

# Povezanost polisomnografskih parametara bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja s psihomotoričkim sposobnostima i pokazateljima kvalitete spavanja

---

Lušić Kalcina, Linda

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:520332>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-04**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET

LINDA LUŠIĆ KALCINA

POVEZANOST POLISOMNOGRAFSKIH PARAMETARA BOLESNIKA S  
OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA S PSIHOMOTORIČKIM  
SPOSOBNOSTIMA I POKAZATELJIMA KVALITETE SPAVANJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET

LINDA LUŠIĆ KALCINA

POVEZANOST POLISOMNOGRAFSKIH PARAMETARA BOLESNIKA S  
OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA S PSIHOMOTORIČKIM  
SPOSOBNOSTIMA I POKAZATELJIMA KVALITETE SPAVANJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2020.

Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet

Voditelj rada: prof. dr. sc. Zoran Đogaš, dr. med.

### Zahvala

*Od srca hvala mentoru prof. dr. sc. Zoranu Đogašu te najdražim suradnicama doc. dr. sc. Ivani Pavlinac Dodig, prof. dr. sc. Renati Pecotić, prof. dr. sc. Maji Valić i tehničarki Jeleni Baričević na Zavodu za neuroznanost. Vaša pomoć mi je neizmjereno značila tijekom izrade ove doktorske radnje.*

*Veliko hvala mojoj obitelji, suprugu Krešimiru, ocu Ivi, majci Milojki, sestri Lani, noni Dori i kumi Heleni, što su tijekom izrade doktorata uvijek bili tu za mene i za našu djecu Ivu i Doru.*

## Sadržaj

1. UVOD.....	5
1.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja.....	6
1.1.1. Postavljanje dijagnoze OSA-e.....	6
1.1.2. Patofiziologija OSA-e.....	8
1.1.3. Prevalencija OSA-e.....	10
1.1.4. Prepoznavanje bolesnika s OSA-om.....	10
1.2. Metode liječenja OSA-e.....	11
1.2.1. Liječenje korištenjem CPAP uređaja.....	11
1.2.2. Liječenje korištenjem oralnih udloga.....	13
1.2.3. Kirurško liječenje.....	13
1.2.4. Individualizirani pristup liječenju.....	13
1.3. Komorbiditeti OSA-e.....	14
1.3.1. Hipertenzija i OSA.....	15
1.3.2. Kardiovaskularni morbiditet/mortalitet i OSA.....	15
1.3.3. Promjene u homeostazi glukoze/inzulina.....	15
1.4. Procjena kvalitete spavanja i prekomjerne dnevne pospanosti bolesnika s OSA-om.....	16
1.4.1. Objektivni pokazatelji kvalitete spavanja bolesnika s OSA-om.....	16
1.4.2. Subjektivni pokazatelji kvalitete spavanja.....	17
1.4.3. Povezanost kvalitete spavanja i arhitekture spavanja u bolesnika s OSA-om.....	19
1.4.4. Prekomjerna dnevna pospanost.....	23
1.4.5. Značaj procjene kvalitete spavanja i prekomjerne dnevne pospanosti u dijagnostici OSA-e.....	25
1.5. Kognitivne i psihomotoričke sposobnosti u bolesnika s OSA-om.....	26
1.5.1. Područja neuropsiholoških oštećenja i testovi za procjenu.....	26
1.5.2. Etiologija neuropsiholoških posljedica OSA-e.....	27
1.5.3. CRD psihodijagnostička testna baterija.....	29
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....	31
2.1. CILJEVI.....	31
2.1.1. Istraživanje 1.....	31
2.1.2. Istraživanje 2.....	31
2.2. HIPOTEZE.....	32
2.2.1. Istraživanje 1.....	32
2.2.2. Istraživanje 2.....	32

3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	34
3.1. Ispitanici.....	34
3.1.1. Istraživanje 1.....	34
3.1.2. Istraživanje 2.....	34
3.2. Materijali.....	34
3.2.1. PSQI upitnik.....	34
3.2.2. Polisomnografija.....	35
3.2.3. Instrumenti CRD serije.....	36
3.3. Protokol.....	38
3.3.1. Istraživanje 1.....	37
3.3.2. Istraživanje 2.....	38
3.4. Statistički postupci.....	40
4. Rezultati.....	41
4.1. Istraživanje 1.....	41
4.2. Istraživanje 2.....	56
5. Rasprava.....	66
5.1. Istraživanje 1.....	66
5.2. Istraživanje 2.....	70
6. Zaključak.....	74
7. Kratki sažetak na hrvatskom jeziku.....	76
8. Kratki sažetak i naslov na engleskom jeziku.....	78
9. Popis literature.....	79
10. Kratki životopis.....	94
11. Privitci.....	98
1. PSQI.....	99
2. STOP.....	102
3. ESS.....	103

## POPIS OZNAKA I KRATICA

AASM - Američka akademija medicine spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*)

AHI – apneja hipopneja indeks (engl. *Apnea-Hypopnea Index*)

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak zraka (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*)

CRD – kompleksni reakciometar Drenovac (engl. *Complex Reactionmeter Drenovac*)

EB - završni balast (engl. *end ballast*)

EEG - elektroencefalogram

EMG - elektromiografija

EOG - elektrookulogram

ESRS – Europsko društvo za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society*)

ESS - Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*)

MAD – intraoralna udloga koja pomiče donju čeljust u prednji položaj (engl. *Mandibular Advancement Device*)

MedT - prosječno vrijeme rješavanja testa (engl. *median single task solving time*)

MinT - najkraće vrijeme rješavanja zadatka pojedinog testa (engl. *minimal single task solving time*)

MSLT – (engl. *Multiple Sleep Latency Test*)

MWT – (engl. *Maintenance of Wakefulness Test*)

OCST - testiranje spavanja izvan centra za medicinu spavanja (engl. *out of centre sleep testing*)

ODI – desaturacijski indeks (engl. *Oxygen Desaturation Index*)

OSA - opstruktivna apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*)

PG – poligrafija

PLMS – sindrom periodičnih pokreta nogu (engl. *Periodic Leg Movements of Sleep*)

PSG – polisomnografija (engl. *polysomnography*)

PSQI – Pittsburgh upitnik kvalitete spavanja (engl. *Pittsburgh Sleep Quality Index*)

PVT – test pozornosti (engl. *Psychomotor Vigilance Test*)

REM – razdoblje brzih pokreta očiju (engl. *Rapid Eye Movement*)

RERA - buđenje uslijed napora disanja (engl. *Respiratory Effort Related Arousal*)

SaO<sub>2</sub> - zasićenost krvi kisikom

SB - startni balast (engl. *start ballast*)

SOP – standardizirani postupci (engl. *Standard Operational Procedures*)

TB - ukupni balast (engl. *total ballast*)

TTST - ukupno vrijeme rješavanja testa (engl. *total test solving time*)

WAIS-R – Weschlerova ljestvica inteligencije za odrasle (engl. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*)

WASO – budnost nakon prvog usnivanja (engl. *Wake After Sleep Onset*)



## 1. UVOD

Poremećaji spavanja predmet su znanstvenog istraživanja kao primarni poremećaji koje je potrebno dijagnosticirati i liječiti zbog mogućeg utjecaja na opće zdravstveno stanje pojedinca. Pritužbe bolesnika na poteškoće sa spavanjem česte su u većini medicinskih specijalnosti, a epidemiološka istraživanja potvrđuju visoku učestalost poremećaja spavanja u općoj populaciji (1, 2), prvenstveno nesаницe, poremećaja cirkadijarnoga ritma, poremećaja disanja tijekom spavanja, hipersomnije, prekomjerne dnevna pospanosti, parasomnije i sindroma nemirnih nogu (3). Ukoliko se ne liječe, poremećaji spavanja mogu dovesti do simptoma koji su životno ugrožavajući, posebice kad govorimo o poremećajima disanja tijekom spavanja. Najčešće dijagnosticiran poremećaj disanja tijekom spavanja je opstruktivska apneja tijekom spavanja (OSA, engl. *Obstructive Sleep Apnea*), obilježena zatvaranjem gornjega dišnog puta, koje dovodi do značajno smanjenog protoka zraka (hipopneja) ili potpunog prestanka protoka zraka kroz usta/nos (apneja). Klinički značajne apneje i hipopneje praćene su smanjenom zasićenošću krvi kisikom i u najvećem broju slučajeva prekinute su kratkim mikro-buđenjima. Značajna fragmentacija spavanja i smanjenje vremena provedenog u sporovalnom i REM (engl. *Rapid Eye Movement*) spavanju posljedica su takvih promjena (4).

## 1.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja

### 1.1.1. Postavljanje dijagnoze OSA-e

Polisomnografija (PSG) je zlatni standard za dijagnosticiranje poremećaja spavanja, koji zahtijeva cjelonoćno snimanje pod nadzorom tehničara za medicinu spavanja u centru za istraživanje poremećaja spavanja. Tijekom polisomnografskog snimanja bilježi se protok zraka kroz nos i usta, respiracijski naponi grudne i trbušne muskulature, jačina zvuka hrkanja, položaj tijela, elektrokardiogram, zasićenost krvi kisikom, elektroencefalogram, elektrookulogram (oba oka), elektromiogram (donja čeljust i oba prednja tibijalna mišića) te video nadzor bolesnika (5). Unatoč visokoj dijagnostičkoj osjetljivosti i pouzdanosti, polisomnografija je kao dijagnostička pretraga zahtjevna zbog cjelonoćnog praćenja bolesnika, uz prisutnost tehničara te zbog ručnog procjenjivanja nalaza. Kao takva, pretraga je dugotrajna, ima visoke troškove te je često nedostupna u manjim sredinama. Stoga je kao alternativni dijagnostički postupak razvijeno poligrafsko snimanje (PG, engl. *polygraphy*) koje omogućava snimanje bolesnika korištenjem uređaja u vlastitom domu uz prethodnu tehničku pripremu u centru ili laboratoriju za medicinu spavanja. Poligrafskim snimanjem bilježi se manji broj fizioloških pokazatelja, a uređaj je jednostavniji za korištenje i manje zahtjevan za interpretaciju rezultata prilikom prepoznavanja OSA-e (6). Dijagnoza OSA-e može se postaviti temeljem PG-a ako uključuje barem mjerenje zasićenosti krvi kisikom ( $\text{SaO}_2$ ), protok zraka i napore tijekom disanja. Poligrafija je pouzdana ukoliko je skoriranje nalaza provedeno pod nadzorom osoblja educiranog u području medicine spavanja te ako su bolesnici prethodnim kliničkim ispitivanjem imali više rizičnih čimbenika za dijagnozu OSA-e (7, 8). U skladu s preporukama, apneja se mjeri kao prestanak protoka zraka u trajanju od najmanje 10 sekundi, a hipopneja kao smanjenje protoka zraka za više od 50% u trajanju od najmanje 10 sekundi uz pad zasićenosti hemoglobina kisikom za više od 3%. Kao mjera ozbiljnosti OSA-e koristi se apneja-hipopneja indeks (AHI), definiran kao prosječni broj apneja i hipopneja tijekom jednog sata spavanja. Na temelju AHI vrijednosti postavlja se dijagnoza blage OSA-e ukoliko je AHI između 5 i 14, umjerene OSA-e ukoliko je AHI između 15 i 29 te teške OSA-e ukoliko je AHI 30 ili više od 30.

**Tablica 1.** Dijagnostički kriteriji za OSA-u (prilagođena prema ICSD-3) (9)

<b>Dijagnostički kriteriji za opstruktivnu apneju tijekom spavanja, odrasli (prema ICSD-3)</b>
Udovoljavaju kriterijima (A i B) ili C:
A. Prisutnost jednog ili više od sljedećeg: 1. Bolesnik se žali na pospanost, česte prekide spavanja, simptome umora ili nesanice. 2. Bolesnik se budi s osjećajem nedostatka zraka, naglim udisanjem ili osjećajem gušenja. 3. Partner u krevetu ili drugi svjedok izvještava o uobičajenom hrkanju, prekidima disanja ili oboje tijekom bolesnikovog spavanja. 4. Bolesniku je dijagnosticirana hipertenzija, poremećaj raspoloženja, kognitivna disfunkcija, koronarna arterijska bolest, moždani udar, kongestivno zatajenje srca, atrijska fibrilacija ili dijabetes mellitus tipa 2.
B. Polisomnografija (PSG) ili testiranje spavanja izvan centra za medicinu spavanja (OCST) pokazuje: 1. Pet ili više pretežno opstruktivskih respiracijskih događaja [opstruktivske i miješane apneje, hipopneje ili respiracijski arousal (RERA)] u jednom satu spavanja tijekom PSG-a ili u jednom satu (OCST)
Ili
C. PSG ili OCST pokazuje: 1. 15 ili više pretežno opstruktivskih respiracijskih događaja (apneje, hipopneje ili RERA-e) po satu spavanja tijekom PSG-a ili po satu praćenja (OCST)

Postavljanje dijagnoze OSA-e provodi se u tri dijela, među kojima je svaki od kritične važnosti za dijagnostički ishod (8):

- klinički intervju
- klinički pregled koji uključuje funkcionalne testove te dijagnostika spavanja
- test dnevnog funkcioniranja.

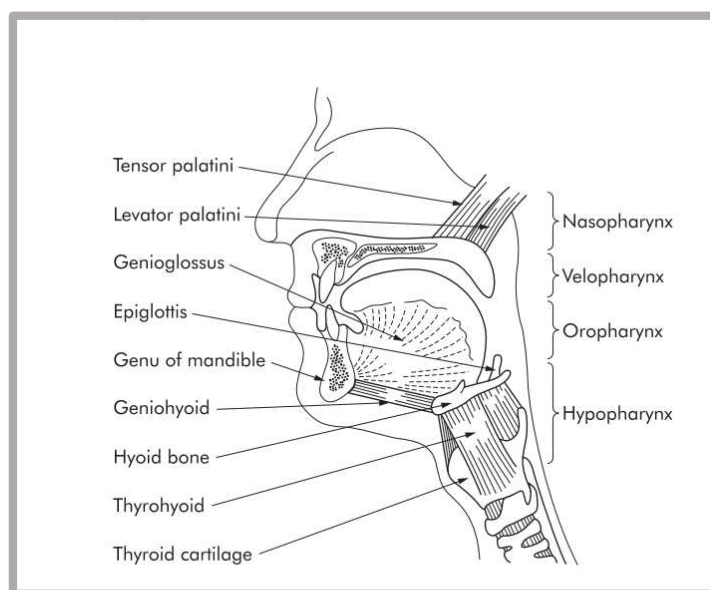
Prilikom kliničkog pregleda, liječnik procjenjuje anatomiju gornjih dišnih putova, bilježeći moguća odstupanja u smislu retrognatije, mikrognatije, hipoplazije srednjeg dijela lica, makroglosije, hipertrofiranih tonzila i povećane uvule. Također, procjenjuje se pretilost, hipertenzija te prisutnost hipoventilacijskog sindroma kao mogućih komorbiditeta OSA-e.

Kako bi se procijenio tip i učestalost poremećaja disanja tijekom spavanja, bolesnik prolazi cjelonoćne pretrage. Na temelju prisutnosti opstruktivskih apneja, središnjih apneja, mješovitih apneja, hipopneja i Cheyne Stokes-ova disanja procjenjuje se tip poremećaja. Funkcionalni testovi kojima se procjenjuje dnevno funkcioniranje bolesnika uključuju psihomotoričke testove vremena reakcije, simulatore vožnje, kognitivne testove, test višestruke latencije spavanja (engl. *Multiple sleep latency test*, MSLT) i test održavanja budnosti (engl. *Maintenance of wakefulness test*, MWT) (8).

## 1.1.2. Patofiziologija OSA-e

### 1.1.2.1. Anatomija i središnja kontrola gornjega dišnog puta

Anatomija i neuralna kontrola gornjega dišnog puta omogućuje sposobnost promjene oblika i zatvaranja gornjega dišnog puta koja je potrebna tijekom govora i gutanja u budnom stanju. Dišni put čine brojni mišići i meko tkivo, gdje ne postoji kruta ili koštana potpora. Iz anatomske perspektive, u bolesnika s OSA-om u usporedbi sa zdravim bolesnicima često je prisutno suženje gornjega dišnog puta te je izmijenjena raspodjela mekog tkiva koje okružuje gornji dišni put, što može doprinijeti zatvaranju dišnoga puta (10). Anatomske abnormalnosti koje doprinose zatvaranju dišnih putova tijekom spavanja u bolesnika s OSA-om mogu nadomjestiti zaštitni refleksi koji povećavaju aktivnost mišića dilatatora gornjega dišnog puta u budnosti, zbog čega je aktivnost genioglosnog mišića (lat. *musculus genioglossus*) povećana u bolesnika s OSA-om u odnosu na kontrolne ispitanike (Slika 1.). Interakcija faringealne anatomije i smanjene sposobnosti mišića da održavaju prohodnim gornji dišni put tijekom spavanja smatraju se temeljnim uzrokom zastoja disanja u bolesnika s OSA-om (11).



**Slika 1.** Anatomija gornjega dišnog puta i mišićja koje kontrolira protok zraka. U bolesnika s OSA-om, kolaps dišnog puta uglavnom se događa iza velopharynx, oropharynx, ili oboje. Slika preuzeta iz Fogel, Malhotra i White (2004) (12)

Istraživanja su potvrdila da se u orofaringealnom području događa zastoj disanja u bolesnika s OSA-om, te da je anatomski to područje suženo u bolesnika s OSA-om čak i u budnom stanju. Retropalatalno područje orofarinksa smatra se najčešćim područjem zastoja, no postoje velike interindividualne razlike među bolesnicima te se zastoj može dogoditi i u retroglosalnom i

hipofaringealnom dijelu dišnog puta (13). Postoje nalazi o zastoju na razini velofarinksa u pretilih bolesnika, dok u bolesnika koji nisu pretili zastoj događa u retroglosalnom i hipofaringealnom području (14).

Također, postoje brojne spoznaje o kraniofacijalnim obilježjima i promjenama u mekom tkivu gornjega dišnog puta u bolesnika s OSA-om. Smanjene kranijalne koštane strukture u bolesnika s OSA-om te skraćena donja čeljust, donje položena jezična kost i gornja čeljust položena prema natrag, doprinose ukupnom smanjenom području prolaska zraka kroz ždrijelo. Duljina dišnoga puta, od vrha tvrdog nepca do baze epiglotisa također je povećana u bolesnika s OSA-om. Osim navedenog, povećano meko tkivo unutar i oko dišnog puta doprinosi značajno sužavanju faringealnog dišnog puta u većini bolesnika. Debljina lateralnog faringealnog zida, kojoj doprinosi pretilost te prekomjerno nakupljanje masnog tkiva ispod donje čeljusti i u području jezika, mekog nepca i nepčane resice, jedan je od temeljnih čimbenika koji doprinosi zastojima disanja bolesnika s OSA-om. Pretilost dodatno doprinosi sužavanju gornjega dišnog puta i neizravno, posebice u vidu hipotonije dišnog puta tijekom spavanja. Liječenjem OSA-e s pomoću CPAP-a (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*), oralnim udlagama ili smanjenjem tjelesne mase značajno se povećavaju lateralne dimenzije ždrijela.

Stoga, moguće je zaključiti o zajedničkom doprinosu anatomije dišnoga puta i hipotonije zastojima disanja tijekom spavanja. Također, postoje spoznaje o neuromišićnim čimbenicima kolapsa gornjega dišnog puta tijekom spavanja, s obzirom na progresivno smanjivanje tonične i fazične EMG aktivnosti mišića genioglossusa i zatezača mekog nepca (lat. *musculus tensor veli palatini*) iz budnosti prema NREM i REM spavanju (13).

#### 1.1.2.2. Pojačana budnost tijekom spavanja

U bolesnika s OSA-om prisutna je smanjena količina sporovalnog stadija spavanja te učestali kortikalni pokazatelji pojačane budnosti. Temeljni okidač buđenja iz non-REM spavanja je razina pleuralnog pritiska koji se stvara kao posljedica respiracijskog napora. Takav respiracijski napor u bolesnika s OSA-om rezultat je podražaja kao što su hipoksija, hiperkapnija i respiracijsko opterećenje. Moguće je izmjeriti prag pojačane budnosti računajući minimalni ezofagealni pritisak koji se stvara tijekom udaha koji prethodi pojačanoj budnosti za vrijeme respiracijskog opterećenja ili zatvaranja gornjeg dišnog puta (15). Bolesnici s OSA-om često imaju neprilagođen odgovor na takvu pojačanu budnost uzrokovan zatvaranjem dišnog puta u odnosu na zdrave ispitanike te se korištenjem CPAP uređaja smanjuje prag pojačane budnosti stabiliziranjem disanja (16).

### 1.1.2.3. Ventilacijska kontrola

Stabilnost kontrole ventilacije navodi se kao dodatan čimbenik u patogenezi OSA-e (17). Naime, bolesnici s OSA-om razvijaju ciklički obrazac disanja tijekom kojeg se izmjenjuju razdoblja opstrukcije disanja tijekom spavanja i razdoblja pojačane budnosti. Osnovni poriv za disanjem je razina CO<sub>2</sub> u krvi, koja ovisi o disanju. U ovisnosti o zastojima disanja, promjenjiva razina CO<sub>2</sub> dovodi do budnosti. Način na koji bolesnik odgovora na promjene razine CO<sub>2</sub> smatra se važnim čimbenikom u patofiziologiji OSA-e (17, 18). U bolesnika s OSA-om prisutna je odgođena kemoosjetljivost (vrijeme koje je potrebno kemoreceptorima za detekciju i reakciju na razinu CO<sub>2</sub>). Zdravstvena stanja koja mogu utjecati na bilo koji od navedenih čimbenika također doprinose promjenama u stabilnosti ventilacijske kontrole u bolesnika s OSA-om (17, 19, 20).

### 1.1.3. Učestalost OSA-e

Učestalost OSA-e u općoj populaciji kreće se od 9% do 38% te je veća u muškaraca u odnosu na žene u dobnim skupinama sve do starije životne dobi. Naime, nakon razdoblja menopauze povećava se učestalost poremećaja disanja tijekom spavanja u žena, što se često objašnjava zaštitnom ulogom ženskih spolnih hormona na obolijevanje od OSA-e (21). Također, učestalost OSA-e povećava se i u populaciji pretilih muškaraca i žena (22). Učestalost poremećaja u općoj populaciji ovisi o dijagnostičkim kriterijima i dobnim skupinama koje su analizirane te o ozbiljnosti bolesti u pojedinačnim uzorcima. Rezultati nedavnog preglednog istraživanja ukazuju na iznenađujuće visoku učestalost OSA-e u populaciji starijih bolesnika, čak 88% u populaciji muškaraca i 66% u populaciji žena dobi između 65 i 69 godina te čak 90% u populaciji muškaraca i 78% u populaciji žena dobi između 60 i 85 godina. Tim pokazateljima procjenjivane su sve skupine OSA-e s obzirom na ozbiljnost bolesti, od blage do umjerene OSA-e. Ukoliko se procjenjuje isključivo učestalost klinički značajnih poremećaja, odnosno umjerene i teške OSA-e, učestalost se kreće od 6% do 17%, dok se u starijim dobnim skupinama kreće oko 49% (1, 2, 23). Ipak, većina bolesnika sa simptomima OSA-e ostaje nedijagnosticirana i neliječena (24), što postaje javnozdravstveni problem s obzirom na višestruke kardiovaskularne, metaboličke, neurokognitivne i sigurnosne posljedice (19).

### 1.1.4. Prepoznavanje bolesnika s OSA-om

Prepoznavanje i liječenje OSA-e otežano je s obzirom na činjenicu da su bolesnici često nesvjesni utjecaja OSA-e na opće zdravstveno stanje. Većina istraživanja ukazuje na važnost promicanja općeg znanja o rizičnim čimbenicima OSA-e, kako bi se olakšalo prepoznavanje poremećaja (25). Povećani rizik za niz zdravstvenih poteškoća te troškovi vezani uz radna mjesta koji se povezuju

s prekomjernom dnevnom pospanošću u bolesnika s OSA-om, dio su značajnih javnozdravstvenih i gospodarskih troškova. Takvi troškovi predstavljaju teret za cjelokupnu ekonomiju zdravstvenog sustava i državnu ekonomiju. Najznačajniji trošak predstavljaju zdravstveni pregledi i intervencije vezane uz dvije najznačajnije posljedice neliječene OSA-e, moždanog udara i infarkta miokarda (26). Bolesnici se često javljaju u centre za medicinu spavanja tek nakon što se pojave druge bolesti, poput kardiovaskularnih bolesti, cerebrovaskularnih bolesti, metaboličkih promjena i kognitivnih oštećenja, koje su dijelom posljedica poremećaja disanja tijekom spavanja (27, 28). Procjenjuje se da je uzrok nedijagnosticiranja i kasnog dijagnosticiranja OSA-e smanjena svjesnost o težini poremećaja, stigma vezana uz hrkanje bolesnika, nedostupnost polisomnografskog snimanja bolesnicima, nezadovoljstvo dostupnim oblicima liječenja, kao i strah od oduzimanja vozačke dozvole (29). Subjektivna procjena kvalitete spavanja u bolesnika s OSA-om relevantan je čimbenik u dijagnostici i terapiji bolesnika te je čimbenik u odluci o prihvaćanju terapije bolesnika s OSA-om (30).

## 1.2. Metode liječenja OSA-e

U svrhu ostvarivanja personaliziranog pristupa u dijagnosticiranju i liječenju OSA-e, potrebno je u potpunosti razumjeti višestruke uzroke u podlozi razvoja OSA-e. Takvim bi se pristupom trebale osigurati učinkovitije metode liječenja te povećanje zadovoljstva bolesnika. Danas je poznato da postoje četiri temeljna obilježja ili fenotipa koji doprinose patogenezi OSA-e. Prvenstveno je to anatomske uzak gornji dišni put koji ima veću vjerojatnost zatvaranja, često opisan kao abnormalnost u anatomiji gornjega dišnog puta (31). Ostali čimbenici su neučinkovitost mišića dilatatora gornjega dišnog puta tijekom spavanja, nestabilna respiracijska kontrola i niski prag povećanog respiracijskog napora (32). Liječenje bolesnika s OSA-om provodi se u najvećem broju slučajeva korištenjem CPAP uređaja, oralnih udlaga te kirurškim liječenjem, ovisno o kliničkoj prosudbi (33).

### 1.2.1. Liječenje korištenjem CPAP uređaja

S obzirom na to da je OSA kronično zdravstveno stanje, CPAP uređaj predstavlja dugotrajnu ili čak i cjeloživotnu terapiju koja mora biti prihvaćena od strane bolesnika i učinkovito kontrolirati OSA-u. Terapija CPAP uređajem usmjerena je održavanju inspiracijskog i ekspiracijskog protoka zraka na istoj razini. To se postiže uređajem koji potiskuje sobni zrak, spojenim s dugom cijevi na mehanički uređaj koji se postavlja na bolesnika. Protok zraka koji uređaj stvara održava

konstantan tlak u krugu CPAP uređaja. Na završetku cijevi je maska kojom se pritisak prenosi u nazalne ili oronazalne puteve (33).



**Slika 2.** Klasična nazalna maska za CPAP uređaj (Preuzeto iz Sutherland and Yee, 2018) (34)

Primjena CPAP-a sprječava većinu zastoja disanja neovisno o mehanizmu koji je u podlozi samog razvoja poremećaja, mjestu faringealnog zastoja te neovisno o fenotipu bolesnika. Ipak, pridržavanje svakodnevne primjene CPAP uređaja nisko je s obzirom na zahtjevno razdoblje prilagodbe na uređaj (34).



**Slika 3.** CPAP uređaj i pripadajuća nazalna maska spojena crijevom na uređaj



### 1.2.2. Liječenje korištenjem intraoralnih udlaga

Intraoralne udlage postale su prihvatljiva alternativa CPAP uređaju i/ili drugim mogućnostima liječenja OSA-e. Prema smjernicama Američke akademije za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM), intraoralne udlage su metoda izbora za hrkanje bez prisutnosti apneje ili primarno hrkanje te za blagu ili umjerenu OSA-u (9). Također, smatraju se metodom izbora za bolesnike s teškom OSA-om koji ne prihvaćaju CPAP uređaj ili ne zadovoljavaju kriterije za korištenje CPAP-a. Najčešće korištena intraoralna udlaga je MAD (engl. *Mandibular Advancement Device*), koja se sastoji od dva dijela koji služe pomicanju čeljusti i jezika prema naprijed. Dijelovi MAD udlage pokrivaju donji i gornji dentalni luk u jednakoj mjeri te su mehanički spojeni kako bi ostvarili protruziju donje čeljusti (33, 35).

### 1.2.3. Kirurško liječenje

Različite kirurške metode dostupne su u liječenju OSA-e, ovisno o indikacijama poput kliničke procjene mekog tkiva gornjega dišnog puta ili koštanih struktura lica te ovisno o težini opstrukcije gornjih dišnih putova. Najčešće se provodi nazalna kirurgija, faringealna kirurgija, traheotomija, maksilomandibularna kirurgija i barijatrijska kirurgija (33).

**Tablica 2.** Mogućnosti kirurške terapije u liječenju OSA-e s obzirom na anatomske dio (prema Carvalho, Hsia i Capasso, 2012) (36)

<b>Anatomska lokacija</b>		<b>Kirurško liječenje</b>
<b>Nosna šupljina</b>	Meko tkivo	Polipektomija, ablacija
	Koštano	Septoplastika
<b>Nazofaringealni dišni put</b>		Adenoidektomija
<b>Orofaringealni dišni put</b>	Meko tkivo	Tonzilektomija
	Koštano	Brza maksilarna ekspanzija
<b>Hipofaringealni dišni put</b>	Meko tkivo	Glosektomija, redukcija baze jezika
	Koštano	Mandibularno izvlačenje, genioglosalno izvlačenje, hioidna miotomija
<b>Orofaringealni i hipofaringealni dišni put</b>	Koštano	Maksilomandibularna kirurgija
<b>Premosnica dišnog puta</b>	Meko tkivo	Traheotomija

### 1.2.4. Individualizirani pristup liječenju

Značajan znanstveni i klinički rad usmjeren je razvoju strategija povećavanja učestalosti korištenja (engl. *adherence*) CPAP uređaja. Većina spoznaja ide u smjeru razvoja personaliziranog pristupa uvođenja CPAP terapije na temelju anatomske i psihološke obilježja bolesnika (34). Uz potrebu

za prilagođavanjem maske pojedinačnom bolesniku, potrebno je procijeniti i djelovati na psihološka ograničenja u korištenju terapije ovisno o fenotipu bolesnika.

Velike baze podataka o učestalosti korištenja CPAP uređaja omogućavaju provođenje klaster analiza, kojima je završni cilj prepoznavanje fenotipa bolesnika različite učestalosti korištenja CPAP uređaja (19). Takvim pristupom omogućene su prilagođene intervencije svakom pojedincu kako bi se povećala učestalost korištenja CPAP uređaja. Dosadašnjim analizama međunarodnih kohorti prepoznata su 3 fenotipa koja se opisuju kao asimptomatski fenotip, prekomjerno pospani fenotip i fenotip bolesnika lošeg spavanja (simptomi nesanice). Pripadnost tim skupinama ne razlikuje se s obzirom na ozbiljnost OSA-e. Asimptomatski fenotip ima češće nepovoljne pokazatelje općeg zdravstvenog statusa i psihičkog stanja, u odnosu na prekomjerno pospani fenotip kod kojeg je prisutna najmanja vjerojatnost komorbidne hipertenzije, dijabetesa i kardiovaskularne bolesti. Bolesnici minimalno simptomatske skupine imaju dugo razdoblje neliječene OSA-e, s obzirom na to da kod takvih bolesnika bolest često ostaje neprepoznata i neliječena. Unatoč nalazima koji ukazuju da je prekomjerna dnevna pospanost povezana s povećanim rizikom od budućih kardiovaskularnih bolesti, bolesnici fenotipske skupine s prekomjernom dnevnom pospanosti imaju manju vjerojatnost komorbidne hipertenzije, dijabetesa i kardiovaskularne bolesti od članova drugih skupina. Te spoznaje ukazuju na postojanje različitih obrazaca u kliničkim obilježjima bolesnika. U skupini lošeg spavanja, unatoč korištenju CPAP uređaja, ostaju prisutni određeni simptomi nesanice i nakon liječenja te je potrebno uspostavljanje kliničkog pristupa koji je usmjeren i na liječenje tog problema (37). Stoga, prepoznavanje kvalitete spavanja u bolesnika s OSA-om prilikom početne kliničke procjene od iznimne je važnosti za liječenje i dijagnostiku. S obzirom na to da je postavljanje dijagnoze OSA-e moguće temeljem poligrafskog snimanja koje liječniku ne pruža potpuni uvid u kvalitetu spavanja bolesnika, upitnici kojima se procjenjuje taj dio simptomatologije omogućuju dopunjavanje kliničke slike bolesnika.

### 1.3. Komorbiditeti OSA-e

OSA je heterogena bolest s različitim fenotipskim obilježjima, a najčešće je praćena brojnim komorbiditetima. Ponavljane epizode potpunog ili djelomičnog zatvaranja gornjega dišnog puta tijekom spavanja dovode do povećanoga respiracijskog napora, što može dovesti do smanjenja zasićenosti krvi kisikom, do ekscitacije središnjega živčanog sustava i do fragmentacije spavanja (4). Dugotrajna kronična ponavljana hipoksija, hipoksemija i fragmentacija spavanja dodatno doprinose razvoju sljedećih komorbiditeta: hipertenzija, metabolički sindrom, šećerna bolest tipa 2, aritmija, moždani udar, koronarna srčana oboljenja te povećana kardiovaskularna smrtnost (38).

### 1.3.1. Hipertenzija i OSA

Ponavljajuća razdoblja hipoksije/reoksigenacije potiču oksidativni stres i upalna stanja, koji predstavljaju prve znakove patofiziološke kaskade koja dovodi do pretjerane simpatičke aktivnosti (39). Već u zdravih ljudi koji su 1 do 2 tjedna izloženi ponavljanim hipoksijama postoji porast u hipoksijskom i hiperkapnijskom ventilacijskom odgovoru, ukazujući na doprinos karotidnoga kemorefleksa pojačanoj simpatičkoj aktivnosti (40). Povećana simpatička aktivnost dovodi do otpuštanja renina te do povećane razine cirkulirajućeg angiotenzina II i aldosterona, što potvrđuje da je renin-angiotenzin sustav uključen u hipertenziju povezanu s OSA-om (41).

### 1.3.2. Kardiovaskularni morbiditet/mortalitet i OSA

Kardiovaskularni učinci OSA-e uključuju promjene u arterijskom krvnom tlaku, promjene u srčanim otkucajima te promjene u vidu stanja učestalih buđenja tijekom spavanja. Brojni neuralni, humoralni, trombotski, metabolički, hemodinamički i upalni mehanizmi doprinose kardiovaskularnim posljedicama OSA-e (39). Usljed niza promjena, OSA može dovesti do ateroskleroze, koja se očituje u stvaranju aterosklerotskih plakova u arterijama (42). Povećana čvrstoća arterijskog zida smatra se bitnim prediktorom kardiovaskularnih posljedica, posebice u koronarnim arterijama i velikim krvnim žilama te se povezuje s povišenim rizikom za infarkt miokarda i za moždani udar. Bolesnici s OSA-om u kojih je prisutna komorbidna hipertenzija ili metabolički sindrom imaju najveću čvrstoću arterijskog zida, čime ulaze u skupinu bolesnika s najvećim rizikom za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet (43).

### 1.3.3. Promjene u homeostazi glukoze/inzulina

Usljed ponavljane hipoksije i fragmentacije spavanja, u bolesnika s OSA-om dolazi i do značajnih promjena u homeostazi glukoze/inzulina (39). U dosadašnjim istraživanjima utvrđena je povezanost OSA-e s pretilosti. Naime, adipociti pod utjecajem hipoksije pokazuju promjene u regulaciji proizvodnje adipocitokina, što doprinosi inzulinskoj rezistenciji i metaboličkom sindromu u bolesnika s OSA-om. Također, u bolesnika s OSA-om moguća je upala adipoznog tkiva koja djeluje kao okidač za inzulinsku rezistenciju i povezane bolesti, kao što je šećerna bolest tipa 2 (39, 40).

## 1.4. Procjena kvalitete spavanja i prekomjerne dnevne pospanosti bolesnika s OSA-om

### 1.4.1. Objektivni pokazatelji kvalitete spavanja bolesnika s OSA-om

Rastuća lista svakodnevnih medicinskih i psiholoških poteškoća koje se povezuju s lošom kvalitetom spavanja ukazuje na složenost odnosa koje loša kvaliteta spavanja ima s cjelokupnim zdravljem pojedinca, gdje postoji dvosmjernan odnos neuroloških, fizioloških, psiholoških i bihevioralnih čimbenika (44-46). Stoga se objektivne mjere dobivene polisomnografskim i poligrafskim snimanjima uvijek u dijagnostičkoj procjeni nadopunjavaju subjektivnim pokazateljima bihevioralnih i psiholoških pokazatelja spavanja.

Procjena kvalitete spavanja provodi se objektivnim mjerama, koje su standardizirane metode procjene te omogućuju dobru kriterijsku valjanost (47). Objektivni pokazatelji kvalitete spavanja obuhvaćaju različite metode procjene koje se koriste u kliničkoj procjeni i dijagnostici poremećaja spavanja, među kojima su najvažnije i najčešće korištene aktigrafija i polisomnografija.

#### 1.4.1.1. Aktigrafija

Aktigrafija je mjera pokretljivosti pojedinca tijekom budnosti i spavanja, pomoću uređaja koji izgleda poput ručnog sata. Aktigrafija se smatra objektivnim pokazateljem koji je često nezamjenjiv subjektivnim izvješćima bolesnika o brojnim obilježjima spavanja u odrasloj i pedijatrijskoj populaciji bolesnika s nesanicom, poremećajima cirkadijarnog ritma, poremećajima disanja tijekom spavanja, hipersomnolencijom i sindromom nedovoljnog spavanja. Ipak, ne smatra se objektivnom procjenom spavanja u bolesnika sa sindromom nemirnih nogu (48). Aktigraf bilježi mehaničke kretnje u elektronički signal koji se bilježi u svakoj sekundi i prikazuje grafičkim zapisom. Takvi se podaci bilježe u digitalnom obliku i programski određuju kao budnost ili spavanje, na temelju unaprijed utvrđenih pretpostavki. Podaci su najčešće prikazani u vremenskim epohama od 30 ili 60 sekundi. Noviji uređaji bilježe i razinu buke, osvjetljenja te tjelesnu temperaturu, čime se stručnjaku koji procjenjuje zapis olakšava procjena određenih trenutaka tijekom spavanja kada je aktivnost veća (8). Prednost aktigrafije je relativno jednostavno korištenje, cijena pretrage te mogućnost bilježenja tijekom dužeg vremenskog razdoblja. Na temelju aktigrafije moguće je prikupiti podatke o trajanju spavanja, latenciji spavanja, učinkovitosti spavanja te razdobljima budnosti. Ipak, veću učinkovitost u prepoznavanju različitih odrednica kvalitete spavanja moguće je postići tek bilježenjem arhitekture spavanja provedbom polisomnografije.

#### 1.4.1.2. Polisomnografija

Cjelonoćna polisomnografija uključuje elektroencefalogram, elektrookulogram (oba oka), elektromiogram (donja čeljust i oba prednja tibijalna mišića), elektrokardiogram, pulsnu oksimetriju, protok zraka kroz nos i usta, respiracijski napor grudne i trbušne muskulature, jačinu zvuka hrkanja, položaj tijela i video nadzor (9). Na temelju tih podataka dobivaju se brojni podaci o obilježjima povezanim sa spavanjem. Tehničar za medicinu spavanja i stručnjak za medicinu spavanja (somnolog) provode analizu pojedinačnih parametara polisomnografije i kliničku interpretaciju zapisa arhitekture spavanja bolesnika koji se smatraju najvažnijim u objektivnoj procjeni kvalitete spavanja (8).

#### 1.4.2. Subjektivni pokazatelji kvalitete spavanja

Instrumenti koji koriste subjektivnu procjenu bolesnika u kliničkoj praksi imaju važnost u dijagnostici i evaluaciji, u praćenju odgovora na tretman te u epidemiološkim studijama i kliničkim istraživanjima. Dio takvih instrumenata u medicini spavanja koristi se za procjenu specifičnih poremećaja spavanja, dok dio instrumenata procjenjuje kvalitetu spavanja u cjelini, pri čemu je najčešće korišten Pittsburgh upitnik kvalitete spavanja (PSQI, engl. *Pittsburgh Sleep Quality Index*) (49).

##### 1.4.2.1. PSQI upitnik

Pittsburgh upitnik kvalitete spavanja najčešće je korišten instrument za subjektivnu procjenu kvalitete spavanja u kliničkim i nekliničkim populacijama. Prva verzija instrumenta objavljena je 1989. godine te je najšire korišten upitnik s obzirom na broj prijevoda i validacija u području medicine spavanja. Upitnik se sastoji od 24 čestice koje se procjenjuju na skali od 0 do 3, dok su samo 4 čestice otvorena pitanja. Faktorskom analizom u prvoj verziji upitnika utvrđena je dimenzionalnost upitnika na 7 komponenata koje procjenjuju specifične odrednice kvalitete spavanja (50). Ukupni rezultat računa se kao zbroj rezultata na svih 7 komponenata upitnika te s obzirom na psihometrijsku valjanost upitnika odražava učinkovitu cjelokupnu procjenu obilježja spavanja u pojedinca tijekom posljednjih mjesec dana (51).

Novija istraživanja opisuju PSQI kao najčešće validiran instrument u dijagnostici poremećaja spavanja (50), za koji 75% istraživanja potvrđuje visoko zadovoljavajuće mjere unutarnje konzistentnosti za unutargrupne i međugrupne usporedbe. Meta-analizom utvrđena je strukturalna valjanost istog upitnika u brojnim uzorcima poremećaja spavanja i zadovoljavajući pokazatelji divergentne i konvergentne valjanosti (47).

Otpriblike 30 različitih faktorskih modela dimenzionalnosti PSQI upitnika predloženo je u literaturi (51, 52). Dimenzionalnost upitnika određuje primjenu u kliničkoj dijagnostici, jer ovisno o dimenzionalnosti izvještavaju se rezultati PSQI upitnika. Moguće je da dimenzionalnost upitnika ovisi o populaciji na kojoj se primjenjuje te se stoga novijim istraživanjima pokušavaju objasniti metodološka neslaganja u izvještavanju o dimenzionalnosti upitnika. Konačni cilj takvih istraživanja je razvoj smjernica za razumijevanje dimenzionalnosti upitnika u različitim populacijama bolesnika s poremećajima spavanja, kao i u općoj populaciji (47).

Većina instrumenata validirana je isključivo na engleskom jeziku, što zahtijeva prikladnu adaptaciju i validaciju instrumenata za ostale kulture i govorna područja. Unutarnja konzistentnost, pouzdanost i konstruktna valjanost PSQI upitnika na hrvatskom jeziku neophodna je za pružanje temeljnih normativnih podataka o kvaliteti spavanja u populaciji Republike Hrvatske. Temeljem PSQI upitnika procjenjuje se opća kvaliteta spavanja te je omogućeno razlikovanje dviju kategorija spavanja pod nazivom dobro i loše spavanje (50). Korištenje PSQI upitnika u populaciji bolesnika s OSA-om već se pokazalo nesvrhovitim u postavljanju dijagnoze (53), zbog čega je kriterijska valjanost PSQI upitnika uglavnom niska. Naime, narušena kvaliteta spavanja nije neophodan dijagnostički kriterij za OSA-u te brojni bolesnici imaju zadovoljavajuću subjektivnu kvalitetu spavanja, premda objektivne polisomnografske mjere ne pokazuju isto (54). Upitnici koji ostvaruju zadovoljavajuću osjetljivost i specifičnost u postavljanju dijagnoze OSA-u te su uvršteni u uobičajene operativne postupke (SOP, engl. *Standard Operational Procedures*) za postavljanje dijagnoze (7) su STOP upitnik (55) i Epworthova ljestvica pospanosti (ESS, engl. *Epworth Sleepiness Scale*) (56). Procjena kvalitete spavanja uključuje kvantitativne odrednice poput duljine spavanja, latencije spavanja i broja noćnih buđenja, kao i kvalitativne odrednice, koje su isključivo subjektivne. PSQI kao standardizirani instrument za procjenu kvalitete spavanja koristi obje odrednice u određivanju ukupne kvalitete spavanja, kao i u dihotomizaciji dobre i loše kvalitete spavanja bolesnika. Raste broj znanstvenih dokaza o povezanosti kvalitete spavanja s općenito slabijim zdravstvenim ishodima i učestalim psihijatrijskim simptomima (57, 58), zbog čega raste i znanstvena relevantnost validnih i lako primjenjivih instrumenata za procjenu kvalitete spavanja poput PSQI upitnika.

#### 1.4.2.2. PSQI upitnik u bolesnika s OSA-om

Većina istraživanja o kvaliteti spavanja korištenjem PSQI upitnika provedena je na populaciji centara za medicinu spavanja (53, 59-61), među kojima su najčešće bolesnici s dijagnozom nesanice (62-66). Manji dio istraživanja opisuje PSQI vrijednosti u bolesnika s OSA-om (53, 60,

63, 67). U istraživanjima koja su provodila cjelonoćne PSG u bolesnika s OSA-om postojala je slaba povezanost PSQI komponenata s latencijom spavanja, količinom NREM spavanja i učinkovitošću spavanja (63, 67). Nekoliko istraživanja usredotočilo se na nisku kriterijsku valjanost PSQI u dijagnozi poremećaja spavanja (53, 60). Međutim, korištenje PSQI u centrima za medicinu spavanja usmjereno je razlikovanju bolesnika s obilježjem dobre i loše kvalitete spavanja (50), a ne probiru bolesnika s OSA-om. Unatoč tome, PSQI može pružiti dodatno razumijevanje kvalitete spavanja u bolesnika sa OSA-om, posebno uzimajući u obzir da nisu svi bolesnici podvrgnuti polisomnografskoj procjeni. Budući da je PSG, premda dijagnostički zlatni standard, skup i često nedostupan, poligrafika snimanja (PG) često se koriste kao metoda procjene u dijagnostici OSA (68-71). Postignuta vrijednost 5 na PSQI upitniku razlikuje bolesnike dobrih i loših obilježja kvalitete spavanja (50), što je utvrđeno za bolesnike s nesanicom, dok kriterij za razlikovanje u bolesnika s OSA-om nije poznat. Budući da većina bolesnika s OSA-om nema značajne subjektivne poteškoće s kvalitetom spavanjem poput bolesnika s nesanicom (54), očekuje se da bi vrijednost koja omogućuje razlikovanje dobrih i loših obilježja kvalitete spavanja u bolesnika s OSA-om bila značajno veća nego u bolesnika s nesanicom.

### 1.4.3. Povezanost kvalitete spavanja i arhitekture spavanja u bolesnika s OSA-om

#### 1.4.3.1. Stadiji spavanja

Stadiji spavanja prvi su put definirani temeljem priručnika iz 1968. godine autora Rechtschaffen i Kales te su se do 2007. godine koristili pod nazivom pravila skoriranja R i K. Američka akademija za medicinu spavanja 2007. godine objavila je obnovljenu verziju priručnika koja se od tada koristi (42). Prema R i K metodi koristili su se NREM stadiji 1, 2, 3, 4 i REM stadij spavanja. AASM priručnik razlikuje 4 stadija: stadij N1 (ranije stadij 1), stadij N2 (ranije stadij 2), stadij N3 (ranije stadiji 3 i 4) te stadij R (ranije stadij REM) (9).

**Tablica 3.** Obilježja EEG snimanja različitih stadija spavanja (prilagođeno prema Bassetti, Dogas i Peigneux, 2014) (71)

EEG			Pokreti očiju	Submentalni EMG
AASM stadij	Frekvencija	Amplituda		
<b>Budnost</b>	<13Hz beta s otvorenim očima, 8-13Hz alpha s zatvorenim očima	Najniža	Treptaji, REM	Visoki

<b>N1</b>	Miješana frekvencija: 4-7 Hz theta	Niska amplituda	Oštri vertex valovi(v)	SEM	Srednji
<b>N2</b>	4-7 Hz theta s <20% 0.5-2 Hz delta	Malo viša amplituda	K kompleksi i vretena spavanja	Nekoliko	Niski
<b>N3</b>	4-7 Hz theta s >20% 0.5-2 Hz delta	Visoka amplituda<75 $\mu$ V delta			
<b>REM</b>	Miješana frekvencija: 4-7 Hz theta i 8-13 Hz alpha	Niska amplituda	Pilasti valovi 2- 6 Hz	REM	Najniža

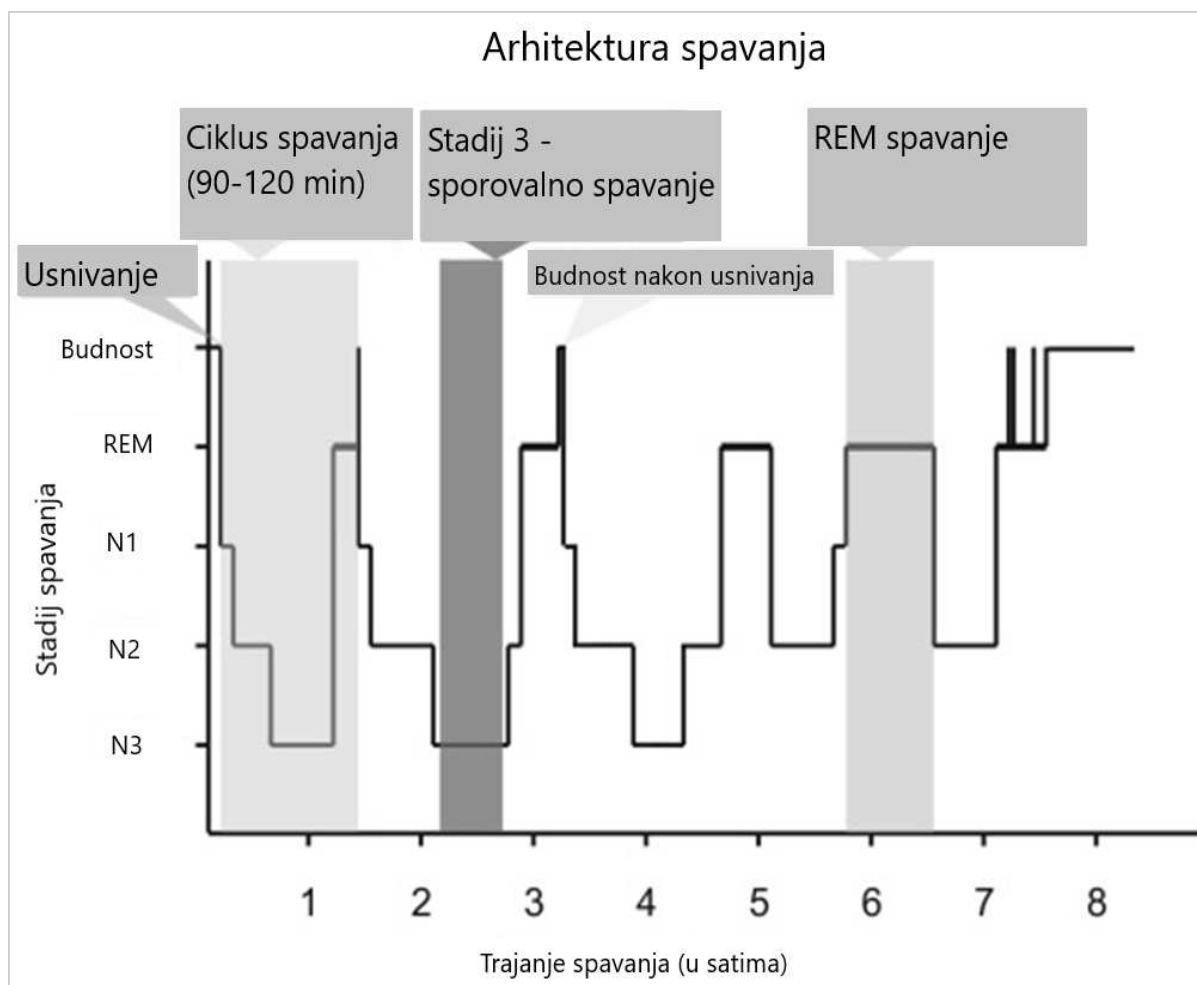
Stadiji su utvrđeni kako bi se osigurala jednolika pravila za skoriranje u različitim laboratorijima te kako bi se ostvarila jednostavnost u završnim nalazima pretraga u medicini spavanja. Prilikom procjenjivanja stadija spavanja najvažnijim se smatraju signali cerebralnog korteksa (elektroencefalogram, EEG), pokreti očiju (elektrookulogram, EOG) te kontrakcije facijalne muskulature u predjelu brade (elektromiografija, EMG). Postavljanje elektroda strogo je definirano međunarodnim 10-20 sustavom, kojim se pridružuju brojevi pojedinim elektrodama EEG-a kako bi se utvrdila lokacija signala lijeve ili desne hemisfere (7, 9). Na temelju zapisa utvrđuje se u kojem je stadiju bolesnik prema unaprijed utvrđenim smjernicama prikazanim u Tablici 3.

Skoriranjem PSG zapisa bilježe se postotci vremena provedenog u pojedinim stadijima spavanja, latencija spavanja, učinkovitost spavanja (postotak ukupnog vremena spavanja u ukupnom vremenu snimanja), pokazatelji opstrukcijskih, središnjih i miješovitih apneja, hipopneja, RERA, periodičnih pokreta nogu tijekom spavanja (PLMS, engl. *Periodic Leg Movements of Sleep*), s obzirom na položaj tijela i vrijeme provedeno u REM-u ili NREM-u (42, 72).

#### 1.4.3.2. Arhitektura spavanja zdravih odraslih osoba

Hipnogram je zapis u kojem se prikazuju sekvence stadija spavanja. U zdravih odraslih osoba, početak spavanja (latencija spavanja) iznosi 10-20 minuta, nakon čega slijede 90-minutna razdoblja (ciklusi spavanja) tijekom kojih se izmjenjuju stadiji spavanja. Hipnogram zdravih odraslih osoba bilježi 20-25% REM spavanja, dok budnost nakon prvog usnivanja (engl. *wake after sleep onset*, WASO) traje 5-10 % vremena. NREM spavanje zauzima najveći postotak noći, tijekom kojeg je 50% vremena osoba u drugom stadiju spavanja. Stadij N3 traje 12.5-20% vremena spavanja, dok je preostalo vrijeme osoba u stadiju N1 (72).





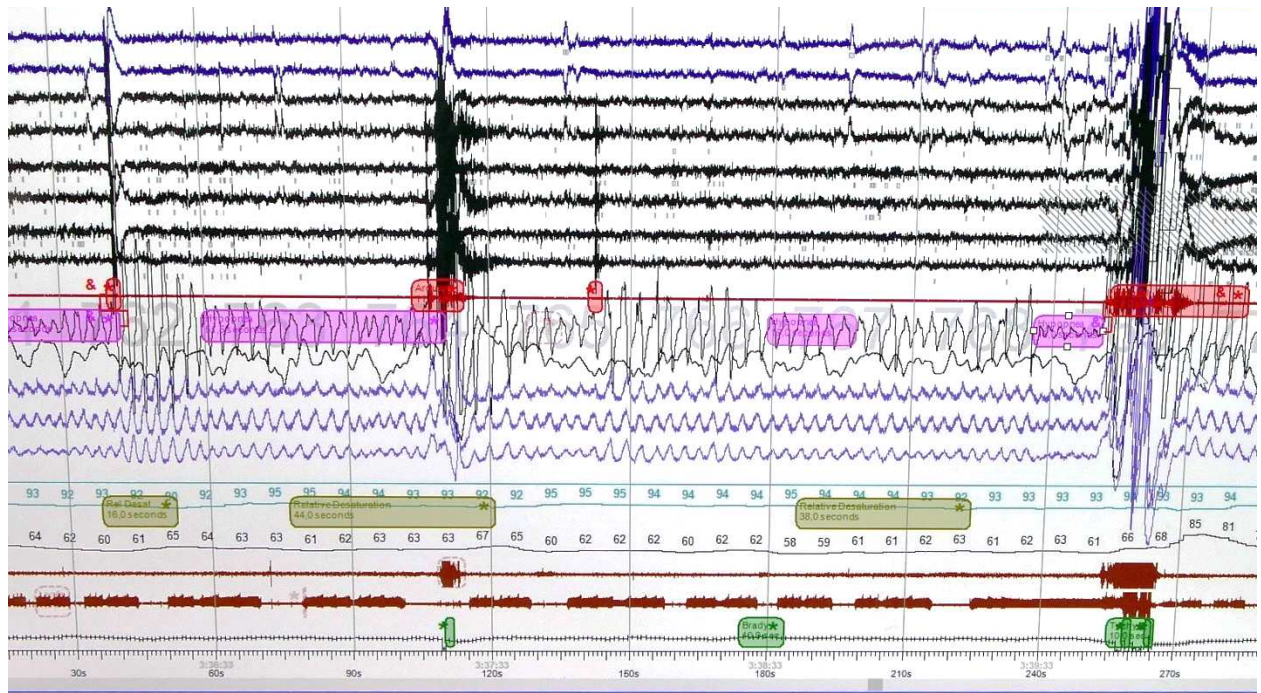
**Slika 4.** Arhitektura spavanja kod zdrave odrasle osobe. Slika preuzeta i prilagođena prema Tan i suradnici, 2018 (73)

Potrebno je istaknuti da postoje velike individualne razlike u rasporedu REM stadija spavanja te se ovakav obrazac hipnograma ne može lako prepoznati u samo jednoj noći provedbe polisomnografije u tipičnoj kliničkoj situaciji. U idealnim okolnostima potrebno je izračunati uprosječen obrazac spavanja bolesnika, na temelju više cjelonoćnih snimanja pružajući tako podatke o interindividualnom varijabilitetu u arhitekturi spavanja. Starenjem, razvojem različite patologije i utjecajem različitih lijekova, raspodjela stadija spavanja tijekom noći znatno se mijenja (55).

#### 1.4.3.3. Arhitektura spavanja bolesnika s OSA-om

U dosadašnjim istraživanjima arhitekture spavanja ističe se važnost procjene pojedinačnih stadija spavanja, uz izračun učinkovitosti spavanja, s obzirom na to da učinkovitost spavanja ne pruža dovoljno podataka o fragmentaciji spavanja u bolesnika s OSA-om. Ipak, često se o arhitekturi spavanja izvještava prikazujući dva razdoblja spavanja, NREM i REM, bez procjene pojedinačnih

stadija u NREM-u (54). Ponavljana hipoksija u bolesnika s OSA-om doprinosi učestalim razdobljima pojačane budnosti (engl. *arousal*) tijekom noći i narušenoj arhitekturi spavanja. Prikaz polisomnografskog zapisa bolesnika s OSA-om može se vidjeti na Slici 5. Raspodjela stadija spavanja razlikuje se u bolesnika s OSA-om u odnosu na kontrolne ispitanike najviše zbog kraćeg vremena provedenog u tzv. sporovalnom stadiju spavanja, koje je uglavnom zamijenjeno većim vremenom provedenim u stadiju N2 (74). Pretjerani umor ili pospanost, umor nakon buđenja, spavanje tijekom dana, problemi s održavanjem pozornosti, hrkanje i nesanica također se povezuju sa smanjenjem udjela sporovalnog spavanja u bolesnika s OSA-om (74). Sporovalno spavanje je dio NREM razdoblja spavanja koje odgovara stadiju N3 prema suvremenim AASM smjernicama iz 2012. godine, a obilježeno je epohama s frekvencijom 0.5-2 Hz, s amplitudama većim od 75  $\mu$ V. Jedini zapis koji omogućuje bilježenje sporovalnog spavanja je EEG (9).



**Slika 5.** Primjer polisomnografskog zapisa bolesnika s OSA-om iz Centra za medicinu spavanja u Splitu.

Nakon početka liječenja OSA-e korištenjem CPAP uređaja dolazi do promjene u arhitekturi spavanja. Zbog smanjenog broja apneja i hipopneja tijekom spavanja, smanjuje se i fragmentacija spavanja te se postiže bolja homeostatska regulacija spavanja, u vidu povećanja vremena provedenog u sporovalnom stadiju spavanja (75).

#### 1.4.4. Prekomjerna dnevna pospanost

Prekomjerna dnevna pospanost smatra se jednim od temeljnih simptoma OSA-e te je jedan od čimbenika u odluci o liječenju OSA-e. Ipak, većina bolesnika u populacijskim istraživanjima nije patološki pospana (50-80%) prema procjeni pomoću ESS upitnika (24). Povezanost pospanosti i OSA-e nije u potpunosti objašnjena dosadašnjim spoznajama (76, 77). Čimbenici koji doprinose razvoju prekomjerne dnevne pospanosti su AHI, hipoksemija tijekom spavanja, fragmentacija spavanja, pretilost te povećana simpatička aktivnost u OSA-i (78).

Pospanost je simptom koji često ostaje prisutan unatoč liječenju OSA-e korištenjem CPAP uređaja (79) te se stoga smatra da može biti povezana i s drugim prisutnim čimbenicima. Ispravna procjena pospanosti smatra se stoga relevantnom zbog boljeg razumijevanja čimbenika povezanih s pospanošću te zbog procjene zdravstvenih i ekonomskih posljedica istih simptoma.

##### 1.4.4.1. Subjektivna procjena prekomjerne dnevne pospanosti

Epworthova ljestvica pospanosti (ESS) najčešće je korišten subjektivni pokazatelj pospanosti u kliničkim istraživanjima bolesnika s poremećajima spavanja. Upitnik je razvijen 1991. godine korištenjem podataka prikupljenih na zdravim ispitanicima i bolesnicima s različitim poremećajima spavanja. ESS traži ispitanika da procjeni na 4 točke Likertove ljestvice vjerojatnost usnivanja u 8 različitih situacija svakodnevnog života. Upitnik je jednostavan za primjenu te omogućava izračun ukupnog rezultata na kontinuiranoj ljestvici od 0 do 24 čime olakšava usporedbu različitih točaka procjene (80). Veći rezultat odraz je više razine dnevne pospanosti. Jedno od nedavnih preglednih istraživanja valjanosti ESS upitnika u procjeni pospanosti zaključuje o zadovoljavajućoj razini unutarnje konzistentnosti ESS-a, koja se kreće od 0.7 do 0.9. Test-retest pouzdanost kreće se oko vrijednosti 0.82, što također ukazuje na zadovoljavajuću razinu pouzdanosti upitnika (81). Također, sve je veći broj istraživanja koja ukazuju na nisku povezanost pospanosti procijenjene ESS upitnikom s pokazateljima ozbiljnosti OSA-e (82-84) te se stoga predlaže da u podlozi pospanosti bolesnika s OSA-om mogu biti i drugi čimbenici poput promjena u arhitekturi spavanja (81). Premda se zlatnim standardom za procjenu pospanosti smatra MSLT, ipak je u istraživanjima uobičajeno korištenje ESS upitnika za procjenu pospanosti zbog jednostavnosti primjene. Prednost ESS-a je i utvrđena cut-off vrijednost za procjenu pospanosti, kojom se bolesnici s vrijednosti ESS-a iznad 10 kategoriziraju kao umjereno pospani, dok ispod te vrijednosti ne postoji klinički značajna pospanost.

#### 1.4.4.2. Objektivna procjena prekomjerne dnevne pospanosti

MSLT (engl. *Multiple Sleep Latency Test*) je pretraga koja se provodi u laboratorijskim uvjetima, tijekom koje se mjeri sklonost bolesnika da zaspe u uvjetima bez vanjskih podražaja. Pretpostavka pretrage je da će pospanost biti objektivno mjerena kraćom latencijom spavanja. Trenutačni standardi za provedbu pretrage uključuju pet kratkih razdoblja spavanja tijekom dana u razdobljima razmaka od 2 sata, gdje prvo razdoblje spavanja počinje 1.5 do 3 sata nakon završetka prethodne cjelonoćne polisomnografije. Tijekom svakog razdoblja, 20 minuta se snima polisomnografija. Ako u tom razdoblju bolesnik zaspe, pretraga se nastavlja još 15 minuta s ciljem bilježenja REM spavanja. Ukoliko bolesnik ne zaspe tijekom 20 minuta, čeka se sljedeće razdoblje spavanja (8).

#### 1.4.4.3. Etiologija i komorbiditeti prekomjerne dnevne pospanosti

Obilježja koja dobro predviđaju prisutnost prekomjerne dnevne pospanosti su nokturija, kronične bolesti, pretilost i čimbenici povezani sa spavanjem, no povezanost tih odrednica s pospanošću nije dovoljno razjašnjena (24). Ipak, spoznaje ukazuju na važnost fragmentacije spavanja uzrokovane ponavljajućim razdobljima povećane respiracijske aktivnosti (arousal) i ponavljane hipoksije (85). Pretpostavlja se da je prekomjerna dnevna pospanost najvažnija i najčešća pritužba bolesnika prilikom javljanja u centre za medicinu spavanja. U općoj populaciji, prevalencija prekomjerne dnevne pospanosti je 11% (85), dok je u skupini bolesnika s OSA-om procijenjena na 23% (78). Također, u populaciji bolesnika s OSA-om prekomjerna dnevna pospanost povezana je s pokazateljima upale poput proinflammatoryh citokina (IL-6) te s kardiometaboličkim poremećajima (87).

#### 1.4.4.4. Povezanost prekomjerne dnevne pospanosti i arhitekture spavanja

S obzirom na nejasnu etiologiju pospanosti u bolesnika s OSA-om, kao jedna od odrednica pospanosti istražuje se i arhitektura spavanja. Promjene u normalnoj arhitekturi spavanja te promjene u učinkovitosti spavanja određenoj latencijom spavanja i ukupnim trajanjem spavanja, opisuju se kao jedno od obilježja prekomjerno dnevno pospanih bolesnika s OSA-om (88, 89). Dosadašnjim istraživanjima najčešće je utvrđeno da bolesnici s OSA-om s prekomjernom dnevnom pospanošću imaju kraću latenciju spavanja, veću učinkovitost spavanja te sniženu oksigenaciju tijekom noći u odnosu na bolesnike bez pospanosti. Dio istraživanja ukazuje na nepostojanje razlika u raspodjeli sporovalnog i nesporovalnog spavanja u bolesnika s pospanošću u odnosu na one koji nemaju pospanost (88), dok druga istraživanja ukazuju čak na veću učestalost

NREM spavanja u bolesnika s pospanošću (89). Premda su, s obzirom na razlike u metodološkom pristupu različitih istraživanja, spoznaje nekonzistentne, prekomjerna dnevna pospanost smatra se jednom od posljedica promjena u arhitekturi spavanja u bolesnika s OSA-om. Ipak, mehanizmi u podlozi tog odnosa još su uvijek predmet istraživanja u medicini spavanja te najviše ukazuju na ulogu oksigenacije tijekom spavanja u razvoju pospanosti.

#### 1.4.5. Značaj procjene kvalitete spavanja i prekomjerne dnevne pospanosti u dijagnostici OSA-e

S obzirom na to da bolesnici s OSA-om često traže medicinsku dijagnozu i terapiju tek nakon što se razviju promjene u kvaliteti spavanja i prekomjerna dnevna pospanost (27), postoji važnost razvoja i validacije instrumenata za subjektivnu procjenu i istraživanje poremećaja kvalitete spavanja i prekomjerne dnevne pospanosti bolesnika. Upitnici PSQI i ESS koriste se u dijagnostičkoj procjeni OSA-e, a psihometrijski pokazatelji valjanosti i pouzdanosti tih instrumenata od iznimne su važnosti (9, 90). Utvrđivanjem dimenzionalnosti tih upitnika korištenjem metoda faktorske analize čestica te utvrđivanjem dijagnostičke valjanosti upitnika, moguće je mjerama samoprocjene olakšati proces odlučivanja o dijagnozi i terapiji pojedinca (51). Također, korištenjem istih mjera samoprocjene, stručnjaci mogu lakše prepoznati klinički fenotip bolesnika. OSA se smatra heterogenim poremećajem, s različitim patogenezom i različitim manifestacijama poremećaja, zbog čega nove smjernice u liječenju zahtijevaju prilagođavanje terapije različitom fenotipu, odnosno različitim individualnim obilježjima bolesnika (32). U kliničkom i istraživačkom radu metodama samoprocjene poput PSQI i ESS instrumenata moguće je uz niske troškove i jednostavnu primjenu doći do bitnih medicinskih informacija, koje ne zahtijevaju puno vremena liječnika specijaliste.

Zaključno, neupitna je relevantnost procjene kvalitete spavanja široko korištenim upitnikom samoprocjene PSQI u bolesnika s OSA-om te procjene dnevne pospanosti ESS upitnikom. PSQI upitnik može omogućiti kliničaru cjelokupnu sliku subjektivnih pokazatelja kvalitete spavanja, naročito kada s obzirom na zahtjevnost i cijenu polisomnografske pretrage, bolesnici prolaze samo poligrafsko snimanje. Također, s obzirom na zahtjevnost objektivnog mjerenja pospanosti MSLT testom, upitnik ESS omogućuje kliničku procjenu pospanosti u bolesnika koji nisu indicirani za provedbu MSLT-a. Kako bi utvrdili povezanost fizioloških parametara procijenjenih polisomnografijom s pojedinim komponentama subjektivne procjene PSQI upitnikom, provedenim istraživanjem utvrđujemo valjanost, osjetljivost i specifičnost PSQI instrumenta na hrvatskom jeziku. Uzimajući u obzir brojne spoznaje o niskoj kriterijskoj valjanosti PSQI upitnika

(53, 60), utvrdit ćemo i mogućnost uspješnog razlikovanja bolesnika dobre i loše kvalitete spavanja utvrđene PSQI upitnikom na temelju učinkovitosti spavanja procijenjene cjelonoćnim polisomnografskim zapisom. Pritom je važna i procjena povezanosti fizioloških parametara procijenjenih polisomnografijom s pojedinim komponentama ESS upitnika za procjenu prekomjerne dnevne pospanosti.

## 1.5. Kognitivne i psihomotoričke sposobnosti u bolesnika s OSA-om

Tijekom posljednjih desetljeća, sve je veće zanimanje za utjecaj OSA-e na fiziološke i psihološke promjene zbog visoke prevalencije OSA-e, ali i zbog povezanosti s brojnim medicinskim komplikacijama (91, 92). Uz promjene u kvaliteti spavanja, kognitivne sposobnosti bolesnika s OSA-om predmet su istraživanja medicine spavanja, s obzirom na posljedice koje snižene kognitivne sposobnosti mogu imati u pogledu uspješnosti bolesnika u radu, obrazovanju, svakodnevnom funkcioniranju te naročito u pogledu cestovne sigurnosti (93). Pritom je većina istraživanja usmjerena korištenju baterija neuropsihologijskih testova prilikom praćenja izvedbe bolesnika s OSA-om (94). Cilj neuropsihologijske procjene je razumijevanje potencijalnog utjecaja OSA-e na kognitivnu izvedbu, povećanje dijagnostičke osjetljivosti i specifičnosti instrumenata korištenih u procjeni te pružanje preporuka za liječenje (93). Područja kognitivnih i psihomotoričkih oštećenja u bolesnika s OSA-om istražuju se sa ciljem prepoznavanja i prevencije izravnih posljedica takvih oštećenja na svakodnevni život bolesnika.

### 1.5.1. Područja neuropsiholoških oštećenja i testovi za procjenu

Neuropsihološki korelati OSA-e utvrđeni su u sljedećim područjima: pozornost / budnost (93, 95-98), konstrukcijske sposobnosti (93, 96), izvršne funkcije (93, 95, 96, 98-101), motorička koordinacija i psihomotorička sposobnost (93, 95), psihomotorička brzina (98, 100), brzina obrade informacija (102), verbalno pamćenje (93, 96, 98, 103) i vizualno pamćenje (103).

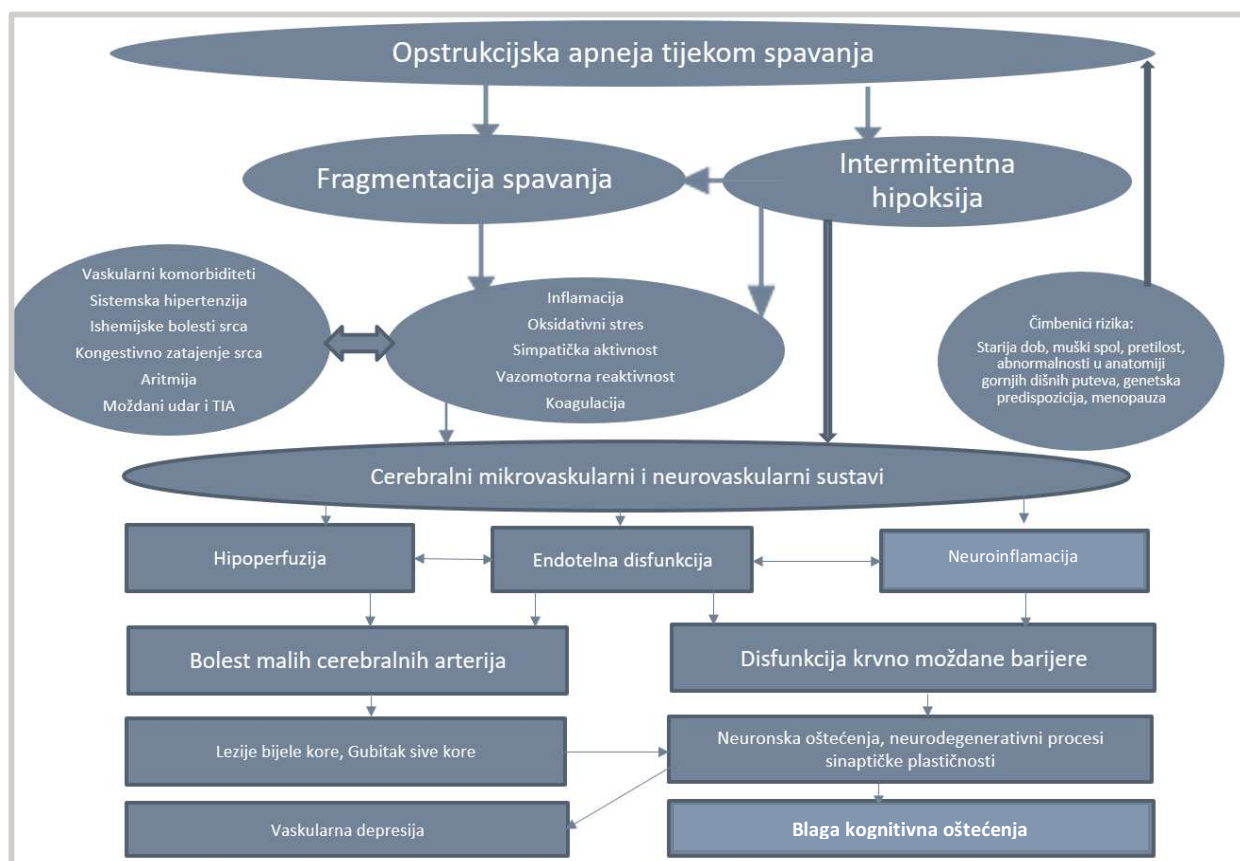
Spoznaje o smanjenim sposobnostima bolesnika s OSA-om donesene su na temelju sljedećih testova: Testa utiranja puta (engl. *Trail Making Test*) A i B verzije (101, 104), WAIS-R (engl. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*) testa (105), PVT (engl. *Psychomotor Vigilance Test*) testa (105-107), Steer Clear Performance testa (108), Finger Tapping testa (109), Testa zamjene znamenki i simbola (engl. *Digit symbol substitution test*) (104), Testa raspona znamenki (engl. *Digit Span*) testa (110) i Stroop testa boja i riječi (engl. *Stroop Color Word test*) (104, 111). Pritom su najveći deficiti u bolesnika s OSA-om utvrđeni u područjima psihomotoričke brzine i izvršnih funkcija (100). Međutim, nalazi o razlikama u brzini reakcije bolesnika s OSA-om i zdravih

kontrola rijetko su izvještavani (112). Štoviše, pokazano je da se većina neuropsiholoških oštećenja bilježi u testovima pozornosti i sposobnostima izvršnog funkcioniranja (95). Usporedbe radi, promjene u sposobnosti pamćenja, konstrukcijskim sposobnostima i brzini obrade informacija bile su rijetko prikazane (100).

### 1.5.2. Etiologija neuropsiholoških posljedica OSA-e

Ponavljana hipoksija sama po sebi može biti važan čimbenik u etiologiji kognitivne disfunkcije u OSA bolesnika (96). Međutim, osim hipoksije, svaki opstruktivski događaj u apneičnih bolesnika prati i (mikro) buđenje tijekom spavanja, što rezultira kroničnom fragmentacijom spavanja, nedostatkom spavanja i posljedičnom prekomjernom dnevnom pospanosti (94, 96). Također, postoje dokazi o apoptozi neurona u cerebralnim regijama važnim za učenje i pamćenje, uključujući hipokampus i frontalni korteks u bolesnika s OSA-om (113, 114). Svi navedeni čimbenici mogu doprinijeti oštećenju kognitivnih i psihomotoričkih sposobnosti u bolesnika s OSA-om (115, 116). Ipak, postoje nekonzistentnosti u spoznajama, s obzirom na to da se u različitim studijama primjenjuju različiti neuropsihologijski testovi (94).

Novija istraživanja ukazuju na to da su neuropsihološka oštećenja prisutna u bolesnika s OSA-om povezana s različitim patološkim promjenama u moždanim mikrovaskularnim i neurovaskularnim sustavima. Predstavljen je model koji objašnjava ključni patofiziološki mehanizam koji je u podlozi tih promjena, gdje najvažniju ulogu ima ponavljana hipoksija, hipoperfuzija, endotelna disfunkcija i neuroinflamacija (Slika 6).



**Slika 6.** Kognitivna oštećenja u bolesnika s OSA-om. Slika preuzeta i prilagođena prema Kerner i Roose (2016) (117)

OSA je obilježena brojnim promjenama u intrakranijalnoj hemodinamici i zasićenosti krvi kisikom. Tijekom apneje brzina moždanog protoka krvi se progresivno povećava, a zatim na kraju jedne epizode apneje naglo opada ispod početne (engl. *baseline*) vrijednosti. U zdravih osoba, mehanizam moždane autoregulacije krvnog protoka djeluje kao zaštitni čimbenik održavajući moždanu perfuziju tijekom promjena krvnog tlaka, dok u bolesnika s OSA-om taj mehanizam djeluje oslabljeno. Takve promjene dovode do moždane hipoperfuzije u područjima mozga sa slabijom kolateralnom cirkulacijom poput terminalnih arterija. Kronična hipoperfuzija u dugim malim arterijama i arteriolama smatra se najviše odgovornom za inicijalne ishemijske promjene u bijeloj i sivoj tvari. U bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om, povećani moždani protok krvi ipak nije dovoljan da nadoknadi veliko smanjenje zasićenosti krvi kisikom (117). Stoga se pretpostavlja da fragmentacija spavanja zajedno s djelovanjem ponavljane hipoksije doprinosi promjenama u psihomotoričkim i kognitivnim sposobnostima bolesnika s OSA-om.



### 1.5.3. CRD psihodijagnostička testna baterija

#### 1.5.3.1. Opis CRD serije

Testovi Complex Reactionmeter Drenovac (CRD) serije omogućavaju procjenu vremena i točnosti različitih kognitivnih i psihomotoričkih funkcija, temeljem kronometrijskog pristupa istraživanju dinamičkih svojstava i funkcionalnih značajki aktivnosti središnjeg živčanog sustava (118). Prema kronometriji, vrijeme reakcije (vrijeme potrebno za određenu psihološku aktivnost) sadrži podatke o obradi i funkcioniranju osnovnih neuropsiholoških mehanizama (118, 119, 120). Na temelju dužine vremena latencije ili ukupnog vremena reakcije moguće je utvrditi dinamiku faktora koji određuju osobitosti mehanizama reakcije na podražaj. Poznato je da je istraživač Donders 1868. godine razradio postupak 'ekstrakcije', izdvajanja manje složenih komponenti kognitivnih i psihomotoričkih aktivnosti iz ukupnog vremena rješavanja složenijih aktivnosti 'metodom oduzimanja', a određene nedostatke te metode kasnije je otklonio Sternberg uvođenjem novog načina prezentiranja podražajnog sadržaja, uzimanjem u obzir promjenu složenosti zadatka. CRD serija omogućuje primjenu na različitim dobnim skupinama i nije povezana s jezikom niti bilo kojom drugom specifičnom vještinom ili znanjem (118). Premda je prva izvedba CRD serije nastala sredinom šezdesetih godina, tek je krajem osamdesetih godina razvijena računalna varijanta prijenosnih CRD instrumenata kao jedinstvenog sustava kognitivnih testova, koja je utemeljena na upravljanju procesa pomoću računala i softvera za vođenje mjerenja, obradu i spremanje podataka.

#### 1.5.3.2. Psihodijagnostički instrumenti CRD serije

CRD sustav sastoji se od psihodijagnostičke opreme koja uključuje 4 elektronička instrumenta tipa reakciometra s pripadajućom opremom (pedale, slušalice), softvera za automatsko vođenje mjernog procesa, osobnog računala, pisača, generatora testova i baze podataka. Psihodijagnostički instrumenti CRD serije komercijalno su dostupni te su psihometrijska obilježja svih testova dostupna u publikaciji autora testova (119). Automatizacija mjernog procesa odlikuje se sljedećim obilježjima: automatskim zadavanjem zadataka CRD testova, mjerenjem vremena, bilježenjem protokola, automatskom obradom podataka, prikazivanjem rezultata mjerenja i pohranjivanjem u bazu podataka CRD serije (119, 120).

#### 1.5.3.3. Predmet mjerenja CRD serije

Serija se sastoji od 38 standardiziranih testova kojima se procjenjuju perceptivne sposobnosti, mišljenje i pamćenje, kao i različita područja psihomotoričkih reakcija. Provedbom tih testova omogućuju se zaključci o dinamičkim značajkama aktivnosti središnjeg živčanog

sustava i funkcionalnim osobinama koje su bitne u postupku diferencijalne dijagnostike te općenito u dijagnostici i praćenju u kliničkoj praksi.



**Slika 7.** Testovi 311, 411 i 11 baterije testova Complex Reactionmeter Drenovac (serija CRD)

#### 1.5.3.4. Prethodna klinička istraživanja upotrebom CRD serije

Svi instrumenti CRD serije do danas se koriste isključivo u istraživačke svrhe i tijekom praćenja odgovora na tretman. Prethodne studije u kojima se koristi serija CRD potvrdile su da je dovoljno osjetljiv u otkrivanju čak i manjih promjena u psihomotoričkoj izvedbi (119-126). Štoviše, CRD je korišten u istraživanjima kognitivnih sposobnosti bolesnika na hemodijalizi i peritonealnoj dijalizi (126), psihomotoričkih sposobnosti bolesnika na hemodijalizi nakon transplantacije bubrega (125), kognitivnih sposobnosti s obilježjima EEG-a alkoholičara (122), kognitivnih sposobnosti u bolesnika s anemijom (120) te u istraživanju vremena reakcije u bolesnika s poremećajima moždane cirkulacije (123). Također se koristio u nekliničkim populacijama, kao mjera psihomotoričke izvedbe liječnika anesteziologa nakon 24 sata radnog dana (127) te u procjeni učinaka dobrovoljnog uskraćivanja unosa tekućine (124). U bolesnika s OSA-om, korišten je u procjeni učinaka oralnih udloga (MAD) u blagih i umjerenih bolesnika nakon jedne godine liječenja (128) te u procjeni učinaka CPAP uređaja u teških bolesnika nakon jedne godine liječenja (129). U ovom istraživanju, polisomnografski i poligrafski zapisi spavanja bolesnika s OSA-om uspoređeni su s psihomotoričkom izvedbom na CRD testu. Pritom je relevantna procjena težine deficita u psihomotoričkim sposobnostima s obzirom na ozbiljnost OSA sindroma procijenjenog AHI indeksom, ODI indeksom (engl. *oxygen desaturation index*), trajanjem pojedine epizode apneje i učestalošću pojačane aktivacije središnjeg živčanog sustava (102).

## 2. CILJEVI I HIPOTEZE

### 2.1. CILJEVI

#### 2.1.1. Istraživanje 1

##### Cilj 1

Utvrđiti mogućnost predviđanja kvalitete spavanja i prekomjerne dnevne pospanosti na temelju vremena provedenog u pojedinim stadijima spavanja u bolesnika s OSA-om različitog stupnja bolesti.

##### Sporedni cilj 1a

Utvrđiti mogućnost predviđanja kvalitete spavanja i prekomjerne dnevne pospanosti na temelju latencije spavanja, vremena budnosti nakon prvog usnivanja, ukupnog vremena spavanja i sporovalnog spavanja u bolesnika s OSA-om različitog stupnja bolesti.

##### Cilj 2

Utvrđiti optimalnu graničnu (engl. *cut-off*) vrijednost hrvatske verzije PSQI upitnika za razlikovanje bolesnika s OSA-om s obilježjem dobrog i lošeg spavanja s obzirom na polisomnografsku učinkovitost spavanja.

##### Sporedni cilj 2a

Istražiti subjektivne mjere kvalitete spavanja na hrvatskoj populaciji prijevodom i validacijom hrvatske verzije PSQI upitnika te procijeniti pouzdanost i unutarnju konzistentnost PSQI upitnika.

##### Sporedni cilj 2b

Utvrđiti kriterijsku valjanost PSQI upitnika u prepoznavanju klinički značajne OSA-e.

#### 2.1.2. Istraživanje 2

##### Cilj 3

Utvrđiti razlike u brzini razlikovanja položaja svjetlosnih signala, brzini rješavanja problema te brzini složene psihomotoričke reakcije koordiniranog djelovanja ruku i nogu prema obrascima svjetlosnih podražaja između bolesnika s OSA-om i kontrolne skupine ispitanika uparene po dobi, spolu i BMI-u s ispitanom skupinom.

##### Sporedni cilj 3a

Utvrđiti povezanost psihomotoričkih sposobnosti s pokazateljima ozbiljnosti OSA-e zabilježenim poligrafijom/polisomnografijom.

Sporedni cilj 3b

Utvrđiti povezanost psihomotoričkih sposobnosti s pokazateljima arhitekture spavanja zabilježenim polisomnografijom.

## 2.2. HIPOTEZE

### 2.2.1. Istraživanje 1

Hipoteza 1

Kvalitetu spavanja procijenjenu PSQI upitnikom moguće je predvidjeti na temelju vremena provedenog u pojedinim stadijima spavanja i ostalih polisomnografskih značajki u bolesnika s OSA-om s dijagnozom lake, umjerene i teške apneje.

Hipoteza 2

Prekomjernu dnevnu pospanost procijenjenu ESS upitnikom moguće je predvidjeti na temelju vremena provedenog u pojedinim stadijima spavanja u bolesnika s OSA-om s dijagnozom lake, umjerene i teške apneje.

Hipoteza 3

Prilagodbom granične (engl. *cut-off*) vrijednosti PSQI upitnika moguće je razlikovati bolesnike s OSA-om s obilježjima dobrog i lošeg spavanja tijekom cijelonoćnog polisomnografskog zapisa.

Hipoteza 4

Hrvatska verzija PSQI upitnika ima zadovoljavajuće pokazatelje pouzdanosti i unutarnje konzistentnosti.

Hipoteza 5

PSQI upitnik nema zadovoljavajuću kriterijsku vrijednost u prepoznavanju klinički značajne OSA-e.

### 2.2.2. Istraživanje 2

Hipoteza 6

Bolesnici s dijagnozom umjerene i teške OSA-e imaju značajno smanjenu brzinu razlikovanja položaja svjetlosnih signala, brzinu rješavanja problema i brzinu složene psihomotoričke reakcije koordiniranog djelovanja ruku i nogu prema obrascima svjetlosnih podražaja procijenjenog baterijom psihodijagnostičkih testova CRD serije, od kontrolne skupine ispitanika.

#### Hipoteza 7

Sposobnosti brzine razlikovanja položaja svjetlosnih signala, brzine rješavanja problema i brzine složene psihomotoričke reakcije koordiniranog djelovanja ruku i nogu prema obrascima svjetlosnih podražaja povezane su s pokazateljima ozbiljnosti OSA-e (AHI).

#### Hipoteza 8

Brzina razlikovanja položaja svjetlosnih signala, brzina rješavanja problema i brzina složene psihomotoričke reakcije koordiniranog djelovanja ruku i nogu prema obrascima svjetlosnih podražaja bolesnika s OSA-om povezane su s pokazateljima arhitekture spavanja zabilježenim polisomnografijom.

## 3. ISPITANICI I POSTUPCI

### 3.1. Ispitanici

#### 3.1.1. Istraživanje 1.

U prvom dijelu istraživanja sudjelovali su konsekutivno uključeni ispitanici, bolesnici Centra za medicinu spavanja u Splitu (N=500) tijekom razdoblja od 36 mjeseci. Kriteriji za uključivanje: utvrđen  $AHI > 5$ , ispitanik nema dijagnozu nesanice/depresije, proveden klinički intervju s liječnikom somnologom, zabilježeni svi parametri PSG zapisa, ispunjeni upitnici STOP, PSQI i ESS.

Ukupan broj kontrolnih ispitanika (N=328) prikupljen je retrospektivno kao dio projekta 10001 Dalmatinac Hrvatske Biobanke (130). Ispitanici u toj skupini podataka predstavljaju reprezentativni uzorak opće populacije prikupljene na području Splita.

#### 3.1.2. Istraživanje 2.

U drugom dijelu istraživanja sudjelovali su konsekutivno uključeni ispitanici (N=103) testirani u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC Split tijekom razdoblja od 6 mjeseci, nakon cjelonoćnog polisomnografskog (PSG, N=32) ili poligrafskog snimanja (PG, N=71). Kriteriji za uključivanje: muški spol, PSG ili PG zapis bilježi  $AHI > 15$ , zabilježeni svi parametri PSG/PG, ispunjeni upitnici STOP i ESS, ispitanik nema dijagnozu nesanice ili depresije, proveden klinički intervju.

Ukupan broj kontrolnih ispitanika prikupljen je retrospektivno iz podataka projekta 10001 Dalmatinac Hrvatske Biobanke (130). Kontrolni ispitanici: upareni s ispitanicima u istraživanoj skupini po spolu, dobi i ITM-u, nemaju rizik za OSA-u procijenjen STOP upitnikom, nemaju pokazatelje prekomjerne dnevne pospanosti procijenjene ESS upitnikom (ESS zbroj manji od vrijednosti 10) (131).

### 3.2. Materijali

#### 3.2.1. PSQI upitnik

Kvaliteta spavanja procijenjena je korištenjem PSQI upitnika o kvaliteti spavanja. 19 čestica čini rezultat na sedam komponenata, a instrument je u standardnoj upotrebi u laboratorijima za medicinu spavanja (50, 132). PSQI je preveden na hrvatski jezik od strane psihologa i skupine neuroznanstvenika. Zatim je primijenjen na bolesnicima s OSA-om (N=10) kako bi se osigurala

jasnoća pitanja te iznova preveden s hrvatskog na engleski jezik od strane dvojezičnog prevoditelja. Završna hrvatska inačica PSQI upitnika postignuta je nakon evaluacije i odobrenja liječnika stručnjaka za medicinu spavanja, koji su procijenili razumljivost PSQI upitnika na hrvatskom jeziku. Test-retest pouzdanost procijenjena je na temelju prigodnog uzorka (N=24) prikupljenog koji su ispunili PSQI u dva navrata tijekom jednog mjeseca razmaka.

### 3.2.2. Polisomnografija

Cjelonoćnu polisomnografiju u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC Split provodio je liječnik stručnjak za medicinu spavanja i tehničar za medicinu spavanja, u skladu s europskim smjernicama ESRS-a (engl. *European Sleep Research Society*, ESRS) i AASM-a (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) (7, 9). Fiziološki pokazatelji bilježeni su polisomnografskim uređajem (ALICE 5LE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska) i poligrafskim uređajem (Somnocheck, PdX, Embleta, Stardust).



**Slika 8.** Bolnička soba i instrumenti za provedbu cjelonoćnog polisomnografskog snimanja u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC Split

Svi podaci prikupljeni su u elektronski zapis te su ručno skorirani i evaluirani u skladu s objavljenim smjernicama AASM-a i ESRS-a od strane tehničara za medicinu spavanja i certificiranog stručnjaka za medicinu spavanja (9, 133). Polisomnografski zapisi trajanja kraćeg od 6 sati nisu uključeni u istraživanje, a ukoliko je potrebno provedena je ponovljena polisomnografija.

### 3.2.3. Instrumenti CRD serije

Svi sudionici drugog dijela istraživanja ispitani su psihodijagnostičkom serijom kognitivnih testova CRD (engl. *Complex-Reactionmeter Drenovac*), koji se temelje na kronometrijskom pristupu tj. na vremenu koje je ispitaniku potrebno za rješavanje pojedinačnog zadatka u svakom od testova i ukupnom vremenu potrebnom za rješavanje zadataka na istim testovima (118, 119). Mjerenja su provedena od najjednostavnijeg do najsloženijeg testa: CRD 311, CRD 411, i CRD 11. Testiranje je individualno i provedeno je isključivo u prisutnosti istraživača. Istraživač je prije svakog od tri korištena testa svakom ispitaniku čitao jasnu i nedvosmisleni uputu o provedbi testa, nakon čega se sa svakim od ispitanika provodilo probno testiranje bez mjerenja, u svrhu upoznavanja ispitanika s testom te osiguravanja potpunog razumijevanja upute.

Prvi test kojeg su ispitanici rješavali je test brzine razlikovanja položaja svjetlosnih signala (brzine reakcije pri uočavanju pojave i trenutka promjene položaja svjetlosnog signala) (CRD 311). Testom se mjere različiti aspekti vizualnog razlikovanja položaja signala u kontinuiranom (dinamičkom) procesu brzih promjena lokacije na signalnoj ploči. Test se sastoji se od 60 pojedinačnih zadataka u kojima se pojavljuje svjetlo u slučajnom redoslijedu, a točan odgovor ispitanik daje pritiskom tipke ispod odgovarajućeg svjetla. Točno rješenje zadatka pokreće zadavanje novog zadatka.

Drugi test kojeg su ispitanici rješavali je test operativnog mišljenja (složene psihomotoričke reakcije na različito složene podražajne sklopove svjetlosnih signala različitim kombinacijama ekstremiteta; vođenje koordiniranog djelovanja ruku i nogu prema obrascima svjetlosnih podražaja) (CRD411). Predmet mjerenja određen je čimbenicima opće mentalne sposobnosti i operativnog mišljenja. Test se sastoji od 35 zadataka različite težine, na koje ispitanik mora odgovoriti reakcijom jedne ruke i/ili noge, ili kombinacijom ruku i/ili nogu istovremeno. Točno rješenje zadatka pokreće zadavanje novog zadatka. Dvije lampice u gornjim kutovima predstavljaju signale za odgovor rukama (lijeva za odgovor lijevom rukom, i desna za odgovor desnom rukom), a u donjim kutovima nogama (lijeva za odgovor lijevom, i desna za odgovor desnom nogom). U zadacima se pale jedna do tri lampice, na koje treba odgovoriti pritiskom na jednu ili kombinaciju tipki za odgovor.

Treći test kojeg su ispitanici rješavali je test konvergentnog mišljenja (brzina rješavanja problema) (CRD 11). Funkcija konvergentnog mišljenja aktivira se zadacima sastavljanja i izračunavanja jednostavnih zadataka zbrajanja i oduzimanja, tijekom kojih se odvijaju složeni procesi uočavanja



i povezivanja dislociranih signala koji određuju elemente računskog zadatka: pronalaženja brojeva i operacije od kojih treba složiti zadatak, a nakon rješenja zadatka odvija se proces pronalaženja mjesta aplikacije odgovora. Test se sastoji se od 35 zadataka zbrajanja (N=18) ili oduzimanja (N=17), a u svakom zadatku dva svjetla pojave se u isto vrijeme. Jedno od 12 svjetala u srednjem polju uređaja pokazuje koje brojeve treba koristiti kako bi se riješio matematički problem. Drugo svjetlo pokazuje koju operaciju ispitanik treba koristiti. Točan odgovor, rezultat matematičkog problema, ispitanik daje pritiskom odgovarajuće tipke na donjem dijelu instrumenta. Točno rješenje zadatka pokreće zadavanje novog zadatka.

Izmjerene vrijednosti CRD testa su sljedeće:

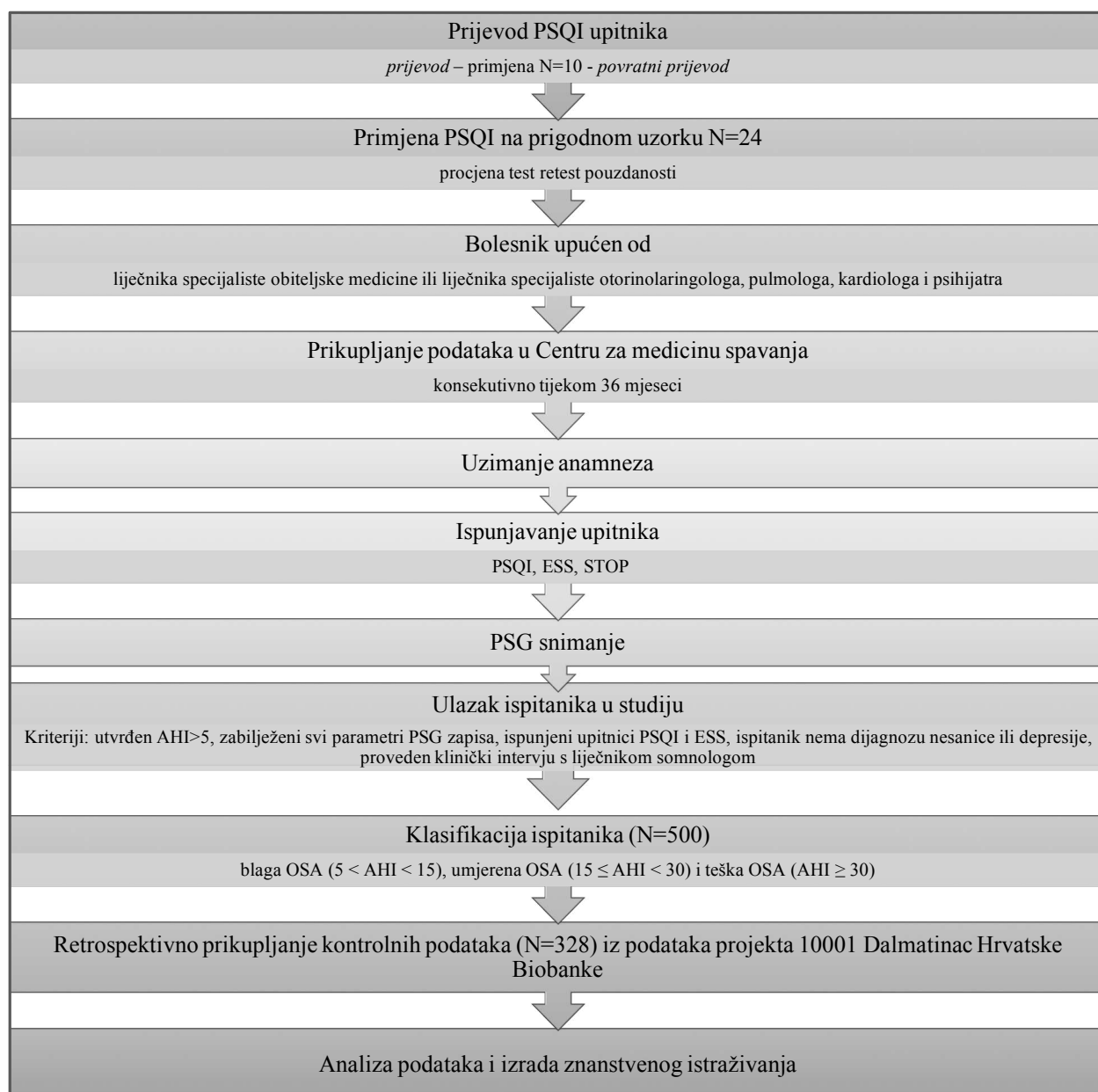
1. MinT (s) – najkraće vrijeme rješavanja zadatka pojedinog testa
2. MedT (s) – prosječno vrijeme rješavanja testa
3. TTST (s) – ukupno vrijeme rješavanja testa
4. UB (s) – ukupni balast ili ukupno izgubljeno vrijeme uslijed fluktuacije brzine rješavanja istovrsnih zadataka (suma razlika između MinT i vremena rješavanja svakog zadatka u određenom testu)
5. PB (s) – startni balast ili startno izgubljeno vrijeme uslijed fluktuacije brzine rješavanja istovrsnih zadataka (suma razlika između MinT i vremena rješavanja svakog zadatka) u prvoj polovini testa
6. ZB (s) - završni balast ili završno izgubljeno vrijeme uslijed fluktuacije brzine rješavanja istovrsnih zadataka (suma razlika između MinT i vremena rješavanja svakog zadatka) u drugoj polovini testa
7. Indeks izdržljivosti =  $ZB/PB$

### 3.3. Protokol

#### 3.3.1. Istraživanje 1.

Podaci o istraživanoj skupini (N=500) prikupljeni su u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC Split tijekom razdoblja od 36 mjeseci. Slijed postupaka prikazan je u *Dijagramu toka 1*.

**Tablica 4.** Dijagram toka prikupljanja podataka u prvom dijelu istraživanja

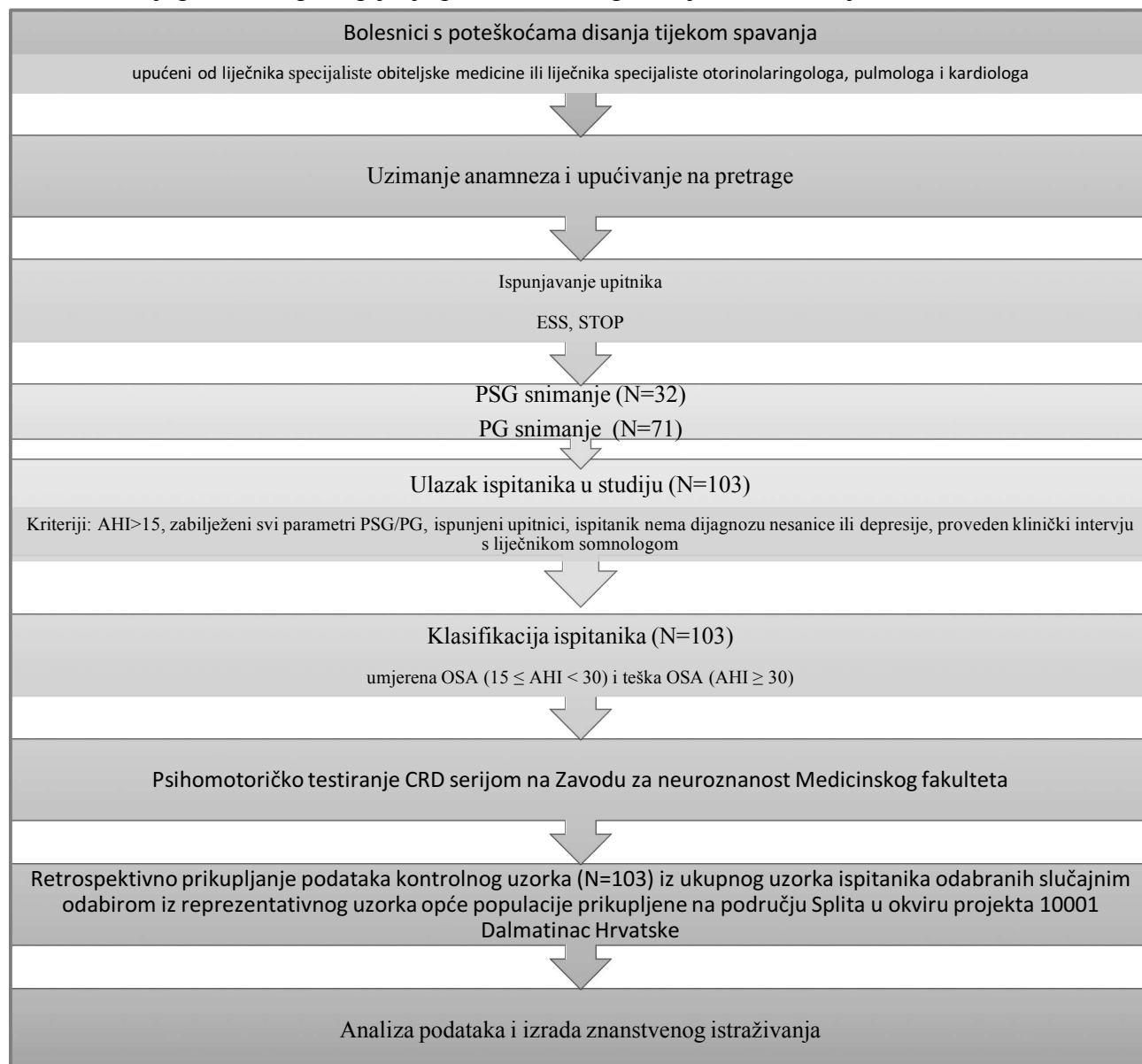


Podaci o kontrolnoj skupini ispitanika prikupljeni su tijekom projekta 10001 Dalmatinac Hrvatske Biobanke (130). PSQI i ESS upitnik ispunjavala je kontrolna skupina ispitanika (N=328), koja je dio reprezentativnog uzorka opće populacije prikupljene na području Splita 2008. i 2009. godine.

### 3.3.2. Istraživanje 2.

Istraživanje je provedeno u Centru za medicinu spavanja i Zavodu za neuroznanost Medicinskog fakulteta u Splitu. Slijed postupaka prikazan je u *Dijagramu toka 2*.

**Tablica 5.** Dijagram toka prikupljanja podataka u drugom dijelu istraživanja



Nakon PSG/PG snimanja, u istom tjednu s bolesnicima se dogovarao termin s istraživačem tijekom kojeg pristupaju psihomotoričkom testiranju. Svi ispitanici (N=103) testirani su u ranim jutarnjim satima. Testiranje psihomotoričkih sposobnosti CRD serijom provedeno je na Zavodu za neuroznanost Medicinskog fakulteta u Splitu, u kontroliranim uvjetima.

Kontrolni uzorak (N=103) odabran je iz reprezentativnog uzorka opće populacije prikupljene na području Splita u okviru projekta 10001 Dalmatinac Hrvatske Biobanke (130). Testiranje CRD serijom provodilo se u jutarnjim satima u prostorijama Zavoda za neuroznanost, individualno, u prisutnosti istraživača. Prije provedbe testiranja ispitanici su ispunjavali sljedeće upitnike: PSQI, ESS, STOP. Ispitanici kontrolne skupine tijekom projekta prisustvovali su zdravstvenim

pregledima i mjerenjima, tijekom kojih su prikupljeni podaci o medicinskoj povijesti te je provedeno antropometrijsko mjerenje.

### 3.4. Statistički postupci

Svi su statistički postupci provedeni korištenjem SPSS softvera (SPSS 14.0 Student Version for Windows). Kategorijske varijable izražene su kao frekvencije i postotci te uspoređeni korištenjem Hi kvadrat testa. Kontinuirane varijable izražene su kao aritmetička sredina i standardna devijacija ukoliko je zadovoljen preduvjet o normalnosti raspodjele testiran Shapiro Wilks testom. Razlike između dvaju skupina uspoređene su korištenjem t-testa za nezavisne skupine nakon provedbe Levenovog testa za jednakost varijanci. Nakon provedbe ROC analize, optimalna cut-off vrijednost u određivanju osjetljivosti i specifičnosti izračunata je pomoću Youden indeksa. Povezanost psihomotoričkih pokazatelja s ESS upitnikom, ITM vrijednosti, dobi i AHI prikazane su Paersonovim koeficijentom korelacije. Regresijska analiza provodi se postupkom linearne regresije. Za svaku analizu linearne regresije, prikazan je višestruki koeficijent korelacije uz pripadajuću značajnost te je unutar svakog modela prediktorima pridodana vrijednost  $\beta$  koja označava pojedinačni doprinos svakog prediktora u modelu. Statistička značajnost postavljena je na  $P < 0,05$ .

## 4. Rezultati

### 4.1. Istraživanje 1

U Tablici 5 prikazana su obilježja ispitanika s OSA-om koja su uključena u prvi dio istraživanja (N=500) i kontrolnih ispitanika (N=328). Skupina kontrolnih ispitanika ima 2,68 niži ITM od bolesnika s OSA-om te je starija za više od 4 godine od bolesnika s OSA-om. Očekivano, bolesnici s OSA-om imaju nešto višu vrijednost rizika za OSA-u procijenjenu STOP upitnikom te višu procjenu dnevne pospanosti za 2,61 jedinicu na ukupnoj vrijednosti ESS upitnika (Tablica 5).

**Tablica 5.** Obilježja kontrolnih ispitanika i bolesnika s OSA-om

	Bolesnici s OSA-om N=500	Kontrolni ispitanici N=328	P	$\lambda$	Interval pouzdanosti	
					Donja granica	Gornja granica
Dob	55,95±12,44	60,05±12,33	<0,001* **	4,10	2,35	5,86
ITM	30,43±5,22	27,75±4,11	<0,001* **	-2,68	-3,37	-2,00
STOP zbroj	2,66±1,03	1,18±0,93	<0,001* **	-1,48	-1,62	-1,34
ESS zbroj	7,68±4,8	5,08±3,81	<0,001* **	-2,61	-3,23	-1,99
AHI	34,15±24,77					
ODI	31,96±27,49					
Prosječna saturacija O <sup>2</sup>	93,75±3,21					

Statistička značajnost:  $P < 0,05^*$ ,  $P < 0,01^{**}$ ,  $P < 0,001^{***}$

Prosječna AHI vrijednost bolesnika s OSA-om iznosila je 34,15±24,77, dok je prosječna vrijednost ODI pokazatelja bila nešto niža (31,96±27,49). Prosječna zasićenost krvi kisikom iznosila je 93,75 % (Tablica 5).

U prvom istraživanju provedenom na 500 bolesnika s dijagnozom blage do teške OSA-e, ispitan je doprinos polisomnografskih odrednica spavanja u predviđanju kvalitete spavanja procijenjene PSQI upitnikom ( $R^2=2,4\%$ ;  $P=0,022$ ; Tablica 6). Jedini značajni prediktor u tom modelu bilo je vrijeme budnosti nakon prvog usnivanja ( $\beta=0,147$ ;  $P=0,023$ ), gdje je duže vrijeme budnosti ukazivalo na lošiju kvalitetu spavanja s obzirom na više vrijednosti PSQI upitnika. U Tablici 6 prikazan je regresijski model stadija spavanja koji nije imao značajan doprinos subjektivnoj procjeni kvalitete spavanja PSQI upitnikom.

**Tablica 6.** Predviđanje kvalitete spavanja procijenjene PSQI upitnikom na temelju zajedničkog doprinosa latencije spavanja, vremena budnosti nakon prvog usnivanja, ukupnog vremena spavanja i sporovalnog spavanja te na temelju vremena provedenog u pojedinim stadijima spavanja

	R	R <sup>2</sup>	P	β	P
Model 1					
Latencija spavanja	0,155	0,024	0,022*	0,423	0,672
Budnost nakon prvog usnivanja				0,147	0,023*
Ukupno vrijeme spavanja				-0,003	0,966
Sporovalno spavanje				-0,022	0,635
Model 2					
Stadij 1	0,07	0,005	0,512	0,055	0,244
Stadij 2				-19,289	0,023
Stadij 3				-0,02	0,669
REM				-0,029	0,544

Prekomjernu dnevnu pospanost procijenjenu ESS upitnikom bilo je moguće značajno predvidjeti samo na temelju polisomnografskih odrednica spavanja ( $R^2=4,5\%$ ;  $P<0,001$ ), ali ne i na temelju regresijskog modela stadija spavanja (Tablica 7).

**Tablica 7.** Predviđanje prekomjerne dnevne pospanosti procijenjene ESS upitnikom na temelju zajedničkog doprinosa latencije spavanja, vremena budnosti nakon prvog usnivanja, ukupnog vremena spavanja i sporovalnog spavanja te na temelju vremena provedenog u pojedinim stadijima spavanja

	R	R <sup>2</sup>	P	β	P
Model 1					
Latencija spavanja	0,213	0,045	<0,001**	-0,224	<0,001*
Budnost nakon prvog usnivanja				-0,145	0,023*
Ukupno vrijeme spavanja				-0,094	0,182
Sporovalno spavanje				0,002	0,973
Model 2					
Stadij 1	0,037	0,001	0,888	-0,035	0,46
Stadij 2				1,367	0,873
Stadij 3				-0,013	0,783
REM				-0,009	0,847

U prvom modelu predviđanju značajno je doprinosila latencija spavanja ( $\beta=-0,224$ ;  $P<0,001$ ) i trajanje budnosti nakon prvog usnivanja ( $\beta=-0,145$ ;  $P<0,023$ ), ukazujući na veću prekomjernu dnevnu pospanost u bolesnika s kraćom latencijom spavanja i kraćim razdobljem budnosti nakon prvog usnivanja.

Ista regresijska analiza provedena u pojedinačnim stupnjevima OSA-e, od blage do teške OSA-e, imala je drugačije značajne pokazatelje ukupnog doprinosa kvaliteti spavanja i prekomjernoj dnevnoj pospanosti (Tablica 8 i 9).

**Tablica 8.** Predviđanje kvalitete spavanja procijenjene PSQI upitnikom na temelju zajedničkog doprinosa latencije spavanja, vremena budnosti nakon prvog usnivanja, ukupnog vremena spavanja i sporovalnog spavanja te na temelju vremena provedenog u pojedinim stadijima spavanja u bolesnika različite ozbiljnosti OSA-e

	<i>Blaga OSA</i> <i>N=146</i>			<i>Umjerena OSA</i> <i>N=108</i>			<i>Teška OSA</i> <i>N=246</i>		
	R <sup>2</sup>	β	P	R <sup>2</sup>	β	P	R <sup>2</sup>	β	P
Model 1									
Latencija spavanja		0,053	0,596		0,043	0,729		-0,25	0,802
Budnost nakon prvog usnivanja	0,078	0,137	0,228	0,009	0,145	0,369	0,026	0,130	0,154
Ukupno vrijeme spavanja	<i>P=0,026*</i>	0,011	0,991	<i>P=0,929</i>	0,100	0,572	<i>P=0,192</i>	-0,04	0,658
Sporovalno spavanje		-0,210	0,014**		0,025	0,818		0,032	0,623
Model 2									
Stadij 1		0,151	0,074		0,021	0,840		0,008	0,903
Stadij 2	0,094	13,586	0,322	0,005	-21,9	0,246	0,005	-29,9	0,008
Stadij 3	<i>P=0,004**</i>	-0,212	0,011*	<i>P=0,918</i>	-0,01	0,901	<i>P=0,784</i>	0,047	0,481
REM		-0,133	0,116		0,070	0,504		-0,06	0,416

U Tablici 8 prikazano je koliko je svaki od dvaju modela, polisomnografskih odrednica spavanja i stadija spavanja, doprinosa kvaliteti spavanja procijenjenoj PSQI upitnikom u blagoj, umjerenoj i teškoj OSA-i. Oba modela značajno doprinose subjektivnoj procjeni kvalitete spavanja u blagoj OSA-i, pri čemu stadiji spavanja objašnjavaju 9,4% ( $P=0,004$ ), odnosno veći dio varijabiliteta subjektivne kvalitete spavanja u odnosu na polisomnografske odrednice spavanja ( $R^2=7,8\%$ ,  $P=0,026$ ). U uzorku umjerene i teške OSA-e niti jedan od dva istraživana modela ne objašnjava statistički značajno kvalitetu spavanja procijenjenu PSQI upitnikom (Tablica 8). Sporovalno spavanje najvažniji je prediktor u modelu polisomnografskih odrednica spavanja ( $\beta=-0,21$ ;  $P<0,014$ ) i stadija spavanja ( $\beta=-0,21$ ;  $P<0,011$ ), što ukazuje na smanjenu kvalitetu spavanja u bolesnika s kraćim vremenom provedenim u sporovalnom spavanju.

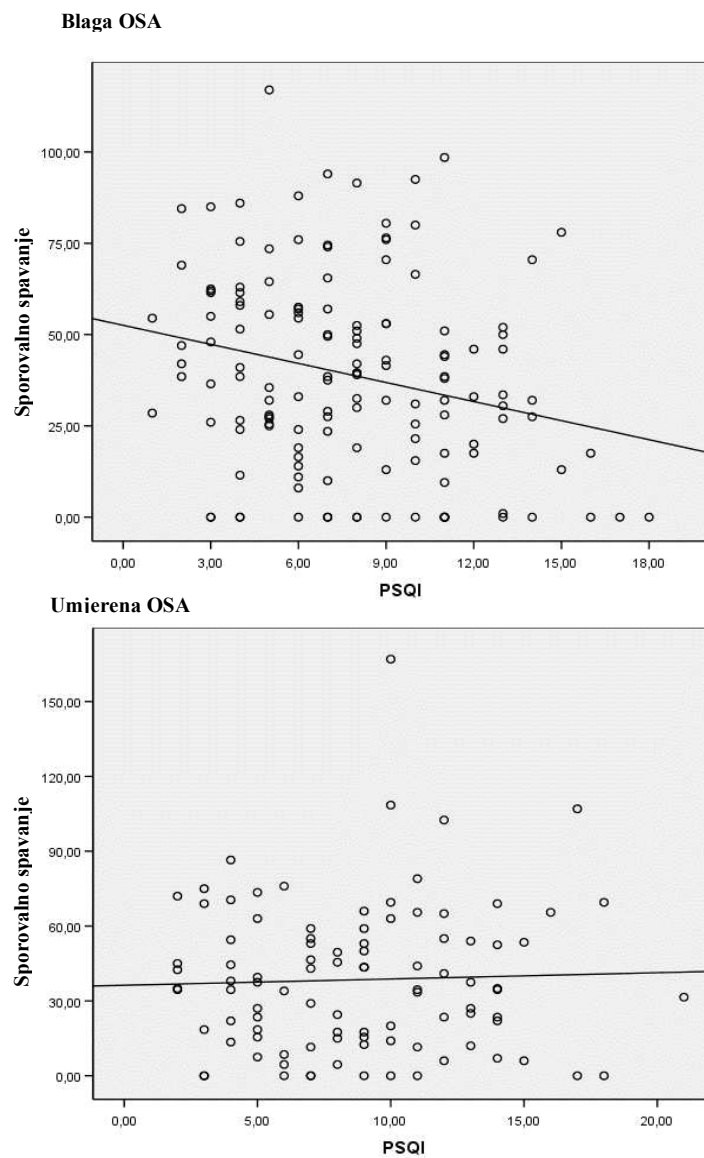


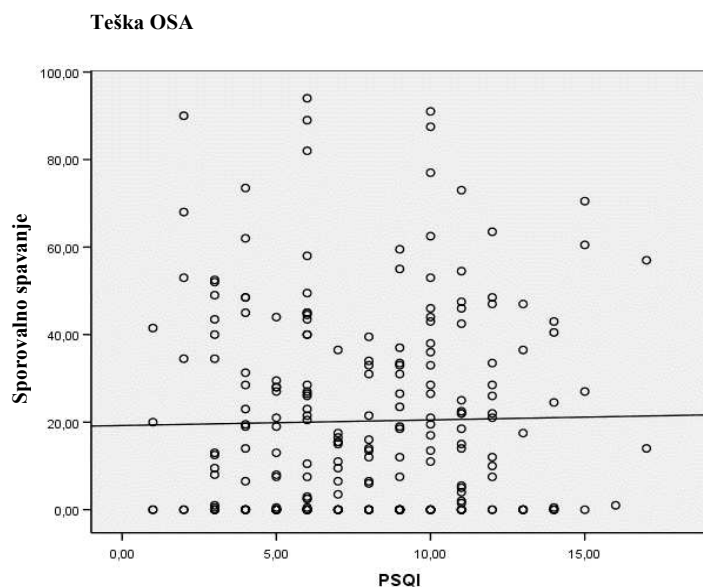
**Tablica 9.** Predviđanje prekomjerne dnevne pospanosti procijenjene ESS upitnikom na temelju zajedničkog doprinosa latencije spavanja, vremena budnosti nakon prvog usnivanja, ukupnog vremena spavanja i sporovalnog spavanja te na temelju vremena provedenog u pojedinim stadijima spavanja u bolesnika različite ozbiljnosti OSA-e

	<i>Blaga OSA</i> <i>N=146</i>			<i>Umjerena OSA</i> <i>N=108</i>			<i>Teška OSA</i> <i>N=246</i>		
	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>β</i>	<i>P</i>	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>β</i>	<i>P</i>	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>β</i>	<i>P</i>
Model 1									
Latencija spavanja		-0,213	0,034*		-0,358	0,003*		-0,147	0,057
Budnost nakon prvog usnivanja	0,071	-0,281	0,015*	0,135	-0,187	0,223	0,017	-0,016	0,864
Ukupno vrijeme spavanja	<i>P=0,039*</i>	-0,145	0,247	<i>P=0,010*</i>	-0,083	0,623	<i>P=0,395</i>	-0,053	0,594
Sporovalno spavanje		0,042	0,621		0,061	0,543		0,023	0,728
Model 2									
Stadij 1		0,003	0,971		-0,063	0,556		-0,040	0,547
Stadij 2	0,017	15,001	0,294	0,014	-22,75	0,236	0,004	0,512	0,964
Stadij 3	<i>P=0,505</i>	0,065	0,449	<i>P=0,729</i>	0,052	0,625	<i>P=0,818</i>	0,029	0,667
REM		0,116	0,188		0,075	0,473		-0,053	0,432

Predviđanje prekomjerne dnevne pospanosti procijenjene ESS upitnikom moguće je u uzorku bolesnika s blagom ( $R^2=7,1\%$ ;  $P=0,039$ ) i umjerenom OSA-om ( $R^2=13,5\%$ ;  $P=0,01$ ), isključivo na temelju modela polisomnografskih odrednica spavanja. U bolesnika s blagom OSA-om najznačajniji prediktor prekomjerne dnevne pospanosti je vrijeme budnosti nakon prvog usnivanja ( $\beta=-0,281$ ;  $P=0,015$ ), dok je u bolesnika s umjerenom teškom OSA-om najznačajniji prediktor pospanosti latencija spavanja ( $\beta=-0,358$ ;  $P=0,003$ ). Na uzorku bolesnika s teškom OSA-om ne postoji statistički značajna mogućnost predviđanja vrijednosti ESS upitnika na temelju modela polisomnografskih odrednica spavanja. Također, subjektivna procjena prekomjerne dnevne pospanosti ne može se predvidjeti na temelju vremena provedenog u pojedinim stadijima spavanja, neovisno o stupnju ozbiljnosti OSA-e (Tablica 9).

Korelacijskom analizom utvrđeno je da je povezanost vremena provedenog u sporovalnom spavanju i ukupnog rezultata na PSQI upitniku značajna jedino u bolesnika s blagom OSA-om ( $r=-0,24$ ;  $P=0,004$ ), dok u slučaju umjerene ( $r=0,04$ ;  $P=0,723$ ) i teške OSA-e ( $r=0,02$ ;  $P=0,764$ ) ne postoji značajna povezanost (Slika 11).





**Slika 11.** Povezanost vremena provedenog u sporovalnom spavanju i ukupnog rezultata na PSQI upitniku u bolesnika s blagom, umjerenom i teškom OSA-om

#### Konstruktna valjanost PSQI upitnika

Prosječna vrijednost PSQI upitnika u bolesnika s OSA-om iznosila je  $8,09 \pm 3,75$  (Tablica 10). Usporedba rezultata postignutih na ukupnim i pojedinačnim vrijednostima PSQI upitnika bolesnika s OSA-om i kontrolne skupine ispitanika ukazala je na značajno višu vrijednost postignutu na PSQI upitniku u bolesnika s OSA-om ( $8,09 \pm 3,75$  prema  $6,67 \pm 3,65$ ;  $P < 0,001$ ). Također, bolesnici s OSA-om procijenili su PSQI upitnikom značajno lošiju kvalitetu spavanja ( $1,45 \pm 0,84$  prema  $0,91 \pm 0,73$ ;  $P < 0,001$ ), kraće trajanje spavanja ( $1,33 \pm 1$  prema  $1,08 \pm 0,89$ ;  $P < 0,001$ ), češće smetnje spavanja ( $1,92 \pm 0,65$  prema  $1,4 \pm 0,55$ ;  $P < 0,001$ ) i češće dnevne disfunkcionalnosti ( $0,9 \pm 0,81$  prema  $0,69 \pm 0,62$ ;  $P < 0,001$ ), u odnosu na kontrolne ispitanike.

**Tablica 10.** Razlike u ukupnoj kvaliteti spavanja i podljestvicama procijenjenim PSQI upitnikom između randomiziranog uzorka opće populacije i bolesnika s OSA-om

	Bolesnici s OSA-om N=500	Kontrolni ispitanici N=328	<i>P</i>	$\lambda$	Interval pouzdanosti	
					Donja granica	Gornja granica
C1 Kvaliteta spavanja	1,45±0,84	0,91±0,73	<0,001***	-0,54	-0,65	-0,43
C2 Latencija spavanja	1,03±0,94	1,08±0,91	0,474	0,05	-0,08	0,18
C3 Trajanje spavanja	1,33±1	1,08±0,89	<0,001***	-0,25	-0,39	-0,12
C4 Učinkovitost spavanja	1,12±1,21	1,05±1,15	0,446	-0,06	-0,23	0,10
C5 Smetnje spavanja	1,92±0,65	1,4±0,55	<0,001***	-0,52	-0,60	-0,43
C6 Farmakoterapija za spavanje	0,35±0,81	0,47±0,98	0,056	0,12	0,00	0,24
C7 Dnevna disfunkcija	0,9±0,81	0,69±0,62	<0,001***	-0,21	-0,31	-0,10
<b>Ukupni PSQI rezultat</b>	8,09±3,75	6,67±3,65	<0,001***	-1,42	-1,94	-0,90

Statistička značajnost  $P < 0,05^*$ ;  $P < 0,01^{**}$ ;  $P < 0,001^{***}$ .

### Test-retest pouzdanost PSQI upitnika

Test-retest pouzdanost procijenjena je na temelju rezultata 24 zdrava ispitanika, a iznosila je 0,79 ( $P < 0,001$ ). Prosječna vrijednost pouzdanosti za svaku pojedinačnu vrijednosti PSQI upitnika ukazuje na zadovoljavajuću povezanost rezultata testiranja i retestiranja te se kreće od 0,61 za učinkovitost spavanja do 1 za smetnje spavanja (Tablica 11). Nisu utvrđene statistički značajne razlike u prosječnim vrijednostima testiranja i retestiranja za ukupni rezultat PSQI upitnika, niti za postignute pojedinačne vrijednosti.

**Tablica 11.** Usporedbe pojedinačnih vrijednosti i koeficijenti pouzdanosti postignuti na PSQI upitniku ponovljenim testiranjem

	Testiranje	Ponovljeno testiranje	$P^a$	Korelacijski koeficijent pouzdanosti (n=24)	
				r	$P^b$
Ukupni PSQI rezultat	4,92±3,53	5,29±3,78	0,233	0,79	<0,001***
Podljestvica					
C1 Kvaliteta spavanja	0,67±0,7	0,83±0,76	0,103	0,79	<0,001***
C2 Latencija spavanja	0,63±0,88	0,75±0,99	0,328	0,83	<0,001***
C3 Trajanje spavanja	1±0,88	1,08±0,83	0,426	0,85	<0,001***
C4 Učinkovitost spavanja	0,67±1,17	0,71±1,04	0,747	0,61	<0,001***
C5 Smetnje spavanja	1,25±0,44	1,29±0,69	0,714	1	<0,001***
C6					
Farmakoterapija za spavanje	0,08±0,41	0,08±0,41	0,328	0,75	<0,001***
C7 Dnevna disfunkcija	0,63±0,58	0,54±0,59	0,103	0,92	<0,001***

<sup>a</sup> $P$  vrijednost utvrđena t-testom; vrijednosti prikazane kao aritmetička sredina±standardna devijacija

<sup>b</sup> $P$  vrijednost koeficijenta pouzdanosti utvrđenog ponovljenim testiranjem  
Statistička značajnost  $P < 0,05^*$ ;  $P < 0,01^{**}$ ;  $P < 0,001^{***}$ .

### Unutarnja konzistentnost PSQI upitnika

Ukupni Cronbach  $\alpha$  koeficijent za sve vrijednosti hrvatske verzije PSQI upitnika iznosio je 0,74, na temelju rezultata svih 500 bolesnika s OSA-om testiranih tijekom istraživanja. Nije došlo do

porasta Cronbach  $\alpha$  koeficijenta nakon isključivanja bilo koje od 7 pojedinačnih vrijednosti PSQI upitnika (Tablica 12).

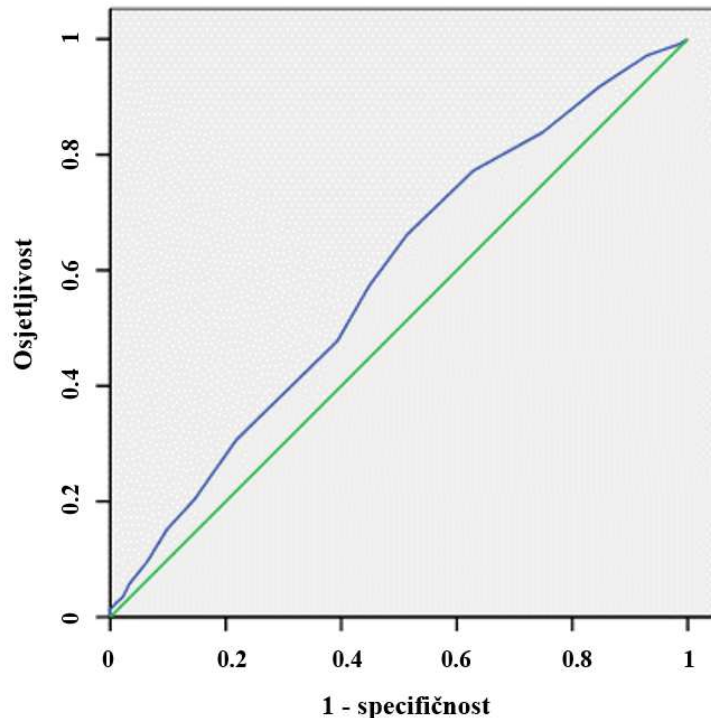
**Tablica 12.** Unutarnja konzistentnost hrvatske inačice PSQI upitnika procijenjena temeljem Cronbach  $\alpha$  vrijednosti za kontrolne ispitanike i bolesnike s OSA-om

PSQI items	Bolesnici s OSA-om N=500		Kontrolni ispitanici N=328	
	Cronbachov $\alpha$	Korelacija podljestvice i ukupnog rezultata	Cronbachov $\alpha$	Korelacija podljestvice i ukupnog rezultata
Ukupni PSQI rezultat	0,74		0,75	
Podljestvica				
C1 Kvaliteta spavanja	0,71	0,66	0,72	0,66
C2 Latencija spavanja	0,72	0,54	0,72	0,60
C3 Trajanje spavanja	0,70	0,71	0,71	0,70
C4 Učinkovitost spavanja	0,68	0,74	0,69	0,74
C5 Smetnje spavanja	0,72	0,56	0,74	0,51
C6 Farmakoterapija za spavanje	0,73	0,48	0,72	0,62
C7 Dnevna disfunkcija	0,73	0,42	0,74	0,43

Najniža povezanost s ukupnim rezultatom na PSQI upitniku bolesnika s OSA-om postojala je za pojedinačne vrijednosti upitnika u pokazateljima dnevne disfunkcije ( $r=0,42$ ) i učestalosti korištenja farmakoterapije za spavanje ( $r=0,48$ ). Na uzorku kontrolnih ispitanika, najniža povezanost s ukupnim rezultatom na PSQI upitniku postojala je za pokazatelje dnevne disfunkcije ( $r=0,43$ ) i smetnje spavanja ( $r=0,51$ ).

S ciljem utvrđivanja PSQI cut-off vrijednosti koja ima značajnu mogućnost razlikovanja ispitanika s obilježjem dobre i loše kvalitete spavanja, procijenjena supsihometrijska obilježja ukupne vrijednost PSQI upitnika u predviđanju učinkovitosti spavanja veće od 85%, utvrđene na temelju polisomnografije. Vrijednost ROC krivulje u predviđanju učinkovitost spavanja iznosila je 0,59 (0,53-0,64;  $P<0,001$ ), a prikazana je na Slici 12. Vrijednost PSQI rezultata koja je imala najveću

osjetljivost (66%) i specifičnost (49%) u predviđanju učinkovitosti spavanja je 6,5, s tim da svi bolesnici s vrijednošću iznad 6,5 ulaze u skupinu ispitanika s lošom kvalitetom spavanja.



**Slika 12.** ROC krivulja kvalitete spavanja procijenjene PSQI upitnikom u prepoznavanju bolesnika normalne učinkovitosti spavanja veće od 85% tijekom polisomnografskog snimanja AUC = 0,59 (0,53-0,64);  $P=0,001$

Nakon podjele ispitanika u dvije skupine prema utvrđenoj cut-off vrijednosti PSQI upitnika, usporedbom demografskih obilježja utvrđeno je da se bolesnici u dvjema kategorijama razlikuju u raspodjeli po spolu, zbog većeg postotka ženskih ispitanica u skupini bolesnika s lošom kvalitetom spavanja (Tablica 13).

**Tablica 13.** Demografska obilježja i pokazatelji ozbiljnosti OSA-e u bolesnika s PSQI vrijednosti iznad i ispod 6,5

	PSQI obilježje „dobro spavanje“ PSQI<6,5	PSQI obilježje „loše spavanje“ PSQI>6,5	<i>P</i>
Spol <sup>a</sup>			
Muškarci	159 (80,7%)	212 (70%)	0,007**
Žene	38 (19,3%)	91 (30%)	
Dob	54,98±12,7	56,58±12,27	0,162
ITM	30,37±4,58	30,46±5,61	0,850
Opseg vrata (cm)	41,92±4,16	41,66±4,55	0,514
STOP zbroj	2,54±1,04	2,75±1,01	0,025*
ESS zbroj	6,53±4,41	8,42±4,9	<0,001***
AHI	34,61±24,11	33,85±25,26	0,741
Prosječna zasićenost krvi kisikom	93,82±2,83	93,71±3,44	0,714
ODI	32,58±26,44	31,58±28,23	0,692

*P* vrijednost izračunata temeljem t-testa za kontinuirane varijable i  $\chi^2$  testa za kategorijsku varijablu spol. Rezultati su prikazani kao N (%), ili kao aritmetička sredina±standardna devijacija. Statistička značajnost  $P<0,05^*$ ;  $P<0,01^{**}$ ;  $P<0,001^{***}$ .

Također, bolesnici s lošom kvalitetom spavanja procijenjenom PSQI upitnikom imali su viši rizik za OSA-u u odnosu na bolesnike s dobrom kvalitetom spavanja (2,54±1,04 prema 2,75±1,01;  $P=0,025$ ) i višu prekomjernu dnevnu pospanost (6,53±4,41 prema 8,42±4,9;  $P<0,001$ ). Nije postojala statički značajna razlika u ITM-u i dobi dvaju skupina bolesnika (Tablica 13).



**Tablica 14.** Polisomnografske značajke u bolesnika s OSA-om, s obilježjem dobrog i lošeg spavanja na temelju PSQI upitnika

	PSQI obilježje „dobro spavanje“ PSQI<6,5	PSQI obilježje „loše spavanje“ PSQI>6,5	<i>P</i>
TST Ukupno vrijeme spavanja	404,56±53,94	392,43±58,49	0,020*
Učinkovitost spavanja	81,52±9,68	79,28±9,79	0,012*
REM trajanje	58,54±32,91	55,5±30	0,287
NREM trajanje	347,6±50,74	337,64±52,2	0,041*
SWS trajanje	30,9±26,91	28,7±27,03	0,387
Budnost tijekom spavanja	44,69±34,89	52,38±35,87	0,026*
WASO Budnost nakon prvog usnivanja	52,44±36,55	63,41±40,66	0,002**
Ukupno vrijeme budnosti	91,01±49,13	100,88±48,81	0,038*
Latencija spavanja	39,86±29,86	39,37±31,29	0,862
Latencija REM stadija	188,13±80,11	187,84±83,07	0,971

*P* vrijednost izračunata temeljem t-testa za kontinuirane varijable. Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina±standardna devijacija.

Statistička značajnost  $P<0,05^*$ ;  $P<0,01^{**}$ ;  $P<0,001^{***}$ .

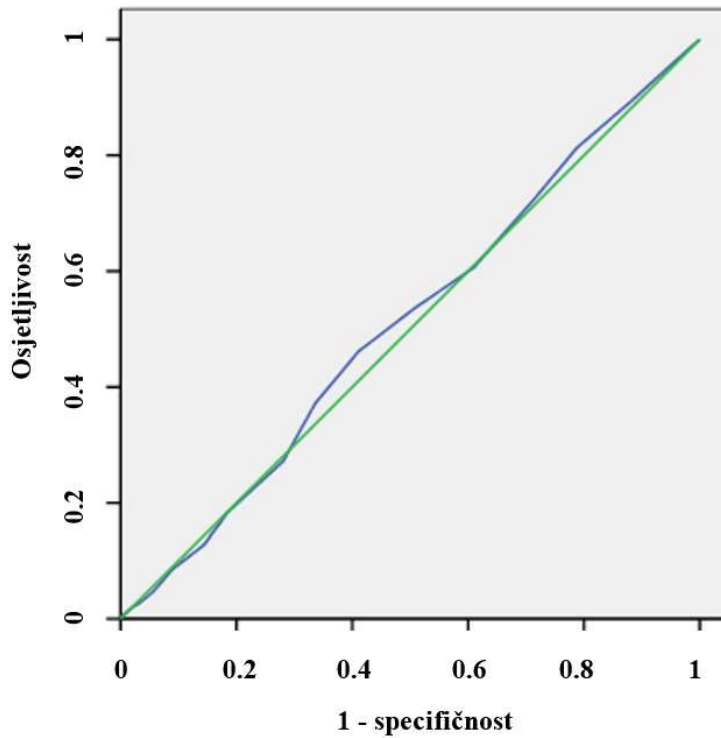
Bolesnici s OSA-om i obilježjem dobre kvalitete spavanja duže su spavali od onih s lošom kvalitetom spavanja (404,56±53,94 min prema 392,43±58,49 min;  $P=0,020$ ) te su manje vremena provodili u budnosti tijekom spavanja (44,69±34,89 min prema 52,38±35,87 min;  $P=0,026$ ) i u budnosti nakon prvog usnivanja (52,44±36,55 min prema 63,41±40,66 min;  $P=0,002$ ). Također, bolesnici s lošom kvalitetom spavanja kraće su vremena provodili u NREM spavanju (337,64±52,2 min prema 347,6±50,74 min;  $P=0,041$ ). U Tablici 14 prikazano je i kraće ukupno vrijeme budnosti ispitanika s dobrom kvalitetom spavanja, kao i 2,2% veća učinkovitost spavanja.

**Tablica 15.** Korelacijski koeficijent povezanosti AHI i ODI s vrijednostima postignutim na PSQI upitniku

	AHI		ODI	
	Spearman r	<i>P</i>	Spearman r	<i>P</i>
PSQI ukupni rezultat	-0,02	0,659	-0,012	0,793
PSQI podljestvica				
C1 Kvaliteta spavanja	0,025	0,579	0,034	0,442
C2 Latencija spavanja	-,114	0,011*	-,088	0,048*
C3 Trajanje spavanja	-0,025	0,585	-0,021	0,644
C4 Učinkovitost spavanja	0,003	0,946	0,001	0,978
C5 Smetnje spavanja	,116	0,010*	,121	0,007**
C6 Farmakoterapija za spavanje	-,118	0,008**	-,122	0,006**
C7 Dnevna disfunkcija	0,066	0,140	0,064	0,15

Pearson koeficijent korelacije. Statistička značajnost  $P < 0,05^*$ ;  $P < 0,01^{**}$ ;  $P < 0,001^{***}$ .

Veća latencija spavanja, češće smetnje spavanja i upotreba farmakoterapije za spavanje bile su povezane s višom vrijednosti AHI i ODI, no ukupna vrijednost postignuta na PSQI upitniku nije bila povezana s AHI i ODI izmjerenim u bolesnika s OSA-om (Tablica 15).



**Slika 13.** ROC krivulja kvalitete spavanja procijenjene PSQI upitnikom u prepoznavanju klinički značajne OSA-e (AHI>15) u odnosu na blagu OSA-u (AHI<15) AUC = 0,51 (0,45-0,57);  $P=0,686$

Vrijednost površine ispod krivulje u prepoznavanju umjerene i teške OSA-e na temelju vrijednosti PSQI upitnika iznosila je 0,51 (0,45-0,57), a nije postojala statistička značajnost u predviđanju klinički značajne OSA-e (Slika 13).

## 4.2. Istraživanje 2

Bolesnici s OSA-om i kontrolni ispitanici nisu se razlikovali u dobi i ITM-u, no bolesnici s OSA-om imali su značajno višu procjenu prekomjerne dnevne pospanosti ESS upitnikom ( $8,65 \pm 4,50$  prema  $5,20 \pm 2,69$ ;  $P < 0,001$ ).

**Tablica 16.** Demografska obilježja bolesnika s OSA-om i kontrolnih ispitanika

	Bolesnici s OSA-om N=103	Kontrolni ispitanici N=103	<i>P</i>
Dob (godine)	57,14 ± 11,31	57,04 ± 12,44	0,954
Visina (m)	1,81 ± 0,07	1,79 ± 0,08	0,042*
Težina (kg)	101,83 ± 16,50	94,67 ± 15,05	0,001**
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	30,96 ± 4,58	29,80 ± 5,07	0,089
ESS rezultat	8,65 ± 4,50	5,20 ± 2,69	<0,001***
AHI	45,02 ± 19,09		

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija. Statistička značajnost  $P < 0,05^*$ ;  $P < 0,01^{**}$ ;  $P < 0,001^{***}$ .

Nije postojala statistički značajna razlika u raspodjeli najčešće dijagnosticiranih komorbiditeta u skupini bolesnika i kontrolnih ispitanika (Tablica 17).

**Tablica 17.** Raspodjela najčešće dijagnosticiranih komorbiditeta u skupini bolesnika i kontrolnih ispitanika

<i>Dijagnoza</i>	Bolesnici s OSA-om N=103	Kontrolni ispitanici N=99	<i>P</i>
Depresija	2% (2)	1,9% (2)	0,968
Psihoza	1 % (1)	1% (1)	0,978
Hipertenzija	33,01% (34)	22,22% (22)	0,087
Šećerna bolest tip II (DM II)	10,7% (11)	5,1% (5)	0,139
Bolesti srca i krvnih žila	10,7% (11)	8,1% (8)	0,527
Artritis	1% (1)	2% (2)	0,538
Bolesti štitnjače	2,9% (3)	2,0 % (2)	0,683

*P* vrijednost izračunata temeljem  $\chi^2$  testa. Rezultati su prikazani kao N (%).

Prosječna AHI vrijednost bolesnika s OSA-om iznosila je  $45,02 \pm 19,09/h$ , dok je vrijednost ODI bila nešto niža ( $38,15 \pm 22,82/h$ ). Ostali pokazatelji ozbiljnosti OSA-e prikazani su u Tablici 18.

**Tablica 18.** Pokazatelji ozbiljnosti OSA-e u bolesnika

	Bolesnici s OSA-om N=103
ODI	$38,15 \pm 22,82$
Prosječna saturacija	$92,23\% \pm 3,96\%$
Vrijeme provedeno u $SpO_2 < 90\%$ (min)	$89:49 \pm 98:10$
AHI	$45,02 \pm 19,09$

Bolesnici s OSA-om imali su najviše razlike u psihomotoričkim sposobnostima u odnosu na kontrolnu skupinu prilikom mjerenja brzine razlikovanja položaja signala (CRD311 testa), što je prikazano u Tablici 19. Na tom testu bolesnici se od ostalih nisu razlikovali jedino u minimalnom vremenu reakcije, a ukupno vrijeme potrebno za rješavanje testa bilo je značajno duže ( $41,1s \pm 7,8s$  prema  $38,6s \pm 6,6s$ ;  $P=0,013$ ). Na testovima brzine rješavanja problema bolesnici s OSA-om bili su sporiji u najkraćem vremenu rješavanja jednog zadatka pojedinog testa ( $3,03s \pm 0,9s$  prema  $2,62s \pm 0,6s$ ;  $P < 0,001$ ), u prosječnom vremenu rješavanja testa ( $4,68s \pm 1,5s$  prema  $4,11s \pm 1,2s$ ;  $P=0,006$ ) te završnom balastu ( $38,8s \pm 19,3s$  prema  $33,3s \pm 14,1s$ ;  $P=0,028$ ).

**Tablica 19.** Brzina vremena reakcije ne testovima CRD serije bolesnika s OSA-om i kontrolnih ispitanika

	Bolesnici s OSA-om N = 103		Kontrolni ispitanici N = 103		<i>P</i>
<b>Brzina rješavanja problema</b>					
MinT (s)	3,03	± 0,9	2,62	± 0,6	<0,001***
MedT (s)	4,68	± 1,5	4,11	± 1,2	0,006**
TTST (s)	183,7	± 62,1	166,7	± 56,2	0,054
PB (s)	38,7	± 23,3	34,6	± 16,6	0,176
ZB (s)	38,8	± 19,3	33,3	± 14,1	0,028*
UB (s)	77,5	± 40,0	68,3	± 30,4	0,083
<b>Brzina razlikovanja položaja signala</b>					
MinT (s)	0,49	± 0,1	0,46	± 0,1	0,089
MedT (s)	0,66	± 0,1	0,62	± 0,1	0,013*
TTST (s)	41,1	± 7,8	38,6	± 6,6	0,013*
PB (s)	6,7	± 2,2	6,0	± 2,1	0,028*
ZB (s)	5,2	± 1,8	4,5	± 1,3	0,003**
UB (s)	11,9	± 3,7	10,4	± 2,7	0,001***
<b>Brzina složene psihomotoričke reakcije</b>					
MinT (s)	0,69	± 0,2	0,61	± 0,1	0,007**
MedT (s)	1,2	± 0,5	1,0	± 0,3	0,070
TTST (s)	63,8	± 34,6	52,9	± 21,2	0,016*
PB (s)	14,7	± 13,4	11,8	± 8,0	0,096
ZB (s)	25,1	± 17,9	20,3	± 11,1	0,038*
UB (s)	39,8	± 29,0	32,7	± 19,2	0,066

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina±standardna devijacija. Statistička značajnost:  $P<0,05^*$ ;  $P<0,01^{**}$ ;  $P<0,001^{***}$ .

Na testovima složene psihomotoričke reakcije bolesnici s OSA-om bili su sporiji u odnosu na kontrolne ispitanike u najkraćem vremenu rješavanja zadatka pojedinog testa (0,69s±0,2s prema 0,61s±0,1s;  $P=0,007$ ), ukupnom vremenu rješavanja testa (63,8s±34,6s prema 52,9s±21,2s;  $P=0,016$ ) te u završnom balastu testa (25,1s±17,9s prema 20,3s±11,1s;  $P=0,038$ ).

**Tablica 20.** Regresijska analiza utjecaja ITM-a, dobi, prekomjerne dnevne pospanosti procijenjene ESS-om i ozbiljnosti OSA-e procijenjene vrijednosti AHI u predviđanju rezultata na testovima psihomotoričkih sposobnosti CRD serije

	Bolesnici s OSA-om				Kontrolni ispitanici			
	R <sup>2</sup>	P	β	P	R <sup>2</sup>	P	β	P
<b>Brzina rješavanja</b>								
ITM			0,091	0,326			0,02	0,791
Age			0,613	<0,001*			0,751	<0,001*
ESS	0,378	<0,001*	-0,073	0,39	0,56	<0,001*	0,013	0,862
AHI			0,08	0,372			-	
<b>Brzina razlikovanja položaja signala</b>								
ITM			0,152	0,104			0,054	0,401
Age			0,589	<0,001*			0,796	<0,001*
ESS	0,378	<0,001*	-0,107	0,211	0,633	<0,001*	<0,001	0,999
AHI			0,158	0,079			-	
<b>Brzina složene psihomotoričke reakcije</b>								
ITM			-0,001	0,988			0,005	0,956
Age			0,599	<0,001*			0,733	<0,001*
ESS	0,401	<0,001*	-0,178	0,035	0,525	<0,001*	0,065	0,436
AHI			0,129	0,143			-	

R<sup>2</sup> je izračunat kao koeficijent multiple regresije, β vrijednosti računaju prediktivni doprinos svakog od čimbenika u regresijskom modelu. Statistička značajnost obilježena je zvjezdicom:

\*P<0,001.

Regresijskom analizom utvrđeno je da je predviđanje rezultata na testovima psihomotoričkih sposobnosti u bolesnika s OSA-om moguće jedino na temelju dobi u sva tri primijenjena testa (β=0,613; β=0,589; β=0,599; P<0,001), kada je u regresijski model uključen ITM, dob, AHI i prekomjerna dnevna pospanost procijenjena ESS-om (Tablica 20). U kontrolnih ispitanika regresijski model je bio isti, bez AHI vrijednosti koja nije bila mjerena te smo također uočili prediktivnu vrijednost dobi (β=0,751; β=0,796; β=0,733; P<0,001), dok su ITM i prekomjerna dnevna pospanost neznačajno doprinosile uspjehu na testovima.

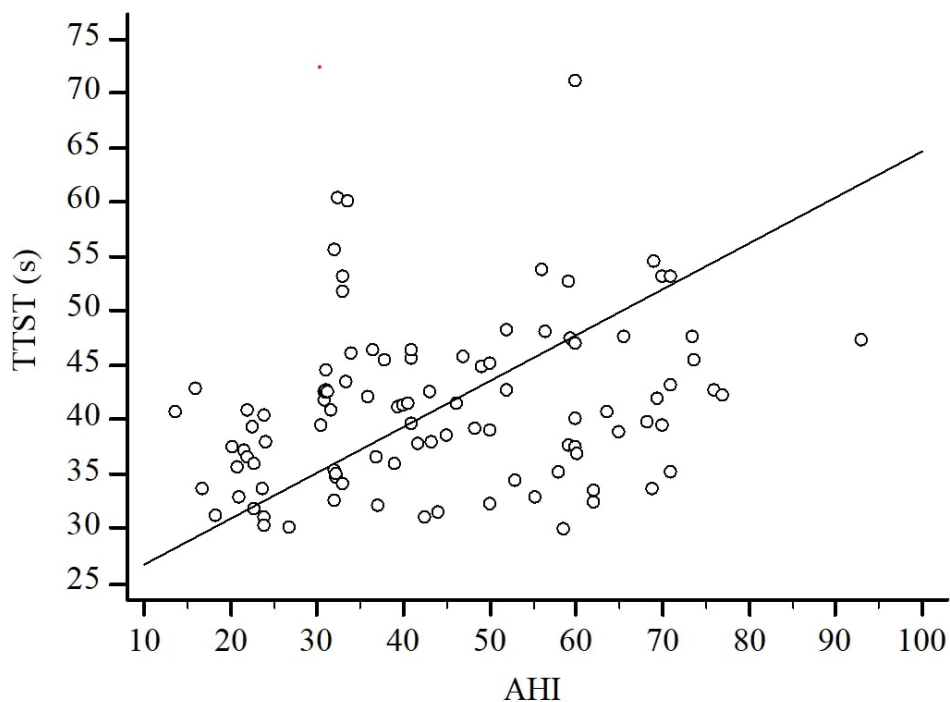
**Tablica 21.** Pearson koeficijent korelacije vremena rješavanja na testovima CRD serije i ozbiljnosti OSA-e mjerenoj vrijednošću AHI u bolesnika (N=103)

	r	P
<b>Brzina rješavanja problema</b>		
MinT	0,076	0,448
MedT	0,044	0,664
TTST	0,038	0,704
PB	0,009	0,928
ZB	-0,004	0,968
UB	0,003	0,976
<b>Brzina razlikovanja položaja signala</b>		
MinT	0,195	0,049
MedT	0,213	0,031
TTST	0,256	0,011
PB	0,140	0,160
ZB	0,113	0,259
UB	0,140	0,162
<b>Brzina složene psihomotoričke reakcije</b>		
MinT	0,140	0,162
MedT	0,110	0,272
TTST	0,086	0,388
PB	0,012	0,905
ZB	0,096	0,337
UB	0,065	0,518

Prikazan je Pearson koeficijent korelacije.

Brzina razlikovanja položaja signala jedina je psihomotorička sposobnost koja je u uzorku bolesnika s OSA-om bila značajno povezana s AHI (Tablica 21). Veća vrijednost AHI najviše je povezana s većim ukupnim vremenom rješavanja ( $r=0,256$ ;  $P=0,011$ ), zatim s većim prosječnim vremenom rješavanja ( $r=0,213$ ;  $P=0,031$ ) i naposljetku sa sporijim najkraćim vremenom rješavanja jednog zadatka ( $r=0,195$ ;  $P=0,049$ ) brzine razlikovanja položaja signala (CRD311). Na Slici 12 prikazan je točkasti dijagram povezanosti vrijednošću AHI s najkraćim vremenom rješavanja jednog zadatka testa brzine razlikovanja položaja signala. U tri različite dobne skupine prikazane su razlike u ukupnom i minimalnom vremenu rješavanja testova brzine razlikovanja položaja signala, brzine složene psihomotoričke reakcije te brzine rješavanja problema u bolesnika s OSA-om i kontrolnih ispitanika, podijeljenih po dobnim skupinama (Slika 14).

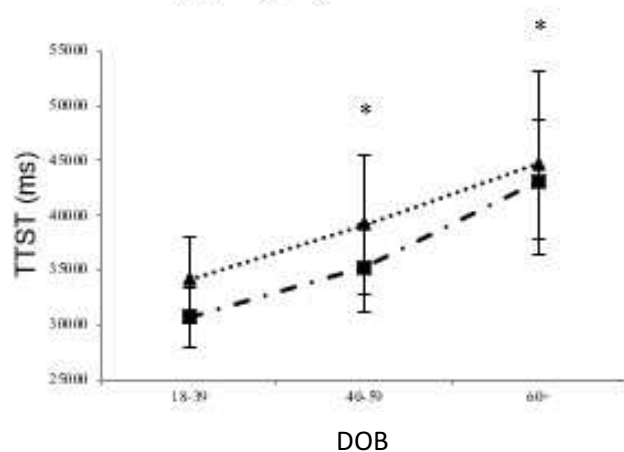




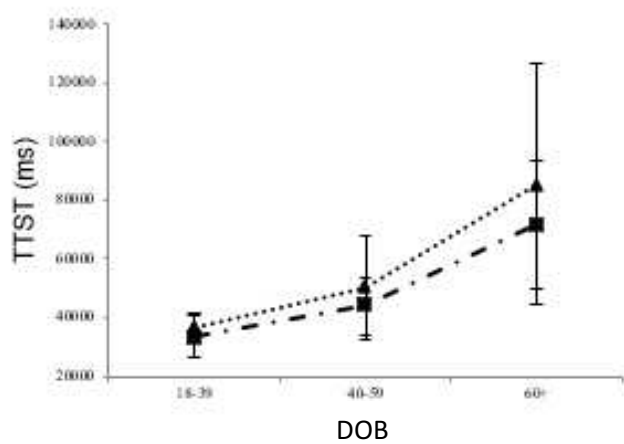
**Slika 14.** Točkastim grafičkim prikazom istaknuta je povezanost ukupnog vremena rješavanja na testu brzine razlikovanja položaja signala s ozbiljnošću OSA-e mjerenom AHI ( $r=0,256$ ;  $P=0,011$ )

U srednjoj dobnoj skupini raspona dobi 40 do 59 godina najčešće su prisutne značajne razlike između bolesnika s OSA-om i kontrolnih ispitanika, u ukupnom vremenu rješavanja i najkraćem vremenu rješavanja na testovima brzine razlikovanja položaja signala i brzine rješavanja problema.

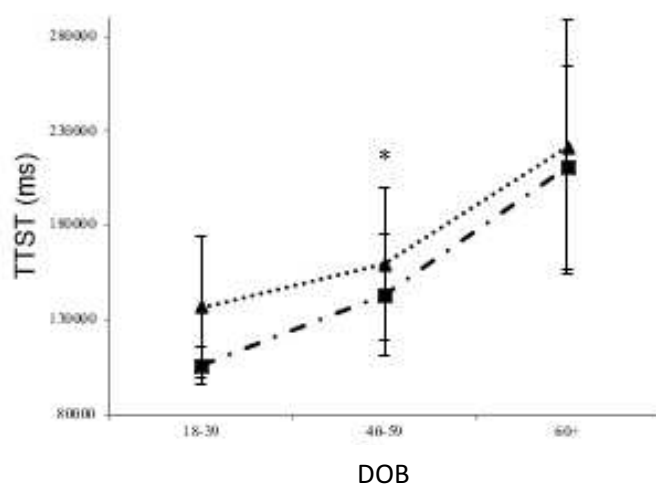
A) Brzina razlikovanja položaja signala



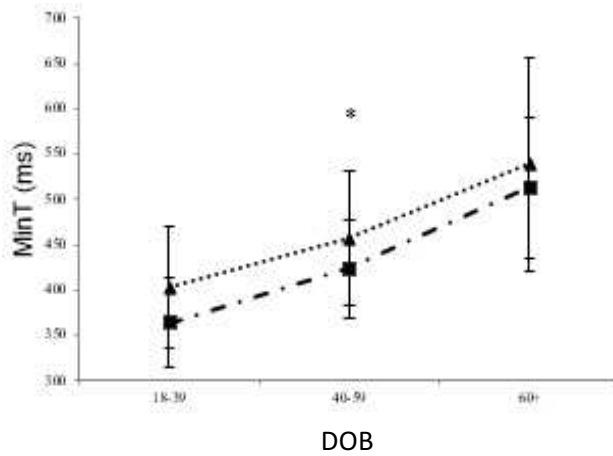
B) Brzina složene psihomotoričke reakcije



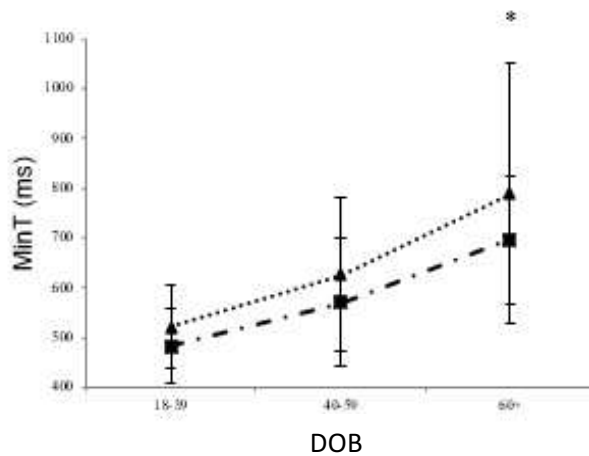
C) Brzina rješavanja problema



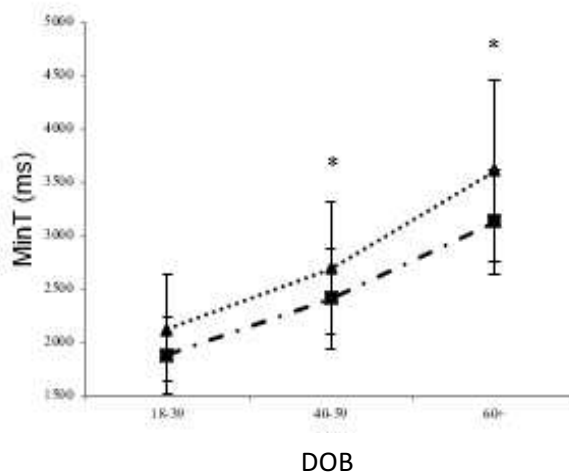
D) Brzina razlikovanja položaja signala



E) Brzina složene psihomotoričke reakcije



F) Brzina rješavanja problema



**Slika 15.** Ukupno vrijeme rješavanja testova i minimalno vrijeme rješavanja jednog zadatka na testovima brzine razlikovanja položaja signala, brzine složene psihomotoričke reakcije te brzine rješavanja problema u bolesnika s OSA-om i kontrolnih ispitanika, podijeljenih po dobnim

skupinama (bolesnici s OSA-om obilježeni su točkastim linijama, a kontrolni ispitanici iscrtanim linijama)

Najviše odrednica polisomnografskog zapisa bolesnika s OSA-om povezano je s pokazateljima brzine rješavanja testova složene psihomotoričke reakcije (CRD 411), što je prikazano u Tablici 22. Sporije vrijeme rješavanja testova složene psihomotoričke reakcije najviše je povezano s kraćim ukupnim vremenom spavanja ( $r=-0,61$ ;  $P<0,001$ ), nižom učinkovitosti spavanja ( $r=-0,60$ ;  $P<0,001$ ) i vremenom provedenim u NREM spavanju ( $r=-0,55$ ;  $P=0,003$ ). Također, veća latencija spavanja ( $r=0,44$ ;  $P=0,022$ ) i duže vrijeme budnosti nakon prvog usnivanja ( $r=0,38$ ;  $P=0,049$ ) bilo je povezano s dužim ukupnim vremenom rješavanja testa složene psihomotoričke reakcije. Veća učinkovitost spavanja bila je povezana s bržim ukupnim vremenom reakcije na testu brzine rješavanja problema ( $r=-0,039$ ;  $P=0,047$ ) i brzine razlikovanja položaja signala ( $r=-0,039$ ;  $P=0,049$ ). Kraće najbrže vrijeme rješavanja jednog zadatka testa rješavanja problema bilo je povezano s većim ukupnim vremenom spavanja ( $r=-0,5$ ;  $P=0,008$ ), većom učinkovitošću spavanja ( $r=-0,45$ ;  $P=0,019$ ) i dužim trajanjem REM spavanja ( $r=-0,40$ ;  $P=0,039$ ). Na testovima složene psihomotoričke reakcije i brzine razlikovanja položaja signala nije postojala značajna povezanost najbržeg vremena rješavanja jednog zadatka testa s odrednicama polisomnografskog zapisa (Tablica 22).

Najčešća povezanost mjera ukupne zamorljivosti tijekom testa s odrednicama polisomnografskog zapisa zabilježena je na testu složene psihomotoričke reakcije, gdje je izgubljeno vrijeme u prvoj polovini testa najviše povezano s kraćim ukupnim vremenom spavanja ( $r=-0,68$ ;  $P<0,001$ ), lošijom učinkovitosti spavanja ( $r=-0,63$ ;  $P<0,001$ ) i kraćim NREM spavanjem ( $r=-0,61$ ;  $P<0,001$ ). Značajna povezanost istih varijabli s izgubljenim vremenom u završnom dijelu testa i cijelom testu prikazana je u Tablici 22.

**Tablica 22.** Povezanost rezultata na testovima psihomotoričkih sposobnosti CRD serije s pojedinačnim odrednicama polisomnografskog zapisa bolesnika s OSA-om (N=32)

		Lat. spavanja	Lat. REM	Vrijeme spavanja (TTST)	Učinkovitost spavanja (SE)	REM	NREM	SWS	Budnost nakon prvog usnivanja (WASO)	N1 %	N2 %	N3 %	R %
<b>Brzina rješavanja problema</b>													
UKT	r	0,22	0,21	-0,42*	-0,39*	-0,29	-0,32	-0,32	0,24	0,39	0,30	-0,32	-0,34
MinT	r	0,29	0,25	-0,50**	-0,45*	0,40	-0,35	-0,21	0,30	0,25	0,30	-0,19	-0,39
UB	r	0,07	0,09	-0,20	-0,19	-0,07	-0,19	-0,36	0,09	0,45*	0,20	-0,38	-0,17
PB	r	-0,05	0,04	-0,06	0,01	0,07	-0,10	-0,20	-0,08	0,28	0,03	-0,20	-0,01
ZB	r	0,17	0,11	-0,28	-0,33	-0,19	-0,22	-0,39	0,22	0,46*	0,29	-0,43*	-0,27
Med T	r	0,29	0,24	-0,48*	-0,44*	-0,28	-0,39*	-0,31	0,27	0,38	0,27	-0,30	-0,31
<b>Brzina razlikovanja položaja signala</b>													
UKT	r	0,33	0,09	-0,36	-0,39*	-0,25	-0,28	-0,17	0,22	0,35	0,19	-0,19	-0,28
MinT	r	0,37	0,00	-0,25	-0,31	-0,16	-0,20	-0,11	0,12	0,16	0,15	-0,14	-0,18
UB	r	0,06	0,22	-0,39*	-0,34	-0,30	-0,28	-0,21	0,31	0,56**	0,16	-0,20	-0,34
PB	r	0,13	0,20	-0,37	-0,34	-0,24	-0,30	-0,21	0,29	0,47*	0,16	-0,21	-0,28
ZB	r	-0,03	0,23	-0,35	-0,30	-0,32	-0,23	-0,19	0,29	0,61**	0,15	-0,19	-0,37
Med T	r	0,30	0,07	-0,27	-0,31	-0,24	-0,18	-0,12	0,15	0,31	0,18	-0,15	-0,28
<b>Brzina složene psihomotoričke reakcije</b>													
UKT	r	0,44*	0,08	-0,61***	-0,60***	-0,27	-0,55**	-0,12	0,38*	0,48*	0,06	-0,11	-0,25
MinT	r	0,18	-0,07	-0,22	-0,26	-0,10	-0,20	-0,01	0,15	0,35	0,01	-0,04	-0,16
UB	r	0,47*	0,11	-0,67***	-0,64***	-0,29	0,59**	-0,14	0,41*	0,47*	0,07	-0,11	-0,25
PB	r	0,41*	0,10	-0,68***	-0,63***	-0,29	0,61**	-0,26	0,41*	0,52**	0,12	-0,24	-0,23
ZB	r	0,47*	0,11	-0,52**	-0,54**	-0,24	-0,46*	0,07	0,34	0,30	-0,02	0,10	-0,23
Med T	r	0,27	0,04	-0,56**	-0,54**	-0,24	-0,50*	-0,20	0,41*	0,50*	0,11	-0,20	-0,25

Pearson koeficijent korelacije značajan: \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,001$ .

## 5. Rasprava

### 5.1. Istraživanje 1.

Prekomjernu dnevnu pospanost moguće je predviđati regresijskim modelom polisomnografskih odrednica spavanja u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om, no ne i u bolesnika s teškom OSA-om. Pospanosti bolesnika s OSA-om pritom značajno doprinose latencija spavanja i vrijeme budnosti nakon prvog usnivanja. Na temelju raspodjele stadija spavanja u bolesnika u različitim stupnjevima OSA-e nije moguće značajno predvidjeti subjektivnu dnevnu pospanost. Isključivo u bolesnika s dijagnozom blage OSA-e moguće je predvidjeti značajan dio varijabiliteta subjektivne procjene kvalitete spavanja na temelju sporovalnog stadija spavanja. Također, na temelju modela polisomnografskih odrednica spavanja isključivo u bolesnika s dijagnozom blage OSA-e moguće je predviđanje subjektivne kvalitete spavanja, na temelju vremena provedenog u sporovalnom stadiju spavanja. Na cjelokupnom uzorku bolesnika s OSA-om u svim stadijima bolesti, regresijskim modelom polisomnografskih odrednica spavanja moguće je predvidjeti 2,4% varijabiliteta kvalitete spavanja procijenjene PSQI upitnikom i 4,5% varijabiliteta prekomjerne dnevne pospanosti procijenjene ESS upitnikom. Istaknute spoznaje ukazuju na to da se povezanost subjektivnih procjena pospanosti i kvalitete spavanja s objektivnim pokazateljima bilježenim cjelonoćnom polisomnografiji uvelike razlikuje u bolesnika različitog stadija bolesti.

Nadalje, istraživanjem razlika u kvaliteti spavanja mjerenoj PSQI upitnikom u bolesnika s OSA-om i zdravih ispitanika prikazani su zadovoljavajući pokazatelji unutarnje konzistentnosti, pouzdanosti i konstruktne valjanosti PSQI upitnika. Test-retest pouzdanost iznosila je 0,79, a ukupni Cronbach  $\alpha$  koeficijent hrvatske verzije PSQI upitnika iznosio je 0,74. U OSA bolesnika, PSQI rezultat od 6,5 omogućio je značajno razlikovanje bolesnika s obilježjima „dobre“ i „loše“ kvalitete spavanja u ukupnom vremenu spavanja, vremenu NREM spavanja, budnosti tijekom spavanja, budnosti nakon prvog usnivanja, ukupnom vremenu budnosti i učinkovitosti spavanja. Bolesnici s OSA-om imali su lošije pokazatelje kvalitete spavanja mjerene PSQI indeksom u usporedbi sa zdravim kontrolnim uzorkom.

PSQI se opisuje kao jedini upitnik u procjeni različitih obilježja spavanja koji mjeri disfunkciju u kvaliteti spavanja odraslih, a koji daje interpretativne rezultate (134). Zaključci ovog istraživanja poboljšavaju interpretabilnost PSQI u bolesnika sa OSA-om. Osim toga, PSQI je validiran na brojnim jezicima (64, 65, 67), a ovim istraživanjem omogućena je primjena na hrvatskom jeziku. Premda se kao granica dobre kvalitete spavanja često uzima ranije definirana ukupna postignuta vrijednost 5 PSQI upitnika, u novijim istraživanjima predloženo je istraživanje specifičnih cut-off

vrijednosti u bolesnika s poremećajima spavanja (63). Ustanovljeno je da bi ta vrijednost mogla biti u točki većoj od 5 (62, 64-66). Premda je na manjem uzorku ispitanika od onog korištenog u ovom istraživanju utvrđeno da bi se u bolesnika s OSA-om mogla kretati oko vrijednosti 9 (135), ipak je u ovom istraživanju procijenjena vrijednost 6,5 kao granica za uspješno razlikovanje bolesnika s obilježjima „dobre“ i „loše“ kvalitete spavanja. Na temelju usporedbe bolesnika u jednoj i drugoj skupini, ovisno o rezultatu iznad ili ispod 6,5 na PSQI upitniku, zaključili smo da PSQI može uspješno razlikovati bolesnike u određenim obilježjima spavanja poput ukupnog vremena spavanja i vremena budnosti. Nalazi provedenog istraživanja pružaju stoga dokaz o primjerenosti PSQI upitnika kao instrumenta u prepoznavanju različitog fenotipa bolesnika s OSA-om u centrima za medicinu spavanja. Buduća istraživanja trebala bi procijeniti učinke terapijskih intervencija na poboljšanje kvalitete spavanja mjerene PSQI upitnikom u odnosu na promjene u objektivnim parametrima kvalitete spavanja kao što su PSG i aktigrafija. Naime, nije poznato prati li promjenu subjektivne kvalitete spavanja tijekom liječenja CPAP uređajem i promjena u arhitekturi spavanja u bolesnika s OSA-om.

PSQI nije bio osmišljen za prepoznavanje poremećaja spavanja (50, 53), pa je njegova niska kriterijska valjanost već poznata (53, 60). U ovom je istraživanju potvrđena niska kriterijska valjanost u predviđanju klinički značajne dijagnoze OSA-e, a prosječne vrijednosti bolesnika s OSA-om ispitanih hrvatskom inačicom PSQI upitnika usporedive su s ranije objavljenim rezultatima istih bolesnika u drugim inačicama PSQI upitnika (67). Hrvatska inačica PSQI upitnika omogućila je dobro razlikovanje bolesnika s OSA-om i kontrola, s obzirom na to da je ukupna vrijednost postignuta na PSQI upitniku u bolesnika s OSA-om bila veća za 1,42 (u rasponu od 0,90 do 1,94) u odnosu na kontrolne ispitanike, ukazujući na lošiju ukupnu kvalitetu spavanja bolesnika s OSA-om. No, pregledom komponenti upitnika, razlike su značajne u svim komponentama osim u latenciji spavanja, smetnjama spavanja i učinkovitosti spavanja. Taj nalaz nije u skladu s ranije utvrđenim spoznajama o samoprocjeni kraće latencije spavanja u bolesnika s OSA-om u odnosu na kontrolne ispitanike (63).

Pokazatelji test-retest pouzdanosti hrvatske inačice PSQI upitnika niži su od pokazatelja pouzdanosti od 0,86 utvrđenih na bolesnicima s nesanicom (62, 66), ali viši od pokazatelja pouzdanosti od 0,65 utvrđenih na različitim bolesnicima u centrima za medicinu spavanja (65). Pokazatelji unutarnje konzistentnosti hrvatske inačice PSQI upitnika jednaki su Cronbach alpha vrijednostima u ranije prikazanim rezultatima na bolesnicima s OSA-om koje su se kretale od 0,70 (61) do 0,82 (67) te 0,835 (63). Unutarnja konzistentnost uvelike se razlikovala ovisno o kliničkoj populaciji na kojoj je PSQI primijenjen (50, 62, 64-66). Na temelju zadovoljavajuće unutarnje

konzistentnosti, moguće je donijeti zaključak da sve komponente PSQI upitnika učinkovito procjenjuju pojedina područja kvalitete spavanja u bolesnika s OSA-om.

Treba naglasiti da nije postojala razlika u AHI vrijednostima bolesnika s obilježjima „dobre“ i „loše“ kvalitete spavanja. Značajnu povezanost s AHI i ODI utvrdili smo za latenciju spavanja, smetnje spavanja i korištenje farmakoterapije za spavanje. Na manjem uzorku bolesnika s OSA-om ranije smo utvrdili povezanost isključivo latencije spavanja s vrijednostima AHI (135). Također, nalazi ovog istraživanja u skladu su s istraživanjem koje potvrđuje postojanje niske povezanosti između kvalitete spavanja i trajanja spavanja s vrijednostima AHI, na ispitanicima s visokim rizikom za OSA-u (60). Međutim, u tom istraživanju bolesnici su u većini slučajeva bili procijenjeni samo poligrafskim snimanjem, ne pružajući podatke o obilježjima arhitekture spavanja povezanim s PSQI indeksom koje iznosimo u ovom istraživanju.

U dosadašnjim istraživanjima postoje dvojake spoznaje o razlici u raspodjeli sporovalnog i nesporovalnog spavanja u bolesnika s prekomjernom dnevnom pospanošću. U skladu su s nekim dosadašnjim spoznajama (88), nije postojala razlika u raspodjeli sporovalnog i nesporovalnog spavanja u bolesnika s pospanošću u odnosu na one koji nemaju pospanost, no pokazali smo da je prekomjernu dnevnu pospanost moguće predviđati latencijom spavanja i vremenom budnosti nakon prvog usnivanja isključivo u bolesnika s blagom i umjerenom OSA-om. Time smo istaknuli mogući medijatorski utjecaj težine bolesti na istraživani odnos. Možemo pretpostaviti da fenotipski drugačije značajke i niz komorbidnih simptoma bolesnika s teškom OSA-om, u odnosu na bolesnike s blažim oblicima bolesti, doprinose utvrđenoj razlici.

Također, na temelju sporovalnog stadija spavanja isključivo u slučaju blage OSA-e objašnjeno je 9,4% varijabiliteta subjektivne kvalitete spavanja, što također ukazuje na to da ozbiljnost OSA-e moderira povezanost vremena provedenog u sporovalnom stadiju spavanja sa kvalitetom spavanja.

Prekomjerna dnevna pospanost nepobitno je dio simptomatologije OSA-e čija je etiologija višestruka, pri čemu istraživanja najviše pozornosti ukazuju na ulogu oksigenacije tijekom spavanja u razvoju pospanosti. Naše spoznaje ukazuju na to da u bolesnika s dijagnozom teške OSA-e koji ujedno imaju najlošije pokazatelje oksigenacije, sama prekomjerna dnevna pospanost uopće ne ovisi o objektivnim pokazateljima kvalitete spavanja mjerenim polisomnografskim snimanjem. Dakle, čimbenici koji nisu vezani uz samu arhitekturu spavanja nalaze se u podlozi prekomjerne dnevne pospanosti teških OSA bolesnika, što je još jedan dokaz u prilog pretpostavci o najbitnijem utjecaju oksigenacije u razvoju prekomjerne dnevne pospanosti. Ipak, buduća istraživanja trebala bi istražiti pojedinačni doprinos različitih etioloških čimbenika u razvoju pospanosti.



Nedostatke ovog istraživanja potrebno je sagledati prvenstveno iz perspektive mogućih komorbidnih dijagnoza koje mogu utjecati na kvalitetu spavanja i arhitekturu spavanja. S obzirom na to da procjena depresivnosti i anksioznosti nije bila uključena u istraživanje, moguće je da postoji usporedni učinak tih varijabli na kvalitetu spavanja. Budućim studijama potrebno je procijeniti psihološka obilježja bolesnika s OSA-om, s obzirom na spoznaje o povezanosti kvalitete spavanja s depresivnosti i anksioznosti u bolesnika s OSA-om (136). Način na koji smo pokušali kontrolirati utjecaj istih varijabli jest isključivanje bolesnika s psihijatrijskom dijagnozom iz uzorka. Temeljna prednost ovog istraživanja u odnosu na ranije spoznaje jest provedba cjelonoćnog laboratorijskog polisomnografskog snimanja na svim ispitanicima. Time smo omogućili procjenu svih obilježja arhitekture spavanja (trajanje pojedinih stadija spavanja i učinkovitost spavanja), što nije bilo moguće u ranijim istraživanjima u kojima je korišteno poligrafsko snimanje za procjenu bolesnika (137).

## 5.2. Istraživanje 2.

Bolesnici s OSA-om imali su sporije vrijeme reakcije na testu brzine razlikovanja položaja svjetlosnih signala, testu složene psihomotoričke reakcije na različito složene podražajne sklopove svjetlosnih signala različitim kombinacijama ekstremiteta te na testu konvergentnog mišljenja (brzine sposobnosti rješavanja problema). Nije postojala značajna povezanost prekomjerne dnevne pospanosti i ITM-a s rezultatima psihomotoričke procjene, kada se kontrolirao utjecaj dobi.

Postoje brojni dokazi o lošijoj izvedbi bolesnika s OSA-om na neuropsihologijskim testovima (96), no istraživanja često ističu nedosljednosti prethodno objavljenih nalaza (96, 100, 102, 138, 139), objašnjavajući ih veličinom uzoraka koji su korišteni i osobinama populacije koja ulazi u istraživanja. Također, osjetljivost testova koji se koriste u neuropsihologijskoj procjeni ističe se kao jedan od nedostataka koji doprinose nedosljednosti u spoznajama (105). U ranijim istraživanjima naglašena je važnost procjene bolesnika s OSA-om neuropsihologijskim baterijama testova (94), ali novija istraživanja ukazuju na potrebu procjene specifičnih područja kognitivne i psihomotoričke izvedbe (96, 100, 140). Jedna od prednosti CRD instrumenta je dostupnost podataka o vremenu reakcije potrebnom za odgovor ispitanika tijekom cijelog postupka testiranja, što omogućuje spoznaje o usporavanju ili ubrzavanju ispitanika tijekom početnih i završnih razdoblja testiranja (118). Provedenim smo istraživanjem zaključili o smanjenju brzine prema kraju testova, izračunom završnog balasta, čija vrijednost ukazuje na to da bolesnici s OSA-om postaju znatno sporiji prema kraju zadataka u odnosu na kontrolne sudionike. Ovaj oblik usporavanja zabilježen je u brzini razlikovanja položaja svjetlosnih signala, brzini složene psihomotoričke reakcije različitim kombinacijama ekstremiteta te u brzini konvergentnog mišljenja. U dosadašnjim istraživanjima procjene vremena reakcije na psihomotoričkim testovima, PVT je bio najčešće korišten test u medicini spavanja, validiran kao test vremena reakcije (104, 106, 107, 141, 142). Rezultati ovog istraživanja u skladu su s prethodnim nalazima o sporijem vremenu reakcije postignutom na PVT testu (104-107) u bolesnika sa OSA-om u usporedbi s kontrolama. Najjednostavniji test koji je procjenjivao vrijeme reakcije u ovom istraživanju bio je zadatak razlikovanja položaja svjetlosnih signala, kojim su također utvrđene smanjene sposobnosti bolesnika s OSA-om. Te spoznaje su u skladu sa sličnim nalazima na testu otkrivanja vremena reakcije (engl. *Movement Detection Time Test*), koji je dio Vienna testnog sustava i procjenjuje reakciju sudionika na pokretni vizualni podražaj s odgovarajućim motoričkim odgovorom (112). Dosadašnjim istraživanjima na ispitanicima Centra za medicinu spavanja u Splitu utvrdili smo poboljšanja u testovima razlikovanja položaja svjetlosnih signala te na testu

konvergentnog mišljenja i testu složene psihomotoričke reakcije nakon terapije CPAP uređajem u bolesnika s teškom OSA-om (129), i nakon MAD terapije u bolesnika s blagom do umjerenom OSA-om (128).

Bitno obilježje ovog istraživanja je obrada razlika u psihomotoričkim sposobnostima bolesnika s OSA-om i kontrola uz prikaz raspodjele komorbiditeta i farmakoterapije, poput ranije dijagnosticirane hipertenzije, dijabetesa i psihijatrijskih dijagnoza, koje sve mogu doprinijeti razlikama u istraživanim sposobnostima.

Spoznaje provedenog istraživanja potrebno je povezati s mehanizmima koji se nalaze u podlozi utvrđenih oštećenja. S obzirom na metodologiju ovog istraživanja možemo pretpostavljati o kauzalnosti utvrđenih razlika isključivo na temelju ranijih spoznaja. U nedavnom istraživanju naše skupine utvrdili smo da su bolesnici s OSA-om imali smanjene amplitude motoričkih i osjetnih potencijala, što je bila posljedica značajnog aksonskog oštećenja motornih i osjetnih živaca u gornjim i donjim udovima (143). Postavlja se pitanje može li subklinička periferna neuropatija biti čimbenik koji doprinosi smanjenoj učinkovitosti složene psihomotorne koordinacije u bolesnika s OSA-om u ovom istraživanju. Premda smo ranijim istraživanjem potvrdili da postoji utjecaj kronične ponavljane hipoksije u bolesnika s OSA-om na neurografske odgovore živaca gornjih i donjih udova, patofiziološki mehanizam koji dovodi do takvih promjena još uvijek nije u potpunosti jasan. Jedan od mehanizama koji objašnjavaju tu povezanost je narušena regulacija mikrovaskularnog krvnog protoka (144).

Prekomjerna dnevna pospanost također se često opisuje kao jedna od bitnih odrednica produženog vremena reakcije u bolesnika s OSA-om (107). Uzimajući u obzir činjenicu da u ovom istraživanju nije utvrđena povezanost u vremenu reakcije na CRD-u i subjektivno mjerenoj prekomjernoj dnevnoj pospanosti korištenjem ESS upitnika, pretpostavljamo da pospanost nije bila značajna odrednica negativnih učinaka na brzinu vremena reakcije. Također, prekomjerna dnevna pospanost smatra se jednim od ključnih simptoma OSA-e i dijagnostičke odluke su često pod utjecajem prisutnosti prekomjerne dnevne pospanosti (145), no u ovom istraživanju utvrdili smo da objektivne polisomnografske značajke uopće ne objašnjavaju prekomjernu dnevnu pospanost u bolesnika s teškom OSA-om. Psihomotorička sposobnost i prisutna prekomjerna dnevna pospanost smatra se bitnim čimbenikom u objašnjenju veće učestalosti prometnih nesreća u bolesnika s OSA-om, koja je potvrđena epidemiološkim studijama (146, 147).

Također, potrebno je uzeti u obzir i druge komorbiditete OSA-e koji mogu imati utjecaj na neuropsihološke sposobnosti. Premda su mogući brojni komorbiditeti u moderiranju istraživanog odnosa, nekim od najvažnijih smatraju se bolesti srca i krvnih žila, cerebrovaskularne promjene,

dijabetes, hipertenzija, hipertireoza te navike poput pušenja i konzumiranja alkohola (38, 39, 139). Fragmentacija spavanja također je navedena kao mogući čimbenik neuropsihološkog oštećenja, zbog spoznaja koje ukazuju na disfunkciju u čeonom režnju kao posljedicu fragmentacije spavanja (148). Jedan od čimbenika koji doprinosi slabijoj učinkovitosti na širokom spektru neurpsihologijskih testova je i hipoksemija (149, 150). Premda većina istraživanja ne donosi konačne spoznaje o kauzalnosti opisanih oštećenja u bolesnika s OSA-om, s obzirom na višestruke fiziološke posljedice OSA-e i na prisutnost brojnih popratnih bolesti, ipak se kemijska i strukturalna oštećenja neurona navode kao najvjerojatniji uzrok (151, 152).

Provedenim istraživanjem potvrđena je lošija izvedba bolesnika s OSA-om u vremenu reakcije na testu brzine razlikovanja položaja svjetlosnih signala, testu operativnog mišljenja (složene psihomotoričke reakcije na različito složene podražajne sklopove svjetlosnih signala različitim kombinacijama ekstremiteta; vođenje koordiniranog djelovanja ruku i nogu prema obrascima svjetlosnih podražaja) te na testu konvergentnog mišljenja (brzine sposobnosti rješavanja problema). Doprinos provedenog istraživanja je procjena bolesnika s OSA-om mjerenjem vremena reakcije CRD instrumentom koji omogućuje izračun ukupnog vremena potrebnog za rješavanje testova i promjenu u vremenu rješavanja tijekom svakog pojedinog testa. Fluktuacija u vremenu rješavanja testova omogućila nam je donošenje zaključaka o većem zamoru OSA ispitanika tijekom rješavanja testa, zbog značajnog smanjenja brzine rješavanja prema kraju testa u sva tri područja ispitivanja. Također, prednost ovog istraživanja je uključivanje velike kontrolne skupine metodom usporedbe slučajeva i kontrola, što je omogućilo kontrolu zbunjujućih čimbenika, poput razlika u dobi, spolu i ITM-u koji su se utvrdili kao važni u objašnjavanju razlika utvrđenih u mjerama ishoda (139). U preglednom istraživanju, Kilpinen (2014) zaključuje da je neuropsihološka izvedba bolesnika s OSA-om smanjena u usporedbi sa zdravim kontrolama u polovici analiziranih studija, gdje je u većini studija koje su vršile usporedbu broj kontrolnih ispitanika bio izrazito nizak, od 10 do 60 (102), što je znatno ispod broja ispitanika procijenjenih CRD instrumentom u ovom istraživanju.

Potrebno je uzeti u obzir ograničenja provedenog istraživanja. Kontrole koje su korištene u istraživanju nisu procijenjene polisomnografijom ili poligrafijom kao zlatnim standardom za procjenu OSA-e. No, riječ je o pretragama koje predstavljaju skup i dugotrajan postupak, a STOP upitnik služi kao pouzdan i osjetljiv instrument za probir bolesnika s rizikom za OSA-u u općoj populaciji (131, 153). Velika osjetljivost upitnika STOP kao instrumenta za probir bolesnika s OSA-om (154, 155) doprinijela je odluci o neprovođenju PSG-a u ispitanika kontrolne skupine, čime je smanjen trošak i izbjegnuti su nepotrebni medicinski postupci u ispitanika koji nisu rizični.

Potrebno je istaknuti da bi razlika između kontrola i bolesnika s OSA-om bila još manja, ako bi procjena upotrebom STOP upitnika dovela do uključivanja manjeg broja neprepoznatih bolesnika s OSA-om u kontrolnu skupinu. Stoga, s obzirom na veliku osjetljivost STOP upitnika, procjena kontrolne skupine ispitanika PSG-om mogla bi dovesti jedino do još veće razlike između bolesnika i kontrola. Praćenjem prisutnosti popratnih bolesti OSA-e koje mogu imati utjecaj na psihomotoričke sposobnosti, poput bolesti srca i krvnih žila, hipertenzije, šećerne bolesti, hipertireoze i artritisa (3, 38, 39, 139), omogućena je usporedba raspodjele popratnih bolesti između slučajeva i kontrola.

Također, jedan od nedostataka provedenog istraživanja je uključivanje samo muških ispitanika u procjenu. Ženske ispitanice nisu bili uključene u istraživanje jer je zbog jedinstvene fiziologije žena potrebno uključiti i procjenu reproduktivnog hormonskog statusa ovisnog o menstrualnom ciklusu, procjenu trudnoće, perimenopauze i postmenopauze (156). Potrebno je pritom mjeriti koncentraciju FSH kao endokrinog markera i/ili obrasce krvarenja tijekom razdoblja menopauze (156), što nije bilo moguće provesti na našem uzorku u planiranom protokolu. Osim navedenog, dijagnostička točnost STOP upitnika negativno je povezana s postotkom ženskih sudionica u istraživanjima (155), što je bio dodatan čimbenik u odabiru samo muških ispitanika u kontrolnu skupinu.

Provedenim istraživanjem zaključuje se o sporijem vremenu reakcije u bolesnika s umjerenom i teškom OSA-om, u ukupnom vremenu reakcije potrebnom za psihomotoričke testove brzine razlikovanja položaja signala i brzine složene psihomotoričke reakcije. Doprinos provedenog istraživanja postojećim spoznaja u području neuropsihologijske procjene bolesnika s OSA-om ističe se u procjeni fluktuacije u vremenu rješavanja testa te u prikazu raspodjele komorbidnih zdravstvenih stanja koja mogu djelovati kao moderatori istraživanog odnosa OSA-e i vremena reakcije.

## 6. Zaključak

1. Na temelju raspodjele stadija spavanja moguće je objasniti 9,4% varijabiliteta subjektivne kvalitete spavanja isključivo u bolesnika s blagom OSA-om. Na temelju polisomnografskih odrednica spavanja moguće je objasniti 7,8% varijabiliteta subjektivne kvalitete spavanja isključivo u bolesnika s blagom OSA-om. U uzorku umjerene i teške OSA-e nije moguće na temelju polisomnografskih odrednica spavanja, niti na temelju raspodjele stadija spavanja objasniti kvalitetu spavanja procijenjenu PSQI upitnikom.
2. Na temelju polisomnografskih odrednica spavanja moguće je objasniti 7,1% varijabiliteta prekomjerne dnevne pospanosti procijenjene ESS upitnikom u bolesnika s blagom i 13,5% u bolesnika s umjerenom OSA-om. U bolesnika s teškom OSA-om nije moguće predvidjeti vrijednosti ESS upitnika na temelju modela polisomnografskih odrednica spavanja. Na temelju raspodjele stadija spavanja ne može se predvidjeti subjektivna procjena prekomjerne dnevne pospanosti, u svakom od pojedinih stadija ozbiljnosti OSA-e.
3. Validirani hrvatski PSQI upitnik u ovom istraživanju postigao je dobru unutarnju konzistentnost, a rezultati PSQI upitnika imali su zadovoljavajuće pokazatelje test-retest pouzdanosti. Stoga su sva psihometrijska svojstva prevedenih PSQI bila zadovoljavajuća i omogućila su ostale zaključke donesene u istraživanju.
4. Vrijednost PSQI rezultata koja je imala najveću osjetljivost i specifičnost u predviđanju učinkovitosti spavanja veće od 85% utvrđene polisomnografijom je 6,5, s tim da svi bolesnici s vrijednošću iznad 6,5 ulaze u skupinu ispitanika s lošom kvalitetom spavanja. Bolesnici s obilježjima „dobre“ i „loše“ kvalitete spavanja razlikovali su se u ukupnom vremenu spavanja, vremenu NREM spavanja, vremenu budnosti tijekom spavanja, budnosti nakon prvog usnivanja, ukupnom vremenu budnosti i učinkovitosti spavanja. Bolesnici s OSA-om imali su lošije pokazatelje kvalitete spavanja mjerene PSQI indeksom u usporedbi sa zdravim kontrolnim uzorkom.
5. Na temelju procjene kvalitete spavanja PSQI upitnikom nije moguće značajno predvidjeti klinički značajnu umjerenu i tešku OSA-u.
6. Bolesnici s OSA-om imali su najviše razlika u psihomotoričkim sposobnostima u odnosu na kontrolnu skupinu prilikom mjerenja brzine razlikovanja položaja signala (CRD311 testa), gdje je ukupno vrijeme potrebno za rješavanje testa značajno duže. Na testovima brzine rješavanja problema bolesnici s OSA-om sporiji su u najkraćem vremenu rješavanja zadatka

pojednog testa, u prosječnom vremenu rješavanja pojedinog zadatka testa te u pokazateljima završnog balasta ili završno izgubljenom vremenu uslijed fluktuacije brzine rješavanja istovrsnih zadataka u drugoj polovini testa. Na testovima složene psihomotoričke reakcije bolesnici s OSA-om sporiji su u odnosu na kontrolne ispitanike u najkraćem vremenu rješavanja zadatka pojedinog testa, ukupnom vremenu rješavanja testa te u završno izgubljenom vremenu u drugoj polovini testa.

7. Brzina razlikovanja položaja signala jedina je psihomotorička sposobnost koja je u uzorku bolesnika s OSA-om značajno povezana s AHI indeksom, pri čemu je viša vrijednost AHI indeksa povezana s većim ukupnim vremenom rješavanja, većim prosječnim vremenom rješavanja pojedinog zadatka te sa sporijim najkraćim vremenom rješavanja testa brzine razlikovanja položaja signala.
8. Najviše odrednica polisomnografskog zapisa bolesnika s OSA-om povezano je s pokazateljima brzine rješavanja testova složene psihomotoričke reakcije. Sporije vrijeme rješavanja testova složene psihomotoričke reakcije najviše je povezano s kraćim ukupnim vremenom spavanja, nižom učinkovitosti spavanja i vremenom provedenim u NREM spavanju. Također, veća latencija spavanja i duže vrijeme budnosti nakon prvog usnivanja bilo je povezano s dužim ukupnim vremenom rješavanja testa složene psihomotoričke reakcije.

## 7. Kratki sažetak na hrvatskom jeziku

U prvom dijelu istraživanja sudjelovalo je 500 bolesnika s  $AHI > 5$ , koji su procijenjeni cjelonoćnim PSG-om te ESS, PSQI i STOP upitnicima. Ukupno 328 kontrolnih ispitanika prikupljeno je retrospektivno. Cilj istraživanja bilo je procijeniti doprinos ukupnih polisomnografskih odrednica i doprinos isključivo stadija spavanja prekomjernoj dnevnoj pospanosti procjenom ESS upitnika te ukupnoj kvaliteti spavanja procjenom PSQI upitnika, ovisno o stadiju ozbiljnosti OSA-e. Dodatni cilj istraživanja bila je procjena psihometrijskih značajki hrvatske inačice PSQI upitnika te usporedba polisomnografskih značajki u bolesnika s obilježjima dobre i loše kvalitete spavanja. U uzorku umjerene i teške OSA-e nije bilo moguće na temelju polisomnografskih odrednica spavanja niti na temelju raspodjele stadija spavanja, objasniti kvalitetu spavanja procijenjenu PSQI upitnikom. Na temelju polisomnografskih odrednica spavanja moguće je objasniti 7,1% varijabiliteta prekomjerne dnevne pospanosti procijenjene ESS upitnikom u bolesnika s blagom i 13,5% u bolesnika s umjerenom OSA-om. U bolesnika s teškom OSA-om nije moguće predvidjeti vrijednosti ESS upitnika na temelju modela polisomnografskih odrednica spavanja. Zadovoljavajuća psihometrijska obilježja PSQI upitnika omogućila su predviđanje učinkovitosti spavanja veće od 85% utvrđene polisomnografijom na temelju vrijednosti PSQI upitnika 6,5 koja je pokazala najveću osjetljivost i specifičnost. Bolesnici s obilježjima dobre i loše kvalitete spavanja razlikovali su se u ukupnom vremenu spavanja, vremenu NREM spavanja, vremenu budnosti tijekom spavanja, budnosti nakon prvog usnivanja, ukupnom vremenu budnosti i učinkovitosti spavanja. Bolesnici s OSA-om imali su lošije pokazatelje kvalitete spavanja mjerene PSQI indeksom u usporedbi sa zdravim kontrolnim uzorkom.

U drugom dijelu istraživanja sudjelovala su 103 muška bolesnika Centra za medicinu spavanja i 103 kontrolna ispitanika uparena po dobi, spolu i ITM-u. Svi bolesnici procijenjeni su PG-om ili PSG-om, dok su kontrolni ispitanici procijenjeni STOP upitnikom. Svi sudionici istraživanja prošli su neuropsihologijsku procjenu kronometrijskim CRD instrumentom u zadacima različite složenosti. Bolesnici s OSA-om imali su najviše razlika u psihomotoričkim sposobnostima u odnosu na kontrolnu skupinu prilikom mjerenja brzine razlikovanja položaja signala (CRD311 testa), gdje su bolesnici s OSA-om bili sporiji u svim mjerama osim u najkraćem vremenu rješavanja testa. Na testovima brzine rješavanja problema bolesnici s OSA-om sporiji su u najkraćem vremenu rješavanja zadatka pojedinog testa, u prosječnom vremenu rješavanja testa te u pokazateljima završnog balasta ili završno izgubljenom vremenu uslijed fluktuacije brzine



rješavanja istovrsnih zadataka u drugoj polovini testa. Na testovima složene psihomotoričke reakcije bolesnici s OSA-om sporiji su u odnosu na kontrolne ispitanike u najkraćem vremenu rješavanja zadatka pojedinog testa, ukupnom vremenu rješavanja testa te u završno izgubljenom vremenu u drugoj polovini testa.

## 8. Kratki sažetak i naslov na engleskom jeziku

Title: Association of polysomnographic data in OSA patients with psychomotor abilities and sleep quality assessment

First part of the thesis included 500 respondents with  $AHI > 5$ , assessed with STOP, ESS and PSQI questionnaires following PSG, and a total of 328 control respondents. The aim was to assess the contribution of PSG variables and sleep stages distribution to excessive daytime sleepiness and sleep quality, in various OSA severity groups. Additional aim was to assess the Croatian PSQI questionnaire and associate PSQI values with objective PSG data. Sleep stages and full PSG variables explained a significant amount of variability in sleep quality only in mild OSA. A total of 7,1% of variability in daytime sleepiness was explained by full PSG variables in mild OSA and 13,5% in moderate OSA, whereas daytime sleepiness in severe OSA was not associated with sleep stages distribution or full PSG data. Croatian PSQI enabled good and poor sleepers differentiation based on the score 6,5. Second part of the research included 103 male patients with  $AHI > 15$  and 103 controls assessed for the risk of OSA. All respondents went through neuropsychological assessment of reaction time in different complexity CRD tests. Participants from OSA group achieved impaired results in speed of solving simple arithmetic operations, complex psychomotor limbs coordination and visual discrimination task.

## 9. Popis literature

1. Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. *Sleep Med.* 2017;30:229-39.
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14.
3. Ohayon MM. [Prevalence and comorbidity of sleep disorders in general population]. *La Revue du praticien.* 2007;57(14):1521-8.
4. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Resp J.* 1995;8(7):1161-78.
5. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K i sur. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504.
6. Mendonca F, Mostafa SS, Ravelo-Garcia AG, Morgado-Dias F, Penzel T. Devices for home detection of obstructive sleep apnea: A review. *Sleep medicine reviews.* 2018;41:149-60.
7. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P i sur. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res.* 2012;21(4):357-68.
8. Mihaicuta S, Grote L. Sleep-related breathing disorders - Clinical picture and diagnosis. In: Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P, editors. *Sleep medicine textbook: European sleep research society*; 2014. p. 233-50.
9. AASM. *International Classification of Sleep Disorders 3rd edition.* Darien IL: American academy of sleep medicine; 2014.
10. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 Pt 1):1673-89.
11. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest.* 1992;89(5):1571-9.

12. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(2):159-63.
13. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.
14. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;15;165(2):260-5.
15. Berry RB, Kouchi KG, Der DE, Dickel MJ, Light RW. Sleep apnea impairs the arousal response to airway occlusion. *Chest*. 1996;109(6):1490-6.
16. Haba-Rubio J, Sforza E, Weiss T, Schroder C, Krieger J. Effect of CPAP treatment on inspiratory arousal threshold during NREM sleep in OSAS. *Sleep Breath*. 2005;9(1):12-9.
17. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144-53.
18. Younes M. Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;105(5):1389-405.
19. Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - New pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev*. 2018;37:45-59.
20. Eckert DJ, Malhotra A, Jordan AS. Mechanisms of apnea. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(4):313-23.
21. Valipour A. Gender-related differences in the obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumologie*. 2012;66(10):584-8.
22. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol. Metab Clin North Am*. 2003;32(4):869-94.
23. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC i sur. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81.
24. Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD, Vincent A, Martin SA, Grant JF i sur. Undiagnosed obstructive sleep apnea is independently associated with reductions in quality of life in middle-aged, but not elderly men of a population cohort. *Sleep Breath*. 2015;19(4):1309-16.

25. Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis. *Clin Chest Med.* 2010;31(2):179-86.
26. Knauert M, Naik S, Gillespie MB, Kryger M. Clinical consequences and economic costs of untreated obstructive sleep apnea syndrome. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2015;1(1):17-27.
27. Simpson L, Hillman DR, Cooper MN, Ward KL, Hunter M, Cullen S i sur. High prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnoea in the general population and methods for screening for representative controls. *Sleep Breath.* 2013;17(3):967-73.
28. Deng XQ, Gu W, Li YY, Liu M, Li Y, Gao XW. Age-Group-Specific Associations between the Severity of Obstructive Sleep Apnea and Relevant Risk Factors in Male and Female Patients. *Plos One.* 2014;9(9).
29. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep.* 2018;10:21-34.
30. Wu MN, Lai CL, Liu CK, Liou LM, Yen CW, Chen SC i sur. More severe hypoxemia is associated with better subjective sleep quality in obstructive sleep apnea. *BMC Pulm Med.* 2015;15:117.
31. Randerath WJ. Sleep-related breathing disorders - Pathophysiology. In: Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P, editors. *Sleep medicine textbook: European sleep research society*; 2014. p. 221-32.
32. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):996-1004.
33. Pevernagie D, Sastry M, Vanderveken O. Sleep-related breathing disorders - Treatment of respiratory sleep disorders. In: Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P, editors. *Sleep medicine textbook: European sleep research society*; 2014. p. 259-74.
34. Sutherland K, Kairaitis K, Yee BJ, Cistulli PA. From CPAP to tailored therapy for obstructive sleep Apnoea. *Multidiscip Respir Med.* 2018;13:44.
35. Marklund M, Verbraecken J, Randerath W. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: mandibular advancement device therapy. *Eur Resp J.* 2012;39(5):1241-7.

36. Carvalho B, Hsia J, Capasso R. Surgical therapy of obstructive sleep apnea: a review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):710-6.
37. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Bjornsdottir E, Arnardottir ES, Pack AI i sur. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Resp J*. 2014;44(6):1600-7.
38. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:8.
39. Pepin JL, Borel JC, Borel AL, Levy P, Tamisier R. Sleep related breathing disorders - Comorbidities and special populations. In: Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P, editors. *Sleep medicine textbook: European sleep research society 2014*. p. 251-8.
40. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW i sur. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Resp J*. 2011;37(1):119-28.
41. Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):954-60.
42. Avidan A, Barkoukis T. *Review of Sleep Medicine*. Saunders E, editor. Philadelphia, PA2011.
43. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF i sur. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):490-5.
44. Brekke FB, Amro A, Hortemo Osthus TB, Dammen T, Waldum B, Os I. Sleep complaints, depression and quality of life in Norwegian dialysis patients. *Clin Nephrol*. 2013;80(2):88-97.
45. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neuro*. 2002;3(8):591-605.
46. Lee SH, Lee YJ, Kim S, Choi JW, Jeong DU. Depressive symptoms are associated with poor sleep quality rather than apnea-hypopnea index or hypoxia during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2017;21(4):997-1003.

47. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;25:52-73.
48. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL i sur. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14(7); 1209-30.
49. Weaver TE. Outcome measurement in sleep medicine practice and research. Part 1: assessment of symptoms, subjective and objective daytime sleepiness, health-related quality of life and functional status. *Sleep Med Rev.* 2001;5(2):103-28.
50. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psych Res.* 1989;28(2):193-213.
51. Manzar MD, BaHammam AS, Hameed UA, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Moscovitch A i sur. Dimensionality of the Pittsburgh Sleep Quality Index: a systematic review. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):89.
52. Khosravifar S, Bandi MG, Alavi K, Javadi PH. Evaluation of the psychometric properties of the Persian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index in depressed patients. *Electr Physic.* 2015;7(8):1644-52.
53. Nishiyama T, Mizuno T, Kojima M, Suzuki S, Kitajima T, Ando KB i sur. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale for the diagnosis of sleep disorders. *Sleep Med.* 2014;15(4):422-9.
54. Bianchi MT, Williams KL, McKinney S, Ellenbogen JM. The subjective-objective mismatch in sleep perception among those with insomnia and sleep apnea. *J Sleep Res.* 2013;22(5):557-68.
55. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S i sur. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008;108(5):812-21.

56. Beaudreau SA, Spira AP, Stewart A, Kezirian EJ, Lui LY, Ensrud K i sur. Validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in older black and white women. *Sleep Med.* 2012;13(1):36-42.
57. Scullin MK, Bliwise DL. Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspectives on psychological science : a journal of the Association for Psychol Sci.* 2015;10(1):97-137.
58. Gildner TE, Liebert MA, Kowal P, Chatterji S, Snodgrass JJ. Associations between sleep duration, sleep quality, and cognitive test performance among older adults from six middle income countries: results from the Study on Global Ageing and Adult Health (SAGE). *J Clin Sleep Med.* 2014;10(6):613-21.
59. Mondal P, Gjevre JA, Taylor-Gjevre RM, Lim HJ. Relationship between the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in a sleep laboratory referral population. *Nat Sci Sleep.* 2013;5:15-21.
60. Scarlata S, Pedone C, Curcio G, Cortese L, Chiurco D, Fontana D i sur. Pre-polysomnographic assessment using the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire is not useful in identifying people at higher risk for obstructive sleep apnea. *J Med Screen.* 2013;20(4):220-6.
61. Shochat T, Tzischinsky O, Oksenberg A, Peled R. Validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index Hebrew translation (PSQI-H) in a sleep clinic sample. *Isr Med Assoc.* 2007;9(12):853-6.
62. Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res.* 2002;53(3):737-40.
63. Curcio G, Tempesta D, Scarlata S, Marzano C, Moroni F, Rossini PM i sur. Validity of the Italian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Neurol Sci.* 2013;34(4):511-9.
64. Farrahi Moghaddam J, Nakhaee N, Sheibani V, Garrusi B, Amirkafi A. Reliability and validity of the Persian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-P). *Sleep Breath.* 2012;16(1):79-82.
65. Sohn SI, Kim DH, Lee MY, Cho YW. The reliability and validity of the Korean version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Breath.* 2012;16(3):803-12.



66. Tsai PS, Wang SY, Wang MY, Su CT, Yang TT, Huang CJ i sur. Psychometric evaluation of the Chinese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (CPSQI) in primary insomnia and control subjects. *Qual Life Res.* 2005;14(8):1943-52.
67. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME i sur. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-5.
68. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ i sur. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(7):737-47.
69. Santos-Silva R, Sartori DE, Truksinas V, Truksinas E, Alonso FF, Tufik S i sur. Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2009;32(5):629-36.
70. Thurnheer R. Diagnosis of obstructive sleep apnea: alternatives to polysomnography. *Chest.* 2006;130(5):1625; author reply -6.
71. Thurnheer R, Bloch KE, Laube I, Gugger M, Heitz M. Respiratory polygraphy in sleep apnoea diagnosis. Report of the Swiss respiratory polygraphy registry and systematic review of the literature. *Swiss Med Wkly.* 2007;137(5-6):97-102.
72. Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P. *Sleep Medicine Textbook European Sleep Research Society (ESRS) 2014.*
73. Tan X, van Egmond L, Partinen M, Lange T, Benedict C. A narrative review of interventions for improving sleep and reducing circadian disruption in medical inpatients. *Sleep Med.* 2019;59:42-50.
74. Basunia M, Fahmy SA, Schmidt F, Agu C, Bhattarai B, Oke V i sur. Relationship of symptoms with sleep-stage abnormalities in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016;6(4):32170.
75. Brillante R, Cossa G, Liu PY, Laks L. Rapid eye movement and slow-wave sleep rebound after one night of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea. *Respirology.* 2012;17(3):547-53.

76. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4510-5.
77. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2005;28(4):472-7.
78. Sforza E, Pichot V, Martin MS, Barthelemy JC, Roche F. Prevalence and determinants of subjective sleepiness in healthy elderly with unrecognized obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2015;16(8):981-6.
79. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S i sur. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep.* 2011;34(1):111-9.
80. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
81. Kendzerska TB, Smith PM, Brignardello-Petersen R, Leung RS, Tomlinson GA. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. *Sleep Med reviews.* 2014;18(4):321-31.
82. Furuta H, Kaneda R, Kosaka K, Arai H, Sano J, Koshino Y. Epworth Sleepiness Scale and sleep studies in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psych Clin Neuro.* 1999;53(2):301-2.
83. Chervin RD, Aldrich MS. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology.* 1999;52(1):125-31.
84. Fong SY, Ho CK, Wing YK. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Psychosom Res.* 2005;58(1):55-60.
85. Cao MT, Guilleminault C, Kushida CA. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea and upper airway resistance. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine* 5th ed. Philadelphia2011. p. 1206-18.
86. Ohayon MM. Determining the level of sleepiness in the American population and its correlates. *Journal Psych Res.* 2012;46(4):422-7.

87. Li Y, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Kritikou I, Basta M, Pejovic S i sur. Objective, but Not Subjective, Sleepiness is Associated With Inflammation in Sleep Apnea. *Sleep*. 2017;40(2).
88. Mediano O, Barcelo A, de la Pena M, Gozal D, Agusti A, Barbe F. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur Resp J*. 2007;30(1):110-13.
89. Roure N, Gomez S, Mediano O, Duran J, Pena Mde L, Capote F i sur. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med*. 2008;9(7):727-31.
90. Reimer MA, Flemons WW. Quality of life in sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2003;7(4):335-49.
91. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E i sur. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007;185(2):67-72.
92. Choi JB, Loredó JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Ziegler MG i sur. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep Breath*. 2006;10(3):155-60.
93. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(5):772-85.
94. Decary A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep*. 2000;23(3):369-81.
95. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*. 2003;26(3):298-307.
96. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology*. 2013;18(1):61-70.
97. Fulda S, Schulz H. How treatment affects cognitive deficits in patients with sleep disorders: methodological issues and results. *Prog Brain Res*. 2010;185:69-90.
98. Gagnon K, Baril AA, Gagnon JF, Fortin M, Decary A, Lafond C i sur. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathol Biol (Paris)*. 2014;62(5):233-40.

99. Olaithe M, Bucks RS. Executive dysfunction in OSA before and after treatment: a meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(9):1297-305.
100. Stranks EK, Crowe SF. The Cognitive Effects of Obstructive Sleep Apnea: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016;31(2):186-93.
101. Ju G, Yoon IY, Lee SD, Kim TH, Choe JY, Kim KW. Effects of sleep apnea syndrome on delayed memory and executive function in elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(6):1099-103.
102. Kilpinen R, Saunamaki T, Jehkonen M. Information processing speed in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand*. 2014 Apr;129(4):209-18.
103. Wallace A, Bucks RS. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(2):203-20.
104. Kim H, Thomas RJ, Yun CH, Au R, Lee SK, Lee S i sur. Association of Mild Obstructive Sleep Apnea With Cognitive Performance, Excessive Daytime Sleepiness, and Quality of Life in the General Population: The Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *Sleep*. 2017;40(5).
105. Quan SF, Chan CS, Dement WC, Gevins A, Goodwin JL, Gottlieb DJ i sur. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance--the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep*. 2011;34(3):303-14B.
106. Batoool-Anwar S, Kales SN, Patel SR, Varvarigou V, DeYoung PN, Malhotra A. Obstructive sleep apnea and psychomotor vigilance task performance. *Nat Sci Sleep*. 2014;6:65-71.
107. Li Y, Vgontzas A, Kritikou I, Fernandez-Mendoza J, Basta M, Pejovic S i sur. Psychomotor Vigilance Test and Its Association With Daytime Sleepiness and Inflammation in Sleep Apnea: Clinical Implications. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(9):1049-56.
108. Pichel F, Zamarron C, Magan F, Rodriguez JR. Sustained attention measurements in obstructive sleep apnea and risk of traffic accidents. *Respir Med*. 2006;100(6):1020-7.
109. Landry S, Anderson C, Conduit R. The effects of sleep, wake activity and time-on-task on offline motor sequence learning. *Neurobiol Learn Mem*. 2016;127:56-63.

110. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M i sur. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull.* 2003;61(1):87-92.
111. Tulek B, Atalay NB, Kanat F, Suerdem M. Attentional control is partially impaired in obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res.* 2013;22(4):422-9.
112. Devita M, Zangrossi A, Marvisi M, Merlo P, Rusconi ML, Mondini S. Global cognitive profile and different components of reaction times in obstructive sleep apnea syndrome: Effects of continuous positive airway pressure over time. *Int J Psychophysiol.* 2018;123:121-6.
113. Gozal D. Morbidity of obstructive sleep apnea in children: facts and theory. *Sleep Breath.* 2001;5(1):35-42.
114. Row BW, Liu R, Xu W, Kheirandish L, Gozal D. Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(11):1548-53.
115. Ferguson KA, Fleetham JA. Sleep-related breathing disorders. 4. Consequences of sleep disordered breathing. *Thorax.* 1995;50(9):998-1004.
116. Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep.* 2004;27(4):685-93.
117. Kerner NA, Roose SP. Obstructive Sleep Apnea is Linked to Depression and Cognitive Impairment: Evidence and Potential Mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(6):496-508.
118. Drenovac M. An analysis of some attributes of the dynamics of mental processing. *Review of psychology.* 2001;8:61-7.
119. Drenovac M. CRD-series of psychodiagnostic tests. Zagreb: AKD; 1994.
120. Petranovic D, Taksic V, Dobrila-Dintinjana R, Roncevic-Grzeta I, Ruzic K, Janovic S i sur. Correlation of anaemia and cognitive functions measured by the complex reactimeter Drenovac. *Coll Antropol.* 2008;32(1):47-51.
121. Bobic J, Gomzi M, Radosevic-Vidacek B, Kanceljak-Macan B. Association of neuroticism with sick building syndrome, quality of life and psychomotor performance. *Coll Antropol.* 2009;33(2):567-72.

122. Bobic J, Pavicevic L. Complex reaction time and EEG characteristics in alcoholics. *Arh Hig Rada Toksikol.* 1996;47(4):351-7.
123. Bobic J, Pavicevic L, Gomzi M. The difference in complex psychomotor reaction time between patients with and without signs of cerebral circulatory disorders. *Coll Antropol.* 2002;26(2):515-20.
124. Petri NM. Change in strategy of solving psychological tests: evidence of nitrogen narcosis in shallow air-diving. *Undersea Hyperb Med.* 2003;30(4):293-303.
125. Radic J, Ljutic D, Radic M, Kovacic V, Dodig-Curkovic K, Sain M. Kidney transplantation improves cognitive and psychomotor functions in adult hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2011;34(5):399-406.
126. Radic J, Ljutic D, Radic M, Kovacic V, Sain M, Dodig-Curkovic K. Is there differences in cognitive and motor functioning between hemodialysis and peritoneal dialysis patients? *Ren Fail.* 2011;33(6):641-9.
127. Karanovic N, Carev M, Kardum G, Pecotic R, Valic M, Karanovic S i sur. The impact of a single 24 h working day on cognitive and psychomotor performance in staff anaesthesiologists. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26(10):825-32.
128. Galic T, Bozic J, Pecotic R, Ivkovic N, Valic M, Dogas Z. Improvement of Cognitive and Psychomotor Performance in Patients with Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea Treated with Mandibular Advancement Device: A Prospective 1-Year Study. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(2):177-86.
129. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Galic T, Kalcina LL, Ivkovic N i sur. Effects of CPAP therapy on cognitive and psychomotor performances in patients with severe obstructive sleep apnea: a prospective 1-year study. *Sleep Breath.* 2019;23(1):41-48.
130. Rudan I, Marusic A, Jankovic S, Rotim K, Boban M, Lauc G i sur. "10001 Dalmatians:" Croatia launches its national biobank. *Croat Med J.* 2009;50(1):4-6.
131. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth sleepiness scale and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2012;16(3):793-802.
132. Buysse DJ, Young T, Edinger JD, Carroll J, Kotagal S. Clinicians' use of the International Classification of Sleep Disorders: results of a national survey. *Sleep.* 2003;26(1):48-51.

133. Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P. Sleep Medicine Textbook. 2014. Regensburg: European Sleep Research Society.
134. Devine EB, Hakim Z, Green J. A systematic review of patient-reported outcome instruments measuring sleep dysfunction in adults. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(9):889-912.
135. Kalcina LL, Valic M, Pecotic R, Dodig IP, Dogas Z. Good and poor sleepers among OSA patients: sleep quality and overnight polysomnography findings. *Neurol Sci*. 2017;38(7):1299-306.
136. Macey PM, Woo MA, Kumar R, Cross RL, Harper RM. Relationship between obstructive sleep apnea severity and sleep, depression and anxiety symptoms in newly-diagnosed patients. *PloS one*. 2010;5(4):e10211.
137. El Shayeb M, Topfer LA, Stafinski T, Pawluk L, Menon D. Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014;186(1):E25-51.
138. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanitis M, Stine A i sur. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317(4):415-33.
139. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;141(6):1601-10.
140. Vaessen TJ, Overeem S, Sitskoorn MM. Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2015;19:51-8.
141. D'Rozario AL, Field CJ, Hoyos CM, Naismith SL, Dungan GC, Wong KKH i sur. Impaired Neurobehavioural Performance in Untreated Obstructive Sleep Apnea Patients Using a Novel Standardised Test Battery. *Front Surg*. 2018;5:35.
142. Lee IS, Bardwell W, Ancoli-Israel S, Natarajan L, Loreda JS, Dimsdale JE. The Relationship between psychomotor vigilance performance and quality of life in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(3):254-60.
143. Mihalj M, Lusic L, Dogas Z. Reduced evoked motor and sensory potential amplitudes in obstructive sleep apnea patients. *Journal Sleep Res*. 2016;25(3):287-95.

144. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Mughal S i sur. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Resp Crit Care Med.* 2012;186(5):434-41.
145. Adams RJ, Appleton SL, Vakulin A, Lang C, Martin SA, Taylor AW i sur. Association of daytime sleepiness with obstructive sleep apnoea and comorbidities varies by sleepiness definition in a population cohort of men. *Respirology.* 2016;21(7):1314-21.
146. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(6):573-81.
147. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med.* 1999;340(11):847-51.
148. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res.* 2002;11(1):1-16.
149. 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;163(7):1626-31.
150. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF i sur. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med.* 2006;7(6):498-507.
151. Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, Amfilochiou A, Gotsis E, Karakatsani A i sur. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Respir J.* 2004;24(6):980-6.
152. Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier. *Sleep Med Rev.* 2014;18(1):35-48.
153. Silva GE, Vana KD, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan SF. Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scales. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(5):467-72.
154. Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review. *Oman Med J.* 2018;33(3):184-92.



155. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ i sur. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;36:57-70.
156. Baker FC, Lampio L, Saaresranta T, Polo-Kantola P. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. *Sleep Med Clin.* 2018;13(3):443-56.

## 10. Kratki životopis

Ime i prezime: Linda Lušić Kalcina

Adresa: Sukoišanska 12, 21 000 Split, Republika Hrvatska

Telefon: +385 21 557 858

E-mail: linda.lusic@gmail.com; linda.lusic@mefst.hr

Datum rođenja: 09.06.1987.

### Znanstveni doprinos – publikacije

1. Lusic Kalcina L, Pavlinac Dodig I, Pecotic R, Valic M, Dogas Z (2020). Psychomotor Performance in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Nat Sci Sleep*. 9;12:183-195.
2. Herceg M, Kalcina LL, Lusic I (2018). Concussion knowledge among family physicians in Croatia. *Concussion*. 3(4):CNC59.
3. Lusic Kalcina L, Valic M, Pecotic R, Pavlinac Dodig I, Dogas Z (2017). Good and poor sleepers among OSA patients: sleep quality and overnight polysomnography findings. *Neurological Sciences*. 38 (7); 1299-1306.
4. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Galic T, Kalcina LL, Ivkovic N, Dogas Z (2018). Effects of CPAP therapy on cognitive and psychomotor performances in patients with severe obstructive sleep apnea: a prospective 1-year study. *Sleep and Breathing*. 23(1):41-8.
5. Mihalj M, Lusic L, Đogaš Z (2016). Reduced evoked motor and sensory potential amplitudes in obstructive sleep apnea patients. *Journal of Sleep Research*. 25(3):287-95.
6. Britvić D, Antičević V, Kaliterna M, Lušić L, Beg A, Brajević-Gizdić I, Kudrić M, Stupalo Ž, Krolo V, Pivac N (2015). Comorbidities with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) among combat veterans: 15 years postwar analysis. *International journal of clinical and health psychology*. 15(2), 81-92.
7. Valic M, Pecotic R, Lusic L, Peros K, Pribudic Z, Dogas Z (2014). The relationship between sleep habits and academic performance in dental students in Croatia. *European Journal of Dental Education*. 18; 187-194.
8. Lušić, Ivo; Džamonja, Gordan; Titlić, Marina; Bilić, Ivica; Šodić, Lidija; Lušić, Linda; Filipović Grčić, Petar. (2011) Psychometric validation of the Croatian version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31). *Collegium antropologicum*. 35(4); 1177-84.

### **Autorstvo sveučilišnih udžbenika/priručnika i stručne literature**

1. Lušić I, Lušić L. Kvaliteta života nakon moždanog udara. U: Sinanović O, Trkanjec Z, Aleksić V, ur. Nemotorni simptomi nakon moždanog udara. Medicinska naklada. 2015.str 257-261.
2. Lušić I, Lušić L. Kognitivno bihevioralna rehabilitacija nakon moždanog udara. U: Sinanović O, Trkanjec Z, Aleksić V, ur. Nemotorni simptomi nakon moždanog udara. Medicinska naklada. 2015.str 262-269.

### **Suradnja na znanstvenim projektima**

1. Neuralna kontrola disanja u budnosti i spavanju (Voditelj Zoran Đogaš, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, projekt MZOŠ-a 216-2163166-0513) – znanstveni novak/asistent
2. Rana dijagnoza i trombolitička terapija ishemijskog moždanog udara (Voditelj Stipan Jankovic, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, projekt MZOŠ-a 216-0000000-0525) – znanstveni novak/asistent
3. Translacijska istraživanja neuroplastičnosti disanja i učinak intermitentne hipoksije na anesteziju i spavanje (Voditelj: Zoran Đogaš, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Hrvatska zaklada za znanost 2014) – suradnik

### **Obrazovanje**

2008- 2010

Stečena titula: Magistra psihologije - mag. psych

Naziv ustanove: Studij psihologije, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatski studiji

Naslov teme diplomskog rada: "Povezanost nekih aspekata obiteljske strukture i obrazovnog postignuća učenika"

Temeljni predmeti/stečene vještine: Klinička psihodijagnostika, bihevioralna psihologija u organizacijama, organizacijska psihologija u praksi, medijsko planiranje i analiziranje, psihologija marketinga, socijalna psihologija

2005-2008

Stečena titula: Sveučilišni prvostupnik (baccalaureus) psihologije, bacc.psych.

Naziv ustanove: Studij psihologije, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatski studiji

Temeljni predmeti/stečene vještine: Klinička psihodijagnostika, bihevioralna psihologija u organizacijama, organizacijska psihologija u praksi, medijsko planiranje i analiziranje, psihologija marketinga, socijalna psihologija

-2005 Gimnazija: IV. gimnazija „Marko Marulić“, Zagrebačka 2, 21000 Split

-2006 Diploma srednje glazbena škola Vatroslava Lisinskog Zagreb (Smjer: glasovir)

### **Radno iskustvo**

Svibanj 2012 – Znanstveni novak – asistent

Projekt: Neuralna kontrola disanja u budnosti i spavanju

Voditelj: prof.dr.sc. Zoran Đogaš

Naziv/adresa poslodavca: Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Šoltanska 2, 21000 Split

Rujan 2010 – Prosinac 2011 Školski psiholog

Temeljne aktivnosti i odgovornosti: Neuropsihologijska procjena djece s teškoćama u razvoju

Industrijska škola, Zrinsko Frankopanska 40, Split

Osnovna škola Visoka, Vrh Visoke 32, Split

### **Dodatno obrazovanje**

1. Edukacija kognitivno – bihevioralne terapije Praktikum 1 – završeno

Edukacija kognitivno – bihevioralne terapije Praktikum 2 – završeno

Edukacija kognitivno – bihevioralne terapije Praktikum 3 – u tijeku

Hrvatsko udruženje za bihevioralno-kognitivne terapije

Šenoina 25; 10 000 Zagreb

2. Pripravništvo i položen stručni ispit u Hrvatskoj psihološkoj komori

Adresa: Hrvatska psihološka komora

Iblerov trg 9; 10 000 Zagreb

### **Nagrade i priznanja**

Akadska godina 2010/2011

Priznanje Hrvatskih studija Sveučilišta u Zagrebu za najuspješnijeg diplomanta diplomskog studija Psihologije

Akadska godina 2006./2007. Državna stipendija kategorije A: Državna stipendija osobito nadarenim redovitim studentima sveučilišnih i stručnih studija

Akadska godina 2007./2008. Državna stipendija kategorije A: Državna stipendija osobito nadarenim redovitim studentima sveučilišnih i stručnih studija Akadska godina 2008./ 2009.

Akadska godina 2009./ 2010. Stipendija grada Splita redovnim studentima osobitog uspjeha u školovanju

## 11. Privityci

1. PSQI upitnik
2. STOP upitnik
3. ESS upitnik

# 1. PSQI

## PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX

Dob: \_\_\_\_\_

Spol: M Ž

Vrijeme: \_\_\_\_\_

---

**Upute:**

*Sljedeća pitanja se odnose na Vaše uobičajene navike vezane uz spavanje tijekom posljednjih mjesec dana. Molimo, odgovorite na sva pitanja.*

---

1. Tijekom posljednjih mjesec dana, kada ste obično išli u krevet?

VRIJEME ODLASKA U KREKET \_\_\_\_\_

2. Tijekom posljednjih mjesec dana, koliko Vam je minuta bilo potrebno da zaspete?

BROJ MINUTA \_\_\_\_\_

3. Tijekom posljednjih mjesec dana, kada ste obično ujutro ustajali iz kreveta?

VRIJEME USTAJANJA \_\_\_\_\_

4. Tijekom posljednjih mjesec dana, koliko sati ste u krevetu proveli spavajući? (Ovaj broj sati se može razlikovati od broja sati provedenih u krevetu.)

SATI SNA PO NOĆI \_\_\_\_\_

**Za svako sljedeće pitanje, odaberite točan odgovor. Molimo, odgovorite na sva pitanja.**

5. Tijekom posljednjih mjesec dana, koliko često ...

a) Niste mogli zaspati duže od 30 minuta

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

b) Ste se budili tijekom noći ili u ranu zoru

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

c) Ste morali ustajati iz kreveta radi odlaska u wc

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

d) Niste mogli normalno disati tijekom noći

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

e) Ste kašljali ili glasno hrcali tijekom noći

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

f) Vam je bilo hladno tijekom noći

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

g) Vam je bilo pretoplo tijekom noći

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

h) Ste ružno sanjali

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

i) Ste imali bolove tijekom noći

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

j) Ostali razlozi, molimo navedite \_\_\_\_\_

---

Koliko često ste tijekom posljednjih mjesec dana loše spavali zbog navedenih tegoba?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

6. Tijekom posljednjih mjesec dana, kako biste sve skupa ocijenili kvalitetu Vašeg spavanja?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vrlo dobro	Dobro	Loše	Vrlo loše

7. Tijekom posljednjih mjesec dana, koliko često ste uzimali lijekove za spavanje?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

8. Tijekom posljednjih mjesec dana, koliko često ste teško ostajali budni dok ste vozili, jeli ili bili na sastanku?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

9. Tijekom posljednjih mjesec dana, koliko Vam je teško bilo održati razinu dobrog raspoloženja?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uopće nije bilo teško	Samo mali problem	Popriličan problem	Ogroman problem

10. Spavate li sami u krevetu ili u sobi?



<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sam(a) i u krevetu i u sobi	Partner spava u drugoj sobi	Partner spava u istoj sobi, ali u drugom krevetu	Partner spava u istom krevetu

Ako Vam partner spava u istoj sobi ili krevetu, pitajte ga koliko često ste u proteklih mjesec dana...

a) Glasno hrkali

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

b) Imali dugačke prekide disanja dok ste spavali

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

c) Imali grčeve ili trzajeve nogu dok ste spavali

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

d) Imali epizide dizorijentacije ili zbunjenosti dok ste spavali

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

e) Ostale nemire dok ste spavali; molimo navedite

---

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nikad tijekom posljednjeg mjeseca	Rjeđe nego jednom tjedno	Jedan ili dva puta tjedno	Tri ili više puta tjedno

## 2. STOP

### *STOP upitnik*

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

Broj telefona ili mobitela: \_\_\_\_\_

Spol:            M                    Ž

Visina: \_\_\_\_\_ (cm)    Tj. masa: \_\_\_\_\_ (kg)

Dob: \_\_\_\_\_ (godine)

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

Opseg vrata: \_\_\_\_\_ (cm)

Imate li položen vozački ispit?   DA    NE    Kategorija? \_\_\_\_\_

Jeste li ikada imali prometnu nezgodu kao vozač?   DA    NE

Ako DA, koliko puta? \_\_\_\_\_

1. Hrkanje:  
Hrčete li glasno (glasnije nego što pričate ili dovoljno glasno da Vas se može čuti iza zatvorenih vrata)?  
                                DA                                  NE
2. Umor:  
Osjećate li se često umorni, zamarate li se ili ste pospani tijekom dana?  
                                DA                                  NE
3. Zamijećenost:  
Je li netko zamijetio da ste prestali disati tijekom spavanja?  
                                DA                                  NE

Zdravstveni poremećaji i bolesti:

4. Imate li ili se liječite od povišenog arterijskog tlaka (hipertenzije)?  
                                DA                                  NE
5. Imate li ili se liječite od šećerne bolesti (diabetes mellitus)?  
                                DA                                  NE
6. Imate li ili se liječite od depresije?  
                                DA                                  NE
7. Imate li ili se liječite od astme?  
                                DA                                  NE
8. Imate li ili se liječite od gastroezofagealnog refluksa (GERB) (u narodu: često imati žgaravicu)?  
                                DA                                  NE

### 3. ESS

#### *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 \_\_\_\_\_