditetima (neregulirana arterijska hipertenzija, poremećaji spavanja, psihički poremećaji, kognitivni poremećaji, poznata oštećenja mozga (traume, operacije, tumori, moždani udari i upalni procesi), plućne bolesti).

Klinički pregled ispitanika je uključivao određivanje vitalnih znakova, antropometrijska mjerenja (tjelesna masa (TM), tjelesna visina (TV) i indeks tjelesne mase (ITM)), somatski i neurološki status u skladu s pravilima propedeutike u cilju isključivanja akutne ili kronične bolesti organskog sustava. Sva antropometrijska mjerenja su učinjena u Ambulanti za poremećaje spavanja KBC Osijek. Tjelesna masa je mjerena uz pomoć digitalne vage (Tefal Classic PP1130V0). Pri mjerenju je ispitanik stajao na vagi u uspravnom položaju u čarapama i lakoj odjeći. Po očitavanju vrijednosti, bolesnik bi sišao s vage, a rezultat bi se korigirao za težinu odjeće od 1 kg, zaokruženo na nižu vrijednost, a zaokruženu na jednu decimalu. Vrijednosti su izražene u kilogramima (kg).

Tjelesna visina je mjerena portabilnim visinomjerom tako da ispitanik stoji bez obuće, u čarapama, uspravno na čvrstoj, vodoravnoj podlozi s rukama uz tijelo. Antropometar je postavljen horizontalno na glavu, a potom je očitana vrijednost i zaokružena na cijeli broj i izražena u centimetrima (cm).

Indeks tjelesne mase (ITM) se izračunat kao odnos tjelesne mase i kvadrata tjelesne visine prema sljedećoj formuli:  $ITM = TM / TV^2$ . Vrijednost je izražena u  $kg/m^2$ .

#### **4.3.2. Epworthova ljestvica pospanosti (ESS)**

Epworthova ljestvica pospanosti (Prilog 1.) je standardizirani upitnik za samoprocjenu prekomjerne dnevne pospanosti (245). Sastoji se od osam pitanja za procjenu pospanosti u određenim situacijama kojima se bavi često, ali ne nužno svaki dan (npr. koliku potrebu za spavanjem imaju dok sjede i čitaju, gledaju televizor, sjede na sastanku, voze se u automobilu, leže i odmaraju, sjede i razgovaraju s nekim, sjede nakon obroka i dok se nalaze zaustavljeni u automobilu). Zaokruživanjem brojeva na skali jednog od četiri broja (0, 1, 2, 3) ocjenjuju

pospanost ili vjerojatnost da će zaspati u danoj situaciji. Zbroj se bodova kreće od 0 do 24. Što je viši zbroj bodova, to je veća „dnevna pospanost“. Ukoliko je zbroj ESS bodova veći od 10, govorimo o povećanoj dnevnoj pospanosti. Zbroj se ESS bodova može interpretirati na sljedeći način:

11 – 12: blago povećana dnevna pospanost

13 – 15: umjereno povećana dnevna pospanost

16 – 24: jako povećana dnevna pospanost

Verzija je ESS-a iz 1997. godine standardna verzija koju može koristiti većina odraslih osoba i dostupna je na velikom broju stranih jezika, uključujući i hrvatski. Za navedeni je upitnik zatražena dozvola proizvođača za korištenje na hrvatskom jeziku te je odobreno korištenje u svrhu izrade doktorske disertacije bez naknade.

#### 4.3.3. STOP-Bang upitnik

STOP-Bang (Prilog 2.) je standardizirani upitnik za procjenu rizika od postojanja opstruktivne apneje tijekom spavanja koji je razvijen u predoperativnim klinikama kao metoda probira za identifikaciju bolesnika s OSA-om. Jednostavan je za upotrebu i obično se ispunjava za 1 do 2 minute. Upitnik se sastoji od dva dijela. Prvi dio sadrži četiri pitanja iz STOP upitnika (engl. **S**nores, **T**iredness, **O**bserved apnea, high blood **P**ressure), a drugi dio ima također četiri pitanja koja uključuju indeks tjelesne mase, dob, opseg vrata i spol ispitanika (engl. ***B**ody **M**ass **I**ndex, **A**ge, **N**eck **C**ircumference, **G**ender*). Svaki odgovor „da“ se boduje s 1, a odgovor „ne“ s 0. Ukupni zbroj bodova se kreće od 0 do 8. Ukoliko je zbroj bodova od 0 do 2, tada bolesnici imaju nizak rizik za OSA-u, ukoliko je zbroj bodova od 3 ili 4 znači da imaju umjereni rizik za OSA-u, a zbroj bodova 5 do 8 predstavlja visok rizik za OSA-u. Bolesnici imaju visok rizik za OSA-u također ako im je zbroj bodova od 2 do 4, a uz to su muškog spola ili imaju ITM > 35 kg/m<sup>2</sup> ili ako im je opseg vrata veći do 42 cm u muškaraca ili 39 cm u žena (66). Za umjereni do tešku OSA-u osjetljivost upitnika je obično vrlo visoka, a specifičnost je nešto niža pa se tako u različitim studijama osjetljivost kreće između 75 i 90% a specifičnost oko 50-70%, dok je za teški oblik OSA-e osjetljivost je još viša, obično oko 80-95%, a specifičnost je nešto niža oko 40-60% (66).

Za navedeni je upitnik zatražena dozvola proizvođača za korištenje na hrvatskom jeziku te je odobreno korištenje u svrhu izrade doktorske disertacije bez naknade.

#### **4.3.4. Berlinski upitnik**

Berlinski upitnik (Prilog 3.) je standardizirani upitnik za samoprocjenu rizika od opstruktivne apneje tijekom spavanja. Upitnik se sastoji od 10 pitanja, raspoređenih u 3 skupine pitanja a odnose se na hrkanje, dnevnu pospanost i arterijsku hipertenziju i indeks tjelesne mase. Zbroj bodova iz prve i druge skupine pitanja je pozitivan ukoliko bolesnik pozitivno odgovori na 2 ili više pitanja, dok je treća kategorija pozitivna ukoliko bolesnik pozitivno odgovori na pitanje o arterijskoj hipertenziji i/ili je ITM veći od 30 kg/m<sup>2</sup>. Ukoliko je zbroj bodova pozitivan u dvije i više kategorija tada bolesnik ima visok rizik za OSA-u, a ako je pozitivna samo jedna kategorija ili nije pozitivna nijedna, tada je rizik za OSA-u nizak.

Za navedeni je upitnik zatražena dozvola proizvođača za korištenje na hrvatskom jeziku te je odobreno korištenje u svrhu izrade doktorske disertacije bez naknade.

#### **4.3.5. Cjelonoćna kompjuterizirana polisomnografija**

Cjelonoćna kompjuterizirana polisomnografija (PSG) se snimala uređaju za polisomnografiju Alice 6 (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA). Snimanje cjelonoćne PSG je uključivalo video infracrvenu kameru, 16 - kanalnu elektroencefalografiju (EEG) prema sustavu „10-20“, standardne površinske elektrode za snimanje elektromiografskih (na bradi i m. tibialis anterior), elektrookulografskih (EOG, lijevi i desni okulogram) i elektrokardiografskih (elektroda za II. odvod) podataka. Za mjerenje respiracije je bio korišten abdominalni i torakalni pletizmografski remen (senzori pokreta prsnog koša i abdominalne stjenke korišteni su kao indikatori respiratornog napora), mjeraci protoka zraka nosa i usta i pulsni oksimetar za mjerenje periferne kapilarne saturacije kisikom. Snimanje je bilo izvršeno i analizirano informatičkim programom za snimanje Sleepware G3 (verzija 3.9.1). Parametri spavanja su određivali ukupno vrijeme snimanja, ukupno vrijeme spavanja, ukupno vrijeme budnosti nakon prvog uspavlivanja (engl. wake after sleep onset, WASO), latencija uspavlivanja, REM latencija, efikasnost spavanja, udio (postotak) svake faze spavanja (N1, N2, N3 faza spavanja, REM faza), ukupni broj respiratornih događaja, broj i trajanje (u sekundama) opstruktivnih i centralnih respiratornih događaja, indeks kortikalnih buđenja, apneja – hipopneja indeks (AHI), indeks desaturacije kisikom (engl. oxygen desaturation index, ODI), periferna kapilarna saturacija kisikom (prosječna, najniža u postotcima), broj epizoda hrkanja, ukupno trajanje i

udio hrkanja u spavanju, pokreti nogu (izraženi kao indeks periodičnih pokreta ekstremiteta, engl. periodic limb movement, PLM) i srčana frekvencija.

Analiza spavanja je bila učinjena prema aktualnim kriterijima Američke akademije medicine spavanja (2).

Kriteriji za određivanje faza spavanja:

1. Budnost (engl. Wake, W) - > 50 % epoha (prikaza EEG aktivnosti na ekranu) čine alfa aktivnosti ili druge karakteristike budnosti (treptaji 0,5 – 2 Hz), brzi pokreti očiju (engl. rapid eye movements, REM) uz normalan ili visoki signal mišićnog tonusa brade ili pokreti očiju kod čitanja.
2. NREM faze spavanja:
  - a. N1 faza karakterizirana je konjugiranim, regularnim, sinusoidalnim pokretima očiju (engl. Slow eye movement (SEM)), niskovoltaznom EEG aktivnošću miješanja frekvencije (predominantno 4 – 7 Hz) i verteks valovima (oštri valovi trajanja <0,5 sekundi iznad centralnih regija jasno se razlikujući od osnovne cerebralne aktivnosti) > 50 % epohe
  - b. N2 faza karakterizirana je K-kompleksima (dobro definirani, negativni, oštri val, nakon čega odmah slijedi pozitivna komponenta koja se izdvaja iz pozadinskog EEG-a, s ukupnim trajanjem  $\geq 0,5$  sekundi, obično maksimalne amplitude kad se snima pomoću frontalnih regija) i vretenima spavanja (nizovi izrazitih sinusoidnih valova frekvencije 11–16 Hz u trajanju  $\geq 0,5$  sekundi, obično maksimalne amplitude u središnjim regijama)
  - c. N3 faza karakterizirana je aktivnošću sporih valova frekvencije 0,5 – 2 Hz i amplituda  $> 75 \mu\text{V} \geq 20$  % epohe
3. REM (engl. Rapid eye movements) faza karakterizirana je brzim pokretima očiju na elektrookulogramu, niskom EMG aktivnošću na bradi, specifičnim elektroencefalografskim uzorkom (engl. Sawtooth waves, kojeg karakterizira pojava nizova oštih i zašiljenih valova frekvencije 2–6 Hz, maksimalne amplitude nad središnjim predjelima glave i često, ali ne uvijek, prije pojave brzih pokreta oka), atonija sve voljne muskulature, osim ekstraokularnih mišića i dijafragme.

Respiratorni događaji su definirani prema kriterijima Priručnika za bodovanje spavanja i pridruženih događaja AASM (2):

Respiratorni je događaj označen kao apneja kada su ispunjena oba kriterija:

3. Pad signala oronazalnog termalnog senzora za  $\geq 90\%$  od početne vrijednosti prije respiratornog događaja
4. Trajanje pada signala oronazalnog termalnog senzora za  $\geq 90\%$  je  $\geq 10$  sekundi.

Apneja je ocjenjena kao:

- d. Opstruktivna, ako ispunjava kriterije apneje i povezana je s neprekidnim ili povećanim inspiratornim naporom tijekom cijelog razdoblja odsutnosti protoka zraka.
- e. Centralna, ako ispunjava kriterije apneje i povezana je s odsutnim inspiratornim naporom tijekom cijelog razdoblja odsutnosti protoka zraka.
- f. Mješovita, ako ispunjava kriterije apneje i povezana je s odsutnim inspiratornim naporom u početnom dijelu događaja, nakon čega slijedi nastavak inspiratornog napora u drugom dijelu događaja.

Respiratorni događaj je ocjenjen kao hipopneja, ako su bili zadovoljeni svi sljedeći kriteriji:

4. Pad signala oronazalnog termalnog senzora za  $\geq 30\%$  od početne vrijednosti prije respiratornog događaja
5. Trajanje pada signala oronazalnog termalnog senzora za  $\geq 30\%$  je  $\geq 10$  sekundi.
6. Postoji desaturacija krvi kisikom  $\geq 3\%$  od početne vrijednosti prije respiratornog događaja ili događaja koji je povezan s razbuđivanjem.

Respiratorni događaj ocjenjujemo kao RERA-u ako postoji segment disanja trajanja  $\geq 10$  sekundi karakteriziran povećanim respiratornim naporom ili zaravnanje inspiratornog dijela nazalnog tlaka (dijagnostička studija) ili valni oblik protoka na PAP uređaja (titracijska studija) koji dovodi do buđenja iz spavanja kada slijed udisaja ne zadovoljava kriterije za apneju ili hipopneju.

#### **4.3.6. Mjerenje krvnog tlaka**

Svim ispitanicima je prije snimanja komjuterizirane polisomnografije izmjeren krvni tlak sfigmomanometrom (Ri-san, Rudolf Riester GmbH, Jungingen, Njemačka), a vrijednost je bila izražena u milimetrima žive (mm Hg).

#### **4.3.7. Mjerenje šećera u krvi**

Svim ispitanicima je nakon učinjene komjuterizirane polisomnografije po buđenju bilo učinjeno mjerenje glukoze u krvi uređajem za mjerenje šećera u krvi (Accu-Check Performa, Roche, Basel, Švicarska). Vrijednost je izražena u mmol/L.

#### **4.3.8. Titracija CPAP uređaja**

Titracija CPAP uređaja je učinjena na Klinici za neurologiju KBC-a Osijek na uređaju REMStar Auto A-Flex System One (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) u kojem su integrirane tehnologije automatske titracije i A-Flex fleksibilnosti. CPAP se sastoji od generatora (PAP stroj) koji osigurava protok zraka, crijeva koje spaja generator protoka preko linijskog ovlaživača zraka na masku (nosna maska ili maska za cijelo lice) koja omogućuje vezu s gornjim dišnim putem. Ovaj CPAP uređaj automatski prepoznaje optimalni tlak prilikom udisaja, a prilikom izdisaja maksimalno smanjuje tlak kako bi što bolje mogao pratiti ritam disanja samog korisnika sukladno njegovim potrebama. REMStar Auto A-Flex System One u sebi sadrže integriranu memorijsku SD karticu (engl. Secure Digital) na koju se bilježi AHI, suradljivost (izražena kao udio dana korištenja CPAP uređaja tijekom tri mjeseca izražen u postocima i prosječno vrijeme korištenja CPAP uređaja tijekom jedne noći za korištene dane izraženo u satima) i prosječan tlak CPAP uređaja (u cmH<sub>2</sub>O). Titrirani tlak je tlak zraka na kojem je spriječena većina (> 95 %) apneja i hipopneja, a mjeri se u centimetrima vode (cmH<sub>2</sub>O). Tlak potreban većini bolesnika s apnejom za vrijeme spavanja kreće se između 6 i 14 cmH<sub>2</sub>O. Tipični CPAP može podnijeti tlak između 4 i 20 cmH<sub>2</sub>O. Dobra suradljivost bolesnika je definirana:

1. Korištenjem CPAP uređaja >4 h/ noći
2. Korištenjem CPAP uređaja >70 % izabranog vremenskog intervala (3 mjeseca)

Analiza memorijske kartice navedenog CPAP uređaja izvršena je uz pomoć računalnog programa EncorePro2 (verzija 2.23).

#### **4.3.9. Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCA)**

MoCA test (Prilog 4.) koristi se za procjenu kognitivne funkcije ocjenjujući sljedeće kognitivne domene: vizuospacijalne funkcije, izvršne funkcije, imenovanje, pamćenje, pozornost, jezik, apstraktno mišljenje, odgođeno prisjećanje i orijentacija. Vrijeme je potrebno za testiranje oko 10 minuta. Ukupni zbroj bodova iznosi od 0 do 30. Zbroj bodova 26 i više smatra se normalnim, a ukoliko ukupno školovanje iznosi 12 i manje godina, dodaje se jedan dodatni bod na ukupni zbroj bodova. Ako ispitanik postigne maksimalan zbroj bodova (30/30), a ukupno školovanje iznosi 12 godina i manje, ne dodaje se dodatni 1 bod. Težina se kognitivnog poremećaja određuje prema zbroju bodova:

18 – 25: blagi kognitivni poremećaj

10 – 17: umjereni kognitivni poremećaj

manje od 10: teški kognitivni poremećaj

MoCA test može se koristiti, distribuirati i umnožavati u kliničke svrhe bez naknade i nisu potrebne dodatne dozvole.

#### **4.3.10. Tonska audiometrija**

Tonska audiometrija je metoda koja će se koristiti kod svih ispitanika u svrhu određivanja praga sluha, tj. najmanje glasnoće čistog tona kojeg ispitanik čuje. Ispituje se uz pomoć tonskog audiometra sa slušalicama u za to predviđenoj kabini. Ispitivanje će se provoditi na nekoliko frekvencija: 500, 1000, 2000 i 4000 Hz. Dobivene točke se spajaju i tako se dobiva grafički prikaz praga sluha. Ispituje se tzv. zračna vodljivost, koja je prirodni način slušanja gdje zvuk zrakom kroz zvukovod dolazi na bubnjić i prenosi se dalje, te koštana vodljivost gdje se zvuk prenosi direktno na kost iza uha vibratorom i zaobilazi zvukovod, bubnjić i slušne košćice. Tonsku audiometriju provodio je iskusan audiološki tehničar, a nalaz je očitavao specijalist otorinolaringolog. Tonska audiometrija se provodila na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC Osijek na uređaju za kliničku audiometriju GSI AudioStar Pro (7625 Golden Triangle Drive, Suite F, Eden Prairie MN 55344, USA). Nakon audiološkog ispitivanja, tonske audiometrije, timpanometrije i ispitivanja kohleostapesnog refleksa, isključeni su svi sa zamjedbenim, provodnim i mješovitim oštećenjem sluha.

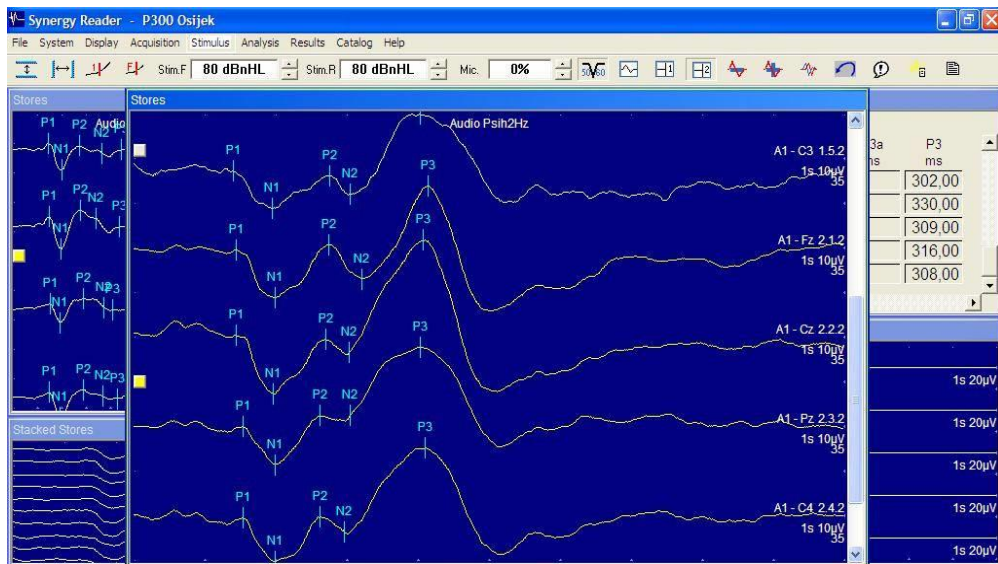


Uključeni su ispitanici s urednim sluhom u govornim frekvencijama (500-4000 Hz), odnosno odstupanjem slušne sposobnosti od praga čujnosti do 25 dB (246).

#### **4.3.11. Kognitivni evocirani potencijali P300**

Za snimanje kognitivnih evociranih potencijala P300 koristio se 5-kanalni uređaj Medelec Synergy EMG/EP (VIASYS Healthcare Inc. NeuroCare Group, 5225-2 Verona Rd., Madison, WI 53711, USA). Za očitavanje smo rezultata koristili software Synergy Reader, version 10.2, Copyright 1999, Oxford Instruments koji radi pod operativnim sustavom Microsoft Windows XP Professional, SP3. U ovom je istraživanju za primjenu podražaja korištena zvučna paradigma (engl. auditory „oddball“ paradigm) koja se najčešće koristi u istraživanjima s ERP. U našem istraživanju, prije izvođenja same pretrage određivao se prag sluha svakog ispitanika. Prag sluha određen je za svaki od dva primijenjena tona (neciljni ton frekvencije 1000 Hz i ciljani ton frekvencije 2000Hz). Postupak se izvodio pomoću, za to predviđenih, slušalica koje su bile spojene na uređaj za evocirane potencijale uz pomoć računalnog programa u kojem postoji dio namijenjen ispitivanju praga sluha. Izvodio se na način da smo ispitaniku puštali ton najnižeg intenziteta (počevši od 1 dB) koji smo postupno povisivali sve dok ispitanik nije javio da čuje ton. Postupak je ponovljen za frekvencije oba tona. Na dobivenu vrijednost je dodano 80 dB i dobio se intenzitet ciljnog i neciljnog podražaja (prema smjernicama je preporuka između 40 – 120 db (226)). Potom su ispitaniku puštana naizmjenice oba tona navedenog intenziteta i provjeravano je čuje li jasno razliku između primijenjena dva tona. Tek nakon potvrdnog odgovora da ih razlikuje, objašnjen mu je postupak daljnjeg izvođenja pretrage. Upravo razlikovanje dvaju tonova iz slušne paradigme bitno je za pojavu kognitivnih evociranih potencijala P300, koji nisu ovisni o karakteristikama slušnog podražaja (frekvenciji i intenzitetu). Ciljni ili devijantni ton je bio frekvencije 2000 Hz (2kHz), trajanja 50 ms, intenziteta 80 dB SPL (engl. sound pressure level) i činio je 20 % ukupnog zvučnog podražaja. Neciljni će ton je bio frekvencije 1000 Hz (1kHz), trajanja 50 ms, intenziteta 80 dB SPL i prosječno je činio oko 80 % ukupnog zvučnog podražaja. Interstimulusni je interval za neciljni ton 2 s. Ispitanicima je bio detaljno objašnjen postupak u kojem se i subjektivno provjerilo razlikovanje dvaju tonova, a potom im je bilo objašnjeno da će u sebi morati brojati ukupan broj iregularnih (ciljnih) podražaja koji je bio unaprijed određen (broj puštenih ciljnih podražaja je bio između 40 i 60). Radila su se dva snimanja. Kod svake stimulacije je bio drukčiji broj puštenih ciljnih podražaja kako bi se izbjegla mogućnost pogađanja („zaokruživanja“). Za svakog smo bolesnika bilježili i točnost izbrojenih regularnih (ciljnih) podražaja (u odnosu na

broj puštenih ciljnih tonova u slušalice prilikom snimanja) koji je, također, bio varijabla koju smo ispitali. Točnost smo bilježili za oba snimanja, a izražena je kao srednja razlika u broju puštenih i broju izbrojanih tonova između prvog i drugog slušanja. Disk Ag-AgCl elektrode su bile postavljene po Međunarodnom „10 – 20“ sustavu. Valove smo registrirali nad Fz, Cz i Pz elektrodama, kao i nad A1 i A2 elektrodama. Referentna elektroda je bila nad mastoidom. Impedancije svih elektroda su bile ispod 5 k $\Omega$ . Tijekom izvođenja pretrage ispitanici su imali zatvorene oči jer pokreti očnih bulbusa čine značajne tehničke smetnje. Donje frekvencijsko područje filtra (low frequency filter) je postavljeno na 0,1 Hz, a gornje frekvencijsko područje filtra (high frequency filter) na 70 Hz, uz korištenje tzv. „notch“ filtra 50 Hz. Trajanje registracije potencijala nakon svakog podražaja je iznosilo od 0 do 700 ms. Cerebralni se odgovor na učestali (neciljni) i rijetki (ciljni) podražaj snimao i usrednjavao odvojeno. Nakon svakog snimanja iz dobivenog kompleksa pozitivnih i negativnih valova za obradu koristili smo vrijednosti latencija (u milisekundama, ms) i amplituda (u mikrovoltima,  $\mu$ V) P1, N1, P2, N2 i P3 (300) valova (Slika 4.2.)



Slika 4.2. Primjer urednog nalaza kognitivnih evociranih potencijala P300 na korištenom aparatu

#### 4.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim podatcima prije terapije i nakon CPAP terapije testirane su testom marginalne homogenosti. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim

testom. Kontinuirani podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli prije i nakon terapije CPAP koristili smo Wilcoxonov test (uz 95% raspon pouzdanosti razlike). Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne skupine koristili smo Mann Whitneyev U test (uz pripadni 95% raspon pouzdanosti razlike), a između tri i više nezavisnih skupina Kruskal Wallisov test (post hoc Conover). Ocjena povezanosti izražena je Spearmanovim koeficijentom korelacije. Multivarijatnom logističkom regresijom (*Stepwise metoda*) ispitala se uloga čimbenika u predviđanju lošijeg kognitivnog stanja nakon primjene CPAP. Da bi se procijenila vrijednost pojedinih parametara, upotrijebljena je metoda izračuna ROC krivulje kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju bolesnike s kognitivnim deficitom ili ne (temeljem specifičnosti i senzitivnosti). Za pojedinu skupinu je mijenjana točka razlučivanja (engl. *cut-off point*), kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.100 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*) i IBM SPSS 23 (*IBM Corp. Released 2015. Armonk, NY: IBM Corp.*).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Opća obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 60 ispitanika, od kojih je 48 (80 %) muškaraca. Medijan dobi ispitanika je 51 godina (interkvartilnog raspona od 45 do 58 godina) u rasponu od najmanje 29, do najviše 65 godina. Podijelimo li ispitanike s obzirom na dob od 50 godina, u obje skupine imamo po 30 (50 %) bolesnika (Tablica 5.1).

Tablica 5.1. Raspodjela ispitanika prema općim obilježjima

|                  | Broj (%)<br>bolesnika |
|------------------|-----------------------|
| Spol             |                       |
| Muškarci         | 48 (80)               |
| Žene             | 12 (20)               |
| Dobne skupine    |                       |
| do 50 godina     | 30 (50)               |
| 51 i više godina | 30 (50)               |

Mjere sredine antropometrijskih obilježja dane su u Tablici 5.2. Medijan srčane frekvencije je 69, u rasponu od 46 do 96. Vrijednosti sistoličkog tlaka kreću se od 110 mmHg do 150 mmHg, a dijastoličkog od 70 mmHg do 95 mmHg. Na početku snimanja vrijednosti glukoze u krvi (GUK) kreću se od 4,5 mmol/L do 7,6 mmol/L (Tablica 5.2).

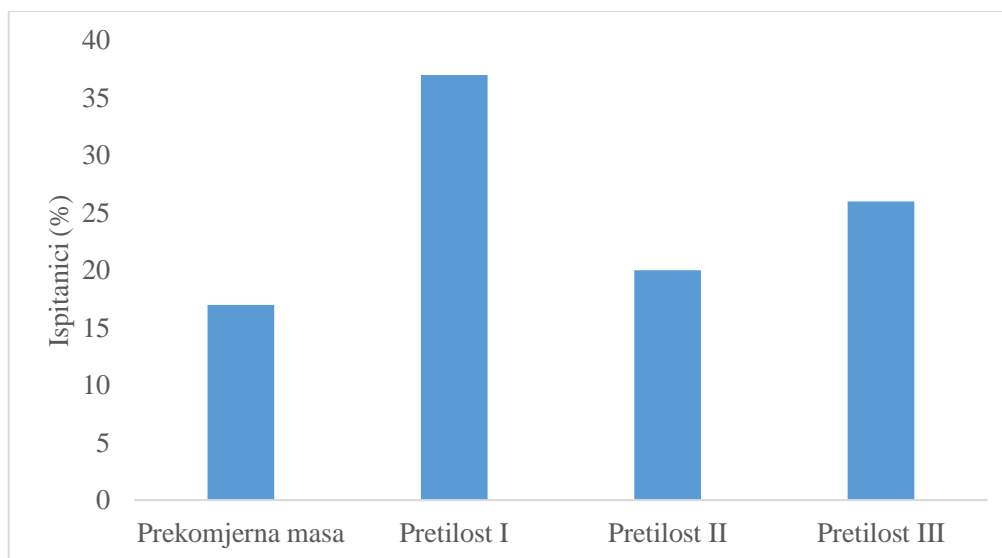
Tablica 5.2. Antropometrijska obilježja ispitanika

|   | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum-<br>maksimum |
|---|------------------------------------|----------------------|
| Tjelesna masa (kg)                        | 105 (92 – 135)                     | 75 – 175             |
| Tjelesna visina (cm)                      | 176 (170 – 183)                    | 160 – 196            |
| Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ) | 33,60 (30,73 – 42,08)              | 26,20 – 63,50        |
| Srčana frekvencija                        | 69 (62,6 - 75,4)                   | 46 - 96              |
| Sistolički tlak (mmHg)                    | 130 (122 - 135)                    | 110 - 150            |
| Dijastolički tlak (mmHg)                  | 80 (75 - 80)                       | 70 - 95              |
| GUK na početku snimanja (mmol/L)          | 5,5 (5,1 - 5,9)                    | 4,5 - 7,6            |

GUK-glukoza u krvi

S obzirom na vrijednosti indeksa tjelesne mase ispitanike smo podijelili prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije za uhranjenost. Niti jedan ispitanik nije normalne uhranjenosti ( $25 \leq \text{ITM} \leq 29,9$ ), 10 (17 %) ispitanika je prekomjerne tjelesne mase

( $25 \leq \text{ITM} \leq 29,9$ ), 22 (37 %) ih je s pretilosti I stupnja ( $30 \leq \text{ITM} \leq 34,9$ ), 12 (20 %) ima pretilost II stupnja ( $35 \leq \text{ITM} \leq 39,9$ ), dok ih je 16 (26 %) s pretilošću III stupnja ( $\text{ITM} \geq 40$ ) (Slika 5.1).



Slika 5.1. Raspodjela ispitanika u odnosu na uhranjenost

## 5.2. Procjena rizika od opstruktivne apneje u spavanju (OSA)

U procjeni rizika od opstruktivne apneje u spavanju (OSA) koristili smo se STOP-BANG i Berlinskim upitnikom. Raspon STOP-BANG upitnika je od 0 do 8, a Berlinskog upitnika od 0 do 3, gdje veći brojevi ukazuju na veći rizik (Tablica 5.3).

Tablica 5.3. Mjere sredine STOP-BANG i Berlinskog upitnika u procjeni OSA-e

|                     | Mogući raspon | Medijan (interkvartilni raspon) | Minimum-maksimum |
|---------------------|---------------|---------------------------------|------------------|
| STOP – BANG upitnik | 0 - 8         | 6 (5 – 6)                       | 3 – 8            |
| Berlinski upitnik   | 0 - 3         | 3 (2 – 3)                       | 1 - 3            |

S obzirom na vrijednosti oba upitnika, visok rizik prema STOP-BANG upitniku ima 51 (85 %) ispitanik, a prema Berlinskom upitniku njih 59 (98 %) (Tablica 5.4).

Tablica 5.4. Raspodjela ispitanika prema riziku od OSA-e

|                                     | Broj (%) bolesnika |
|-------------------------------------|--------------------|
| STOP-BANG upitnik                   |                    |
| Nizak rizik za OSA-u (skor 0 – 2)   | 0                  |
| Umjeren rizik za OSA-u (skor 3 – 4) | 9 (15)             |
| Visok rizik za OSA-u (skor 5 – 8)   | 51 (85)            |
| Berlinski upitnik                   |                    |
| Nizak rizik za OSA-u (skor 0 – 1)   | 1 (2)              |
| Visok rizik za OSA-u (skor 2 – 3)   | 59 (98)            |

### 5.3. Procjena dnevne pospanosti (Epworthova ljestvica pospanosti, ESS)

Dnevna se pospanost procijenila Epworthovom ljestvicom pospanosti, gdje su ispitanici subjektivno procijenili potrebu za spavanjem u osam uobičajenih situacija. Ukupni zbroj bodova može iznositi od 0 do 24, gdje veći zbroj ukazuje na veću dnevnu pospanost. Nakon primjene CPAP-a značajno se smanjila ocjena dnevne pospanosti (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 5.15).

Tablica 5.5. Mjere sredine Epworthove ljestvice pospanosti

|     | Medijan<br>(interkvartilni raspon) |                           | Hodges-<br>Lehmannova<br>razlika<br>medijana | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*               |
|-----|------------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|------------------|
|     | Prije CPAP<br>terapije             | Nakon<br>CPAP<br>terapije |  |                           |                  |
| ESS | 11 (7,5 – 15)                      | 2 (1 – 5)                 | -7,5   | -8,5 do -6,5              | <b>&lt;0,001</b> |

\*Wilcoxonov test

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom; ESS-engl. Epworth sleepiness scale, Epworthova ljestvica pospanosti

Nakon CPAP terapije, značajno se povećao broj ispitanika bez dnevne pospanosti (40 % vs. 85 %), dok niti jedan ispitanik nema jako povećanu pospanost u odnosu na to da ih je 12 (20 %) prije primjene terapije imalo jako povećanu dnevnu pospanost (Test marginalne homogenosti,  $P < 0,001$ ) (Tablica 5.16).

Tablica 5.6. Raspodjela ispitanika prema dnevnoj pospanosti prije i nakon korištenja CPAP

| ESS                                      | Broj (%) ispitanika |                     | <i>P</i> *        |
|--|---------------------|---------------------|-------------------|
|  | Prije CPAP terapije | Nakon CPAP terapije |                   |
| Bez pospanosti (0 – 10)                  | 24 (40)             | 51 (85)             | <b>&lt; 0,001</b> |
| Blago povećana pospanost (11 – 12)       | 9 (15)              | 7 (12)              |                   |
| Umjereno povećana pospanost (13 – 15)    | 15 (25)             | 2 (3)               |                   |
| Jako povećana dnevna pospanost (16 – 24) | 12 (20)             | 0                   |                   |

\*Test marginalne homogenosti

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom; ESS-engl. Epworth sleepiness scale, Epworthova ljestvica pospanosti

Nema značajnih razlika u izmjerenom ukupnom vremenu spavanja, latenciji uspavlivanja, AHI i korištenju CPAP-a u odnosu na dnevnu pospanost po ESS. Jedino su vrijednosti srednje saturacije krvi kisikom značajno niže kod umjereno povećane dnevne pospanosti u odnosu na ispitanike s blago povećanom dnevnom pospanosti (Kruskal Wallis test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 5.7).

Tablica 5.7. Ukupno vrijeme spavanja, latencija uspavlivanja, AHI, saturacija i korištenje CPAP-a u odnosu na dnevnu pospanost po ESS

|  | Medijan (interkvartilni raspon) prema dnevnoj pospanosti po ESS |                        |                        |                          | P*                      |
|--|---|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|
|  | Bez   | Blago povećana         | Umjereno povećana      | Jako povećana            |                         |
| Ukupno vrijeme spavanja (min)                | 407,2<br>(364 - 440,6)  | 396<br>(366,75 - 446)  | 400,5<br>(376 - 460,5) | 398,8<br>(364,9 - 446,5) | - 0,95                  |
| Latencija uspavlivanja (min)                 | 12,15<br>(7 - 24,35)  | 6,5<br>(5,4 - 17,9)    | 10,8<br>(5,5 - 22,5)   | 11<br>(4,8 - 35,75)      | 0,66                    |
| AHI (#/h)                                    | 57,4<br>(37,9 - 68,1)   | 53,5<br>(40,5 - 78,1)  | 68,6<br>(39,4 - 82,3)  | 51,1<br>(37,25 - 63,7)   | 0,36                    |
| Srednja saturacija krvi kisikom (%)          | 92<br>(89 - 93)   | 93<br>(91,5 - 94)      | 90<br>(84 - 92)        | 91<br>(89,3 - 92,8)      | <b>0,04<sup>†</sup></b> |
| Najniža saturacija krvi kisikom (%)          | 74,5<br>(67 - 79,5)   | 76<br>(69,5 - 83,5)    | 65<br>(52 - 76)        | 75,5<br>(58,75 - 80)     | 0,21                    |
| ODI (#/h)                                    | 61,17<br>(46 - 76,88)   | 47,8<br>(26,05 - 71,6) | 68,2<br>(48,7 - 80,5)  | 55,2<br>(30,5 - 67,5)    | 0,36                    |
| Prosječno vrijeme korištenja CPAP (min)      | 355,5<br>(279,8 - 374,8)  | 292<br>(289,5 - 442,5) | 317<br>(285,8 - 398)   | 354<br>(291,8 - 420)     | 0,85                    |
| Udio korištenja CPAP tijekom tri mjeseca (%) | 94,2<br>(87,3 - 98,7)   | 90,9<br>(78,9 - 97,2)  | 89,4<br>(77 - 98,5)    | 95,7<br>(89 - 99,5)      | 0,46                    |

\*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

<sup>†</sup>na razini  $P < 0,05$  značajno je niža srednja saturacija kod umjereno povećane dnevne pospanosti u odnosu na ispitanike s blago povećanom dnevnom pospanosti po ESS

AHI-apneja-hipopneja indeks; ODI-engl. Oxygen desaturation indeks, indeks desaturacije kisikom; CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom; ESS-engl. Epworth sleepines scale, Epworthova ljestvica pospanosti

Nema značajne povezanosti ESS s ukupnim vremenom spavanja, AHI, saturacijom kisikom, latencijom uspavlivanja te CPAP terapijom (Tablica 5.8).



Tablica 5.8. Povezanost ESS s vremenom spavanja, AHI, saturacijom kisikom, latencijom uspavlivanja te CPAP terapijom

|  | Spearmanov koeficijent<br>korelacije Rho (P vrijednost)<br>ESS ljestvica |
|--|--|
| Ukupno vrijeme spavanja                  | 0,076 (0,56)   |
| Latencija uspavlivanja                   | -0,039 (0,77)  |
| AHI                                      | 0,006 (0,96)   |
| Srednja saturacija (%)                   | -0,091 (0,49)  |
| Najniža saturacija (%)                   | -0,138 (0,29)  |
| ODI (#/h)                                | -0,116 (0,38)  |
| Prosječno vrijeme korištenja CPAP (sati) | 0,070 (0,59)   |
| Prosječno vrijeme korištenja CPAP (min)  | 0,083 (0,53)   |
| Udio korištenja CPAP (%)                 | 0,028 (0,83)   |

AHI-apneja-hipopneja indeks; ODI-engl. Oxygen desaturation indeks, indeks desaturacije kisikom; CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom; ESS-engl. Epworth sleepines scale, Epworthova ljestvica pospanosti

Nema značajne povezanosti vrijednosti ESS i AHI nakon CPAP terapije (Tablica 5.9).

Tablica 5.9. Povezanost rezidualne dnevne pospanosti (ESS) i AHI nakon CPAP terapije

|   | Spearmanov koeficijent<br>korelacije Rho (P vrijednost) |                            |
|---|---|----------------------------|
|   | AHI nakon CPAP<br>terapije                              | ESS nakon CPAP<br>terapije |
| Prosječno vrijeme korištenja CPAP (min) | -0,179 (0,18)   | -0,062 (0,64)              |
| Udio korištenja CPAP (%)                | -0,127 (0,33)   | -0,140 (0,29)              |

AHI-apneja-hipopneja indeks ; CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom; ESS-engl. Epworth sleepines scale, Epworthova ljestvica pospanosti

#### 5.4. Polisomnografska obilježja ispitanika

Arhitekturu spavanja čine dvije faze REM i NREM faza spavanja koja ima tri faze (I do III) koje označavaju faze spavanja. Udio REM faze spavanja je medijana 10,9 %, u rasponu od najmanje 0,9 %, do najviše 24,6 %, dok je udio NREM faze medijana 88,7 % , u rasponu od

26,5 % do najviše 99,1 %. Broj ciklusa spavanja se kreće od 1 do 6, a medijan efikasnosti spavanja je 86,3 %, u rasponu od najmanje 23,5 % do najviše 99,6 %) (Tablica 5.10).

Tablica 5.10. Mjere sredine vrijednosti povezanih s arhitekturom spavanja

|                               | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum-<br>maksimum |
|-------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| Ukupno vrijeme snimanja (min) | 466,35 (443,7 - 501,45)            | 369 - 776,3          |
| Ukupno vrijeme spavanja (min) | 405,45 (367 - 446,88)              | 300,5 - 570          |
| N1 faza spavanja (%)          | 12,2 (8,05 - 15,3)                 | 1 - 34,6             |
| N2 faza spavanja (%)          | 57,65 (51,78 - 64,2)               | 25 - 82,8            |
| N3 faza spavanja (%)          | 17,5 (12,73 - 25,5)                | 2 - 33               |
| NREM spavanje ukupno (%)      | 88,7 (83,73 - 91,38)               | 26,5 - 99,1          |
| REM faza spavanja (%)         | 10,9 (7,88 - 16,13)                | 0,9 - 24,6           |
| Latencija uspavlivanja (min)  | 11,05 (5,93 - 24,35)               | 0,4 - 109,5          |
| REM latencija (min)           | 121,25 (94,25 - 195,3)             | 53 - 426             |
| WASO (%)                      | 31,45 (10,2 - 62,7)                | 0,1 - 241,4          |
| Broj ciklusa spavanja         | 4 (3 - 4)                          | 1 - 6                |
| Efikasnost spavanja (%)       | 86,3 (81,9 - 92,65)                | 23,5 - 99,6          |

NREM-akr. non rapid eye movement; REM-akr. Rapid eye movement, spavanje s brzim pokretima očiju; WASO-engl. Wake after sleep onset, ukupno vrijeme budnosti nakon prvog uspavlivanja

S povećanjem dobi dolazi do povećanja N2 faze, a smanjenja N3 faze spavanja, a u slučaju povećanja indeksa tjelesne mase povećava se i N1 faza spavanja. (Tablica 5.11).

Tablica 5.11. Povezanost dobi i ITM s arhitekturom spavanja

|                          | Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) |                     |
|--------------------------|--|---------------------|
|                          | Dob  | ITM                 |
| N1 - prva faza spavanja  | 0,096 (0,47)   | <b>0,291 (0,02)</b> |
| N2 - druga faza spavanja | <b>0,265 (0,04)</b>                                  | -0,098 (0,46)       |
| N3 - treća faza spavanja | <b>-0,306 (0,02)</b>                                 | 0,014 (0,92)        |
| REM faza spavanje        | -0,111 (0,40)  | -0,116 (0,38)       |

ITM-indeks tjelesne mase; REM-akr. Rapid eye movement, spavanje s brzim pokretima očiju

Raspon učestalosti pojavljivanja svih apneja tijekom spavanja je od 2 do 532.

Centralne apneje su prisutne kod 27 (45 %) ispitanika, a učestalost je u rasponu od 1 do 113, s prosječnim medijanom trajanja od 15,5 minuta (interkvartilnog raspona od 13,5 do 22 minute).

Opstruktivne apneje uočavaju se kod svih ispitanika u rasponu od 1 do 545, s prosječnim medijanom trajanja od 17,7 minuta (interkvartilnog raspona od 15,1 do 22,6 minuta).

Mješovite apneje nalaze se kod 57 (95 %) ispitanika, s učestalosti u rasponu od 1 do 176, s prosječnim medijanom trajanja od 17,9 minuta (interkvartilnog raspona od 14,5 do 22,8 minuta).

Broj hipopneja kreće se u rasponu od 17 do 466, s prosječnim medijanom trajanja od 21,2 minuta (interkvartilnog raspona od 15,9 do 25,1 minuta) (Tablica 5.12).

Tablica 5.12. Mjere sredine apneja i hipopneja

|                              | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum-<br>maksimum |
|------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| Ukupan broj apneja           | 91 (35 - 209)                      | 2 - 532              |
| Centralna apneja (n = 27)    |                                    |                      |
| Broj                         | 4 (1 - 11)                         | 1 - 113              |
| Maksimalno (min)             | 19 (15 - 32)                       | 10 - 72              |
| Prosječno (min)              | 15,5 (13,5 - 22)                   | 10 - 38              |
| Opstruktivna apneja (n = 60) |                                    |                      |
| Broj                         | 64 (27,5 - 196,75)                 | 1 - 545              |
| Maksimalno (min)             | 38 (26,25 - 56)                    | 12 - 134             |
| Prosječno (min)              | 17,7 (15,1 - 22,6)                 | 11 - 33              |
| Mješovita apneja (n = 57)    |                                    |                      |
| Broj                         | 9 (4 - 27)                         | 1 - 176              |
| Maksimalno (min)             | 27,3 (19 - 37,8)                   | 10 - 81              |
| Prosječno (min)              | 17,9 (14,5 - 22,8)                 | 10 - 44              |
| Hipopneja (n = 60)           |                                    |                      |
| Broj                         | 236 (169,5 - 319,25)               | 17 - 466             |
| Maksimalno (min)             | 55 (41,63 - 59)                    | 10 - 130             |
| Prosječno (min)              | 21,2 (15,9 - 25,1)                 | 12 - 40,7            |

Pokazatelj težine apneje u spavanju, apneja/hipopneja indeks (AHI) kreće se u rasponu od 23,5/h do najviše 89,6/h, i značajno je niži nakon primjene CPAP terapije (raspon od 2 do najviše 4,7) (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 5.13).

Tablica 5.13. Mjere sredine AHI prije i nakon korištenja CPAP

|           | Medijan<br>(interkvartilni raspon) |                        | Hodges-<br>Lehmannova<br>razlika<br>medijana | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*               |
|-----------|------------------------------------|------------------------|--|---------------------------|------------------|
|           | Prije CPAP<br>terapije             | Nakon CPAP<br>terapije |  |                           |                  |
| AHI (#/h) | 56,4<br>(369,6 – 71,7)             | 3,0<br>(2,0 – 4,8)     | -53,2  | -58,6 do -48,2            | <b>&lt;0,001</b> |

\*Wilcoxonov test

AHI-apneja-hipopneja indeks; CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

Srednja saturacija zasićenosti krvi kisikom kretala se od 74 % do 97 %, a najniža od minimalno 35 % do najviše 90 %. Medijan indeksa desaturacije kisikom (ODI) je 59,1/h, a PLM indeksa (engl. Periodic limb movement, periodično pokretanje ekstremiteta u spavanju) u rasponu od 0,1/h do 79,4/h.

Broj epizoda hrkanja kretao se od 1 do 984, s medijanom trajanja od 29 minuta (interkvartilnog raspona od 11 do 88 minuta). (Tablica 5.14).

Tablica 5.14. Vrijednosti saturacije, srčane frekvencije, krvnog tlaka, GUK-a te hrkanja

|                        | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum-<br>maksimum |
|------------------------|------------------------------------|----------------------|
| Srednja saturacija (%) | 91 (89 - 93)                       | 74 - 97              |
| Najniža saturacija (%) | 74,5 (64,25 - 80)                  | 35 - 90              |
| ODI (#/h)              | 59,1 (42,9 - 75,82)                | 9,51 - 133,5         |
| Hrkanje                |                                    |                      |
| Broj epizoda           | 183 (59 – 408)                     | 1 – 984              |
| Ukupno u minutama      | 29 (11 - 88)                       | 0,1 - 753            |
| Udio (%)               | 7,6 (2,3 – 23,1)                   | 0,1 - 122            |
| PLM indeks             | 11,4 (5,1 – 30,3)                  | 0,1 – 79,4           |

GUK-glukoza u krvi; ODI-engl. Oxygen desaturation indeks, indeks desaturacije kisikom;

PLM indeks-engl. Periodic limb movement, periodično pokretanje ekstremiteta u spavanju

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenila se povezanost AHI i indeksa tjelesne mase s vrijednostima saturacije. Uočava se da je AHI indeks u negativnoj i značajnoj vezi sa saturacijom, odnosno što su više vrijednosti AHI indeksa (teža apneja) to su niže vrijednosti srednje (Rho = -0,510) i najniže saturacije (Rho = -0,479) te indeksa desaturacije (Rho = -0,582). Indeks tjelesne mase u negativnoj je vezi sa srednjom (Rho = -0,529) i najnižom (Rho

= -0,421) saturacijom, a u pozitivnoj vezi s indeksom desaturacije (Rho = 0,336) i trajanjem hrkanja (Rho = 0,271) u minutama (Tablica 5.15).

Tablica 5.15. Povezanost AHI sa saturacijom kisikom, desaturacijom kisikom i hrkanjem

|                        | Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) |                           |
|------------------------|--|---------------------------|
|                        | AHI indeks   | ITM                       |
| Srednja saturacija (%) | <b>-0,510 (&lt;0,001)</b>                            | <b>-0,529 (&lt;0,001)</b> |
| Najniža saturacija (%) | <b>-0,479 (&lt;0,001)</b>                            | <b>-0,421 (0,001)</b>     |
| ODI (#/h)              | <b>0,582 (&lt;0,001)</b>                             | <b>0,336 (0,009)</b>      |
| Hrkanje                |  |                           |
| Broj epizoda           | 0,179 (0,18)   | 0,251 (0,06)              |
| Ukupno u minutama      | 0,102 (0,45)   | <b>0,271 (0,04)</b>       |
| Udio (%)               | 0,118 (0,38)   | 0,260 (0,05)              |

AHI-apneja-hipopneja indeks; ODI-engl. Oxygen desaturation indeks, indeks desaturacije kisikom, ITM-indeks tjelesne mase

Žene imaju značajno veći broj epizodi hrkanja od muškaraca (Mann Whitney U test, P = 0,04), dok po uhranjenosti nema značajnih razlika u broju epizodi hrkanja (Tablica 5.16).

Tablica 5.16. Razlike u broju epizoda hrkanja u odnosu na spol i uhranjenost

|                           | Medijan (IQR)<br>broja epizoda hrkanja | Hodges-<br>Lehmannova<br>razlika medijana | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*                |
|---------------------------|--|---|---------------------------|-------------------|
| Spol                      |  |   |                           |                   |
| Muškarci                  | 175 (55 – 375)                         | 144                                       | 7 do 398                  | <b>0,04*</b>      |
| Žene                      | 283 (137 – 656)                        |   |                           |                   |
| Uhranjenost               |  |   |                           |                   |
| Prekomjerna tjelesna masa | 185 (104 – 352)                        |   |                           | 0,21 <sup>†</sup> |
| Pretilost I               | 128 (43 – 234)                         |   |                           |                   |
| Pretilost II              | 186 (99 – 389)                         |   |                           |                   |
| Pretilost III             | 295 (116 – 634)                        |   |                           |                   |

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Kruskal Wallisov test

Žene imaju značajno dulje trajanje hrkanja (min) od muškaraca (Mann Whitney U test, P = 0,03), dok po uhranjenosti nema značajnih razlika u trajanju hrkanja (Tablica 5.17).

Tablica 5.17. Razlike u trajanju hrkanja (min) u odnosu na spol i uhranjenost

|                           | Medijan (IQR)<br>trajanje hrkanja (min) | Hodges-<br>Lehmannova<br>razlika<br>medijana | 95% raspon<br>pouzdanosti | <i>P</i> *   |
|---------------------------|---|--|---------------------------|--------------|
| Spol                      |   |  |                           |              |
| Muškarci                  | 23,4 (8,9 – 59,6)                       | 31,3   | 2,9 – 83,4                | <b>0,03*</b> |
| Žene                      | 67,5 (32,2 – 127,7)                     |  |                           |              |
| Uhranjenost               |   |  |                           |              |
| Prekomjerna tjelesna masa | 26,1 (10,7 – 87)                        |  |                           | 0,17†        |
| Pretilost I               | 13,9 (8 – 56,5)                         |  |                           |              |
| Pretilost II              | 30,8 (16,2 – 57,2)                      |  |                           |              |
| Pretilost III             | 73,1 (29,7 – 116,8)                     |  |                           |              |

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallisov test

Kod žena je značajno veći udio hrkanja u odnosu na muškarce (16,3 vs. 5,9 %) (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ), dok po uhranjenosti nema značajnih razlika u trajanju hrkanja (Tablica 5.18).

Tablica 5.18. Razlike u udjelu hrkanja (%) u odnosu na spol i uhranjenost

|                           | Medijan (IQR)<br>udio hrkanja (%) | Hodges-<br>Lehmannova razlika<br>medijana | 95% raspon<br>pouzdanosti | <i>P</i> *  |
|---------------------------|-----------------------------------|---|---------------------------|-------------|
| Spol                      |                                   |   |                           |             |
| Muškarci                  | 5,9 (2,1 – 19,1)                  | 7,3                                       | 0,6 do 19,5               | <b>0,04</b> |
| Žene                      | 16,3 (7,3 – 40,2)                 |   |                           |             |
| Uhranjenost               |                                   |   |                           |             |
| Prekomjerna tjelesna masa | 7,1 (2,2 – 19,4)                  |   |                           | 0,38        |
| Pretilost I               | 4,85 (2 – 15,6)                   |   |                           |             |
| Pretilost II              | 7,6 (4,4 – 12,9)                  |   |                           |             |
| Pretilost III             | 16,9 (6,6 – 30,9)                 |   |                           |             |

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallisov test

### 5.5. Korištenje CPAP uređaja

U liječenju opstruktivne apneje ispitanici su koristili CPAP uređaj. Medijan broja sati korištenja CPAP uređaja je 345 minuta, u rasponu od najmanje 240 do najviše 475 minuta, s medijanom korištenja u razdoblju od tri mjeseca od 94 %, u rasponu od najmanje 70,9 % do najviše 100 % (Tablica 5.19).

Tablica 5.19. Vrijeme i udio korištenja CPAP uređaja

|   | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum-<br>maksimum |
|---|------------------------------------|----------------------|
| Prosječno vrijeme korištenja CPAP (min)             | 345 (290 – 381)                    | 240 – 475            |
| Udio korištenja CPAP u razdoblju od tri mjeseca (%) | 94 (86 – 98)                       | 70,9 - 100           |

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

### 5.6. Procjena kognitivnih funkcija uz pomoć MoCA testa

Za otkrivanje kognitivnih oštećenja koristili smo MoCA test prije i nakon primjene CPAP, čije domene procjenjuju: izvršne funkcije, imenovanje, pažnju, jezik, apstraktno mišljenje, odgođeno prisjećanje i orijentaciju. Ukupni mogući rezultat MoCA testa je 30 bodova, a rezultat od 26 bodova i više smatra se normalnim. Prije terapije 48 (80 %) ispitanika ima poremećaj kognitivnih funkcija (ukupan zbroj MoCA testa < 26), dok je nakon CPAP terapije došlo do značajnog poboljšanja, gdje poremećaj kognitivnih funkcija ima samo 19 (32 %) ispitanika (McNemar – Bowkerov test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 5.20).

Tablica 5.20. Razlike u pojedinim domenama i ukupnoj skali MoCA prije i nakon primjene CPAP

|                            |   | Broj (%) ispitanika prije CPAP terapije       |   |          | $P^*$            |
|----------------------------|---|---|---|----------|------------------|
|                            |   | Normalna kognitivna funkcija (MoCA $\geq$ 26) | Poremećaj kognitivne funkcije (MoCA < 26) | Ukupno   |                  |
| <b>Nakon CPAP terapije</b> | Normalna kognitivna funkcija (MoCA $\geq$ 26) | 12  | 29  | 41 (68)  | <b>&lt;0,001</b> |
|                            | Poremećaj kognitivne funkcije (MoCA < 26)     | 0   | 19  | 19 (32)  |                  |
|                            | Ukupno  | 12 (20)                                       | 48 (80)                                   | 60 (100) |                  |

\*McNemar – Bowkerov test

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

S obzirom na domene MoCA testa, značajno su bolje nakon CPAP izvršne funkcije (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ), pažnja (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ), odgođeno prisjećanje (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) i ukupna MoCA skala (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) (tablica 5.21).

Tablica 5.21. Razlike u pojedinim domenama i ukupnoj skali MoCA prije i nakon primjene CPAP

|                      | Medijan<br>(interkvartilni raspon) |                           | Hodges-<br>Lehmannova<br>razlika<br>medijana | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*               |
|----------------------|------------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|------------------|
|                      | Prije<br>CPAP terapije             | Nakon<br>CPAP<br>terapije |  |                           |                  |
| Izvršne funkcije     | 3 (2 – 4)                          | 5 (3 – 5)                 | 1,5  | 1 do 1,5                  | <b>&lt;0,001</b> |
| Imenovanje           | 3 (3 – 3)                          | 3 (3 – 3)                 | 0  | 0 do 0                    | 0,06             |
| Pažnja               | 5 (4 – 6)                          | 6 (5 – 6)                 | 0,5  | 0,5 do 1                  | <b>&lt;0,001</b> |
| Jezik                | 3 (2 – 3)                          | 3 (3 – 3)                 | 0  | 0 do 0                    | 0,06             |
| Apstraktno mišljenje | 2 (2 – 2)                          | 2 (2 – 2)                 | 0  | 0 do 0                    | 0,06             |
| Odgođeno prisjećanje | 4 (2 – 5)                          | 5 (4 – 6)                 | 1,5  | 1 do 2                    | <b>&lt;0,001</b> |
| Orijentacija         | 6 (6 – 6)                          | 6 (6 – 6)                 | 0  | 0 do 0                    | -                |
| Ukupno MoCA          | 23 (20 – 25)                       | 27 (25 – 28)              | 4  | 3 do 5                    | <b>&lt;0,001</b> |

\*Wilcoxonov test

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

### 5.7. Procjena kognitivnih funkcija uz pomoć P300

Za procjenu kognitivnih funkcija su se koristili kognitivni evocirani potencijali P300. Nakon CPAP terapije, u odnosu na prije terapije, značajno je manji broj ciljnih tonova koje je ispitanik čuo (Wilcoxon test,  $P = 0,009$ ), značajno je manja latencija vala P1 (Wilcoxon test,  $P = 0,01$ ) te latencija vala P300 (Wilcoxon test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 5.25).



Tablica 5.25. Razlike u P300 prije i nakon CPAP terapije

|  | Medijan<br>(interkvartilni raspon) |                        | Hodges-<br>Lehmannova<br>razlika<br>medijana | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*               |
|--|------------------------------------|------------------------|--|---------------------------|------------------|
|  | Prije CPAP<br>terapije             | Nakon CPAP<br>terapije |  |                           |                  |
| Broj ponuđenih ciljnih tonova za 2KHz          | 41 (40 – 46)                       | 41 (40 – 43)           | 0  | -1,5 do 0,5               | 0,18             |
| Broj ciljnih tonova koje je ispitanik čuo 2KHz | 51 (45 – 58)                       | 48 (45 – 52)           | -2   | -5 do -0,5                | <b>0,009</b>     |
| Latencija vala P1                              | 39<br>(25,5 – 48,5)                | 31<br>(26 – 40)        | -5,5   | -9 do -10,5               | <b>0,01</b>      |
| Latencija vala N1                              | 95<br>(90 - 108)                   | 94<br>(85,5 – 103,5)   | -1,5   | -5 do 2,5                 | 0,42             |
| Latencija vala P2                              | 181<br>(171 – 196,5)               | 180<br>(165 – 195)     | 0  | -5,5 do 5,5               | 0,99             |
| Latencija vala N2                              | 235,5<br>(225 – 262,5)             | 236,5<br>(220,5 – 265) | -2   | -9,5 do 4,5               | 0,47             |
| Latencija vala P300                            | 339,5<br>(325,5-359)               | 313,5<br>(304 – 325,5) | -22  | -27,5 do -<br>17,5        | <b>&lt;0,001</b> |
| Amplituda vala P300                            | 9,75<br>(6,25 – 14,1)              | 10,3<br>(7,25 – 14,65) | 0,55   | -0,5 do 1,5               | 0,25             |

\*Wilcoxonov test

#### CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

Kod stimulacije prije terapije, lokalizacija vala je smještena centralno kod 38 (63 %) ispitanika, a nakon provedene CPAP terapije kod njih 36 (60 %). Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika s obzirom na lokalizaciju, prije i nakon provedene terapije (Tablica 5.26).

Tablica 5.26. Lokalizacija vala P300 prije i nakon primjene CPAP

| Poslije CPAP terapije | Broj (%) ispitanika prije CPAP terapije |           |             |          | P*   |
|-----------------------|---|-----------|-------------|----------|------|
|                       | Centralno                               | Frontalno | Parijetalno | Ukupno   |      |
| Centralno             | 26                                      | 10        | 0           | 36 (60)  | 0,79 |
| Frontalno             | 11                                      | 0         | 5           | 16 (27)  |      |
| Parijetalno           | 1                                       | 5         | 2           | 8 (13)   |      |
| Ukupno                | 38 (63)                                 | 15 (25)   | 7 (12)      | 60 (100) |      |

\*McNemar – Bowkerov test

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

Nema značajnih razlika u P300 s obzirom na dobne skupine prije provedene CPAP terapije (Tablica 5.27).

Tablica 5.27. Razlike u P300 prije CPAP terapije u odnosu na dob ispitanika

|  | Medijan (interkvartilni raspon)<br>u odnosu na dob ispitanika |                     | Hodges-<br>Lehmannova<br>razlika<br>medijana | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*   |
|--|---|---------------------|--|---------------------------|------|
|  | do 50<br>godina   | 50 i više<br>godina |  |                           |      |
| <b>Prije terapije</b>                                |   |                     |  |                           |      |
| Broj ponuđenih<br>ciljnih tonova za<br>2KHz          | 41 (40 – 45)  | 43 (10 – 46)        | 1  | -1 do 3                   | 0,42 |
| Broj ciljnih tonova<br>koje je ispitanik<br>čuo 2KHz | 52 (46 – 58)  | 50 (45 – 57)        | -1   | -5 do 3                   | 0,74 |
| Latencija vala P1                                    | 31 (24 – 46)  | 43 (27 – 49)        | 5  | -1 do 13                  | 0,11 |
| Latencija vala N1                                    | 93,5 (88 – 101)   | 98 (92 – 114)       | 6,5  | 0 do 16                   | 0,07 |
| Latencija vala P2                                    | 181 (171 – 194)   | 183 (170 – 198)     | 3  | -8 do 14                  | 0,66 |
| Latencija vala N2                                    | 230,5 (224 – 244)   | 241,5 (230 – 263)   | 10   | -2 do 25                  | 0,09 |
| Latencija vala P300                                  | 339 (318 – 352)   | 341 (331 – 367)     | 7  | -6 do 20                  | 0,29 |
| Amplituda vala<br>P300                               | 11,2 (6,7 – 14,1)   | 8,8 (5,7 – 12,9)    | -1,4   | -4,2 do 1,3               | 0,32 |

\*Mann Whitney U test

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

Nakon provedene terapije, iako je latencija vala P300 nešto veća, a amplituda vala P300 nešto manja kod ispitanika u dobi od 50 i više godina, razlike iako se uočavaju nisu statistički značajne (Tablica 5.28).

Tablica 5.28. Razlike u P300 poslije CPAP terapije u odnosu na dob ispitanika

|  | Medijan (interkvartilni raspon)<br>u odnosu na dob ispitanika |                     | Hodges-<br>Lehmannova<br>razlika<br>medijana | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*   |
|--|---|---------------------|--|---------------------------|------|
|  | do 50<br>godina   | 50 i više<br>godina |  |                           |      |
| <b>Poslije CPAP terapije</b>                   |   |                     |  |                           |      |
| Broj ponuđenih ciljnih tonova za 2KHz          | 41 (40 – 43)  | 42 (40 – 45)        | 0  | -1 do 2                   | 0,44 |
| Broj ciljnih tonova koje je ispitanik čuo 2KHz | 48 (45 – 52)  | 48 (45 – 51)        | 0  | -3 do 3                   | 0,94 |
| Latencija vala P1                              | 31 (24 – 42)  | 30 (26 – 39)        | -1   | -5 do 4                   | 0,82 |
| Latencija vala N1                              | 96 (85 – 107)   | 94 (88 – 100)       | -1   | -8 do 7                   | 0,77 |
| Latencija vala P2                              | 178 (166 – 196)   | 181 (163 – 194)     | -3   | -15 do 10                 | 0,72 |
| Latencija vala N2                              | 235 (221 – 249)   | 240 (220 – 266)     | 6,5  | -8 do 24                  | 0,42 |
| Latencija vala P300                            | 310 (302 – 322)   | 320 (306 – 335)     | 9  | -1 do 19                  | 0,09 |
| Amplituda vala P300                            | 10,3 (7,4 – 15,5)   | 9,95 (5,9 – 12,8)   | -1,5   | -3,8 do 1                 | 0,21 |

\*Mann Whitney U test

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

Nema značajnih razlika u P300 testu s obzirom na spol prije provedene CPAP terapije (Tablica 5.29).

Tablica 5.29. Razlike u P300 prije CPAP terapije u odnosu na spol ispitanika

|  | Medijan (interkvartilni raspon)<br>u odnosu na spol |                   | Hodges-<br>Lehmannova<br>razlika<br>medijana | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*   |
|--|---|-------------------|--|---------------------------|------|
|  | Muškarci  | Žene              |  |                           |      |
| <b>Prije CPAP terapije</b>                           |   |                   |  |                           |      |
| Broj ponuđenih<br>ciljnih tonova za<br>2KHz          | 42 (40 – 45)  | 41 (39 – 45)      | -1   | -4 do 1                   | 0,39 |
| Broj ciljnih tonova<br>koje je ispitanik čuo<br>2KHz | 51 (46 – 58)  | 52 (45 – 58)      | 0  | -5 do 6                   | 0,93 |
| Latencija vala P1                                    | 35,5 (24,5-47,5)                                    | 45,5 (36,5-51)    | 7  | -1 do 18                  | 0,11 |
| Latencija vala N1                                    | 95 (90 – 108)                                       | 83,5 (89 – 106,5) | -0,5   | -9 do 11                  | 0,89 |
| Latencija vala P2                                    | 181 (171 – 197)                                     | 184 (168 – 197,5) | 2  | -12 do 16                 | 0,76 |
| Latencija vala N2                                    | 235,5(224,5-265)                                    | 235,5 (229,5-243) | -5,5   | -27 do 8                  | 0,55 |
| Latencija vala P300                                  | 342,5 (327-362)                                     | 335,5 (317-339,5) | -10  | -26 do 5                  | 0,15 |
| Amplituda vala P300                                  | 10,2 (6,9 – 14,1)                                   | 7,3 (5,5 – 11,4)  | -2,1   | -5,3 do 1,2               | 0,20 |

\*Mann Whitney U test

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

Nema značajnih razlika u latencijama i amplitudama P300 s obzirom na spol poslije provedene CPAP terapije, osim u slučaju latencije vala P2, gdje značajno više vrijednosti imaju muškarci u odnosu na žene (Mann Whitney U test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 5.29).

Tablica 5.30. Razlike u P300 prije CPAP terapije u odnosu na spol ispitanika

|  | Medijan (interkvartilni raspon)<br>u odnosu na spol |                          | Hodges-<br>Lehmannova<br>razlika<br>medijana | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*          |
|--|---|--------------------------|--|---------------------------|-------------|
|  | Muškarci  | Žene                     |  |                           |             |
| <b>Poslije CPAP terapije</b>                   |   |                          |  |                           |             |
| Broj ponuđenih ciljnih tonova za 2KHz          | 41 (40 – 43)  | 41,5 (40 – 46)           | 0  | -1 do 2                   | 0,65        |
| Broj ciljnih tonova koje je ispitanik čuo 2KHz | 95,5 (85 – 107)                                     | 92,5 (90 – 99)           | -2   | -10 do 6                  | 0,54        |
| Latencija vala P1                              | 31,5<br>(25,5 – 41)                                 | 30,5<br>(25,5 – 36,5)    | -1   | -9 do 5                   | 0,69        |
| Latencija vala N1                              | 95,5 (85 – 107)                                     | 92,5 (90 – 99)           | -2   | -10 do 6                  | 0,54        |
| Latencija vala P2                              | 183<br>(169 – 198)                                  | 165,5<br>(155 – 183)     | -16  | -32 do -3                 | <b>0,02</b> |
| Latencija vala N2                              | 240<br>(224 – 265,5)                                | 226,5<br>(214 – 237)     | -14  | -34 do 4                  | 0,10        |
| Latencija vala P300                            | 315,5<br>(302,5 – 332)                              | 311,5<br>(306,5 – 320,5) | -4   | -17 do 6                  | 0,42        |
| Amplituda vala P300                            | 10,6 (7,4 – 14,8)                                   | 8,4 (6,1 – 12,6)         | -1,2   | -4,3 do 1,7               | 0,32        |

\*Mann Whitney U test

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

Prije provedene terapije nema značajnih razlika u vrijednostima latencija i amplituda P300 u odnosu na dnevnu pospanost po Epworthovlj ljestvici pospanosti. Nakon provedene CPAP terapije značajno je niža amplituda vala P300 kod blago povećane dnevne pospanosti u odnosu na ispitanike bez dnevne pospanosti po ESS (Kruskal Wallis test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 5.31).

Tablica 5.31. Vrijednosti P300 testa u odnosu na dnevnu pospanost po ESS

|  | Medijan (interkvartilni raspon) prema dnevnoj pospanosti po ESS |                      |                        |                        | P*                      |
|--|---|----------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
|  | Bez   | Blago povećana       | Umjereno povećana      | Jako povećana          |                         |
| <b>Prije CPAP terapije</b>                     |   |                      |                        |                        |                         |
| Broj ponuđenih ciljnih tonova za 2KHz          | 41,5<br>(40 - 46,75)  | 42<br>(40 - 44)      | 41<br>(40 - 45)        | 41<br>(40 - 49,75)     | 0,96                    |
| Broj ciljnih tonova koje je ispitanik čuo 2KHz | 53<br>(46 - 58)   | 47<br>(45 - 63)      | 50<br>(45 - 55)        | 54<br>(44 - 63)        | 0,82                    |
| Latencija vala P1                              | 41,5<br>(28,3 - 48,8)   | 27<br>(24,5 - 51)    | 41<br>(24 - 45)        | 37<br>(24,8 - 52,3)    | 0,72                    |
| Latencija vala N1                              | 94,5<br>(91 - 99,8)   | 94<br>(77,5 - 102,5) | 95<br>(80 - 115)       | 98<br>(90 - 112,75)    | 0,86                    |
| Latencija vala P2                              | 182,5<br>(170 - 198)  | 198<br>(181 - 211,5) | 185<br>(174 - 195)     | 173,5<br>(159,8 - 183) | 0,09                    |
| Latencija vala N2                              | 239,5<br>(225,5 - 257,8)  | 260<br>(223 - 282)   | 233<br>(224 - 272)     | 231,5<br>(226 - 258,3) | 0,84                    |
| Latencija vala P300                            | 338<br>(316,3 - 350,5)  | 339<br>(327 - 363)   | 345<br>(318 - 368)     | 344<br>(325,3 - 359)   | 0,98                    |
| Amplituda vala P300                            | 10,75<br>(7,6 - 15,25)  | 5,4<br>(3,65 - 13)   | 7,8<br>(5,3 - 14)      | 9,8<br>(8,28 - 11,88)  | 0,13                    |
| <b>Poslije CPAP terapije</b>                   |   |                      |                        |                        |                         |
| Broj ponuđenih ciljnih tonova za 2KHz          | 41<br>(40 - 43)   | 43<br>(42 - 50)      | 45<br>(30 - 38)        | 41<br>(40 - 50)        | 0,10                    |
| Broj ciljnih tonova koje je ispitanik čuo 2KHz | 47<br>(44 - 51)   | 48<br>(46 - 62)      | 57<br>(37 - 49)        | 54<br>(44 - 63)        | 0,32                    |
| Latencija vala P1                              | 31<br>(26 - 40)   | 37<br>(23 - 43)      | 24,5<br>(15,8 - 22,4)  | 37<br>(24,75 - 52,25)  | 0,44                    |
| Latencija vala N1                              | 94<br>(85 - 102)  | 104<br>(92 - 115)    | 100<br>(70,5 - 80,9)   | 98<br>(90 - 112,75)    | 0,34                    |
| Latencija vala P2                              | 181<br>(165 - 196)  | 182<br>(141 - 201)   | 166<br>(119,3 - 131,2) | 173,5<br>(159,8 - 183) | 0,48                    |
| Latencija vala N2                              | 237<br>(219 - 265)  | 236<br>(224 - 278)   | 237<br>(172,5 - 184,4) | 231,5<br>(226 - 258,3) | 0,94                    |
| Latencija vala P300                            | 315<br>(305 - 331)  | 312<br>(293 - 321)   | 294<br>(212,3 - 230,2) | 344<br>(325,3 - 358,8) | 0,16                    |
| Amplituda vala P300                            | 11,1<br>(7,4 - 14,8)  | 7,2<br>(5,6 - 8,8)   | 13,7<br>(6,8 - 15,2)   | 9,8<br>(8,3 - 11,9)    | <b>0,04<sup>†</sup></b> |

\*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

<sup>†</sup>na razini P<0,05 značajno je niža amplituda vala P300 kod blago povećane dnevne pospanosti u odnosu na ispitanike bez dnevne pospanosti po ESS  
CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom; ESS-engl. Epworth sleepiness scale, Epworthova ljestvica pospanosti

Nema značajnih razlika u vrijednostima P300 testa prije provedene CPAP terapije, u odnosu na uhranjenost. Nakon provedene terapije, značajno je niži broj ciljnih tonova kod ispitanika s pretilosti II u odnosu na sve druge ispitanike (Kruskal Wallis test,  $P = 0,04$ ) i značajno je niža latencija vala N2 kod ispitanika s pretilosti III u odnosu na ispitanike s pretilosti I i II (Kruskal Wallis test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 5.32).

Tablica 5.32. Vrijednosti P300 testa u odnosu na uhranjenost

|  | Medijan (interkvartilni raspon) prema uhranjenosti |                         |                            |                            | P*                |
|--|--|-------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|
|  | Prekomjerna masa                                   | Pretilost I             | Pretilost II               | Pretilost III              |                   |
| <b>Prije CPAP terapije</b>                     |  |                         |                            |                            |                   |
| Broj ponuđenih ciljnih tonova za 2KHz          | 42,5<br>(39,5 - 46)                                | 42<br>(40 - 47)         | 40,5<br>(40 - 44,5)        | 41<br>(40 - 48)            | 0,51              |
| Broj ciljnih tonova koje je ispitanik čuo 2KHz | 48<br>(45,75 - 52,25)                              | 56<br>(45,75 - 60,5)    | 49<br>(43,5 - 53)          | 51,5<br>(44,25 - 63,25)    | 0,25              |
| Latencija vala P1                              | 35<br>(27,75 - 46,25)                              | 39<br>(26 - 46,75)      | 24<br>(20,5 - 46,75)       | 44<br>(28,75 - 54)         | 0,17              |
| Latencija vala N1                              | 96,5<br>(92 - 106,25)                              | 95<br>(89,75 - 110,5)   | 95<br>(86,25 - 109,25)     | 95,5<br>(83 - 108)         | 0,79              |
| Latencija vala P2                              | 191,5<br>(179 - 210)                               | 179<br>(168,75 - 195)   | 185,5<br>(174,75 - 206)    | 175,5<br>(163 - 190,75)    | 0,19              |
| Latencija vala N2                              | 241<br>(227,25 - 273,75)                           | 234<br>(223,5 - 263)    | 234,5<br>(225,5 - 261,5)   | 241<br>(229,25 - 259)      | 0,70              |
| Latencija vala P300                            | 336<br>(328,5 - 388,75)                            | 340<br>(321,5 - 349)    | 350,5<br>(321,75 - 370,25) | 337,5<br>(318,75 - 349,75) | 0,59              |
| Amplituda vala P300                            | 10,5<br>(8,33 - 19,7)                              | 8,9<br>(4,98 - 13,83)   | 10,2<br>(5,63 - 14,95)     | 9,9<br>(6,53 - 14,45)      | 0,56              |
| <b>Poslije CPAP terapije</b>                   |  |                         |                            |                            |                   |
| Broj ponuđenih ciljnih tonova za 2KHz          | 42<br>(40 - 45,25)                                 | 42<br>(40,75 - 45,25)   | 40<br>(38,5 - 42,5)        | 41<br>(40 - 43)            | 0,17              |
| Broj ciljnih tonova koje je ispitanik čuo 2KHz | 49<br>(46 - 52)                                    | 49<br>(44,75 - 55,5)    | 44,5<br>(41,5 - 46,75)     | 49,5<br>(46 - 55,5)        | 0,04 <sup>†</sup> |
| Latencija vala P1                              | 34<br>(24,75 - 44,5)                               | 30,5<br>(26 - 35,75)    | 35,5<br>(24,25 - 52,25)    | 33,5<br>(24,5 - 38,75)     | 0,63              |
| Latencija vala N1                              | 92<br>(87,75 - 109)                                | 94,5<br>(83,75 - 101,5) | 100<br>(90 - 113,75)       | 91,5<br>(84 - 103)         | 0,44              |
| Latencija vala P2                              | 181<br>(171 - 191)                                 | 175<br>(164,5 - 202,25) | 195<br>(179,25 - 223,25)   | 173<br>(159 - 184,25)      | 0,08              |
| Latencija vala N2                              | 236,5<br>(221,75 - 267,5)                          | 244<br>(218,25 - 270)   | 249<br>(238,5 - 265)       | 225,5<br>(212 - 235,5)     | 0,04 <sup>†</sup> |
| Latencija vala P300                            | 308<br>(297,75 - 324,75)                           | 315<br>(304,5 - 323,25) | 323,5<br>(307,75 - 355,75) | 312,5<br>(296,5 - 322)     | 0,34              |
| Amplituda vala P300                            | 9,6<br>(7,4 - 14,15)                               | 10,9<br>(6,33 - 14,73)  | 11,4<br>(9,1 - 14,73)      | 8,7<br>(6,08 - 17,5)       | 0,83              |

\*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

<sup>†</sup>na razini P<0,05 značajno je niži broj ciljnih tonova kod ispitanika s pretilosti II u odnosu na sve druge ispitanike



‡na razini  $P < 0,05$  značajno je niža latencija vala N2 kod ispitanika s pretilosti III u odnosu na ispitanike s pretilosti I i II

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

Prije provedene terapije u pozitivnoj i značajnoj vezi je AHI s latencijom vala N2, odnosno uz više vrijednosti AHI-a veća je i latencija vala N2, i obratno ( $Rho = 0,295$ ). Poslije CPAP terapije, što su vrijednosti ESS bile više prije terapije niža je latencija vala P300 nakon terapije ( $Rho = -0,327$ ) (Tablica 5.33).

Tablica 5.33. Povezanost indeksa tjelesne mase, ESS i AHI-a s P300 testom prije i nakon provedene CPAP terapije

|                              | Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) |                                |                           |                               |                           |
|------------------------------|--|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|                              | Indeks tjelesne mase                                 | ESS                            | ESS poslije CPAP terapije | AHI                           | AHI poslije CPAP terapije |
| <b>Prije CPAP terapije</b>   |  |                                |                           |                               |                           |
| Latencija vala P1            | 0,096<br>(0,47)                                      | -0,094<br>(0,48)               | -0,034<br>(0,79)          | -0,013<br>(0,92)              | -0,017<br>(0,90)          |
| Latencija vala N1            | -0,098<br>(0,45)                                     | 0,034<br>(0,80)                | 0,141<br>(0,28)           | 0,058<br>(0,66)               | 0,097<br>(0,46)           |
| Latencija vala P2            | -0,162<br>(0,22)                                     | -0,112<br>(0,39)               | -0,161<br>(0,22)          | 0,039<br>(0,77)               | -0,068<br>(0,61)          |
| Latencija vala N2            | 0,037<br>(0,78)                                      | -0,076<br>(0,56)               | -0,059<br>(0,65)          | <b>0,295</b><br><b>(0,02)</b> | -0,119<br>(0,36)          |
| Latencija vala P300          | -0,010<br>(0,94)                                     | 0,012<br>(0,93)                | -0,071<br>(0,59)          | 0,186<br>(0,15)               | -0,172<br>(0,19)          |
| Amplituda vala P300          | -0,067<br>(0,61)                                     | -0,112<br>(0,40)               | -0,204<br>(0,12)          | -0,031<br>(0,81)              | 0,041<br>(0,76)           |
| <b>Poslije CPAP terapije</b> |  |                                |                           |                               |                           |
| Latencija vala P1            | -0,039<br>(0,77)                                     | -0,069<br>(0,60)               | -0,044<br>(0,74)          | 0,122<br>(0,35)               | -0,207<br>(0,11)          |
| Latencija vala N1            | 0,028<br>(0,83)                                      | 0,141<br>(0,28)                | 0,178<br>(0,17)           | 0,248<br>(0,06)               | -0,083<br>(0,53)          |
| Latencija vala P2            | -0,095<br>(0,47)                                     | -0,041<br>(0,76)               | 0,070<br>(0,59)           | 0,247<br>(0,06)               | 0,191<br>(0,14)           |
| Latencija vala N2            | -0,216<br>(0,10)                                     | -0,097<br>(0,46)               | 0,035<br>(0,79)           | 0,106<br>(0,42)               | 0,245<br>(0,06)           |
| Latencija vala P300          | 0,045<br>(0,73)                                      | <b>-0,327</b><br><b>(0,01)</b> | -0,289<br>(0,03)          | 0,030<br>(0,82)               | 0,006<br>(0,96)           |
| Amplituda vala P300          | 0,049<br>(0,71)                                      | -0,128<br>(0,33)               | -0,186<br>(0,16)          | -0,069<br>(0,60)              | 0,122<br>(0,35)           |

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom; AHI-apneja-hipopneja indeks; ESS-engl.

Epworth sleepiness scale, Epworthova ljestvica pospanosti

Nema značajne povezanosti srednje i najniže saturacije te indeksa desaturacije s P300 prije i nakon CPAP terapije (Tablica 5.34).

Tablica 5.34. Povezanost saturacije te indeksa desaturacije s P300 prije i nakon CPAP terapije

|                              | Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) |                    |               |
|------------------------------|--|--------------------|---------------|
|                              | Srednja saturacija                                   | Najniža saturacija | ODI           |
| <b>Prije CPAP terapije</b>   |  |                    |               |
| Latencija vala P1            | -0,078 (0,56)  | -0,030 (0,82)      | -0,106 (0,42) |
| Latencija vala N1            | -0,094 (0,48)  | -0,094 (0,48)      | 0,013 (0,92)  |
| Latencija vala P2            | -0,051 (0,70)  | -0,228 (0,08)      | 0,016 (0,91)  |
| Latencija vala N2            | -0,243 (0,06)  | -0,240 (0,07)      | 0,181 (0,17)  |
| Latencija vala P300          | -0,181 (0,17)  | -0,184 (0,16)      | 0,189 (0,15)  |
| Amplituda vala P300          | 0,118 (0,37)   | 0,096 (0,47)       | -0,019 (0,88) |
| <b>Poslije CPAP terapije</b> |  |                    |               |
| Latencija vala P1            | -0,023 (0,86)  | 0,004 (0,97)       | 0,053 (0,69)  |
| Latencija vala N1            | -0,084 (0,52)  | -0,087 (0,51)      | 0,118 (0,37)  |
| Latencija vala P2            | -0,091 (0,49)  | -0,173 (0,19)      | 0,005 (0,97)  |
| Latencija vala N2            | -0,030 (0,82)  | -0,092 (0,49)      | -0,058 (0,66) |
| Latencija vala P300          | -0,154 (0,24)  | -0,116 (0,38)      | 0,111 (0,40)  |
| Amplituda vala P300          | 0,054 (0,68)   | 0,017 (0,90)       | 0,014 (0,92)  |

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom; ODI-engl. Oxygen desaturation indeks, indeks desaturacije kisikom, ITM-indeks tjelesne mase

Amplituda vala P300 poslije terapije, u značajnoj je, pozitivnoj ali slabijoj vezi s latencijom usnivanja (Rho = 0,279) i WASO (Rho = 0,283) (Tablica 5.35).

Tablica 5.35. Povezanost latencije usnivanja, REM latencije, WASO i efikasnosti spavanja s P300 testom prije i nakon CPAP terapije

|                       | Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) |                  |                     |                            |
|-----------------------|--|------------------|---------------------|----------------------------|
|                       | Latencija<br>uspavljivanja                           | REM<br>latencija | WASO (%)            | Efikasnost<br>spavanja (%) |
| <b>Prije terapije</b> |  |                  |                     |                            |
| Latencija vala P1     | -0,156 (0,23)  | 0,309 (0,02)     | 0,058 (0,66)        | -0,075 (0,57)              |
| Latencija vala N1     | -0,104 (0,43)  | 0,077 (0,56)     | 0,061 (0,64)        | -0,178 (0,17)              |
| Latencija vala P2     | -0,093 (0,48)  | 0,172 (0,19)     | -0,024 (0,85)       | 0,059 (0,65)               |
| Latencija vala N2     | -0,161 (0,22)  | 0,151 (0,25)     | -0,021 (0,88)       | 0,048 (0,72)               |
| Latencija vala P300   | 0,054 (0,68)   | 0,010 (0,94)     | 0,233 (0,07)        | -0,080 (0,54)              |
| Amplituda vala P300   | 0,248 (0,06)   | -0,181 (0,17)    | 0,233 (0,07)        | -0,155 (0,24)              |
| <b>Poslije CPAP</b>   |  |                  |                     |                            |
| Latencija vala P1     | -0,100 (0,45)  | 0,113 (0,39)     | 0,153 (0,24)        | -0,094 (0,47)              |
| Latencija vala N1     | 0,131 (0,32)   | 0,042 (0,75)     | 0,056 (0,67)        | -0,138 (0,29)              |
| Latencija vala P2     | -0,034 (0,80)  | 0,042 (0,75)     | 0,012 (0,93)        | -0,002 (0,99)              |
| Latencija vala N2     | 0,035 (0,79)   | 0,021 (0,87)     | -0,028 (0,83)       | -0,074 (0,57)              |
| Latencija vala P300   | -0,079 (0,55)  | 0,056 (0,67)     | 0,106 (0,42)        | -0,027 (0,84)              |
| Amplituda vala P300   | <b>0,279 (0,03)</b>                                  | -0,191 (0,14)    | <b>0,283 (0,03)</b> | -0,249 (0,06)              |

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom; REM-akr. Rapid eye movement, spavanje s brzim pokretima očiju; WASO-engl. Wake after sleep onset, ukupno vrijeme budnosti nakon prvog uspavljivanja

Prije terapije uz više amplitude, niža je pažnja ( $Rho = -0,252$ ), a u drugim domenama prije i poslije terapije nema značajnih povezanosti s latencijom i amplitudom P300 (Tablica 5.36).

Tablica 5.36. Povezanost MoCA testa s latencijom i amplitudom P300 prije i poslije CPAP terapije

|                      | Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) |                      |                       |                |
|----------------------|--|----------------------|-----------------------|----------------|
|                      | Latencija P300                                       | Amplituda P300       | Latencija P300        | Amplituda P300 |
|                      | Prije terapije                                       |                      | Poslije terapije CPAP |                |
| Izvršne funkcije     | -0,059 (0,65)  | 0,046 (0,73)         | 0,170 (0,19)          | -0,029 (0,83)  |
| Imenovanje           | -0,052 (0,69)  | 0,031 (0,81)         | 0,222 (0,09)          | 0,143 (0,28)   |
| Pažnja               | 0,133 (0,31)   | <b>-0,252 (0,04)</b> | -0,089 (0,50)         | -0,073 (0,58)  |
| Jezik                | -0,166 (0,21)  | 0,038 (0,77)         | -0,017 (0,89)         | 0,068 (0,61)   |
| Apstraktno mišljenje | 0,086 (0,51)   | 0,073 (0,58)         | -0,154 (0,24)         | -0,019 (0,89)  |
| Odgodeno prisjećanje | 0,18 (0,17)  | 0,111 (0,40)         | -0,081 (0,54)         | -0,113 (0,39)  |
| Orijentacija         | -  | -                    | -                     | -              |
| Ukupno MoCA          | 0,026 (0,84)   | 0,009 (0,95)         | 0,049 (0,71)          | -0,009 (0,95)  |

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

Nema značajne povezanosti prosječnog vremena korištenja CPAP i udjela korištenja (%) s kontrolnom latencijom i amplitudom P300 (Tablica 5.37).

Tablica 5.37. Povezanost s latencijom i amplitudom P300 prije i poslije CPAP terapije

|                          | Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) |   |                          |
|--------------------------|--|---|--------------------------|
|                          | Prosječno vrijeme korištenja CPAP (h)                | Prosječno vrijeme korištenja CPAP (min) | Udio korištenja CPAP (%) |
| Kontrolna latencija P300 | -0,063 (0,64)  | -0,048 (0,72)                           | -0,104 (0,43)            |
| Kontrolna amplituda P300 | -0,061 (0,64)  | -0,060 (0,65)                           | -0,079 (0,55)            |

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom

Pozitivna je i značajna veza amplitude P300 i WASO (Tablica 5.38)

Tablica 5.38. Povezanost s latencijom i amplitudom P300 prije i poslije CPAP terapije

|                            | Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost) |                   |                              |                     |
|----------------------------|--|-------------------|------------------------------|---------------------|
|                            | Latencija<br>P300                                    | Amplituda<br>P300 | Latencija<br>P300            | Amplituda<br>P300   |
|                            | <b>Prije CPAP terapije</b>                           |                   | <b>Poslije terapije CPAP</b> |                     |
| N1                         | 0,045 (0,73)   | -0,021 (0,87)     | 0,041 (0,75)                 | -0,069 (0,60)       |
| N2                         | 0,116 (0,38)   | -0,035 (0,79)     | 0,101 (0,44)                 | 0,023 (0,86)        |
| N3                         | -0,044 (0,74)  | 0,059 (0,66)      | -0,002 (0,99)                | 0,056 (0,67)        |
| REM (%)                    | -0,197 (0,13)  | -0,056 (0,67)     | -0,241 (0,06)                | 0,008 (0,95)        |
| WASO                       | 0,233 (0,07)   | 0,233 (0,07)      | 0,106 (0,42)                 | <b>0,283 (0,03)</b> |
| Efikasnost<br>spavanja (%) | -0,080 (0,54)  | -0,155 (0,24)     | -0,027 (0,84)                | -0,249 (0,06)       |

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom; REM-akr. Rapid eye movement, spavanje s brzim pokretima očiju; WASO-engl. Wake after sleep onset, ukupno vrijeme budnosti nakon prvog uspavlivanja

Linearnom regresijom (*Stepwise* metoda) odredili smo funkcionalnu povezanost ESS i indeksa desaturacije s AHI. Uočava se da ESS nije značajan prediktor dok indeks desaturacije objašnjava 32,7% varijabilnosti AHI (Tablica 5.39).

Tablica 5.39. Funkcionalna povezanost AHI s indeksom desaturacije (multivarijatna regresija)

|                     | $\beta$ | $P^*$            | 95% CI za $\beta$ | Sažetak modela                    |
|---------------------|---------|------------------|-------------------|-----------------------------------|
| <b>AHI</b>          |         |                  |                   |                                   |
| Konstanta           | 30,87   | <b>&lt;0,001</b> | 20,7 do 41,1      | R = 0,582                         |
| Indeks desaturacije | 0,45    | <b>&lt;0,001</b> | 0,29 do 0,62      | R <sup>2</sup> = 0,339            |
|                     |         |                  |                   | Korigirani R <sup>2</sup> = 0,327 |

$\beta$  – koeficijent regresije, R – Pearsonov koeficijent korelacije

AHI-apneja hipopneja indeks

### 5.8. Uloga srednje saturacije i udjela korištenja CPAP u predviđanju lošijeg kognitivnog statusa (ROC analiza)

Metoda ROC-krivulje odabrana je kao jednostavan način procjene razlike pojedinog pokazatelja između skupine ispitanika s obzirom na kognitivni status nakon terapije, a određuje se temeljem specifičnosti i senzitivnosti.

Da bi se procijenila vrijednost pojedinih parametara, upotrijebljena je metoda izračuna ROC krivulje kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju bolesnike s kognitivnim deficitom ili ne. Za pojedinu skupinu je mijenjana točka razlučivanja (engl. *cut-off point*), kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

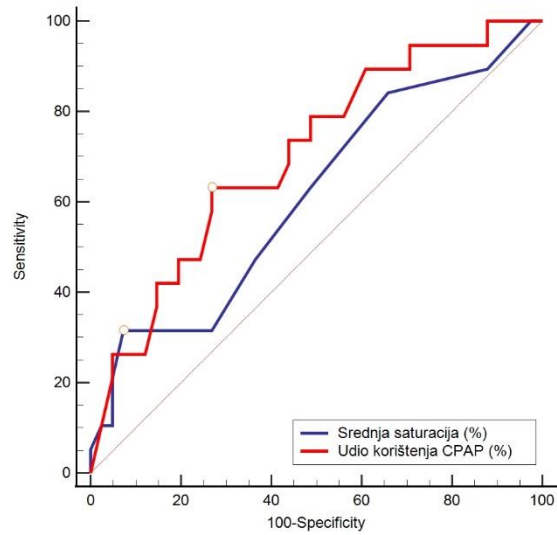
Bolji dijagnostički pokazatelj je udio korištenja CPAP-a u odnosu na srednju saturaciju kisikom koja nije značajna kod razlučivanja dobrog od slabijeg kognitivnog statusa (Tablica 5.40. i Slika 5.2)

Tablica 5.40. Vrijednosti ROC analize s obzirom na kognitivni status

| Čimbenik                 | AUC   | 95% CI        | senzitivnost | specifičnost | <i>cut off</i> | Youden indeks | P            |
|--------------------------|-------|---------------|--------------|--------------|----------------|---------------|--------------|
| Srednja saturacija       | 0,612 | 0,477 – 0,735 | 31,6         | 92,7         | ≤85            | 0,242         | 0,17         |
| Udio korištenja CPAP (%) | 0,703 | 0,571 – 0,814 | 63,2         | 73,2         | >95,6          | 0,363         | <b>0,005</b> |

AUC – površina ispod krivulje; 95% CI – 95% raspon pouzdanosti

CPAP-uređaj s kontinuirano pozitivnim tlakom



Slika 5.2. ROC krivulja usporedbe srednje saturacije i udjela korištenja CPAP-a u razlučivanju skupina ispitanika s dobrim i lošijim kognitivnom statusom prema MoCA test nakon terapije



## 6. RASPRAVA

Opstruktivna apneja u spavanju je poremećaj disanja u spavanju od kojeg boluje jedna sedmina odrasle populacije na svijetu (10). Ova činjenica zabrinjava i zahtjeva ozbiljan pristup samoj bolesti i komplikacijama i komorbiditetima koji je prate. Jedan od komorbiditeta koji prati bolesnike s OSA-om je kognitivni poremećaj koji predstavlja, uz samu apneju u spavanju, važan čimbenik koji može dovesti do narušavanja kvalitete života i otežanog svakodnevnog socijalnog i profesionalnog funkcioniranja. Upravo zbog ovoga je potrebno imati na umu kognitivni poremećaj u ovoj skupini bolesnika, na vrijeme posumnjati i dijagnosticirati ga. Brojni istraživači diljem svijeta koriste različite psihologijske testove osmišljene za ispitivanje kognitivnog poremećaja, ali isto tako za ispitivanje ispada u području pojedinih kognitivnih domena. Problem u tome je činjenica da se različiti ispitivači koriste različitim testovima, pa su rezultati vrlo često oprečni. Još jedan problem kod neuropsihologijskih testova je dostupnost na internetu i mogućnost pripreme za pojedine testove, osobito kad je u pitanju praćenje bolesnika i ponavljanje istih testova. Upravo zbog toga su kognitivni evocirani potencijali P300 dobar dijagnostički izbor za dijagnosticiranje kognitivnog poremećaja općenito. Istraživači diljem svijeta nisu uspjeli povezati poremećaj P300 latencija i amplituda s određenom kognitivnom domenom, mada postoje istraživanja koja su koristila specifične psihologijske testove za pojedine domene uz P300 pa su pronašli povezanost između ispada u komponentama P300 i pojedinih kognitivnih domena. No opet se ovdje pojavljuje problem nestandardiziranog korištenja psihologijskih testova za pojedine domene, odnosno jedni istraživači koriste jednu vrstu testova za pojedinu kognitivnu domenu, drugi istraživači koriste drugi test za istu kognitivnu domenu, pa se dobiju različiti rezultati za pojedine kognitivne domene i ne mogu se sa sigurnošću povezati s određenom komponentom P300. Kognitivni evocirani potencijali P300 stoga predstavljaju objektivan elektrofiziološki korelat za kognitivni poremećaj i velik broj istraživanja kojima se ispituje kognitivni poremećaj u bolesnika s poremećajima spavanja koristi upravo P300 kako bi objektivizirali ovaj poremećaj. Kognitivnim evociranim potencijalima P300, s ili bez popratnih psihologijskih testova, istraživači diljem svijeta utvrdili su da bolesnici s OSA-om imaju kognitivni poremećaj, odnosno da imaju produljene latencije P300 i snižene amplitude P300 u usporedbi sa zdravom populacijom, ali isto tako postoje istraživanja kojima se promjene komponenti P300 nisu uspjele dokazati. Kako CPAP predstavlja najčešći i prvi terapijski izbor za bolesnike s OSA-om, osobito za umjerene i teške oblike, istraživače diljem svijeta je zanimao i učinak CPAP-a na kognitivne funkcije. Isto je zanimalo nas u ovom istraživanju i glavni cilj ovog istraživanja je bio ispitati učinkovitost

CPAP-a u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om na kognitivne evocirane potencijale P300, odnosno dolazi li do promjene latencija i amplituda P300 nakon tri mjeseca korištenja CPAP uređaja.

### **6.1. Osnovne demografske karakteristike i antropometrijska mjerenja**

U ovom prospektivnom eksperimentalnom istraživanju je sudjelovalo 60 ispitanika, od kojih je 48 (80%) bilo muškog spola, a 12 (20%) ženskog spola, odnosno, omjer muškaraca i žena je bio 4:1. Ovome u prilog idu epidemiološka istraživanja diljem svijeta su pokazala da je OSA predominantno „muška“ bolest, odnosno da je prevalencija OSA-e češća u muškaraca, nego u žena. Prema ranijim studijama omjer prevalencije OSA-e u muškaraca i žena je od 2:1-4:1 u općoj populaciji, do čak 8:1 u Klinikama za poremećaje spavanja (14,247,248), a prema ovome rezultati našeg istraživanja pokazuju vrlo slične epidemiološke karakteristike bolesnika s OSA-om u svijetu. Studija Wisconsin Sleep Cohort Study je pokazala prevalenciju OSA-e od 24% u muškaraca i 9% u žena u dobi od 30-60 godina (249). I kasnija istraživanja su pokazivala slične rezultate, pa tako HypnoLaus studija, koja je obuhvaćala 2121 ispitanika, je pokazala da OSA-u ima 49,7% muškaraca i 23,4% žena (248). Jedan je pregledni članak Senaratne i suradnika, koji je obuhvatio 24 studije na 3807 ispitanika, pokazao da je prevalencija OSA-e u općoj populaciji 9-38% i da je češća u muškaraca nego u žena (14). Slično je i u preglednom radu Lyons i suradnika, u kojem je pokazana također veća prevalencija OSA-e u muškaraca u usporedbi sa ženama (10). Jedno novije istraživanje Zhou i suradnika o spolnim razlikama u bolesnika s OSA-om je pokazalo da je omjer muškaraca i žena u studiji 3,59:1, što je još jednom potvrdilo ranije navode o većoj učestalosti oboljevanja muškaraca od OSA-e (250). Potrebno je naglasiti da ovi omjeri vrijede za žene prije menopauze, jer je dobro poznato da se prevalencija OSA-e povećava nakon menopauze, što se može povezati sa smanjenjem razine spolnih hormona (251). Jedno je istraživanje pokazalo da je prevalencija OSA-e 4,5x veća u žena nakon menopauze u usporedbi sa ženama prije menopauze, te da je težina OSA-e u žena u postmenopauzi slična onoj kod muškaraca (252).

Ispitivanje antropometrijskih obilježja ispitanika u ovom istraživanju su pokazala da svi ispitanici imaju prekomjernu tjelesnu težinu. Prema klasifikaciji za uhranjenost Svjetske zdravstvene organizacije, kojom je normalna uhranjenost definirana ITM od 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup> niti jedan ispitanik nije imao normalnu uhranjenost. Najveći broj ispitanika, njih 37%, je imao pretilost tip I ( $30 \leq ITM \leq 34,9$  kg/m<sup>2</sup>), 26% imalo je pretilost tip III ( $ITM \geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), 20%

pretilost tip II ( $35 \leq \text{ITM} \leq 39,9 \text{ kg/m}^2$ ), a 17% ispitanika je imalo je prekomjernu tjelesnu masu ( $25 \leq \text{ITM} \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$ ). Ovaj podatak je zabrinjavajući, jer je dobro poznato da je debljina je jedna od najvećih čimbenika rizika za razvoj OSA-e (8). Jedna nova opservacijska studija Hsinga i suradnika je pokazala da pretili bolesnici imaju teže oblike OSA-e nego bolesnici koji nisu pretili (253), odnosno već ranije je pokazano da težina OSA-e proporcionalno raste s povećanjem ITM (118). Obzirom da su u našem istraživanju sudjelovali bolesnici s umjerenom i teškom apnejom u spavanju, ne čudi da su svi imali prekomjernu tjelesnu težinu, odnosno pretilost. Važno je istaknuti dvosmjernan odnos OSA-e i debljine, odnosno činjenicu da OSA može uzrokovati debljanje, pa time i pretilost, čime se ovi bolesnici nalaze u „začaranom krugu“ (254,255). U jednom novijem preglednom radu Kuvata i suradnika je navedeno da je prevalencija OSA-e u pojedinaca s pretiološću tip II 40%, a u bolesnika s pretiološću tip III 40-90% (256).

## 6.2. Testovi probira

U procjeni rizika od OSA-e se koriste testovi probira, kako bi se na adekvatan način odabrali bolesnici kojima je potrebna daljnja obrada. Iako je kompjuterizirana polisomnografija „zlatni standard“ u postavljanju dijagnoze OSA-e, ta dijagnostička pretraga je iznimno tehnički i vremenski zahtjeva, stoga nam testovi probira pomažu u odabiru odgovarajućih pacijenata kojima je potrebno učiniti kompjuteriziranu polisomnografiju. Berlinski upitnik i STOP-Bang upitnik se često primjenjuju za procjenu rizika od OSA-e.

Tako smo i mi u ovom istraživanju koristili STOP-BANG i Berlinski upitnik zbog jednostavnosti korištenja samih upitnika i brzine izvođenja. U ovom istraživanju prema STOP-BANG upitniku nijedan bolesnik nije imao nizak rizik za OSA-u, umjereni rizik je imalo 15% bolesnika, a visok rizik 85% bolesnika. Prema Berlinskom upitniku nizak rizik je imao samo jedan ispitanik, a visok rizik je imalo 59 ispitanika, odnosno visokih 98% ispitanika. Ovime je pokazana važnost i osjetljivost testova probira kako bi se adekvatno odabrali pacijenti za daljnju obradu. Brojne istraživače je zanimala pouzdanost testova probira za OSA-u. Solecka i suradnici su u jednom novom radu uspoređivali pouzdanost pet upitnika za poremećaje spavanja u otkrivanju pojavnosti OSA-e (257). Istraživanje je provedeno na 201 pacijentu, koji su ispunjavali pet upitnika o spavanju: Epworthovu ljestvicu pospanosti, STOP-Bang upitnik, STOP upitnik, Berlinski upitnik i Pittsburški indeks kvalitete sna. Rezultati njihovog istraživanja su pokazali da su STOP-BANG i Berlinski upitnik najprikladniji za probir OSA-e

(257). STOP-BANG upitnik je imao visoku osjetljivost 81,6% i specifičnost 75%, dok je Berlinski upitnik imao osjetljivost 78,7%, a specifičnost 61,9% (257). Za razliku od ovog istraživanja, jedna meta-analiza Chiu i suradnika je pokazala nižu specifičnost STOP-BANG upitnika (42%) za OSA-u u usporedbi s ranije navedenim, ali je osjetljivost i u ovom istraživanju bila visokih 87% (258). Razlog tome je moguće što su Chiu i suradnici imali značajno veći uzorak (47 989 ispitanika) za razliku od Solecke i suradnika koji su imali manji uzorak (201 ispitanik). Berlinski upitnik je u više istraživanja uspoređivan s ESS, STOP-BANG i STOP upitnika i raspon osjetljivost se kretao između 73-83%, a specifičnost 22-59% (258–260). Upravo zbog visoke osjetljivosti navedenih testova, a u nedostatku drugih testova koji bi imali bolju osjetljivost i specifičnost, korištenje ovih testova može dovesti do racionalizacije izbora pacijenata koje je potrebno uputiti da daljnju obradi i na taj način dovesti do uštede vremena i resursa u zdravstvu. Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako je izbor ovih upitnika dobar za procjenu rizika od OSA-e i da je pouzdanost upitnika visoka osobito za teže oblike OSA-e.

Epworthova ljestvica pospanosti je najčešće korišten upitnik u medicini spavanja i njegova prednost je što je jasan i ne zahtjeva puno vremena, no njime se procjenjuje dnevna pospanost, a ne rizik od OSA-e, čime se razlikuje od ranije navedena dva upitnika (245). Ipak, kako je povećana dnevna pospanost jedan od najčešćih simptoma na koje se žale bolesnici s poremećajima spavanja, Epworthovu ljestvicu dnevne pospanosti je potrebno raditi svakom ispitaniku sa sumnjom na poremećaje spavanja, odnosno na OSA-u. I u ovom istraživanju se dnevna pospanost mjerila Epworthovom ljestvicom pospanosti i rezultati su pokazali blago iznenađujuće podatke. Naime, prije CPAP terapije bez pospanosti (ESS 0-10) bilo čak 24 (40%) ispitanika, 9 (15%) ispitanika je bilo s blago povećanom dnevnom pospanošću (ESS 11-12), 15 (25%) ispitanika je imalo umjereno povećanu pospanost (ESS 13-15) i 12 (20%) ispitanika je imalo jako povećanu dnevnu pospanost (ESS 16-24). Iako se u literaturi može naći da je povećana dnevna pospanost čest simptom, iz ovog istraživanja proizlazi da velik udio ispitanika s umjerenom i teškom OSA-om nije imao povećanu dnevnu pospanost. Razlog ovome može biti i otežano razlikovanje umora od povećane dnevne pospanosti, koji dijele slične karakteristike u smislu da se pacijent ne osjeća odmorno i ima smanjenu dnevnu aktivnost (261). Prevalencija dnevne pospanosti u bolesnika s OSA-om nije u potpunosti jasna, odnosno istraživanja daju vrlo oprečne rezultate. Naime, dok jedni javljaju prevalenciju povećane dnevne pospanosti u bolesnika s OSA-om između 50 i 80% (262,263), drugi javljaju da čak 60% bolesnika s OSA-om nemaju povećanu dnevnu pospanost (264), što je vrlo slično

rezultatima iz našeg istraživanja. Još ranije je Johns istaknuo važnost ESS u razlikovanju primarnih hrkača od onih s OSA-om, no ESS nije dobar upitnik za evaluaciju prisutnosti ili težine OSA-e (64). To je zamijećeno još i u jednom starijem istraživanju Rosenthala na 268 ispitanika, u kojem je ESS imao osjetljivost od 66%. Novija istraživanja su pokazala slične rezultate, pa su tako Ulasli i suradnici na 1230 ispitanika pokazali da ESS ima osjetljivost 46%, a specifičnost 60%, a od navedenog broja ispitanika 84,8% ih je imalo apneju u spavanju (259). I Solecka i suradnici su na svom uzorku od 237 ispitanika pokazali nisku osjetljivost ESS za OSA-u (34,5%), te visoku specifičnost (82,6%) (257). Da ESS nije tako dobar upitnik za procjenu rizika od OSA-e je jasno već iz pitanja od kojih se sastoji, jer se njime procjenjuje samo potreba za spavanjem u nekim svakodnevnim situacijama. Upravo zbog toga i naši rezultati pokazuju slično, iako su u istraživanju sudjelovali bolesnici s umjerenom i teškom apnejom u spavanju.

U naših ispitanika je nakon primjene CPAP terapije u trajanju od 3 mjeseca došlo do statistički značajnog smanjenja dnevne pospanosti (ESS s 11 na 2). Nakon CPAP terapije značajno se povećao broj ispitanika bez dnevne pospanosti (40% vs. 8%), dok niti jedan ispitanik nema jako povećanu pospanost u odnosu na to da ih je 12 (20%) prije primjene terapije imalo jako povećanu dnevnu pospanost. Da je CPAP terapija dobar terapijski izbor za smanjenje dnevne pospanosti govori istraživanje Venkatnarayana i suradnika, koji su u svom istraživanju, došli do zaključka da dolazi do smanjenja dnevne pospanosti (ESS sa srednje vrijednosti od 11,5 na srednju vrijednost 6,8) nakon mjesec dana korištenja CPAP terapije (265). O učinku CPAP terapije na povećanu dnevnu pospanost su izvjestili i Gaisl i suradnici u svom radu na 57 bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om koji su prije liječenja imali povećanu dnevnu pospanost i imali su suboptimalnu adherenciju sa CPAP-om (srednja vrijednost korištenja CPAP-a je 3-4h) i na one koji su CPAP koristili adekvatno (266). Rezultati su pokazali da bolesnici imaju korist i od suboptimalnog korištenja CPAP-a, ali da je veća korist kad se koristi u terapijskim intervalima (266). Važnost CPAP-a u smanjenju dnevne pospanosti u bolesnika s OSA-om je prepoznao Battan i suradnici, koji su na 43 ispitanika s umjerenom i teškom apnejom u spavanju kontrolirali ESS prije CPAP-a i 1 i 3 mjeseca nakon terapije CPAP-om (267). Rezultati su pokazali da nakon mjesec dana u bolesnika s umjerenom OSA-om dolazi do smanjenja ESS za 2,04 boda (13,67 vs 11,63), a nakon tri mjeseca za 3,83 boda u odnosu na vrijednost prije terapije (13,67 vs 9,84) (267). U bolesnika s teškom apnejom u spavanju je došlo do smanjenja ESS nakon mjesec dana za 2,53 boda (16,56 vs 14,13), a nakon 3 mjeseca za 4,27 u odnosu na vrijednost prije terapije (16,56 vs 12,29) (267). Iz ovoga proizlazi kako je

terapija CPAP-om učinkovita za smanjenje simptoma dnevne pospanosti, ali i to da u bolesnika s teškom apnejom dolazi do pojave rezidualne pospanosti (ESS >10). Prema starijim istraživanjima, prevalencija rezidualne dnevne pospanosti je 9-22% u bolesnika s OSA-om (268,269). U ovom istraživanju u 9 (15%) ispitanika je zaostala povećana dnevna pospanost, što je u okviru ranijih istraživanja. Jedno novije istraživanje Bonsignorea i suradnika na 2190 ispitanika s OSA-om je pokazalo da nakon 3 mjeseca adekvatnog korištenja CPAP-a čak 40% bolesnika ima rezidualnu povećanu dnevnu pospanost, no uzrok ovako velikom udjelu je neisključivanje bolesnika s depresijom obzirom da je poznato da je depresija jedan od najčešćih uzroka rezidualne dnevne pospanosti (44). Osim već navedene depresije, uzoci rezidualne pospanosti mogu biti i nedovoljan broj sati spavanja zbog posla ili nesanice; komorbiditeta kao što su anksioznost, pretilost, sindrom nemirnih nogu, lijekova; te uslijed neadekvatnog korištenja CPAP uređaja zbog nedovoljnog korištenja, propuštanja maske, suboptimalnih tlakova ili prisutnosti centralnih apneja nastalih liječenjem (270). Uzrok ovakvog udjela rezidualne dnevne pospanosti u naših ispitanika, unatoč adekvatnom korištenju CPAP uređaja, se može objasniti ili malim uzorkom ispitanika ili prisutnošću prekomjerne tjelesne mase i pretilosti u svih ispitanika, obzirom da su drugi gore navedeni čimbenici isključeni.

### **6.3. Polisomnografska obilježja**

Prema Priručniku za bodovanje spavanja i drugih događaja Američke akademije za medicinu spavanja, normalne vrijednosti udjela pojedinih faza spavanja u ukupnom spavanju u odraslih su: 5% prve faze spavanja (N1), 50% druge faze spavanja (N2), 20% treće faze spavanja (N3) i 25% REM spavanja (271). U našem istraživanju je polisomnografskim testiranjem utvrđeno da je u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om povećan udio N1 (12,2%) i N2 (57,65%) faze spavanja, a smanjen udio sporovalnog spavanja N3 (17,5%) i REM (10,9%) spavanja. Slične rezultate je pokazalo jedno novije istraživanje Younesa i suradnika u kojem je pokazano da bolesnici s blagom, umjerenom i teškom OSA-om, imaju povećan udio N1 i N2 faze spavanja, a smanjen udio N3 i REM faze spavanja, te da su se navedene faze spavanja proporcionalno povećavale (N1 i N2), odnosno smanjivale (N3 i REM) s težinom OSA-e (272). U istraživanju Shahveisija i suradnika u kojem je sudjelovao 391 ispitanik, podijeljeni u tri grupe: hrkači, bolesnici s OSA-om i kontrolna skupina, pokazano je da bolesnici s OSA-om imaju smanjenje udjela sporovalnog spavanja (N3) i povećanje N1 faze (273). Uzimajući u obzir utjecaj čimbenika rizika kao što je životna dob i ITM, pokazano je da postoje značajne razlike između

navedene tri grupe u N1 fazi spavanja, dok životna dob i ITM nemaju utjecaj na sporovalno spavanje (N3) između navedene tri grupe (273). Slične rezultate smo dobili i u ovom istraživanju, da s povećanjem dobi dolazi do povećanja N2 faze, a smanjenja N3 faze spavanja, a u slučaju povećanja indeksa tjelesne mase povećava se i N1 faza spavanja. Navedeni rezultati ne iznenađuju, obzirom da je od ranije poznata činjenica da s povećanjem životne dobi, odnosno starenjem dolazi do smanjenja N3 faze spavanja i povećanja N1 i N2 faze spavanja (273,274). Utjecaj ITM na povećanje N1 faze spavanja se može objasniti činjenicom da, kako smo ranije naveli, povećanje ITM je povezano s težim oblicima apneje u spavanju, a time i većim brojem apneja i hipopneja u spavanju koji potom dovode do češćeg buđenja bolesnika, nakon čega on prilikom ponovnog zaspivanja ulazi u N1 fazu spavanja, pa se udio N1 faze spavanja povećava u ukupnom vremenu spavanja. Ovi rezultati ukazuju na to da je OSA neovisan čimbenik rizika za povećanje udjela N1 faze u ukupnom vremenu spavanja, moguće zbog utjecaja hipoksemije na buđenje bolesnika kojih on ne mora nužno biti svjestan, tzv. mikrobuđenja (engl. microarousals). Smanjenje udjela REM spavanja u ukupnom vremenu spavanja može se objasniti činjenicom da atonija poprečnoprugaste miškulature, koja je prisutna tijekom REM spavanja pogoršava OSA-u i uzrokuje više mikrobuđenja što prekida REM fazu spavanja i na taj način dovodi do smanjenja udjela REM spavanja u ukupnom vremena spavanja.

Jedan od najvažnijih parametara koji se određuju kompjuteriziranom polisomnografijom je AHI, kako bi se odredila prisutnost apneje u spavanju, odnosno težina iste. U našem istraživanju sudjelovali su bolesnici s umjerenom i teškom OSA-om, AHI vrijednost se kretala u u rasponu od 23,5 do najviše 89,6 (medijan 56,4/h).

Indeks desaturacije kisikom (engl. Oxygen desaturation index, ODI) se definira kao broj epizoda desaturacije kisikom na sat vremena pri čemu se desaturacija kisikom definira kao smanjenje zasićenosti krvi kisikom (SpO<sub>2</sub>) na niže od 3% ispod osnovne vrijednosti. Osnovna vrijednost se određuje izračunavanjem prosječnog SpO<sub>2</sub> tijekom prve 3 minute snimanja (275). ODI>5 je dobar prediktor za AHI>5 s točnošću od 87%, ODI>15 za AHI>15 s točnošću od 84%, a ODI>30 za AHI>30 s točnošću od 93,7% (276). U ovom istraživanju srednja saturacija kretala se od 74 % do 97 %, a najniža od minimalno 35 % do najviše 90 %. Medijan indeksa desaturacije je 59,1/h.

Iako se težina OSA-e dogovorno kvantificira vrijednosti AHI, AHI prema svojoj definiciji ne izražava duljinu trajanja abnormalnog respiratornog događaja, odnosno apneje ili hiponeje (271). Važnost ODI-ja u dijagnozi OSA-e je istaknuo Temirbekov, koji je na 321 bolesniku

uspoređivao povezanost vrijednosti AHI i povećane dnevne pospanosti te vrijednosti ODI i povećane dnevne pospanosti (276). U rezultatima istraživanja je pokazao da postoji pozitivna korelacija vrijednosti AHI i povećane dnevne pospanosti, ali da je jača korelacija između vrijednosti ODI i povećane dnevne pospanosti, te je zaključio da je ODI jednako važan u dijagnostici i stupnjevanju težine OSA-e kao i AHI (276). Cut-off vrijednost  $ODI > 10$  ima osjetljivost 93,3% za otkrivanje umjerene i teške OSA-e (277). I u našem istraživanju je pokazano da je ODI bolji prediktor OSA-e od ESS, pokazujući da ESS služi kao mjera dnevne pospanosti, a ne da nije dobar pokazatelj prisutnosti i težine apneje. Da ODI može poslužiti kao test probira za umjerenu i tešku OSA-u govori istraživanje Blanco i suradnika na 407 ispitanika kojima je učinjena PSG i simultano su bili spojeni na prijenosni oksimetar, a nakon toga su u kućnim uvjetima prespavali s prijenosnim oksimetrom. Rezultati su pokazali da prijenosni pulsni oksimetar može poslužiti kao test probira za bolesnike s umjerenom i teškom OSA-om (278). U istraživanju Varghese i suradnika je ispitivana važnost ODI-ja u probiru bolesnika s teškom apnejom u spavanju (142 ispitanika) i zaključili su da  $ODI > 20$  ima osjetljivost od čak 96,6%, a specifičnost od 69,6% (279). U prilog ovome govori i naše istraživanje u kojem je pokazana važnost ODI-a kao parametra koji je jako važan, ako ne i jednako važan kao i AHI u postavljanju dijagnoze OSA-e. Ovo istraživanje je pokazalo da je AHI u negativnoj i značajnoj vezi sa najnižom i srednjom saturacijom kisikom, odnosno što su više vrijednosti AHI to su niže vrijednosti srednje ( $Rho = -0,510$ ) i najniže saturacije ( $Rho = -0,479$ ), a u značajno pozitivnoj vezi s indeksom desaturacije ( $Rho = 0,582$ ). U ovom istraživanju je ispitivana povezanost povećane dnevne pospanosti s vrijednosti ODI, te je utvrđeno da je srednja saturacija kisikom značajno niža u bolesnika s umjerenom dnevnom pospanošću u odnosu na one s blagom dnevnom pospanošću. U prilog ovome govori istraživanje Temirbekova i suradnika koji je pokazao da je pozitivna veza ESS i ODI bila jasnija od one za AHI čime se još jednom potvrdila važnost ODI-a kao parametra kojeg ne treba zanemariti pri određivanju težine OSA-e (276). Naše istraživanje je pokazalo da povećanjem ITM dolazi do značajnog pada srednje i najniže saturacije, odnosno značajnog povećanja ODI-a. U prilog tome govori istraživanje Linga i suradnika na 11 448 sudionika kojima su istraživali povezanost vrijednosti AHI, ODI i ITM. Rezultati su pokazali da je OSA češće udružena s desaturacijom kisika u pretilih osoba i da ODI u kombinaciji s kliničkim pregledom može biti razmatran kao inicijalni dijagnostički probir za OSA-u (280). O utjecaju ITM-a na ODI je pisao još ranije Peppard i suradnici, ističući da je ITM značajan neovisni prediktor desaturacije krvi kisikom (281). Pretpostavljeni mehanizam je taj da prekomjerna tjelesna masa uzrokuje smanjenje svih plućnih volumena, s najvećim smanjenjem funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i rezervnog volumena



izdisaja čak i kod blago pretilih osoba, a sa smanjenjem tjelesne težine dolazi do poboljšanja saturacije krvi kisikom i povećanja funkcionalnog respiratornog kapaciteta i rezervnog volumena izdisaja (281,282). Također, zbog učinka tjelesne mase, a potpomognuto djelovanjem gravitacije u ležećem položaju, povećava se pritisak na prsni koš, odnosno masno tkivo abdomena (visceralna pretilost) vrši pritisak na dijafragmalni mišić. Iz svega navedenog je jasno da je ODI važan čimbenik u dijagnostici OSA-e, osobito jer intermitentna hipoksemija, kako smo ranije naveli u uvodu, igra važnu ulogu u patofiziologiji i kliničkoj slici OSA-e. Ipak, treba imati na umu da ODI ne može biti dovoljan sam po sebi za dijagnozu OSA-e, jer se njime ne može otkriti uzrok hipoksemije, nije prikladan za bolesti koji uzrokuju hiperkapniju, a isto tako čimbenici poput anemije, hipertenzije, vaskularnih bolesti i pretilosti mogu uzrokovati promjene u pulsnoj oksimetriji (276,278).

Jedan od najčešćih noćnih simptoma OSA-e je hrkanje, koje nastaje vibracijama mekih česti u gornjim dišnim putevima kao rezultat suženja tih puteva tijekom spavanja. U ovom istraživanju hrkanje smo mjerili brojem epizoda, ukupnim trajanjem hrkanja i udjelom hrkanja u ukupnom vremenu spavanja. U samo 3 bolesnika od ukupno 60 nije zabilježeno hrkanje, odnosno u čak 95% ispitanika je polisomnografskim snimanjem zabilježeno hrkanje. Prosječan udio hrkanja kod hrkača u ukupnom vremenu spavanja je iznosio 7,6% (IR 2,3-23,1). Nađeno je da je udio hrkanja, ukupni broj epizoda tijekom spavanja i ukupno trajanje hrkanja statistički značajno više u žena. Hrkanje je simptom koji češće prijavljuju muškarci, odnosno njihovi partneri, dok se žene češće javljaju zbog nesanice kao posljedice OSA-e, vjerojatno smatrajući kako hrkanje nije „damski“ simptom, stoga ga ne prijavljuju inicijalno na pregledu (283). Ovi rezultati govore u prilog tome da je hrkanje često u žena, mada ga rjeđe prijavljuju, te da ga je potrebno objektivno mjeriti, jer pacijentova percepcija hrkanja često može biti neadekvatna, odnosno zbog „srama“ ga žene mogu rjeđe prijavljivati kao simptom OSA-e, a često ga i nisu svjesni jer spavaju sami pa se ne čuju. U istraživanju smo ispitali povezanost hrkanja s AHI-om i ITM-e. Rezultati su pokazali značajnu povezanost ukupnog hrkanja u minutama u ukupnom vremenu spavanja s ITM-e, što ne čudi obzirom da je od ranije poznata činjenica da taloženje masti u gornjim dišnim putevima u osoba prekomjerne tjelesne težine dovodi do suženja gornjih dišnih puteva i posljedičnog hrkanja. Također, povećana tjelesna masa i hrkanje su povezani i na suprotan način, odnosno hrkanje uzrokuje pretilost na način da hipoksemija i hiperkapnija uzrokovane hrkanjem stimuliraju simpatički živčani sustav i povećavaju razinu kateholamina što dovodi do inzulinske rezistencije i metaboličkog poremećaja (284). Slično je opservirao i Pillar u svom radu „Jaje ili kokoš?“ u kojem je istaknuo složenost odnosa OSA-e i pretilosti i

naglasio da se zapravo radi o dvosmjernom odnosu (255). To je važno zbog toga što je pretilost jedan od promjenjivih čimbenika rizika, odnosno onih na koje bihejvioralnom terapijom možemo utjecati. Promjena životnih navika dovodi do smanjenja tjelesne mase, a samim time i smanjenja kako hrkanja, tako i, kako je ranije navedeno, bolje strukture spavanja, smanjenja ODI-a, AHI-a, smanjenja dnevne pospanosti, smanjenja opterećenja na kardiovaskularni sustav i smanjenja rizika od razvoja metaboličkog sindroma.

#### **6.4. Korištenje CPAP uređaja**

CPAP uređaji predstavljaju prvu liniju u liječenju OSA-e, a najučinkovitiji je u smanjenju AHI-a, smanjenju dnevne pospanosti, poboljšanju kognitivnih funkcija i kvalitete života (79,285). U našem istraživanju su sudjelovali bolesnici koji su imali dobru suradljivost sa CPAP uređajem, odnosno koristili su uređaj 4 i više sati tijekom noći u preko 70% vremena tijekom 3 mjeseca. U ovom istraživanju AHI je bio značajno niži nakon primjene CPAP terapije (prije CPAP terapije 56,4/h; poslije CPAP terapije 3/h. Medijan broja sati korištenja CPAP uređaja je 5 sati, u rasponu od najmanje 4 do najviše 7 sati, s medijanom iskorištenosti od 94 %, u rasponu od najmanje 70,9 % do najviše 100 %. Slične rezultate je pokazalo istraživanje Wanga i suradnika u kojem je ispitivana učinkovitost CPAP terapije na AHI na 1241 ispitaniku, a rezultati su pokazali da dugoročno liječenje CPAP-om može dovesti do smanjenja težine OSA-e (96). Također, Zhang i suradnici su u svojoj meta-analizi zaključili da terapija CPAP-om značajno smanjuje težinu OSA-e (286). Da CPAP terapija ne donosi korist samo bolesnicima s umjerenom i teškom OSA-om, govori studija Kelly i suradnika na 95 bolesnika s blagom OSA-om (AHI >5 do ≤15/h) koji su liječeni CPAP terapijom 3 mjeseca, te su zaključili da postoji klinička učinkovitost CPAP terapije u bolesnika s blagom OSA-om (287). Liu i suradnici su također u jednoj novijoj meta-analizi pokazali značajno poboljšanje AHI-a nakon terapije CPAP-om (288). U suprotnosti s ovim rezultatima je istraživanje Chenga i suradnika na 102 bolesnika s OSA-om liječena CPAP-om, u koje je zaključeno da dugoročno korištenje CPAP-a nije rezultiralo klinički značajnim promjenama AHI-ja, što može biti posljedica komorbiditeta koji su bili prisutni u ovih ispitanika, a poznato je da na loš odgovor na CPAP između ostalog može djelovati i prisutnost komorbiditeta u ispitanika (289).

Naši rezultati su pokazali da je CPAP terapija dobar terapijski izbor u bolesnika s OSA-om i da dobra suradljivost bolesnika s OSA-om u terapiji CPAP-om dovodi do smanjenja težine OSA-e.

## **6.5. Kognitivne funkcije u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om**

### **6.5.1. MoCA test**

U našem istraživanju, prije CPAP terapije 48 (80 %) ispitanika je imalo poremećaj kognitivnih funkcija (ukupan zbroj MoCA testa < 26), dok je nakon CPAP terapije došlo do značajnog poboljšanja, gdje je poremećaj kognitivnih funkcija imalo 19 (32 %) ispitanika. Prije CPAP terapije bile su oštećene domene izvršne funkcije, pažnja i odgođeno prisjećanje. S obzirom na domene MoCA testa, nakon CPAP terapije značajno su bolje izvršne funkcije, pažnja, odgođeno prisjećanje i ukupni MoCA rezultat. Ovi rezultati pokazuju da bolesnici s umjerenom i teškom OSA-om imaju snižen ukupni MoCA rezultat ukazujući na blagi kognitivni poremećaj (engl. mild cognitive impairment, MCI). Imajući na umu da je MCI stanje koje prethodi demenciji i da bolesnici s MCI imaju povećan rizik od razvoja demencije, iz navedenog proizlazi da je OSA čimbenik rizika za razvoj MCI, odnosno demencije. Istraživanja su pokazala da u općoj populaciji u pojedinaca >60 godina njih 6-20% ima MCI, a oko 27% tih pojedinaca ima i OSA-u (154,290,291). U našem istraživanju nije nađeno značajne povezanosti ukupnog MoCA rezultata sa srednjom i najnižom saturacijom kisikom, ODI-em, brojem ciklusa spavanja, udjelom REM spavanja, WASO i efikasnošću spavanja. Navedeno možemo objasniti premalim uzorkom. Slične rezultate je pokazao i Beaudin i suradnici u svom radu na 1084 ispitanika, koji je koristio MoCA test kao pokazatelj blagog kognitivnog poremećaja. U njegovom istraživanju 48% ispitanika imalo je ukupni MoCA rezultat <26. Ova brojka se penje na >55% ispitanika ukoliko se gleda samo na bolesnike s umjerenom i teškom OSA-om implicirajući da bolesnici s težom OSA-om imaju veću prevalenciju kognitivnog deficita. MoCA rezultat <26 se predominantno zapazio u starijih muškaraca s teškom apnejom u spavanju, s nižom noćnom saturacijom kisikom, te vaskularnim komorbiditetima. Umjerena i teška apneja u spavanju su bile udružene s >70% vjerojatnosti za razvoj MCI od onih bez apneje u spavanju (153). U istom istraživanju je pokazano da je ukupni MoCA rezultat povezan s težom apnejom u spavanju i noćnom hipoksemijom. Ispitujući ispade u pojedinim domenama, Beaudin i suradnici su koristili, uz MoCA-u i dodatne neuropsihologijske testove i opservirali da su u bolesnika s OSA-om značajno niže vrijednosti u epizodičkoj memoriji, brzini procesuiranja informacija (153). Neurokognitivni status uz pomoć MoCA testa su ispitivali Gad i suradnici, koji su na 113 novodijagnosticiranih bolesnika s OSA-om, pokazali da njih 38% ima ukupni MoCA rezultat <26. Također, u istom istraživanju je ispitivan učinak CPAP-a na neurokognitivni status, te je pokazano da nakon 3 mjeseca korištenja CPAP-a dolazi do

značajnog poboljšanja u izvršnim funkcijama, imenovanju, pažnji i odgođenom prisjećanju (292), jednako kao i u našem istraživanju u kojem je došlo do značajnog poboljšanja upravo u ovim domenama. Gemici i suradnici su koristeći MoCA test za ispitivanje neurokognitivnih funkcija u 54 bolesnika s OSA-om pokazali da postoji statistički značajna korelacija između ukupnog MoCA rezultata i AHI. Domene kao što su pažnja, apstraktno mišljenje, izvršne funkcije, pamćenje, vizuoprostorne funkcije i jezične funkcije su bile niže u bolesnika s OSA-om prije liječenja. Apstraktno mišljenje je bilo u značajnoj korelaciji s AHI-om, a ostale funkcije imale su iste tendencije, ali korelacija nije bila statistički značajna. U istom istraživanju je ispitivan i učinak CPAP terapije 1 dan nakon početka liječenja i 3 mjeseca nakon početka liječenja, te je pokazano da nije došlo do značajnog poboljšanja ukupnog MOCA rezultata nakon samo jednog dana korištenja CPAP-a, ali nakon 3 mjeseca korištenja CPAP-a došlo je do značajnog poboljšanja kognitivnih funkcija bolesnika (293). Smatra se da nakon samo jednog dana ne može doći do oporavka zbog patofiziološkog mehanizma koji se nalazi u osnovi nastanka kognitivnog deficita u bolesnika s OSA-om, te da treba vremena kako bi se smanjilo djelovanje hipoksemije i fragmentacije spavanja na kognitivne funkcije (293). Bucks i suradnici su također pokazali da terapija CPAP-om dovodi do poboljšanja u memoriji, pažnji, izvršnim funkcijama i odgođenom prisjećanju (294). Naši rezultati pokazuju da adekvatno korištenje CPAP uređaja dovodi do poboljšanja kognitivnih funkcija u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om, odnosno, obzirom da je ukupni MoCA rezultat prije terapije bio 23, a nakon 3 mjeseca korištenja CPAP uređaja čak 27, ovi rezultati ukazuju da bolesnici s umjerenom i teškom OSA-om nakon CPAP terapije imaju normalne vrijednosti MoCA testa.

### **6.5.2. Kognitivni evocirani potencijali P300 u bolesnika s OSA-om**

Kognitivni evocirani potencijali P300 predstavljaju elektrofiziološki korelat neurokognitivnom deficitu (215). Amplituda vala P300 je povezana s raspodjelom pažnje, a latencija odražava brzinu procesuiranja (231). Kako posljednjih godina raste prevalencija poremećaja spavanja diljem svijeta i kognitivnog poremećaja povezanih s poremećajima spavanja, javila se i potreba istraživanja i „kvantificiranja“ kognitivnog poremećaja (5). Iako se za ispitivanje kognitivnog deficita u bolesnika s poremećajima spavanja najčešće koriste neuropsihologijski testovi, u jednom integrativnom preglednom radu Lime i suradnika je pokazano da se u oko 50% istraživanja u kojima se ispituje kognitivni deficit u bolesnika s poremećajima spavanja koriste ERP P300 (224). Isto je i u našem istraživanju u kojem u kojem su se kognitivne funkcije u

bolesnika s OSA-om ispitivale, uz MoCA test, ERP P300 prije i nakon terapije CPAP-om. Rezultati su pokazali da je nakon 3 mjeseca CPAP terapije došlo do statistički značajnog smanjenja latencije vala P300 (s 339,5 ms na 313,5 ms), dok je amplituda viša nakon terapije, ali nije statistički značajno (s 9,75 uV na 10,3 uV). U istraživanju smo bolesnike podijelili na dvije skupine u odnosu na dob prilikom ispitivanja kognitivnih funkcija ERP P300, one do 50 godina i više od 50 godina. Nije zamijećeno značajnih razlika u latenciji i amplitudi P300 s obzirom na dobne skupine prije i nakon CPAP terapije. S obzirom na spol, prije CPAP terapije nije nađeno značajnih razlika, a nakon provedene CPAP terapije nema značajnih razlika u latenciji i amplitudi P300 s obzirom na spol, osim u slučaju latencije vala P2, gdje značajno više vrijednosti imaju muškarci u odnosu na žene. Prilikom ispitivanja utjecaja povećane dnevne pospanosti na ERP P300, zamijećeno je da prije provedene terapije nema značajnih razlika u vrijednostima komponenti P300 u odnosu na dnevnu pospanost, a nakon provedene CPAP terapije značajno je niža amplituda vala P300 kod blago povećane dnevne pospanosti u odnosu na ispitanike bez dnevne pospanosti po ESS, što ukazuje na to da rezidualna dnevna pospanost može dovesti do promjene P300 komponenti, odnosno kognitivnog deficita. Također, što su vrijednosti ESS ljestvice dnevne pospanosti bile više prije terapije latencija vala P300 je bila značajno kraća nakon terapije. Nije nađeno značajne povezanosti težine apneje i ODI-a s komponentama ERP P300. U ovom istraživanju također nije utvrđeno značajnog utjecaja arhitekture spavanja na komponente P300, kao ni vremena korištenja CPAP-a.

Istraživače je pitanje učinka OSA-e na kognitivne funkcije i pitanje oporavka kognitivnih funkcija nakon terapije CPAP-om počelo zanimati još prije više od 30 godina. Rezultati brojnih istraživanja su pokazala vrlo oprečne rezultate. Jedni od prvih istraživača ove problematike bili su Rumabach i suradnici koji su na 47 ispitanika s OSA-om ispitivali kognitivne funkcije pomoću slušnih kognitivnih evociranih potencijala (engl. auditory event-related potentials, AERP) i uspoređivali sa zdravom kontrolom. Rezultati su pokazali da su P300 latencije produljene, a P300 amplitude snižene u bolesnika s OSA-om u usporedbi s kontrolom, te da nakon 6 tjedana korištenja CPAP-a dolazi do značajnog poboljšanja u P300 latencijama i amplitudama, ali se nisu vratile na normalne vrijednosti (295). Da ERP P300 imaju prednost ispred neuropsihologijskih testova pokazuje istraživanje Yerlikaye i suradnika na 54 ispitanika s teškom OSA-om i 34 zdrava ispitanika usklađena po dobi, spolu i edukaciji. Cilj rada je bio ispitati kognitivne promjene u bolesnika s OSA-om koristeći neuropsihologijske testove i neuropsihologijske metode. Rezultati istraživanja su pokazali da promjene latencija i amplituda P300 pokazuju kognitivni poremećaj, dok neuropsihologijski testovi nisu isto pokazali i u

zaključku autori sugeriraju da elektrofiziološke metode mogu biti bolji indikator kognitivnog poremećaja nego neuropsihologijski testovi u bolesnika s OSA-om (227). Vakulin i suradnici su dobili slične rezultate, ispitujući kognitivni poremećaj u 38 bolesnika s teškom OSA-om na i 20 kontrolnih ispitanika koristeći ERP P300 i dva neuropsihologijska testa. Rezultati su pokazali da je P300 latencija statistički značajno produljena u bolesnika s OSA-om u usporedbi sa zdravom kontrolom, dok je P300 amplituda bila niža u bolesnika s OSA-om, ali nije bila statistički značajno niža u usporedbi sa zdravom kontrolom (296). Da latencije vala P300 imaju važniju ulogu u ispitivanju kognitivnog deficita od amplituda, pokazuje istraživanje Akcalia i suradnika koji su u svom istraživanju ispitivali kognitivne funkcije s AERP, uzimajući u obzir životnu dob. U ispitivanju je sudjelovalo 27 ispitanika s OSA-om i 29 zdravih ispitanika, a obje skupine ispitanika je podijelio na one mlađe od 45 godina i 45 i više godina. Analizirane su latencije i amplitude valova N100, P200, N200 i P300 i rezultati su pokazali da su latencije vala P300 bile produljene, a amplitude niže u ispitanika s OSA-om u usporedbi sa zdravom kontrolom. Kad je usporedio P300 komponente između skupina u odnosu na dob pokazano je da su P300 latencije značajno produljene u mlađoj i starijoj skupini pacijenata s OSA-om, ali P300 amplitude se nisu razlikovale u starijih ispitanika zdrave kontrole u usporedbi s starijom skupinom bolesnika s OSA-om, što je istraživače dovelo do zaključka da su latencije snažniji dokaz u evaluaciji kognitivnog deficita u bolesnika s OSA-om (231). Slične rezultate su dobili Wong i suradnici koji su ispitivali kognitivne funkcije uz pomoć ERP P300 u 50 bolesnika s OSA-om i uspoređivali sa zdravom populacijom. Naime, njihovo istraživanje je pokazalo da se P300 latencije ne razlikuju između dvije skupine, dok su amplitude bile značajno niže u bolesnika s OSA-om u usporedbi sa zdravom kontrolom (297). U prilog ranije navedenim istraživanjima je istraživanje Afifija i suradnika na 10 ispitanika s OSA-om koje je uspoređivao sa zdravom kontrolom i također nije pronašao značajne razlike u amplitudi P300 između navedene dvije grupe (236). U suprotnosti s rezultatima ovih istraživanja je istraživanje Martinsa i suradnika koji su, uspoređujući nalaze s polisomnografije i ERP P300 u 54 bolesnika s OSA-om i 12 primarnih hrkača, zaključili da nema značajne razlike u latencijama između navedene dvije grupe, dok je razlika u amplitudama bila značajno niža u bolesnika s OSA-om što ih je dovelo do zaključka da snižena amplituda P300 sugerira kognitivni deficit, koji je potaknut smetnjama u slušnoj memoriji obzirom da su ranija istraživanja pokazala da amplituda P300 odražava aktivnost mozga u parijetotemporalnom i prefrontalnom dijelu mozga koji je udružen sa slušnom memorijom (234).

Prilikom ranijih ispitivanja učinka CPAP terapije na P300 latencije i amplitude, rezultati su pokazali također raznolike rezultate. Rezultate slične onima našeg istraživanja su dobili Ak i suradnici, koji su u svom istraživanju na 30 bolesnika s OSA-om i 30 zdravih ispitanika evaluirali kognitivne funkcije u bolesnika s OSA-om uz pomoć neuropsiholoških testova i ERP P300. Pokazano je da nakon CPAP terapije dolazi do značajnog smanjenja latencije, ali ne i amplitude, te da bolesnici s OSA-om imaju značajno produljene latencije i snižene amplitude u usporedbi sa zdravom kontrolom (239). El-Gharib i suradnici su ispitivali učinak CPAP terapije na kognitivne funkcije bolesnika s OSA-om koristeći samo AERP P300. U ispitivanju je sudjelovalo 20 ispitanika s OSA-om i 20 ispitanika zdrave kontrole kojima su snimani AERP P300 prije i nakon 3 mjeseca korištenja CPAP-a. Rezultati su pokazali da su P300 latencije značajno produljene, a P300 amplitude značajno snižene u ispitanika s OSA-om u usporedbi sa zdravom populacijom, te da su nakon 3 mjeseca CPAP terapije značajno skraćene P300 latencije i značajno povećane P300 amplitude, ali nisu dosegnule normalnu razinu (298). Suprotne rezultate su dobili Vakulin i suradnici koji su također ispitivali učinak CPAP-a na kognitivne funkcije na relativno malom uzorku od samo 9 ispitanika s teškom OSA-om i 9 zdravih ispitanika. Rezultati su pokazali da nakon 3 mjeseca terapije CPAP-om nije došlo do značajnijeg poboljšanja P300 komponenti, tek je došlo do blagog skraćanja P300 latencije u bolesnika koji su CPAP koristili dulje od 6 sati. Autori su zaključili da su učinci OSA-e na kortikalne funkcije dugoročnije i da nakon 3 mjeseca korištenja CPAP-a ne dolazi do oporavka kognitivnih funkcija. Ovakvi rezultati učinka CPAP-a na P300 su najvjerojatnije rezultat malog uzorka. Slično ovim rezultatima je pokazalo jedno starije istraživanje Sangala i suradnika na 40 ispitanika s OSA-om i 40 zdravih ispitanika kojima je ispitivan učinak CPAP-a na kognitivne funkcije ERP P300 i rezultati su pokazali da nakon 2-4 mjeseca korištenja CPAP-a također nije došlo do značajnih promjena komponenti P300, ni latencije ni amplitude (299,300).

U našem istraživanju nije nađeno značajne povezanosti pojedinih domena MoCA testa s latencijama i amplitudama P300 prije i poslije CPAP terapije. Dosadašnja istraživanja također nisu dosada uspjela latencije i amplitude P300 povezati ni s jednim specifičnim kognitivnim procesom. Jedna istraživanja su povezala komponente P300 s radnom memorijom (233,301), druga s pozornošću, budnošću i obradom informacija (302–304), a treća s izvršnim funkcijama (227,228). U jednom novijem preglednom radu Lime i suradnika su htjeli ponuditi opsežan pregled upotrebe P300 za procjenu izvršnih funkcija u raznim poremećajima spavanja, uključujući i OSA-u (224). Rezultati su pokazali, na 29 presječnih studija o poremećajima

spavanja koji su koristili ERP P300 za dokazivanje kognitivnog deficita, da su izvršne funkcije oštećene u 37,5% studija (224). Niže vrijednosti amplitude P300 su bile u korelaciji s izvršnim funkcijama čak i u vrlo ranim fazama (227,233), a osim toga, snižene amplitude P300 su bile povezane i s oštećenjem pažnje (296). Čak 25 studija iz ovog preglednog rada je pokazalo povezanost oštećenja izvršnih funkcija s produljenim latencijama i sniženim amplitudama (224). El-Gharib i suradnici su pokazali poboljšanje u izvršnim funkcijama nakon 3 mjeseca korištenja CPAP-a, što se očitovalo i skraćenjem latencije P300 i povećanjem amplitude P300 nakon CPAP terapije. Vakulin i suradnici su ispitivali učinke OSA-e na sposobnost vožnje, imajući na umu da je u ranijoj literaturi utvrđeno kako bolesnici s OSA-om imaju veći rizik od prometnih nezgoda od zdravih ispitanika. Rezultati njihovog istraživanja su pokazali da 60% ispitanika s OSA-om nema značajno veći rizik za izazivanje prometnih nesreća u usporedbi sa zdravom populacijom što ih je dovelo do zaključka da fragmentacija spavanja, odnosno deprivacija spavanja i njezin učinak na izvršne funkcije djeluje individualno u pojedinaca s OSA-om (296). Gelir i suradnici su ispitivali učinak OSA-e na kognitivne funkcije kao što su pažnja, učenje i pamćenje na 15 ispitanika s OSA-om i 15 zdravih ispitanika koristeći uz neuropsihologijske testove i ERP P300. Rezultati su pokazali da su P300 latencije produljenje, a amplitude snižene u usporedbi sa zdravom kontrolom i da su te promjene udružene sa smanjenom budnošću (233). Inoue i suradnici su ispitujući abnormalnosti P300 u 24 bolesnika sa OSA-om u usporedbi s 22 zdrava ispitanika zaključili da bolesnici s OSA-om imaju značajno produljenu latenciju P300, dok nije bilo razlike u amplitudama P300 između navedene dvije skupine. Također je utvrđeno da nakon 2 mjeseca korištenja CPAP uređaja nije bilo značajnog skraćenja latencije P300, no nakon podjele ispitanika na 2 grupe (do 45 godina starosti i 45 i više godina) zamijećeno je se u starijih bolesnika latencija nije značajno skratila nakon terapije CPAP-om, dok u mlađih jest. Također, nisu našli povezanosti abnormalnosti P300 i AHI-a, te abnormalnosti P300 i ODI-a (305), slično kao što je pokazalo i naše istraživanje u kojem nije nađeno značajne povezanosti komponenti P300 i vrijednosti AHI i ODI, vjerojatno zbog malog uzroka ispitanika i jer je u ispitivanju sudjelovao najveći broj ispitanika s teškom apnejom (55/60). Suprotno tome je istraživanje Zou i suradnika koji s pokazali značajnu pozitivnu povezanost latencije P300 i AHI-a u bolesnika s OSA-om (306), baš kao i Nada i suradnici u čijem je istraživanju na 20 ispitanika s blagom i umjerenom OSA-om također pokazana pozitivna povezanost latencije P300 i AHI-a (307).

## **6.6. Ograničenja istraživanja**



Glavno ograničenje ovog istraživanja je nedostatak kontrolne zdrave skupine kako bi se mogli usporediti rezultati dobivene nakon CPAP terapije, odnosno kako bi se vidjelo vraćaju li se vrijednosti neuropsihologijskog testa na razinu zdravih ispitanika usklađenih prema dobi, spolu i edukaciji, te kako bi se usporedile latencije i amplitude vala P300 nakon CPAP terapije sa zdravom populacijom. Osim toga, daljnja istraživanja bi se trebala provoditi na većem uzorku.

## 7. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- U bolesnika s umjerenom i teškom apnejom u spavanju nakon 3 mjeseca korištenja CPAP terapije dolazi do statistički značajnog skraćivanja latencija P300, te do povećanja amplituda P300
- Nije utvrđena značajna povezanost dobi i spola ispitanika s latencijama i amplitudama P300
- Nije utvrđena značajna povezanost stupnja težine opstruktivne apneje u spavanju i latencija i amplituda P300
- U bolesnika s umjerenom i teškom apnejom u spavanju nakon 3 mjeseca CPAP terapije su značajno bolje kognitivne domene: izvršne funkcije, pažnja, odgođeno prisjećanje i ukupni MoCA rezultat, dok nije zabilježeno promjena prije i nakon CPAP terapije na kognitivnim domenama: imenovanje, jezik i apstraktno mišljenje.
- Prije provedene CPAP terapije nema značajnih razlika u vrijednostima latencija i amplituda P300 u odnosu na dnevnu pospanost po ESS ljestvici. Nakon provedene terapije značajno je niža amplituda vala P300 kod blago povećane dnevne pospanosti u odnosu na ispitanike bez dnevne pospanosti.
- Nije utvrđena značajna povezanost prosječnog vremena korištenja CPAP uređaja i udjela korištenja CPAP uređaja s kontrolnom latencijom i amplitudom P300.
- Nema značajne povezanosti amplitude i latencije P300 s pojedinim kognitivnim domenama MoCA testa prije niti nakon CPAP terapije.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog rada je bio utvrditi elektrofiziološke značajke kognitivnih evociranih potencijala P300 (latencija i amplituda) prije i nakon tri mjeseca terapije uređajem za potpomognuto disanje (CPAP uređaj).

**Nacrt studije:** Istraživanje je ustrojeno kao prospektivno eksperimentalno istraživanje, u kojemu su svim ispitanicima učinjeni isti eksperimentalni protokoli prije i nakon tri mjeseca CPAP terapije.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 60 ispitanika s novodijagnosticiranom umjerenom i teškom opstruktivnom apnejom u spavanju (OSA) kojima su uzeti demografski podaci, učinjena antropometrijska mjerenja, učinjeni upitnici Epworthova ljestvica pospanosti, STOP-Bang i Berlinski upitnik, tonska audiometrija, potom MoCA test i kognitivni evocirani potencijali P300. Nakon tri mjeseca liječenja CPAP uređajem s dobrom suradljivošću su učinjeni kontrolna Epworthova ljestvica pospanosti, MoCA test i kognitivni evocirani potencijali P300.

**Rezultati:** Rezultati su pokazali da nakon tri mjeseca CPAP terapije dolazi do statistički značajnog skraćenja P300 latencija ( $p < 0,001$ ), te do povećanja P300 amplituda, koje nije bilo statistički značajno.

**Zaključak:** Kognitivni evocirani potencijali P300 su korisna metoda za evaluaciju kognitivnog deficita u bolesnika s OSA-om, te primjerena primjena CPAP uređaja dovodi do poboljšanja kognitivnih sposobnosti.

**Ključne riječi:** kognitivni evocirani potencijali P300; kognitivni poremećaj; opstruktivna apneja u spavanju.

## **9. SUMMARY**

### **Event-related potentials P300 in patients with obstructive sleep apnea**

**Objectives:** The aim of this study was to examine effect of CPAP therapy on electrophysiological characteristics of event-related potentials P300.

**Study design:** This study was designed as a prospective experimental study and all patients underwent the same experimental protocol before and after three months of CPAP therapy.

**Participants and methods** The study involved 60 patients with newly diagnosed moderate and severe OSA. All patients completed demographic questionnaire, Epworth sleepiness scale, STOP-Bang and Berlin questionnaires, pure tone audiometry, MoCA and event-related potentials P300. Three months after the CPAP therapy with good compliance all patients completed once again the Epworth sleepiness scale, MoCA and event-related potentials P300.

**Results:** Results showed a significant P300 latency decrease ( $p < 0,001$ ) and a rise in P300 amplitude after 3 months of CPAP therapy.

**Conclusion:** Event-related potentials P300 are a useful method for cognitive deficit evaluation in patients with OSA. Furthermore, regular use of CPAP improves the patient's cognitive functions.

**Key words:** cognitive impairment; event-related potentials P300; obstructive sleep apnea.

## 10. LITERATURA

1. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387–94.
2. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017 May 15;13(05):665–6.
3. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1389.
4. Al-Qattan H, Al-Omairah H, Al-Hashash K, Al-Mutairi F, Al-Mutairat M, Al-Ajmi M, et al. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Obstructive Sleep Apnea Risk Among a Working Population in Kuwait: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 27];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.620799>
5. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019 Aug;7(8):687–98.
6. Marin-Oto M, Vicente EE, Marin JM. Long term management of obstructive sleep apnea and its comorbidities. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2019 Jul 4;14(1):21.
7. Liu D, Myles H, Foley DL, Watts GF, Morgan VA, Castle D, et al. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Are Prevalent in People with Psychosis and Correlate with Impaired Social Functioning and Poor Physical Health. *Front Psychiatry* [Internet]. 2016 Aug 31 [cited 2020 Jan 19];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5005426/>
8. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):2013–6.
9. Chi L, Comyn FL, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI, et al. Heritability of Craniofacial Structures in Normal Subjects and Patients with Sleep Apnea. *Sleep*. 2014 Oct 1;37(10):1689–98.
10. Lyons MM, Bhatt NY, Pack AI, Magalang UJ. Global burden of sleep-disordered breathing and its implications. *Respirology*. 2020;25(7):690–702.

11. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 2013 May 1;177(9):1006–14.
12. Jehan S, Auguste E, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Gupta R, Attarian H, et al. Obstructive Sleep Apnea: Women’s Perspective. *J Sleep Med Disord* [Internet]. 2016 [cited 2020 Feb 24];3(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5323064/>
13. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal Status and Sleep-disordered Breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 1;167(9):1181–5.
14. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2017 Aug;34:70–81.
15. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). *World Population Prospects 2022: Summary of Results*. UN DESA/POP/2022/TR/NO. 3. [Internet]. Available from: [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022\\_summary\\_of\\_results.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf)
16. Bulatao RA, Anderson NB, National Research Council (US) Panel on Race E. *The Nature of Racial and Ethnic Differences* [Internet]. *Understanding Racial and Ethnic Differences in Health in Late Life: A Research Agenda*. National Academies Press (US); 2004 [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK24684/>
17. Dudley KA, Patel SR. Disparities and Genetic Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med*. 2016 Feb;18:96–102.
18. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):186–92.
19. Baldwin DR, Kolbe J, Troy K, Belcher J, Gibbs H, Frankel A, et al. Comparative clinical and physiological features of Maori, Pacific Islanders and Europeans with sleep related breathing disorders. *Respirology*. 1998 Dec;3(4):253–60.

20. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, et al. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord*. 2017;1(4):00019.
21. Yang S, Guo X, Liu W, Li Y, Liu Y. Alcohol as an independent risk factor for obstructive sleep apnea. *Ir J Med Sci*. 2022 Jun 1;191(3):1325–30.
22. Kim KS, Kim JH, Park SY, Won HR, Lee HJ, Yang HS, et al. Smoking Induces Oropharyngeal Narrowing and Increases the Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2012 Aug 15;8(4):367–74.
23. Ioannidou D, Kalamaras G, Kotoulas SC, Pataka A. Smoking and Obstructive Sleep Apnea: Is There An Association between These Cardiometabolic Risk Factors?—Gender Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 20;57(11):1137.
24. Canepa I, Elshebiny T, Valiathan M. OSA Prevalence in a General Pediatric Craniofacial Population. *J Dent Sleep Med [Internet]*. 2019 [cited 2022 Dec 18];6(3). Available from: <https://www.aadsm.org/docs/jdsm7.10.10.oa1.pdf>
25. Pham LV, Schwartz AR. The pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015 Aug;7(8):1358–72.
26. Včeva A, Đanić D, Hadžibegović AĐ, Šimunjak B, Filipović B, Mihalj H, et al. Smjernice za opstruktivnu apneju u spavanju. :8.
27. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiological Reviews*. 2010 Jan;90(1):47–112.
28. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, et al. Tongue Fat and its Relationship to Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2014 Oct 1;37(10):1639–48.
29. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of Upper Airway Anatomic Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea with Volumetric Magnetic Resonance Imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1;168(5):522–30.
30. Lee RWW, Vasudavan S, Hui DS, Prvan T, Petocz P, Darendeliler MA, et al. Differences in Craniofacial Structures and Obesity in Caucasian and Chinese Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2010 Aug;33(8):1075–80.

31. Wellman A, Genta PR, Owens RL, Edwards BA, Sands SA, Loring SH, et al. Test of the Starling resistor model in the human upper airway during sleep. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Dec 15;117(12):1478–85.
32. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Edwards JK, Beauregard J, Shea SA, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec 1;164(11):2025–30.
33. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jun;153(6 Pt 1):1880–7.
34. Albdewi MA, Liistro G, El Tahry R. Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *Sleep Breath*. 2018 May;22(2):277–86.
35. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*. 1976;27:465–84.
36. Pham LV, Schwartz AR. The pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015 Aug;7(8):1358–72.
37. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018 Jan 23;10:21–34.
38. Kim H, Jung HR, Kim JB, Kim DJ. Autonomic Dysfunction in Sleep Disorders: From Neurobiological Basis to Potential Therapeutic Approaches. *Journal of Clinical Neurology*. 2022 Mar 1;18(2):140–51.
39. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Jun;125(6):632–9.
40. Douglas NJ. Control of ventilation during sleep. *Clin Chest Med*. 1985 Dec;6(4):563–75.
41. Stepanski EJ. The Effect of Sleep Fragmentation on Daytime Function. *Sleep*. 2002 May;25(3):268–76.
42. Krysta K, Bratek A, Zawada K, Stepańczak R. Cognitive deficits in adults with obstructive sleep apnea compared to children and adolescents. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(Suppl 1):187–201.



43. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 Jan 8 [cited 2020 Jan 19];8(1). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.010440>
44. Bonsignore MR, Pepin JL, Cibella F, Barbera CD, Marrone O, Verbraecken J, et al. Excessive Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea Patients Treated With Continuous Positive Airway Pressure: Data From the European Sleep Apnea Database. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 27];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.690008>
45. Bjorvatn B, Lehmann S, Gulati S, Aurlien H, Pallesen S, Saxvig IW. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2015 Dec;19(4):1387–93.
46. Spałka J, Kędzia K, Kuczyński W, Kudrycka A, Małolepsza A, Białasiewicz P, et al. Morning Headache as an Obstructive Sleep Apnea-Related Symptom among Sleep Clinic Patients—A Cross-Section Analysis. *Brain Sci*. 2020 Jan 19;10(1):57.
47. Russell MB, Kristiansen HA, Kværner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: Epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014 Sep;34(10):752–5.
48. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: A meta-review. *Respirology*. 2013;18(1):61–70.
49. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*. 2018 Apr;38:39–49.
50. Wu ZH, Yang XP, Niu X, Xiao XY, Chen X. The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2019 Jun 1;23(2):389–97.
51. Martin SA, Appleton SL, Adams RJ, Taylor AW, Catcheside PG, Vakulin A, et al. Nocturia, Other Lower Urinary Tract Symptoms and Sleep Dysfunction in a Community-Dwelling Cohort of Men. *Urology*. 2016 Nov;97:219–26.

52. Lim KG, Morgenthaler TI, Katzka DA. Sleep and Nocturnal Gastroesophageal Reflux. *Chest*. 2018 Oct;154(4):963–71.
53. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and Associated Factors of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Resistant Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2014 Aug 1;27(8):1069–78.
54. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: The HIPARCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013 Dec 11;310(22):2407–15.
55. Abumuamar AM, Dorian P, Newman D, Shapiro CM. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2018;41(5):601–7.
56. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive Sleep Apnea Among Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Mar 11;32(6):1017–9.
57. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*. 2019 Feb 12;92(7):e648–54.
58. Sareli AE, Cantor CR, Williams NN, Korus G, Raper SE, Pien G, et al. Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Bariatric Surgery—A Tertiary Center Experience. *OBES SURG*. 2011 Mar;21(3):316–27.
59. Peromaa-Haavisto P, Tuomilehto H, Kössi J, Virtanen J, Luostarinen M, Pihlajamäki J, et al. Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea Among Patients Admitted for Bariatric Surgery. A Prospective Multicentre Trial. *OBES SURG*. 2016 Jul;26(7):1384–90.
60. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: Clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013 Mar;10(3):331–7.
61. Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *CMAJ*. 2017 Dec 4;189(48):E1481–8.

62. Kim SE, Park BS, Park SH, Shin KJ, Ha SY, Park J, et al. Predictors for Presence and Severity of Obstructive Sleep Apnea in Snoring Patients: Significance of Neck Circumference. *J Sleep Med.* 2015 Dec 31;12(2):34–8.
63. Shah JA, George A, Chauhan N, Francis S. Obstructive Sleep Apnea: Role of an Otorhinolaryngologist. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Mar;68(1):71–4.
64. Johns MW. Daytime Sleepiness, Snoring, and Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 1993 Jan;103(1):30–6.
65. Tan A, Yin JDC, Tan LWL, van DRM, Cheung YY, Lee CH. Using the Berlin Questionnaire to Predict Obstructive Sleep Apnea in the General Population. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 13(03):427–32.
66. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *CHEST.* 2016 Mar 1;149(3):631–8.
67. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *JCSM.* 2017 Mar 15;13(03):479–504.
68. License for Use of Current Procedural Terminology, Fourth Edition (“CPT”) | CMS [Internet]. [cited 2022 Sep 20]. Available from: <https://www.cms.gov/medicare/physician-fee-schedule/search/license-agreement?destination=/medicare/physician-fee-schedule/search%3F>
69. Pereira EJ, Driver HS, Stewart SC, Fitzpatrick MF. Comparing a Combination of Validated Questionnaires and Level III Portable Monitor with Polysomnography to Diagnose and Exclude Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 09(12):1259–66.
70. Zeidler MR, Santiago V, Dzierzewski JM, Mitchell MN, Santiago S, Martin JL. Predictors of Obstructive Sleep Apnea on Polysomnography after a Technically Inadequate or Normal Home Sleep Test. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 11(11):1313–8.
71. Naganuma H, Okamoto M, Woodson BT, Hirose H. Cephalometric and Fiberoptic Evaluation as a Case-selection Technique for Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). *Acta Oto-Laryngologica.* 2002 Jan;122(4):57–63.
72. de Mello CF, Guimarães HA, Gomes CA de B, Paiva CC de A. Radiological findings in patients with obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol.* 2013;39(1):98–101.

73. Santos MA, Aguiar M, Sacramento V, Rodrigues S, Furtado S. Obstructive Sleep Apnea severity and lung function. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2018 Sep 15 [cited 2022 Dec 18];52(suppl 62). Available from: [https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl\\_62/PA2522](https://erj.ersjournals.com/content/52/suppl_62/PA2522)
74. Gencer A, Atahan E, Kadioglu P, Mutlu B. Investigation of the frequency of obstructive sleep apnoea syndrome in patients with subclinical hypothyroidism. *ERJ Open Research* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2022 Dec 18];8(4). Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/8/4/00186-2022>
75. Srijithesh PR, Aghoram R, Goel A, Dhanya J. Positional therapy for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 May 1;2019(5):CD010990.
76. Goyal M, Johnson J. Obstructive Sleep Apnea Diagnosis and Management. *Mo Med*. 2017;114(2):120–4.
77. Saiphoklang N, Leelasittikul K, Pugongchai A. Prediction of optimal continuous positive airway pressure in Thai patients with obstructive sleep apnea. *Sci Rep*. 2021 Jul 6;11(1):13935.
78. Qaseem A, Holty JEC, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P. Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013 Oct;159(7):471–83.
79. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019 Feb 15;15(2):301–34.
80. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CFP, Greenberg H, et al. Relationship Between Hours of CPAP Use and Achieving Normal Levels of Sleepiness and Daily Functioning. *Sleep*. 2007 Jun;30(6):711–9.
81. Calik MW. Treatments for Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Outcomes Manag*. 2016 Apr;23(4):181–92.
82. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine and

American Academy of Dental Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015 Jul 15;11(07):773–827.

83. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral Appliances for Snoring and Obstructive Sleep Apnea: A Review. *Sleep*. 2006 Feb;29(2):244–62.

84. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R, et al. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *OBES SURG*. 2016 Aug;26(8):1659–96.

85. Nastalek P, Polok K, Celejewska-Wójcik N, Kania A, Śladek K, Małczak P, et al. Impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea severity and continuous positive airway pressure therapy compliance—prospective observational study. *Sci Rep*. 2021 Mar 2;11(1):5003.

86. Marti S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *European Respiratory Journal*. 2002 Dec 1;20(6):1511–8.

87. Haraldsson PO, Carenfelt C, Lysdahl M, Tingvall C. Does uvulopalatopharyngoplasty inhibit automobile accidents? *Laryngoscope*. 1995 Jun;105(6):657–61.

88. Weaver TE, Calik MW, Farabi SS, Fink AM, Galang-Boquiren MT, Kapella MC, et al. Innovative treatments for adults with obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep*. 2014 Nov 18;6:137–47.

89. Woodson BT, Steward DL, Weaver EM, Javaheri S. A randomized trial of temperature-controlled radiofrequency, continuous positive airway pressure, and placebo for obstructive sleep apnea syndrome☆. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2003 Jun;128(6):848–61.

90. Browaldh N, Nerfeldt P, Lysdahl M, Bring J, Friberg D. SKUP3 randomised controlled trial: polysomnographic results after uvulopalatopharyngoplasty in selected patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2013 Sep 1;68(9):846–53.

91. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, et al. Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2010 Oct 1;33(10):1396–407.

92. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, Auerbach S, Bista SR, Chowdhuri S, et al. Practice Parameters for the Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Sleep*. 2010 Oct 1;33(10):1408–13.
93. Strohl MM, Yamauchi M, Peng Z, Strohl KP. Insights since FDA Approval of Hypoglossal Nerve Stimulation for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Curr Sleep Med Rep*. 2017 Sep;3(3):133–41.
94. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet*. 2005 Mar;365(9464):1046–53.
95. Fu Y, Xia Y, Yi H, Xu H, Guan J, Yin S. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath*. 2017 Mar;21(1):181–9.
96. Wang X, Fan JY, Zhang Y, Nie SP, Wei YX. Association of obstructive sleep apnea with cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018 Apr;97(17):e0621.
97. Deng F, Raza A, Guo J. Treating obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure reduces risk of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. *Sleep Medicine*. 2018 Jun;46:5–11.
98. Congrete S, Bintvihok M, Thongprayoon C, Bathini T, Boonpheng B, Sharma K, et al. Effect of obstructive sleep apnea and its treatment of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: A meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2018 Aug;11(3):145–51.
99. Raghuram A, Clay R, Kumbam A, Tereshchenko LG, Khan A. A Systematic Review of the Association between Obstructive Sleep Apnea and Ventricular Arrhythmias. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 10(10):1155–60.
100. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Jul 20;144(3):e56–67.

101. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. A Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure: The Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2010 Jul 27;122(4):352–60.
102. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, et al. Influence of Obstructive Sleep Apnea on Mortality in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Apr;49(15):1625–31.
103. Lyons OD, Bradley TD. Heart Failure and Sleep Apnea. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015 Jul;31(7):898–908.
104. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meeghan T, Weatherall M, et al. Sleep-Disordered Breathing Occurs Frequently in Stable Outpatients With Congestive Heart Failure. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2116–22.
105. Huang Z, Zheng Z, Luo Y, Li S, Zhu J, Liu J. Prevalence of sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2017 Mar;21(1):217–26.
106. Li M, Hou WS, Zhang XW, Tang ZY. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cardiology*. 2014 Mar;172(2):466–9.
107. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Incident Stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jul 15;182(2):269–77.
108. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of Sleep-disordered Breathing and the Occurrence of Stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Dec 1;172(11):1447–51.
109. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of Sleep Apnea in Stroke and TIA Patients: A Meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010 Apr 15;6(2):131–7.
110. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of Sleep Apnea to Functional Capacity and Length of Hospitalization Following Stroke. *Sleep*. 2003 May;26(3):293–7.

111. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Aug;11(8):215–25.
112. Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Review* [Internet]. 2022 Jun 30 [cited 2022 Sep 27];31(164). Available from: <https://err.ersjournals.com/content/31/164/210256>
113. Purić H, Pavliša G, Samaržija M. Opstruktivna apneja u spavanju. 2014;6.
114. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea, and Hypertension in a Large Community-Based Study. *JAMA*. 2000 Apr 12;283(14):1829–36.
115. Xia W, Huang Y, Peng B, Zhang X, Wu Q, Sang Y, et al. Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose–response meta-analysis. *Sleep Medicine*. 2018 Jul;47:11–8.
116. Bouloukaki I, Grote L, McNicholas WT, Hedner J, Verbraecken J, Parati G, et al. Mild obstructive sleep apnea increases hypertension risk, challenging traditional severity classification. *J Clin Sleep Med*. 2020 Jun 15;16(6):889–98.
117. Khurshid K, Yabes J, Weiss PM, Dharia S, Brown L, Unruh M, et al. Effect of Antihypertensive Medications on the Severity of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2016 Aug 15;12(8):1143–51.
118. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. *JAMA*. 2000 Dec 20;284(23):3015–21.
119. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and Regression of Sleep-Disordered Breathing With Changes in Weight: The Sleep Heart Health Study. *Archives of Internal Medicine*. 2005 Nov 14;165(20):2408–13.
120. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes. *Chest*. 2017 Nov;152(5):1070–86.
121. Kent BD, Grote L, Ryan S, Pépin JL, Bonsignore MR, Tkacova R, et al. Diabetes Mellitus Prevalence and Control in Sleep-Disordered Breathing. *Chest*. 2014 Oct;146(4):982–90.



122. Kent BD, Grote L, Bonsignore MR, Saaresranta T, Verbraecken J, Lévy P, et al. Sleep apnoea severity independently predicts glycaemic health in nondiabetic subjects: the ESADA study. *European Respiratory Journal*. 2014 Jul 1;44(1):130–9.
123. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive Sleep Apnea and Incident Diabetes. A Historical Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jul 15;190(2):218–25.
124. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*. 2019 Dec;14(1):8.
125. Lin CH, Lurie RC, Lyons OD. Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease. *Chest*. 2020 Mar;157(3):673–85.
126. Hanly P. DAILY HEMODIALYSIS-SELECTED TOPICS: Sleep Apnea and Daytime Sleepiness in End-Stage Renal Disease: APNEA AND SLEEPINESS IN ESRD. *Seminars in Dialysis*. 2004 Mar 29;17(2):109–14.
127. Atwood CW, McCrory D, Garcia JGN, Abman SH, Ahearn GS. Pulmonary Artery Hypertension and Sleep-Disordered Breathing. *Chest*. 2004 Jul;126(1):72S-77S.
128. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 1;167(1):7–14.
129. Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loredó JS, Malhotra A, et al. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Aug;12(8):1219–25.
130. Steveling EH, Clarenbach CF, Miedinger D, Enz C, Dürr S, Maier S, et al. Predictors of the Overlap Syndrome and Its Association with Comorbidities in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2014;88(6):451–7.
131. Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Tal A, Oksenberg A, Cohen A, Shaya FT, et al. Increased prevalence of obstructive lung disease in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014 Mar;18(1):69–75.

132. Zhao YY, Blackwell T, Ensrud KE, Stone KL, Omachi TA, Redline S. Sleep Apnea and Obstructive Airway Disease in Older Men: Outcomes of Sleep Disorders in Older Men Study. *Sleep*. 2016 Jul 1;39(7):1343–51.
133. Shawon MSR, Perret JL, Senaratna CV, Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2017 Apr;32:58–68.
134. Kong DL, Qin Z, Shen H, Jin HY, Wang W, Wang ZF. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2017 Jun 22;7(1):4088.
135. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundbäck B. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome Is Common in Subjects with Chronic Bronchitis. *Respiration*. 2001;68(3):250–5.
136. Shen TC, Lin CL, Wei CC, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, et al. Risk of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients with Asthma: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *PLOS ONE*. 2015 lip;10(6):e0128461.
137. Jonassen TM, Eagan TM, Bjorvatn B, Lehmann S. Associations between obstructive lung disease and symptoms of obstructive sleep apnoea in a general population: Obstructive lung disease and sleep apnoea. *Clin Respir J*. 2018 Jan;12(1):31–9.
138. Taillé C, Rouvel-Talleg A, Stoica M, Danel C, Dehoux M, Marin-Esteban V, et al. Obstructive Sleep Apnoea Modulates Airway Inflammation and Remodelling in Severe Asthma. *PLOS ONE*. 2016 ožu;11(3):e0150042.
139. Budhiraja R, Kushida CA, Nichols DA, Walsh JK, Simon RD, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleepiness in obstructive sleep apnoea at baseline and after 6 months of continuous positive airway pressure therapy. *European Respiratory Journal [Internet]*. 2017 Nov 1 [cited 2022 Oct 1];50(5). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/50/5/1700348>
140. Guralnick AS, Balachandran JS, Szutenbach S, Adley K, Emami L, Mohammadi M, et al. Educational video to improve CPAP use in patients with obstructive sleep apnoea at risk for poor adherence: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017 Dec;72(12):1132–9.

141. Slowik JM, Collen JF. Obstructive Sleep Apnea. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Feb 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459252/>
142. Kiely KM. Cognitive Function. In: Michalos AC, editor. Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [cited 2022 Oct 3]. p. 974–8. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5\\_426](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_426)
143. Yang C, Zhou Y, Liu H, Xu P. The Role of Inflammation in Cognitive Impairment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Brain Sci.* 2022 Sep 27;12(10):1303.
144. Saunamäki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2007;115(1):1–11.
145. Lutsey PL, Bengtson LGS, Punjabi NM, Shahar E, Mosley TH, Gottesman RF, et al. Obstructive Sleep Apnea and 15-Year Cognitive Decline: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Sleep.* 2016 Feb 1;39(2):309–16.
146. Lal C, Ayappa I, Ayas N, Beaudin AE, Hoyos C, Kushida CA, et al. The Link between Obstructive Sleep Apnea and Neurocognitive Impairment: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* 19(8):1245–56.
147. Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2017 Oct 1;74(10):1237–45.
148. Saint Martin M, Sforza E, Roche F, Barthélémy JC, Thomas-Anterion C. Sleep Breathing Disorders and Cognitive Function in the Elderly: An 8-Year Follow-up Study. The Proof-Synapse Cohort. *Sleep.* 2015 Feb 1;38(2):179–87.
149. Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, Redline S, Ancoli-Israel S, Ensrud KE, et al. Associations of Sleep Disordered Breathing, Nocturnal Hypoxemia and Subsequent Cognitive Decline in Older Community-Dwelling Men: The MrOS Sleep Study. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Mar;63(3):453–61.
150. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, et al. Sleep disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA.* 2011 Aug 10;306(6):613–9.

151. Pierobon A, Giardini A, Fanfulla F, Callegari S, Majani G. A multidimensional assessment of obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): A study of psychological, neuropsychological and clinical relationships in a disabling multifaceted disease. *Sleep Medicine*. 2008 Dec;9(8):882–9.
152. Tamilarasan V, Mohan M, Ramanjaneya R, Sadana D, Malapaka RC, Annapandian VM, et al. Prevalence of cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea. *ERJ Open Research* [Internet]. 2019 Apr 11 [cited 2020 Jan 20];5(suppl 3). Available from: [https://openres.ersjournals.com/content/5/suppl\\_3/P115](https://openres.ersjournals.com/content/5/suppl_3/P115)
153. Beaudin AE, Raneri JK, Ayas NT, Skomro RP, Fox N, Hirsch Allen AJM, et al. Cognitive Function in a Sleep Clinic Cohort of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 May;18(5):865–75.
154. Mubashir T, Abrahamyan L, Niazi A, Piyasena D, Arif AA, Wong J, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in mild cognitive impairment: a systematic review. *BMC Neurology*. 2019 Aug 15;19(1):195.
155. Legault J, Thompson C, Martineau-Dussault MÈ, André C, Baril AA, Martinez Villar G, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Decline: A Review of Potential Vulnerability and Protective Factors. *Brain Sci*. 2021 May 27;11(6):706.
156. Baril AA, Martineau-Dussault MÈ, Sanchez E, André C, Thompson C, Legault J, et al. Obstructive Sleep Apnea and the Brain: a Focus on Gray and White Matter Structure. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Mar;21(3):11.
157. Seda G, Han TS. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Neurocognitive Performance. *Sleep Medicine Clinics*. 2020 Mar;15(1):77–85.
158. Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt PM. Cognitive Impairment in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Associated Hypoxemia. *Chest*. 1986 Nov;90(5):686–90.
159. Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: Addressing the blood–brain barrier. *Sleep Med Rev*. 2014 Feb;18(1):10.1016/j.smrv.2012.12.003.
160. Kung SC, Shen YC, Chang ET, Hong YL, Wang LY. Hypercapnia impaired cognitive and memory functions in obese patients with obstructive sleep apnoea. *Sci Rep*. 2018 Dec 3;8:17551.

161. Lim J, Dinges DF. A Meta-Analysis of the Impact of Short-Term Sleep Deprivation on Cognitive Variables. *Psychol Bull.* 2010 May;136(3):375–89.
162. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent Hypoxemia and OSA. *Chest.* 2015 Jan;147(1):266–74.
163. Puig F, Rico F, Almendros I, Montserrat JM, Navajas D, Farre R. Vibration Enhances Interleukin-8 Release in a Cell Model of Snoring-Induced Airway Inflammation. *Sleep.* 2005 Oct;28(10):1312–6.
164. Yilmaz Avci A, Avci S, Lakadamyali H, Can U. Hypoxia and inflammation indicate significant differences in the severity of obstructive sleep apnea within similar apnea-hypopnea index groups. *Sleep Breath.* 2017 Sep;21(3):703–11.
165. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-Reactive Protein and Sleep-Disordered Breathing. *Sleep.* 2004 Dec;27(8):1507–17.
166. Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, Jungmann K, Müller A, Verse T, et al. Upper Airway Epithelial Structural Changes in Obstructive Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Aug 15;166(4):501–9.
167. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2017 Mar;74:321–9.
168. Liu X, Ma Y, Ouyang R, Zeng Z, Zhan Z, Lu H, et al. The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neuroinflammation.* 2020 Dec;17(1):229.
169. Schiza SE, Mermigkis C, Panagiotis P, Bouloukaki I, Kallergis E, Tzanakis N, et al. C-reactive protein evolution in obstructive sleep apnoea patients under CPAP therapy: C-REACTIVE PROTEIN EVOLUTION DURING CPAP THERAPY. *European Journal of Clinical Investigation.* 2010 Nov;40(11):968–75.
170. Steiropoulos P, Kotsianidis I, Nena E, Tsara V, Gounari E, Hatzizisi O, et al. Long-Term Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Inflammation Markers of Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep.* 2009 Apr 1;32(4):537–43.
171. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With Obstructive Sleep Apnea

Syndrome Are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation*. 2003 Mar 4;107(8):1129–34.

172. Jin F, Liu J, Zhang X, Cai W, Zhang Y, Zhang W, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammatory cytokines and atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Molecular Medicine Reports*. 2017 Nov 1;16(5):6334–9.

173. Wu KM, Lin CC, Chiu CH, Liaw SF. Effect of Treatment by Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Serum High Mobility Group Box-1 Protein in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2010 Feb;137(2):303–9.

174. Kuramoto E, Kinami S, Ishida Y, Shiotani H, Nishimura Y. Continuous positive nasal airway pressure decreases levels of serum amyloid A and improves autonomic function in obstructive sleep apnea syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2009 Jul;135(3):338–45.

175. Tomfohr LM, Edwards KM, Dimsdale JE. Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. *Sleep Medicine Reviews*. 2012 Jun;16(3):243–9.

176. Edwards KM, Kamat R, Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol. *Sleep Medicine*. 2014 Jan;15(1):27–32.

177. Rosenzweig I, Glasser M, Crum WR, Kempton MJ, Milosevic M, McMillan A, et al. Changes in Neurocognitive Architecture in Patients with Obstructive Sleep Apnea Treated with Continuous Positive Airway Pressure. *EBioMedicine*. 2016 May 1;7:221–9.

178. Liu X, Chen L, Duan W, Li H, Kong L, Shu Y, et al. Abnormal Functional Connectivity of Hippocampal Subdivisions in Obstructive Sleep Apnea: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 14];16. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2022.850940>

179. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, et al. Obstructive Sleep Apnea: Brain Structural Changes and Neurocognitive Function before and after Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 May 15;183(10):1419–26.

180. Liguori C, Mercuri NB, Izzi F, Romigi A, Cordella A, Sancesario G, et al. Obstructive Sleep Apnea is Associated With Early but Possibly Modifiable Alzheimer's Disease Biomarkers Changes. *Sleep*. 2017 May 1;40(5):zsx011.
181. Ahuja S, Chen RK, Kam K, Pettibone WD, Osorio RS, Varga AW. Role of normal sleep and sleep apnea in human memory processing. *Nat Sci Sleep*. 2018 Sep 4;10:255–69.
182. Barletta P, Abreu AR, Ramos AR, Dib SI, Torre C, Chediak AD. Role of Obstructive Sleep Apnea in Cognitive Impairment. *International Journal of Head and Neck Surgery*. 2019 Sep 1;10(3):57–61.
183. Caporale M, Palmeri R, Corallo F, Muscarà N, Romeo L, Bramanti A, et al. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome: a descriptive review. *Sleep Breath*. 2021 Mar;25(1):29–40.
184. Vanek J, Prasko J, Genzor S, Ociskova M, Kantor K, Holubova M, et al. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Medicine*. 2020 Aug;72:50–8.
185. Lezak P of NP and NMD, Lezak MD, Howieson DB, Howieson AP of N and PDB, Loring DW, Loring P of NDW, et al. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press; 2004. 1038 p.
186. Kotterba S, Rasche K, Widdig W, Duscha C, Blombach S, Schultze-Werninghaus G, et al. Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *Journal of the Neurological Sciences*. 1998 Jul 15;159(1):45–50.
187. Verstraeten E, Cluydts R. Executive control of attention in sleep apnea patients: theoretical concepts and methodological considerations. *Sleep Medicine Reviews*. 2004 Aug;8(4):257–67.
188. Gold AR. Functional somatic syndromes, anxiety disorders and the upper airway: A matter of paradigms. *Sleep Medicine Reviews*. 2011 Dec;15(6):389–401.
189. Castronovo V, Scifo P, Castellano A, Aloia MS, Iadanza A, Marelli S, et al. White Matter Integrity in Obstructive Sleep Apnea before and after Treatment. *Sleep*. 2014 Sep 1;37(9):1465–75.
190. Kanbay A, Demir NC, Tutar N, Köstek O, Özer Şimşek Z, Buyukoglan H, et al. The effect of CPAP therapy on insulin-like growth factor and cognitive functions in obstructive

sleep apnea patients: CPAP therapy and cognitive function. *The Clinical Respiratory Journal*. 2017 Jul;11(4):506–13.

191. Ng SSS, Chan TO, To KW, Chan KKP, Ngai J, Tung A, et al. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and CPAP Adherence in the Elderly Chinese Population. *PLoS One*. 2015 Mar 16;10(3):e0119829.

192. Barnes ME, Gozal D, Molfese DL. Attention in children with obstructive sleep apnoea: An event-related potentials study. *Sleep Med*. 2012 Apr;13(4):368–77.

193. Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, Placidi F, Romigi A, Zannino S, et al. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage*. 2011 Jan 15;54(2):787–93.

194. Greenberg GD, Watson RK, Deptula D. Neuropsychological Dysfunction in Sleep Apnea. *Sleep*. 1987 May;10(3):254–62.

195. Ferini-Strambi L, Marelli S, Galbiati A, Castronovo C. Effects of continuous positive airway pressure on cognition and neuroimaging data in sleep apnea. *International Journal of Psychophysiology*. 2013 Aug;89(2):203–12.

196. Salorio CF, White DA, Piccirillo J, Duntley SP, Uhles ML. Learning, Memory, and Executive Control in Individuals With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2002 Feb;24(1):93–100.

197. Adams N, Strauss M, Schluchter M, Redline S. Relation of Measures of Sleep-Disordered Breathing to Neuropsychological Functioning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun 1;163(7):1626–31.

198. Landry S, Anderson C, Andrewartha P, Sasse A, Conduit R. The Impact of Obstructive Sleep Apnea on Motor Skill Acquisition and Consolidation. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 10(05):491–6.

199. Lusic Kalcina L, Pavlinac Dodig I, Pecotic R, Valic M, Dogas Z. Psychomotor Performance in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Nat Sci Sleep*. 2020 Mar 9;12:183–95.

200. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, Quan SF, Walsh JK, Gottlieb DJ, et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Neurocognitive Function in Obstructive Sleep



- Apnea Patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep*. 2012 Dec 1;35(12):1593–602.
201. Lascano AM, Lalive PH, Hardmeier M, Fuhr P, Seeck M. Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):688–96.
202. Goodin D, Desmedt J, Maurer K, Nuwer MR. IFCN recommended standards for long-latency auditory event-related potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1994 Jul;91(1):18–20.
203. Huguenard J, MacCormick DA. *Electrophysiology of the neuron: an interactive tutorial*; [Macintosh version]. New York: Oxford Univ. Press; 1994. 74 p.
204. Creel DJ. Visually evoked potentials. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2022 Nov 18]. p. 501–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640321000345>
205. Winkler I, Denham S, Escera C. Auditory Event-related Potentials. In: Jaeger D, Jung R, editors. *Encyclopedia of Computational Neuroscience* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [cited 2022 Nov 18]. p. 1–29. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7320-6\\_99-1](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7320-6_99-1)
206. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty. *Science*. 1965 Nov 26;150(3700):1187–8.
207. van Dinteren R, Arns M, Jongsma MLA, Kessels RPC. P300 Development across the Lifespan: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 13;9(2):e87347.
208. Ritter W, Vaughan HG. Averaged Evoked Responses in Vigilance and Discrimination: A Reassessment. *Science*. 1969 Apr 18;164(3877):326–8.
209. Davis PA. EFFECTS OF ACOUSTIC STIMULI ON THE WAKING HUMAN BRAIN. *Journal of Neurophysiology*. 1939 Nov 1;2(6):494–9.
210. Näätänen R, Picton T. The N1 Wave of the Human Electric and Magnetic Response to Sound: A Review and an Analysis of the Component Structure. *Psychophysiology*. 1987 Jul;24(4):375–425.

211. Godey B, Schwartz D, de Graaf JB, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C. Neuromagnetic source localization of auditory evoked fields and intracerebral evoked potentials: a comparison of data in the same patients. *Clinical Neurophysiology*. 2001 Oct;112(10):1850–9.
212. Bosnyak DJ. Distributed Auditory Cortical Representations Are Modified When Non-musicians Are Trained at Pitch Discrimination with 40 Hz Amplitude Modulated Tones. *Cerebral Cortex*. 2004 Apr 27;14(10):1088–99.
213. Mäkelä JP, Hari R, Leinonen L. Magnetic responses of the human auditory cortex to noise/square wave transitions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1988 May;69(5):423–30.
214. Alho K. Cerebral Generators of Mismatch Negativity (MMN) and Its Magnetic Counterpart (MMNm) Elicited by Sound Changes: Ear and Hearing. 1995 Feb;16(1):38–51.
215. Sokhadze EM, Casanova MF, Casanova EL, Lamina E, Kelly DP, Khachidze I. Event-related Potentials (ERP) in Cognitive Neuroscience Research and Applications. *NeuroRegulation*. 2017 Mar 14;4(1):14–14.
216. Sur S, Sinha VK. Event-related potential: An overview. *Ind Psychiatry J*. 2009;18(1):70–3.
217. Goodin DS, Aminoff MJ, Mantle MM. Subclasses of event-related potentials: Response-locked and stimulus-locked components. *Ann Neurol*. 1986 Nov;20(5):603–9.
218. Polich J. Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*. 2007 Oct;118(10):2128–48.
219. Kiehl KA, Laurens KR, Duty TL, Forster BB, Liddle PF. Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*. 2001 Jan;38(1):133–42.
220. Ludowig E, Bien CG, Elger CE, Rosburg T. Two P300 generators in the hippocampal formation. *Hippocampus*. 2009 May 12;20(1):186–95.
221. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biological Psychology*. 1995 Oct;41(2):103–46.

222. Huster RJ, Westerhausen R, Herrmann CS. Sex differences in cognitive control are associated with midcingulate and callosal morphology. *Brain Struct Funct*. 2011 Jan;215(3–4):225–35.
223. Frodl T, Meisenzahl EM, Müller D, Leinsinger G, Juckel G, Hahn K, et al. The effect of the skull on event-related P300. *Clinical Neurophysiology*. 2001 Sep;112(9):1773–6.
224. Lima NC, Kirov R, de Almondes KM. Impairment of executive functions due to sleep alterations: An integrative review on the use of P300. *Front Neurosci*. 2022 Jul 22;16:906492.
225. Jurić S. Kognitivni evocirani potencijali P300 u bolesnika s idiopatskom epilepsijom. Doktorska disertacija. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2013.
226. Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson R, et al. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: Recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*. 2000;37(2):127–52.
227. Yerlikaya D, Emek-Savaş DD, Bircan Kurşun B, Öztura İ, Yener GG. Electrophysiological and neuropsychological outcomes of severe obstructive sleep apnea: effects of hypoxemia on cognitive performance. *Cogn Neurodyn*. 2018 Oct 1;12(5):471–80.
228. Kim SM, Choi JW, Lee C, Lee BU, Koo YS, Kim KH, et al. Working memory deficit in patients with restless legs syndrome: an event-related potential study. *Sleep Medicine*. 2014 Jul;15(7):808–15.
229. Trošt Bobić T. THE IMPACT OF SLEEP DEPRIVATION ON THE BRAIN. *acc*. 2016;469–73.
230. Castro E de AS, de Almondes KM. Sleep pattern and decision-making in physicians from mobile emergency care service with 12-h work schedules. *International Journal of Neuroscience*. 2018 Jun 3;128(6):530–9.
231. Akcali A, Sahin E, Ergenoglu T, Neyal M. Latency of auditory P300 response is related with cognitive deficits in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep Biol Rhythms*. 2015 Jan 1;13(1):49–56.
232. Chou PS, Chen SCJ, Hsu CY, Liou LM, Wu MN, Liu CK, et al. Compensatory Neural Recruitment for Error-Related Cerebral Activity in Patients with Moderate-To-Severe

- Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Jul 22 [cited 2020 Jan 20];8(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678110/>
233. Gelir E, Başaran C, Bayrak S, Yağcıoğlu S, Budak MT, Fırat H, et al. Electrophysiological Assessment of the Effects of Obstructive Sleep Apnea on Cognition. *PLoS One* [Internet]. 2014 Feb 28 [cited 2019 Jul 20];9(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3938781/>
234. Martins CH, de Castro N, Costa Filho OA, de Souza Neto OM. Obstructive Sleep Apnea and P300 Evoked Auditory Potential. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2011 Nov 1;77(6):700–5.
235. Sangal RB, Sangal JM. P300 latency: abnormal in sleep apnea with somnolence and idiopathic hypersomnia, but normal in narcolepsy. *Clin Electroencephalogr*. 1995 Jul;26(3):146–53.
236. Afifi L, Guilleminault C, Colrain IM. Sleep and respiratory stimulus specific dampening of cortical responsiveness in OSAS. *Respir Physiol Neurobiol*. 2003 Jul 16;136(2–3):221–34.
237. Li TH, Shen YC, Wang HM, Chang ET, Jan H. Improvements in Cognitive Function after Continuous Positive Airway Pressure Treatment for Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Neuropsychiatry*. 2017 Oct 3;7(6):781–7.
238. Chang ET, Wang HM. Cognitive function was improved after continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Mar 1];48(suppl 60). Available from: [https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl\\_60/PA2368](https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA2368)
239. Kısabay Ak A, Sarı ÜS, Oktan B, Korkmaz T, Dinç Horasan G, Selçuki D, et al. Evaluation of Cognitive Function Using Objective and Subjective Tests in the Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *jtsm*. 2018 Feb 13;76–83.
240. Crawford-Achour E, Dauphinot V, Saint Martin M, Tardy M, Gonthier R, Barthelemy JC, et al. Protective Effect of Long-Term CPAP Therapy on Cognitive Performance in Elderly Patients with Severe OSA: The PROOF Study. *J Clin Sleep Med*. 2015 May 15;11(5):519–24.

241. Hobzova M, Hubackova L, Vanek J, Genzor S, Ociskova M, Grambal A, et al. Cognitive function and depressivity before and after cpap treatment in obstructive sleep apnea patients. *Neuro Endocrinol Lett.* 2017 Jul;38(3):145–53.
242. Gosselin N, Baril AA, Osorio RS, Kaminska M, Carrier J. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Cognitive Decline in Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Aug 16;199(2):142–8.
243. The effects of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) on the executive functions of the brain before and after treatment | PNEUMON - Official Journal of Hellenic Thoracic Society [Internet]. [cited 2020 Mar 1]. Available from: <http://www.pneumon.org/october-december-2017-vol-30-issue-4/newsid789/698/showfulltext789/1>
244. Dostálová V, Kolečkárová S, Kuška M, Pretl M, Bezdicek O. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive and neuropsychiatric function in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2018 Sep 20;e12761.
245. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991 Nov 1;14(6):540–5.
246. Kamerer AM, Harris SE, Kopun JG, Neely ST, Rasetshwane DM. Understanding Self-reported Hearing Disability in Adults With Normal Hearing. *Ear Hear.* 2022;43(3):773–84.
247. Bozkurt MK, Öy A, Aydın D, Bilen SH, Ertürk İÖ, Saydam L, et al. Gender differences in polysomnographic findings in Turkish patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008 Jul;265(7):821–4.
248. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr;3(4):310–8.
249. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230–5.
250. Zhou X, Zhou B, Li Z, Lu Q, Li S, Pu Z, et al. Gender differences of clinical and polysomnographic findings with obstructive sleep apnea syndrome. *Sci Rep.* 2021 Mar 15;11(1):5938.

251. Netzer NC, Eliasson AH, Strohl KP. Women with Sleep Apnea Have Lower Levels of Sex Hormones. *Sleep Breath*. 2003 Jan;7(1):25–9.
252. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of Age on Sleep Apnea in Men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan 1;157(1):144–8.
253. Hsing SC, Chen CC, Huang SH, Huang YC, Chung RJ, Chung CH, et al. Obese patients experience more severe OSA than non-obese patients. *Medicine*. 2022 Oct 14;101(41):e31039.
254. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in Sleep Apnea: An Update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Mar;16(1):25–34.
255. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal Fat and Sleep Apnea: the Chicken or the Egg? *Diabetes Care*. 2008 Jul;31(7):e62.
256. Kuvat N, Tanriverdi H, Armutcu F. The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and obesity: A new perspective on the pathogenesis in terms of organ crosstalk. *The Clinical Respiratory Journal*. 2020;14(7):595–604.
257. Solecka Š, Matler K, Kostlivý T, Kubec V, Tomášková H, Betka J. A Comparison of the Reliability of Five Sleep Questionnaires for the Detection of Obstructive Sleep Apnea. *Life (Basel)*. 2022 Sep 10;12(9):1416.
258. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2017 Dec;36:57–70.
259. Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T, Akar O, Halici B, Ulu S, et al. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population: Predictive accuracy of Berlin Questionnaire. *The Clinical Respiratory Journal*. 2014 Jul;8(3):292–6.
260. Kee K, Dixon J, Shaw J, Vulikh E, Schlaich M, Kaye DM, et al. Comparison of Commonly Used Questionnaires to Identify Obstructive Sleep Apnea in a High-Risk Population. *J Clin Sleep Med*. 2018 Dec 15;14(12):2057–64.

261. Pigeon WR, Sateia MJ, Ferguson RJ. Distinguishing between excessive daytime sleepiness and fatigue: Toward improved detection and treatment. *Journal of Psychosomatic Research*. 2003 Jan 1;54(1):61–9.
262. Koutsourelakis I, Perraki E, Economou NT, Dimitrokalli P, Vagiakis E, Roussos C, et al. Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *European Respiratory Journal*. 2009 Sep 1;34(3):687–93.
263. Bailly S, Destors M, Grillet Y, Richard P, Stach B, Vivodtzev I, et al. Obstructive Sleep Apnea: A Cluster Analysis at Time of Diagnosis. *PLoS One*. 2016 Jun 17;11(6):e0157318.
264. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ. Sleepiness in Patients with Moderate to Severe Sleep-Disordered Breathing. *Sleep*. 2005 Apr;28(4):472–8.
265. Venkatnarayan K, Devaraj U, Veluthat C, Louis V, Ramachandran P, D'Souza G, et al. The effect of CPAP therapy on excessive daytime sleepiness and quality of life in subjects with obstructive sleep apnoea: an AB design study. *Sleep Breath*. 2021 Sep;25(3):1351–7.
266. Gaisl T, Rejmer P, Thiel S, Haile SR, Osswald M, Roos M, et al. Effects of suboptimal adherence of CPAP therapy on symptoms of obstructive sleep apnoea: a randomised, double-blind, controlled trial. *European Respiratory Journal [Internet]*. 2020 Mar 1 [cited 2022 Nov 26];55(3). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/55/3/1901526>
267. Battan G, Kumar S, Panwar A, Atam V, Kumar P, Gangwar A, et al. Effect of CPAP Therapy in Improving Daytime Sleepiness in Indian Patients with Moderate and Severe OSA. *J Clin Diagn Res*. 2016 Nov;10(11):OC14–6.
268. Gasa M, Tamisier R, Launois SH, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res*. 2013 Aug;22(4):389–97.
269. Pepin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, Racineux JL, Sapene M, Levy P, et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *European Respiratory Journal*. 2009 May 1;33(5):1062–7.

270. Mehra R, Heinzer R, Castillo P. Current Management of Residual Excessive Daytime Sleepiness Due to Obstructive Sleep Apnea: Insights for Optimizing Patient Outcomes. *Neurol Ther.* 2021 Dec 1;10(2):651–72.
271. Berry Richard B., Budhiraja Rohit, Gottlieb Daniel J., Gozal David, Iber Conrad, Kapur Vishesh K., et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 08(05):597–619.
272. Younes M, Gerardy B, Pack AI, Kuna ST, Castro-Diehl C, Redline S. Sleep architecture based on sleep depth and propensity: patterns in different demographics and sleep disorders and association with health outcomes. *Sleep.* 2022 Jun 1;45(6):zsac059.
273. Shahveisi K, Jalali A, Moloudi MR, Moradi S, Maroufi A, Khazaie H. Sleep Architecture in Patients With Primary Snoring and Obstructive Sleep Apnea. *Basic Clin Neurosci.* 2018;9(2):147–56.
274. Li J, Vitiello MV, Gooneratne N. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin.* 2018 Mar;13(1):1–11.
275. Jung DW, Hwang SH, Lee YJ, Jeong DU, Park KS. Oxygen Desaturation Index Estimation through Unconstrained Cardiac Sympathetic Activity Assessment Using Three Ballistocardiographic Systems. *RES.* 2016;92(2):90–7.
276. Temirbekov D, Güneş S, Yazıcı ZM, Sayın İ. The Ignored Parameter in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: The Oxygen Desaturation Index. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Mar;56(1):1–6.
277. Chung F, Liao P, Elsaid H, Islam S, Shapiro CM, Sun Y. Oxygen Desaturation Index from Nocturnal Oximetry: A Sensitive and Specific Tool to Detect Sleep-Disordered Breathing in Surgical Patients. *Anesthesia & Analgesia.* 2012 May;114(5):993–1000.
278. Andrés-Blanco AM, Álvarez D, Crespo A, Arroyo CA, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, et al. Assessment of automated analysis of portable oximetry as a screening test for moderate-to-severe sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2017 Nov 27;12(11):e0188094.



279. Varghese L, Rebekah G, N P, Oliver A, Kurien R. Oxygen desaturation index as alternative parameter in screening patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Sci.* 2022;15(Spec 1):224–8.
280. Ling IT, James AL, Hillman DR. Interrelationships between Body Mass, Oxygen Desaturation, and Apnea-Hypopnea Indices in a Sleep Clinic Population. *Sleep.* 2012 Jan 1;35(1):89–96.
281. Peppard PE, Ward NR, Morrell MJ. The Impact of Obesity on Oxygen Desaturation during Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Oct 15;180(8):788–93.
282. Hakala, Maasilta, Sovijärvi. Upright body position and weight loss improve respiratory mechanics and daytime oxygenation in obese patients with obstructive sleep apnoea: Weight loss improves oxygenation in OSAS. *Clinical Physiology.* 2000 Jan;20(1):50–5.
283. Pataka A, Kotoulas S, Kalamaras G, Schiza S, Sapolidis K, Giannakidis D, et al. Gender Differences in Obstructive Sleep Apnea: The Value of Sleep Questionnaires with a Separate Analysis of Cardiovascular Patients. *JCM.* 2020 Jan 3;9(1):130.
284. Li Y, Gao Q, Li L, Shen Y, Lu Q, Huang J, et al. Additive interaction of snoring and body mass index on the prevalence of metabolic syndrome among Chinese coal mine employees: a cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders.* 2019 Mar 4;19(1):28.
285. Timkova V, Nagyova I, Reijneveld SA, Tkacova R, van Dijk JP, Bültmann U. Quality of life of obstructive sleep apnoea patients receiving continuous positive airway pressure treatment: A systematic review and meta-analysis. *Heart & Lung.* 2020 Jan;49(1):10–24.
286. Zhang D, Luo J, Qiao Y, Xiao Y. Continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy patients with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease [Internet].* 2016 Oct [cited 2022 Nov 22];8(10). Available from: <https://jtd.amegroups.com/article/view/9753>
287. Kelly J, Wimms A, Turnbull C, Mcmillan A, Craig S, O'Reilly J, et al. The effect of CPAP on quality of life in patients with 'very' mild Obstructive Sleep Apnoea (OSA): Results from a subset of the MERGE Randomised Trial. *European Respiratory Journal [Internet].* 2020 Sep 7 [cited 2022 Nov 22];56(suppl 64). Available from: [https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl\\_64/4736](https://erj.ersjournals.com/content/56/suppl_64/4736)

288. Liu T, Li W, Zhou H, Wang Z. Verifying the Relative Efficacy between Continuous Positive Airway Pressure Therapy and Its Alternatives for Obstructive Sleep Apnea: A Network Meta-analysis. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 22];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00289>
289. Cheng Y, Ou Q, Chen B, Loffler KA, Doug McEvoy R, Xu Y, et al. The changes of AHI after long-term CPAP in patients with comorbid OSA and cardiovascular disease. *Sleep Breath*. 2022 May 14;
290. Roberts R, Knopman DS. Classification and Epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013 Nov;29(4):10.1016/j.cger.2013.07.003.
291. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Crawford JD, Thalamuthu A, Andrews G, et al. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS One*. 2015 Nov 5;10(11):e0142388.
292. Gad DM, Fathy HA, Shehata SM. Effects of continuous positive airway pressure treatment on mood, cognition, and quality of life in patients with obstructive sleep apnea. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2020 Oct 1;69(4):688.
293. Gemici Yİ, Ozturk L, Celebi C. Evaluation of cognitive functions in patients with obstructive sleep apnea before and after continuous positive airway pressure treatment. *Neurology Asia*. 2018;6.
294. Bucks RS, Olaithe M, Rosenzweig I, Morrell MJ. Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here?: OSA and cognition. *Respirology*. 2017 Oct;22(7):1253–61.
295. Rumbach L, Krieger J, Kurtz D. Auditory event-related potentials in obstructive sleep apnea: effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1991 Sep;80(5):454–7.
296. Vakulin A, Catcheside PG, Baulk SD, Antic NA, Banks S, Dorrian J, et al. Individual Variability and Predictors of Driving Simulator Impairment in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2014 Jun 15;10(6):647–55.

297. Wong KKH, Grunstein RR, Bartlett DJ, Gordon E. BRAIN FUNCTION IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: RESULTS FROM THE BRAIN RESOURCE INTERNATIONAL DATABASE. *J Integr Neurosci*. 2006 Mar;05(01):111–21.
298. EL-Gharib AM, Sharsher RS. Effect of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) on auditory P300 in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*. 2017 Mar;18(1):55–9.
299. Sangal RB, Sangal JM. Abnormal Visual P300 Latency in Obstructive Sleep Apnea Does Not Change Acutely Upon Treatment With CPAP. *Sleep*. 1997 Sep 1;20(9):702–4.
300. Sangal RB, Sangal JM. Obstructive sleep apnea and abnormal P300 latency topography. *Clin Electroencephalogr*. 1997 Jan;28(1):16–25.
301. Jung KY, Koo YS, Kim BJ, Ko D, Lee GT, Kim KH, et al. Electrophysiologic disturbances during daytime in patients with restless legs syndrome: Further evidence of cognitive dysfunction? *Sleep Medicine*. 2011 Apr;12(4):416–21.
302. Lee HJ, Kim L, Suh KY. Cognitive deterioration and changes of P300 during total sleep deprivation. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2003;57(5):490–6.
303. Kuzstov A, Raud L, Juel BE, Nilsen AS, Storm JF, Huster RJ. Sleep deprivation differentially affects subcomponents of cognitive control. *Sleep*. 2019 Apr 1;42(4):zsz016.
304. Polich J. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *International Journal of Psychophysiology*. 2000 Oct;38(1):3–19.
305. Inoue Y, Nanba K, Kojima K, Mitani H, Arai AH. P300 abnormalities in patients with severe sleep apnea syndrome. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2001;55(3):247–8.
306. Zou K, Sun Y, Tang X, Lei F, Du L, Chen Z, et al. [Early signs of cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: an event-related potential study]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2014 Aug;31(4):870–4.
307. Nada MM, Maher EA, Basheer MA, El-Mekawy LA. Can electrophysiological tests be used as screening tools in detection of cognitive impairment in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome? *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020 Feb 19;56(1):25.

## **11. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNİ PODACI:**

Ime i prezime: Jelena Šarić Jurić

Datum i mjesto rođenja: 31.03.1986., Vinkovci

Adresa: Vijenac Murse 7, 31000 Osijek

Zvanje: doktorica medicine, specijalist neurolog

Telefon: 098 1751502

E pošta: jelenasarićjuric@gmail.com

Zaposlenje: Klinika za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek

### **RADNO ISKUSTVO:**

01.10.2011.-01.10.2012. liječnik stažist u Općoj županijskoj bolnici Vinkovci

01.11.2012.-31.01.2013.: liječnik opće medicine u Domu zdravlja Vinkovci

01.02.2013.-01.07.2018.: liječnik specijalizant na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek

02.07.2018.-danas: Specijalist neurolog na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek

2018.-danas: naslovna asistentica na Katedri za psihijatriju i neurologiju Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek

25.10.2021.-danas: naslovna asistentica na Katedri za neurologiju i neurokirurgiju Medicinskog fakulteta Osijek

### **OBRAZOVANJE:**

2001.-2005.: Gimnazija Matije Antuna Reljkovića, Vinkovci

2005.-2011.: Medicinski fakultet Osijek

2015.-danas: Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

2018.: Edukacija iz epileptologije i elektroencefalografije u Referentnom centru Ministarstva zdravstva za predoperativnu obradu bolesnika s epilepsijom, KB Dubrava, Zagreb

04.09.2019.-danas: subspecijalizacija iz epileptologije

2021.-danas specijalizant somnologije Medicinski fakultet Split

### **ČLANSTVA:**

Hrvatska liječnička komora

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko neurološko društvo HLZ-a

Hrvatsko somnološko društvo HLZ-a

Hrvatska liga protiv epilepsije

Hrvatsko društvo za spolne razlike u neurološkim bolestima

Sekcija za glavobolje Hrvatskog neurološkog društva

European Sleep Research Society

### **STRUČNE AKTIVNOSTI:**

1. Jelena Šarić: Cognitive evoked potentials P3 in patients with idiopathic epilepsy  
31st International Epilepsy Congress, 05.-09.09.2015, Istanbul, Turska (poster, oralna prezentacija)
2. Jelena Šarić: Nekonvulzivni epileptički status – prikaz slučaja  
Hrvatska neurološka akademija, 14.04.-17.04.2016., Mali Lošinj, Hrvatska (predavanje)
3. Jelena Šarić: Nonconvulsive status epilepticus – case report  
XIII Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs, 26.06.-29.06.2016., Madrid, Španjolska (poster, oralna prezentacija)
4. Jelena Šarić: Nekonvulzivni epileptički status  
XII. Hrvatski epileptološki kongres, rujan 2016.g. (predavanje)
5. Jelena Šarić: Povišeni troponin u hitnoj neurološkoj ambulanti

- Mozak i srce (neurokardiologija) – State of Art, program stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije Medicinskog fakulteta u Osijeku (predavanje)
6. Jelena Šarić: Seksualna disfunkcija u bolesnika s epilepsijom  
Adriatic neurology forum, 03.-07.05.2017., Opatija, Hrvatska (predavanje)
  7. Jelena Šarić: Opstruktivna apneja u snu kao čimbenik rizika za cerebrovaskularnu i kardiovaskularnu bolest – rezultati s naše klinike  
Neurokardiologija, program stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije Medicinskog fakulteta u Osijeku, 13.-14.10.2017., Osijek (predavanje)
  8. Jelena Šarić: Epilepsija i/ili sinkopa  
VII. Hrvatski neurološki kongres, studeni 2017.g., Opatija, Hrvatska (predavanje)  
Jelena Šarić Sučić: Opstruktivna apneja u spavanju
  9. **J. Šarić Sučić**, Jurić S., Marković I, Butković Soldo S. Opstruktivna apneja u spavanju kao čimbenik rizika za cerebrovaskularnu i kardiovaskularnu bolest, 6. Hrvatski kongres iz neurorehabilitacije i restauracijske neurologije s međunarodnim sudjelovanjem, travanj 2018
  10. **J. Šarić Sučić**, Jurić S., Marković I, Butković Soldo S. Epilepsija i/ili sinkopa, 6. Hrvatski kongres iz neurorehabilitacije i restauracijske neurologije s međunarodnim sudjelovanjem, travanj 2018.,
  11. Jelena Šarić: Sexual dysfunction in patients with epilepsy  
13th European Congress on Epileptology, 26.-30.9. 2018., Beč, Austrija (poster, oralna prezentacija)
  12. Jelena Šarić: Epilepsija i spavanje  
XIII. Hrvatski kongres o epilepsiji, 15.-18.11.2018. Šibenik, Hrvatska (predavanje)
  13. Jelena Šarić: Sinkopa i/ili epilepsija
    1. Regionalni skup neurologa Slavonije i Baranje, 18.05.2019., Vukovar, Hrvatska (predavanje)
  14. Jelena Šarić: Nonconvulsive status epilepticus treated with peroral lacosamide  
33rd International Epilepsy Congress, 22.-26.06.2019., Bangkok, Tajland (poster, oralna prezentacija)
  15. Jelena Šarić: Poremećaj spavanja u MS bolesnika  
Peti hrvatski neuroimunološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem, 06.-07.05.2021., Zagreb, Hrvatska (predavanje)
  16. Jelena Šarić: Sleep disorders in MS patients

5th Multiple Sclerosis Academy, 16.-18.06.2021., Zagreb, Hrvatska

17. Jelena Šarić: Poremećaji spavanja  
Simpozij Poremećaji spavanja u neurologiji, 28.-29.05.2021., Osijek, Hrvatska  
(predavanje)
18. Jelena Šarić: Epilepsija – etiologija i komorbiditeti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 08.10.2021., Zagreb
19. Jelena Šarić: Pretilost i apneja u spavanju (predavanje)  
Znanost iza debljine, program stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije  
Medicinskog fakulteta u Osijeku, 10.-11.12.2021., Osijek, Hrvatska (predavanje)
20. Jelena Šarić Jurić: EEG karakteristike u bolesnika s poremećajem svijesti  
Simpozij Poremećaji svijesti, 28.-29.01.2022., Osijek, Hrvatska (predavanje)
21. Jelena Šarić Jurić: Kognitivni poremećaj u bolesnika s OSA-om  
1. Hrvatski kongres o poremećajima spavanja u neurologiji, 18.-21.05.2022., Osijek  
Hrvatska (predavanje)

## **PUBLIKACIJE:**

### **Radovi objavljeni u časopisima koji su indeksirani u međunarodnoj sekundarnoj publikaciji Current Contents (CC):**

1. Markovic I, **Saric Sucic J**, Juric S, Titlic M, Basic S. A fatal back pain: report of two cases of diffuse large B cell/Burkitt-like nervous system lymphoma. *Neurological Sciences*. 10.1007/s10072-018-3631-8.

### **Radovi objavljeni u časopisima koji su indeksirani u međunarodnoj sekundarnoj publikaciji Science Citation Index Expanded (SCIE) – baza podataka WoS Core Collection:**

1. **Saric Juric J.**, Juric S., Markovic I., Juric P., Juric I.: Effect of antiepileptic drugs on P300 event related potentials. *Acta Clinica Croatica, Supplement 3*; 2021.  
doi:10.20471/acc.2021.60.s3.01 2021
2. **Saric Juric J.**, Juric S., Markovic I. Influence of continuous positive airway pressure treatment on auditory event-related potentials P300. *Acta Clinica Croatica*. [Rad prihvaćen za objavljivanje vol.61. no3/2022.]

**Radovi objavljeni u časopisima koji su indeksirani u međunarodnoj sekundarnoj publikaciji Indeks Medicus i Excerpta Medica, zastupljeni u bazi podataka Scopus:**

1. Silvio Bašić, Željka Petelin Gadže, Igor Prpić, Zdravka Poljaković, Maša Malenica, Romana Gjergja Juraški, Ivana Marković, Ivana Šušak Sporiš, **Jelena Šarić Jurić**: Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije. *Liječ Vjesn* 2021;143:429–450  
<https://doi.org/10.26800/LV-143-11-12-4>
2. Buljan K, Hlavati M, Czersky Hafner D, Pušeljić I, Rotim T, **Šarić J**. Symptomatic vascular compression of the medulla oblongata by the tortuous and elongated vertebral arteries // *Gazzetta medica italiana. Archivio per le scienze mediche*, 176 (2017), 7-8; 426-429 doi:10.23736/S0393-3660.16.03390-8

**Sažeci objavljeni u zborniku radova s međunarodnog skupa:**

1. **J. Šarić**, S. Jurić, I. Marković, S. Butković Soldo: „Sexual dysfunction in patients with epilepsy“, *EPILEPSIA*, Volume 59, Issue S3; 13th European Congress on Epileptology Vienna, Austria 26th –30th August 2018

**Sažeci objavljeni u zborniku radova s domaćih skupova:**

1. **J. Šarić**, S. Jurić, I. Marković: „Epilepsija i spavanje“, XIII. Hrvatski kongres o epilepsiji Zbornik sažetaka; Šibenik 2018.
2. **J. Šarić**, S. Jurić, I. Marković, S. Butković Soldo: ."Opstruktivna apneja u snu kao čimbenik rizika za cerebrovaskularni poremećaj i kardiovaskularnu bolest" 6. Hrvatski kongres iz neurorehabilitacije i restauracijske neurologije, Osijek 2018., Medicinski vjesnik, 2018;50 (Supl.1)
3. **J. Šarić**, S. Jurić, I. Marković, S. Butković Soldo: "Epilepsija i/ili sinkopa", 6. Hrvatski kongres iz neurorehabilitacije i restauracijske neurologije, Osijek 2018., Medicinski vjesnik, 2018;50 (Supl. 1)
4. S. Jurić, **J. Šarić**: ."Iznenadna i neočekivana smrt u epilepsiji", 6. Hrvatski kongres iz neurorehabilitacije i restauracijske neurologije, Osijek 2018., Medicinski vjesnik, 2018;50 (Supl. 1)
5. S. Jurić, **J. Šarić**: "Cerebrovaskularne i kardiovaskularne posljedice opstruktivne apneje u snu", 6. Hrvatski kongres iz neurorehabilitacije i restauracijske neurologije, Osijek 2018., Medicinski vjesnik, 2018;50 (Supl. 1)



## **12. PRILOZI**

Prilog 1. Epworthova ljestvica pospanosti

Prilog 2. STOP-Bang upitnik

Prilog 3. Berlinski upitnik

Prilog 4. MoCA test

## Prilog 1. Epworthova ljestvica pospanosti

### *Epworthova ljestvica pospanosti*

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

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

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

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

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

Prilika:

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

Zbroj \_\_\_\_\_

## Prilog 2. STOP-Bang upitnik

### Upitnik STOP-BANG

Upitnik za procjenu rizika za apneju tijekom spavanja

Ime: \_\_\_\_\_ Prezime: \_\_\_\_\_

Spol: M Ž

Visina: \_\_\_\_\_ (cm) Tjelesna masa: \_\_\_\_\_ (kg) Dob: \_\_\_\_\_ (godine)

Veličina ovratnika košulje: S, M, L, XL, XXL, ili \_\_\_\_\_ (cm)

Opseg vrata: \_\_\_\_\_ cm, Opseg struka: \_\_\_\_\_ cm, Opseg bokova: \_\_\_\_\_ cm

**Snoring** Hrkanje:  
Hrčete li glasno (glasnije nego što pričate ili dovoljno glasno da Vas se može čuti iza zatvorenih vrata)?  
DA NE

**Tiredness** Umor:  
Osjećate li se često umorni, zamarate li se ili ste pospani tijekom dana?  
DA NE

**Observed** Zamijećenost:  
Je li netko zamijetio da ste prestali disati tijekom spavanja?  
DA NE

**Pressure** Imate li ili se liječite od povišenog arterijskog krvnog tlaka (hipertenzije)?  
DA NE

**BMI** ITM (Indeks Tjelesne Mase) > 35 kg/m<sup>2</sup>?  
DA NE

**Age** Dob iznad 50 godina?  
DA NE

**Neck** Opseg vrata za muškarce 43 cm ili više, za žene 41 cm ili više?  
DA NE

**Gender** Muški spol?  
DA NE

---

*Niski rizik: 0-2 odgovora DA*

*Srednji rizik: 3-4 odgovora DA*

*Visoki rizik: 5-8 odgovora DA ili*

*2 odgovora DA na STOP upitnik + muški spol*

*2 odgovora DA na STOP upitnik + BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>*

*2 odgovora DA na STOP upitnik + opseg vrata za M > 42, za Ž > 40 cm*

### Prilog 3. BERLINSKI UPITNIK

| KATEGORIJA 1  | BODOVI                     | ZBROJ BODOVA                  |
|---|----------------------------|-------------------------------|
| <p>1. Hrčete li?<br/>a) da<br/>b) ne</p>  | 1 BOD ZA a                 |                               |
| <p><i>Ako hrčete:</i><br/>2. Vaše hrkanje je:<br/>a) nešto glasnije od disanja<br/>b) glasno poput govora<br/>c) glasnije od govora<br/>d) vrlo glasno – može se čuti i u susjednim sobama</p>  | 1 BOD ZA c<br>1 BOD ZA d   |                               |
| <p>3. Kako često hrčete?<br/>a) gotovo svaki dan<br/>b) 3–4 puta tjedno<br/>c) 1–2 puta tjedno<br/>d) 1–2 puta mjesečno<br/>e) nikad ili gotovo nikad</p>                                       | 1 BOD ZA a<br>1 BOD ZA b   |                               |
| <p>4. Uznemirava li vaše hrkanje druge osobe?<br/>a) da<br/>b) ne<br/>c) ne znam</p>  | 1 BOD ZA a                 |                               |
| <p>5. Je li netko primijetio da prestajete disati dok spavate?<br/>a) gotovo svaki dan<br/>b) 3–4 puta tjedno<br/>c) 1–2 puta tjedno<br/>d) 1–2 puta mjesečno<br/>e) nikad ili gotovo nikad</p> | 2 BODA ZA a<br>2 BODA ZA b |                               |
| KATEGORIJA 1 JE POZITIVNA AKO JE UKUPNI ZBROJ 2 ILI VIŠE BODOVA   |                            | <b>Ukupno za kategoriju 1</b> |
| KATEGORIJA 2  | BODOVI                     | ZBROJ BODOVA                  |
| <p>6. Koliko se često osjećate umornim nakon spavanja?<br/>a) gotovo svaki dan<br/>b) 3–4 puta tjedno<br/>c) 1–2 puta tjedno<br/>d) 1–2 puta mjesečno<br/>e) nikad ili gotovo nikad</p>         | 1 BOD ZA a<br>1 BOD ZA b   |                               |
| <p>7. Osjećate li se umornim ili pospanim tijekom dana?<br/>a) gotovo svaki dan<br/>b) 3–4 puta tjedno<br/>c) 1–2 puta tjedno<br/>d) 1–2 puta mjesečno</p>                                      | 1 BOD ZA a<br>1 BOD ZA b   |                               |

|   |  |                               |
|---|--|-------------------------------|
| e) nikad ili gotovo nikad   |  |                               |
| 8. Jeste li kad zadrijemali ili zaspali dok ste upravljali motornim vozilom?<br>a) da<br>b) ne  | 1 BOD ZA a                                 |                               |
| 9. Ako da: Koliko Vam se često to dogodilo? a) gotovo svaki dan b) 3–4 puta tjedno c) 1–2 puta tjedno d) 1–2 puta mjesečno e) nikad ili gotovo nikad    | NE BODOVATI<br>OVAJ ODGOVOR                |                               |
| KATEGORIJA 2 JE POZITIVNA AKO JE UKUPNI ZBROJ 2 ILI VIŠE BODOVA   |  | <b>Ukupno za kategoriju 2</b> |
| <b>KATEGORIJA 3</b>   |  |                               |
| 10. Imate li visoki arterijski tlak?<br>a) da<br>b) ne<br>c) ne znam  | KATEGORIJA 3 JE POZITIVNA AKO JE ODGOVOR a |                               |
| <b>Visoki rizik</b> za OSA-u ako su 2 ili više kategorija pozitivne.<br><b>Nizak rizik</b> za OSA-u ako je 1 kategorija pozitivna ili su sve negativne. |  |                               |

