

# Apnee ostruttive nel sonno (OSA) e Sicurezza alla Guida

SERGIO GARBARINO

Centro di Medicina del Sonno. Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università di Genova, Genova, Italia

**KEY WORDS:** Obstructive sleep apnea (OSA); daytime sleepiness; neuropsychological deficits; safety; road accidents

**PAROLE CHIAVE:** Apnee ostruttive nel sonno (OSA); sonnolenza diurna; deficit neurocognitivi; sicurezza; incidenti stradali

## SUMMARY

«**Obstructive sleep apnea (OSA) and driving safety**». Intermittent hypoxia and sleep fragmentation cause excessive daytime sleepiness (EDS) and cognitive impairment in obstructive sleep apnoea (OSA); neuroimaging and neurophysiological studies in patients with OSA have delineated a putative regional “fingerprint” of OSA-induced brain injury: a disconnection of the fronto-parietal regions and a disruption of the thalamocortical oscillator, with involvement of the hippocampal formation with impaired attention, awareness, working memory, time reaction, visuoconstructive and executive functions. For these reasons OSA is the main medical cause of EDS and is also associated with an increased risk of motor vehicle accidents (MVAs). About 7% of MVAs for a population of male drivers involved in MVAs are attributable to OSA. Subjects with OSA have nearly twofold increased odds of work accidents. Professional drivers add fatigue to sleep deprivation. A higher risk of MVAs cannot be adequately explained by OSA and sleep deprivation (SD), and EDS is a further, independent risk factor like the other two. There is an association between the amount of hours of sleep per night and MVA or near miss accidents (NMA) rates with an inverse linear correlation. When OSA, SD or EDS are present, the risk of MVAs or NMAs in truck drivers is severely increased. Taking a rest break or a nap appear to be protective against MVAs and NMAs and they should be considered a primary prevention strategy together with screening for OSA, EDS, and SD.

## RIASSUNTO

L'ipossiemia intermittente e la frammentazione del sonno determinano nell'apnea ostruttiva nel sonno (OSA) eccessiva sonnolenza diurna (EDS - Excessive Daytime Sleepiness) e impairment neurocognitivo; a livello cerebrale si verifica una disconnessione delle regioni fronto-parietali e l'alterazione dell'oscillatore talamocorticale, con il coinvolgimento ippocampale e conseguente compromissione di attenzione, vigilanza, processi visivi, velocità di elaborazione e tempi di reazione, working memory e funzioni esecutive: la principale caratteristica anatomo-funzionale del paziente OSA. Per queste ragioni l'OSA è la principale causa medica associata a maggior rischio di incidenti stradali (IS) e infortuni. È stato stimato che il numero atteso di IS dovuti agli autisti della popolazione generale affetti da qualsiasi livello di gravità dell'OSA è del 6,6-7,3%. I soggetti con OSA presentano un rischio doppio di infortuni

Pervenuto il 26.4.2017 - Accettato il 18.7.2017

Corrispondenza: Sergio Garbarino, Centro di Medicina del Sonno, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università di Genova, Largo Paolo Daneo 3, 16132 Genoa, Italy  
E-mail: sgarbarino.neuro@gmail.com

*in ambiente di lavoro. Gli autisti professionali spesso sommano la fatica al debito di sonno. Esiste una stretta correlazione fra OSA, deprivazione di sonno (SD) (perdita di due o più ore di sonno/notte) e EDS. Queste variabili devono essere considerate come fattori di rischio indipendenti per IS e "quasi incidenti" (near miss accidents - NMA). Pertanto, negli autotrasportatori con OSA è di importanza cruciale l'indagine dei fattori di rischio e protettivi per IS e NMA. Si conferma che l'uso di contromisure per la sonnolenza, come interrompere la guida per un pisolino o una pausa di riposo, hanno un effetto protettivo sul rischio per IS e NMA e per questo devono essere considerate le migliori strategie di prevenzione di IS in ambito occupazionale insieme allo screening per OSA.*

## OSA E RISCHIO DI INCIDENTI STRADALI

L'apnea ostruttiva nel sonno (OSA - *Obstructive Sleep Apnea*) è probabilmente la patologia più studiata in relazione agli incidenti stradali e agli infortuni (21, 34). L'ipossiemia intermittente, la frammentazione del sonno ed i frequenti "arousal" (risvegli notturni anche non percepiti dal soggetto) determinano nell'OSA eccessiva sonnolenza diurna (EDS - *Excessive Daytime Sleepiness*) (12) e impairment neurocognitivo (15); per queste ragioni è la principale causa medica associata a maggior rischio di incidenti stradali (IS) e infortuni (7, 16, 22, 34, 42).

Gli autisti affetti da OSA presentano un rischio di essere coinvolti in incidenti da due a sette volte maggiore (45). Il trattamento dell'OSA con ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP) riduce significativamente il numero di IS rispetto al numero osservato nella popolazione generale (24), con riduzione della mortalità per IS e dei costi medici diretti e indiretti (41).

In considerazione del crescente impatto che l'OSA ha su IS, salute e società (40), in Australia, la Commissione Nazionale Australiana Trasporti e Strade ha indicato gli standard medici per i conducenti affetti da OSA, volti a ridurre il rischio di IS (5). Allo stesso modo, negli Stati Uniti, è stato convalidato un protocollo per lo screening e il monitoraggio dei conducenti di veicoli commerciali con sospetto clinico o diagnosi di OSA (44). In Europa, la Direttiva 2014/85/UE (14), riguardante la patente di guida, ha modificato la precedente direttiva 2006/126/CE inserendo l'OSA nell'elenco delle patologie che possono pregiudicare l'idoneità alla guida. Questo conferma che per l'Unione Europea la gestione dell'OSA è un problema di salute pubblica

e determina la necessità di un nuovo approccio sanitario. In Italia, il 13 gennaio 2016 viene pubblicato il Decreto del Ministro delle Infrastrutture e dei Trasporti del 22 dicembre 2015 "Recepimento della Direttiva Europea 2014/85/UE recante modifica della Direttiva 2006/126/CE concernente la patente di guida" (entrata in vigore del provvedimento: 28/01/2016) (11).

Oggi, in Italia, la valutazione dell'idoneità alla guida nei soggetti con OSA di grado moderato o grave, o sospettati di essere affetti da OSA è volta all'accertamento della presenza o meno di eccessiva sonnolenza diurna.

## OSA ED ECCESSIVA SONNOLENZA DIURNA

L'EDS è causa e concausa di oltre il 20% degli IS, con tassi di letalità superiori a quelli riportati per IS associati ad altri fattori di rischio (11,4% vs. 5,6%) (18). L'OSA è la principale causa medica di EDS ed è anche associata ad un aumentato rischio di IS (28).

Nel 2016, la prima revisione sistematica della letteratura con metanalisi (21) sul rischio di incidenti/infortuni nei lavoratori affetti da OSA, la conferma responsabile di un rischio due volte maggiore (OR=2,18) di incidenti/infortuni rispetto ai lavoratori non affetti da OSA.

Se confrontiamo l'OSA con gli altri disturbi del sonno, l'OSA risulta avere la più forte associazione con gli incidenti/infortuni (OR=2,88) (46).

Sempre nel 2016, per la prima volta, l'applicazione della metodologia di analisi statistica PAF (*population attributable fraction*) alla valutazione degli incidenti stradali ha permesso di quantificare con un valore percentuale pari a 6,6-7,3% quelli dovuti agli autisti della popolazione generale affetti da

qualsiasi livello di gravità dell'OSA (20). Il PAF, già da tempo validato e utilizzato in medicina, ha permesso di partire dal rischio individuale di incidente stradale per il soggetto OSA per quantificare esattamente quanti degli incidenti stradali documentati in una popolazione generale (quindi soggetti con o senza OSA) in un definito intervallo di tempo sono attribuibili all'OSA. Questo dato, a differenza della valutazione del rischio per il singolo individuo, ormai nota da anni, permette finalmente di indicare il numero atteso di incidenti stradali causati da autisti OSA nella popolazione generale.

La percentuale di incidenti dovuti a colpi di sonno, ripartiti in modo standardizzato in base all'ora del giorno, è massima di notte (8). Esaminando la frequenza, in base all'ora del giorno, degli incidenti stradali dovuti a EDS che hanno coinvolto un singolo veicolo, si è riscontrato che i conducenti giovani (18-24 anni) e quelli di mezza età (25-44 anni) hanno il numero massimo di incidenti da EDS durante la notte (02.30-03.30), mentre i conducenti più anziani ( $\geq 64$  anni) hanno il picco massimo durante il giorno (attorno alle 14), sottolineando la presenza di diversi pattern temporali per diversi stili di vita e modelli di guida dei giovani rispetto ai più anziani (18).

La distribuzione degli incidenti stradali da EDS è bimodale nell'arco delle 24 ore (18, 48). Infatti, si registra un picco secondario pomeridiano ("post-prandiale") sia nei giovani (<44 anni) sia soprattutto nei più anziani (>45 anni), come previsto dai modelli biomatematici di propensione al sonno (10).

L'OSA è stata spesso considerata come una condizione omogenea, pur con un grado variabile di sonnolenza diurna, anche se già da più di due decenni sono state segnalate differenze di genere nei sintomi o differenze in presenza di comorbidità, suggerendo così la presenza di diversi fenotipi clinici. In una precedente analisi dei cluster la presentazione dell'OSA variava notevolmente e sembrava differire in termini di profilo dei sintomi, da quelli con sintomi insonnia-like, a quelli con sintomi lievi ma alta prevalenza di malattie cardiovascolari, al tipo di OSA "classico" con sonnolenza (50). I sintomi di insonnia, come difficoltà ad iniziare o a mantenere il sonno, domina la presentazione clinica dei pazienti con OSA in questa ampia coorte paneuropea. La

sonnolenza diurna era un sintomo di presentazione meno frequente. Inoltre, ai diversi fenotipi clinici definiti in base ai sintomi sonnolenza e insonnia vengono associate notevoli differenze nella presenza di comorbidità: elevata prevalenza di comorbidità particolarmente cardiovascolari, polmonari e psichiatriche nel fenotipo insonnia con e senza EDS.

I nostri risultati sottolineano che l'OSA può verificarsi in una vasta gamma di presentazioni "non tradizionali". Questa osservazione serve ad allertare i medici della possibilità di OSA anche in sottogruppi di pazienti normo-peso, non sonnolenti o brevi-dormitori e di sesso femminile (39).

#### LA GUIDA: MODELLO DI COMPITO MULTITASKING

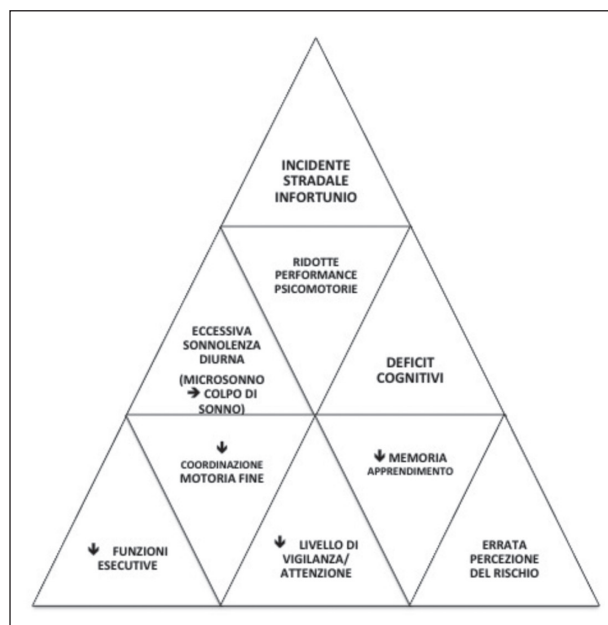
La guida è un compito complesso che richiede una serie di competenze. Il conducente riceve continuamente informazioni visive, tattili e uditive sia dalla strada, sia dall'abitacolo, che deve prontamente analizzare per elaborare una risposta motoria adeguata e coordinata in base alla sua conoscenza del traffico, alla capacità di guida, alle condizioni del veicolo, alle applicazioni del codice della strada, alle sue precedenti esperienze di guida e alla sua percezione del sé (3) in modalità il più delle volte automatica. Quando le condizioni esterne o interne cambiano repentinamente e i compiti di routine non sono sufficienti ad affrontare le nuove o complesse situazioni/modificazioni di traffico, subentra la necessità di attivare rapidamente processi di controllo (30). Pertanto, la capacità di elaborare velocemente i dati è una componente importante della guida soprattutto in situazioni avverse (ad esempio, essere in grado di frenare rapidamente se un pedone attraversa la strada) (31).

La deprivazione/restrizione del sonno, le variazioni circadiane del ciclo sonno-veglia e i lunghi periodi guida o di lavoro hanno dimostrato essere responsabili di una riduzione delle performance sia alla guida simulata che su strada (1, 35). Un certo numero di domini cognitivi, tra cui l'attenzione e la vigilanza, i processi visivi, la velocità di elaborazione e i tempi di reazione (13, 47), la working memory e le funzioni esecutive, sono stati associati ad un incremento del rischio di IS in studi di guida su strada (3). Molte di queste funzioni si sovrappongono an-

che con i deficit neurocognitivi osservati nei soggetti deprivati di sonno (29) e con OSA.

In particolare, la disattenzione del conducente è una delle principali cause di IS e bassi punteggi nei compiti di attenzione e vigilanza sono associati a più elevati tassi di rischio di IS e di ridotta performance alla guida (4, 17, 40). I livelli di performance visive attentive sono strettamente correlati alla frequenza di IS nel mondo reale (32).

Infine, ma non meno importante, l'attività di guida richiede il coinvolgimento delle funzioni esecutive più elevate per integrare nuove informazioni interne, sensoriali e situazionali, focalizzare l'attenzione su stimoli rilevanti, sopprimere informazioni distraenti e pianificare una risposta. Il grado di performance in un certo numero di compiti che coinvolgono le funzioni esecutive è risultato correlato con le capacità di guida (9, 30, 43) (figura 1). Studi di localizzazione neuroanatomici hanno identificato il lobo frontale (in particolare la corteccia prefrontale) come la principale area cerebrale deputata al controllo delle funzioni esecutive e attentive.



**Figura 1** - Incidente stradale nel paziente OSA: contributo multifattoriale EDS e deficit cognitivi

*Figure 1* - OSA-related road accidents: EDS and cognitive deficits as multifactorial contribute

## OSA, EDS E COINVOLGIMENTO NEUROCOGNITIVO

Nei pazienti OSA sono stati dimostrati cambiamenti strutturali-metabolici in alcune regioni del cervello responsabili del verificarsi di deterioramento cognitivo e associate ai cambiamenti emotivo-cognitivi e alla sonnolenza diurna (51).

Studi di spettroscopia in risonanza magnetica (Magnetic resonance spectroscopy MRS) hanno rivelato che i metaboliti cerebrali variano in pazienti con OSA in alcune specifiche regioni cerebrali, tra cui ippocampo, talamo, sostanza bianca, corteccia insulare, il tronco cerebrale, la corteccia dei lobi frontali, temporali e occipitali (49).

Il lobo frontale, in particolare la corteccia prefrontale e il circuito cerebrale prefrontale-subcorticale, è associato a funzioni cognitive ed esecutive. Pertanto, lesioni della corteccia prefrontale e dei circuiti prefrontale-sottocorticali possono causare deterioramento cognitivo con disattenzione, scarsa memoria e disfunzioni esecutive. Analogo deterioramento è causato da lesioni della sostanza bianca anteriore, che interrompendo il circuito prefrontale-subcorticale coinvolge regioni deputate al controllo autonomico, affettivo, cognitivo (funzioni esecutive, attentive e mnesiche), e funzioni sensitivo-motorie (figura 2).

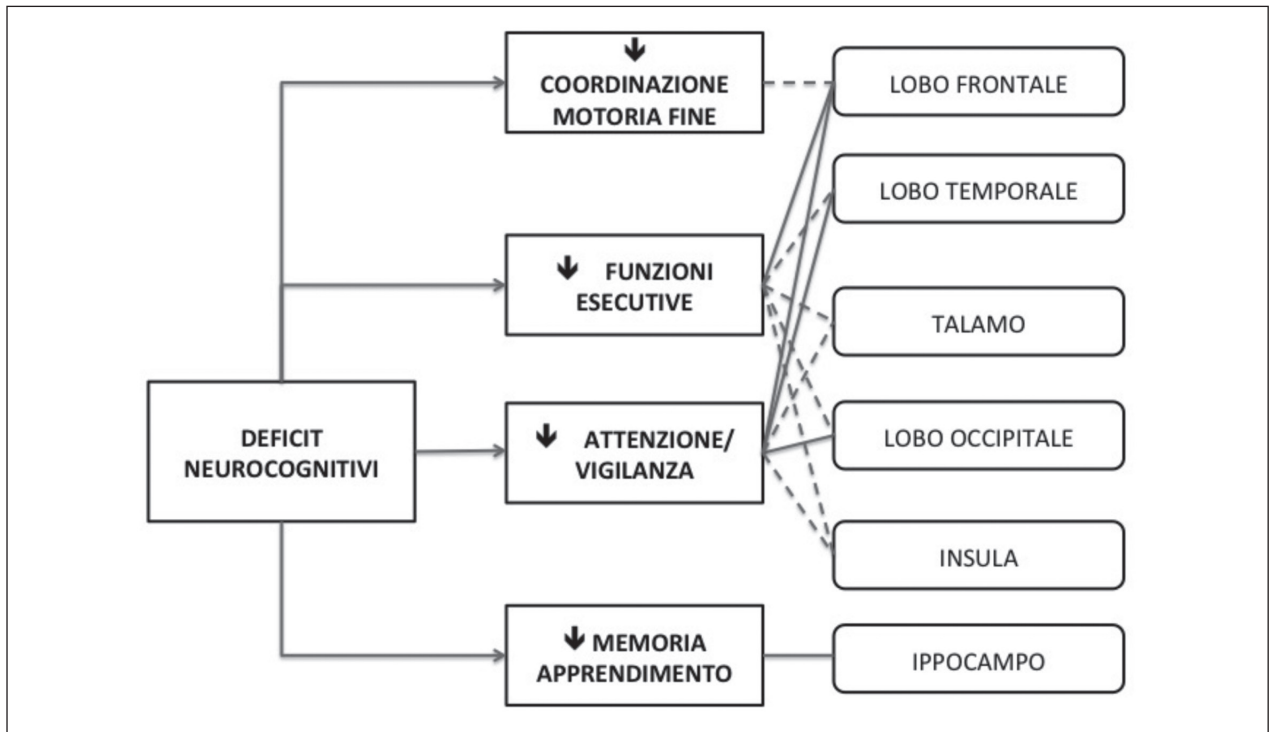
L'impatto degli effetti ossidativi e neuroinfiammatori dell'OSA sembra avere il maggior effetto sulla disconnessione delle regioni fronto-parietali e sulla distruzione dell'oscillatore talamocorticale, con il coinvolgimento della formazione dell'ippocampo (33,38): la caratteristica principale anatomo-funzionale del paziente OSA.

Queste alterazioni cerebrali sembrano modificarsi in senso positivo dopo trattamento con CPAP, nei pazienti con OSA grave moderato (definita con un AHI  $\geq 10$  eventi/ora) (6).

## OSA E GUIDA NELL'AUTOTRASPORTO

La prevalenza dell'OSA negli autisti professionali in generale è molto variabile fra il 15-30% (27) e 55,9% (25). Negli autotrasportatori la prevalenza dell'OSA è anch'essa variabile fra il 17% (19) e il 35,7% (22).

La prevalenza di OSA fra gli autisti professionali risulta condizionata dalla presenza di altri fattori



**Figura 2** - Deficit neurocognitivi e corrispondenti modificazioni delle regioni cerebrali nell'OSA

**Figure 2** - *Neuropsychognitive deficits and cerebral changes in relevant regions in OSA*

di rischio come obesità, ipertensione, dislipidemia (fattori con cui l'OSA ha spesso un rapporto bidirezionale di causa e conseguenza), fumo, alcol e scarsa attività fisica, così come il genere (maschile) e l'invecchiamento che caratterizzano la categoria lavorativa (22).

Inoltre, gli autisti professionali (8) spesso sommano la fatica al debito di sonno (maggiore numero di IS rispetto alla popolazione generale, 13,8% contro 8,6%), in quanto non sono liberi di determinare i propri orari di lavoro, solitamente prolungati e irregolari, non rispettano i periodi di riposo e di sonno, svolgono lavoro a turni e notturno, hanno cattive abitudini di sonno (per esempio, riposo insufficiente, veglia prolungata) ed eccessiva attività fisica e mentale. Questi fattori sono noti per ridurre le performance alla guida e indurre sensazioni soggettive di stanchezza, rallentamento dei tempi di reazione, cali dell'attenzione.

Di conseguenza, IS correlati ad insonnia e/o EDS sono più frequenti tra i conducenti professionali rispetto ai conducenti privati (7), oltre la metà degli IS occorsi sono letali o molto gravi (disabilità croniche)

e l'autotrasportatore è responsabile in oltre l'80% dei casi (36). Pertanto, negli autotrasportatori con OSA è di importanza cruciale l'indagine dei fattori di rischio e protettivi per IS e "quasi incidenti" (near miss accidents - NMA). L'EDS rappresenta un fattore di rischio specifico per entrambi IS e NMA in questa categoria di lavoro e la ricerca dei NMA risulta un importante marker identificativo di EDS che deve indurre l'attivazione di strategie preventive mirate.

In un recente studio (23) è stato analizzato il rischio e i fattori protettivi per IS e NMA, e la loro interazione per il verificarsi di tali eventi in un ampio campione di autotrasportatori italiani. È emersa una stretta correlazione fra OSA, SD (perdita di due o più ore di sonno/notte) e EDS. Queste variabili devono essere considerate come fattori di rischio indipendenti per IS e MNA. Un incremento del rischio di IS non può essere adeguatamente spiegato solo con OSA e SD: EDS è un ulteriore fattore di rischio indipendente.

Si è confermata la stretta correlazione fra la riduzione progressiva del numero di ore di sonno per notte e l'aumento del rischio di IS (2) o NMA (37),



è stata evidenziata una correlazione di tipo lineare fra rischio di IS e perdita di ore di sonno con un rischio elevato fra due e quattro ore, ma già dormire meno di 6 ore comporta un incremento significativo del rischio di IS (>69%). Inoltre, si conferma che l'uso di contromisure per la sonnolenza, come il pisolino o una pausa di riposo durante la guida, hanno un effetto protettivo sul rischio per IS e NMA (23).

L'importanza dei NMA come indicatore del rischio per infortuni emerge da uno studio su autotrasportatori di merci pericolose apparentemente asintomatici (21): gli autotrasportatori affetti da OSA di grado severo hanno mostrato un rischio di NMA circa cinque volte maggiore rispetto ai soggetti senza OSA. Il rischio ritornava simile ai soggetti non OSA dopo terapia con CPAP dimostrando la sua efficacia nel migliorare la sicurezza sul lavoro (follow up di due anni) dato confermato in un recente studio di un'ampia coorte di pazienti non selezionati con OSA: un aumento del rischio di IS di 2,5 volte nei pazienti con OSA e ha confermato che l'uso della CPAP riduce il rischio di incidenti stradali (28).

L'AUTORE NON HA DICHIARATO ALCUN POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSE IN RELAZIONE ALLE MATERIE TRATTATE NELL'ARTICOLO

## BIBLIOGRAFIA

1. Akerstedt T, Peters B, Anund A, et al: Impaired alertness and performance driving home from the night shift: a driving simulator study. *J Sleep Res* 2005; 14: 17-20
2. Al Martiniuk, Senserrick T, Lo S, et al: Sleep-deprived young drivers and the risk of crash: the DRIVE prospective cohort study. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 647-655
3. Anstey KJ, Wood J, Lord S, et al: Cognitive, sensory and physical factors enabling driving safety in older adults. *Clin Psychol Rev* 2005; 25: 45-65
4. Arnedt JT, Geddes MA, MacLean AW: Comparative sensitivity of a simulated driving task to self-report, physiological, and other performance measures during prolonged wakefulness. *J Psychosom Res* 2005; 58: 61-71
5. Assessing fitness to drive – Austroads, <http://www.austroads.com.au> (Fifth Edition 2016), accessed January 2017, 07)
6. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al: Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1419-1426
7. Carter N, Ulfberg J, Nystom B, et al: Sleep debt, sleepiness and accidents among males in the general population and male professional drivers. *Accident Analysis and Prevention* 2003; 35: 613-617
8. Costa G, Accattoli MP, Garbarino S, et al: Sleep disorders and work: guidelines for health surveillance, risk management and prevention. *Med Lav* 2013; 104: 251-266
9. Daigneault G, Joly P, Frigon JY: Executive functions in the evaluation of accident risk of older drivers. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 221-238
10. Dawson D, Noy YI, Härmä M, et al: Fatigue modeling: Practices and principles in real world settings. *Acc Anal Prev* 2011; 43: 549-564
11. Decreto del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti 22 dicembre 2015. Recepimento della direttiva della Commissione 2014/85/UE recante modifica della direttiva 2006/126/CE del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la patente di guida (16A00299). *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 9, 13 gennaio 2016*
12. Demirdöğen ÇE, Görek DA, Demir NA, et al: The relationship between driving simulation performance and obstructive sleep apnoea risk, daytime sleepiness, obesity and road traffic accident history of commercial drivers in Turkey. *Sleep Breath* 2015; 19(3): 865-872
13. Dinges DF, Pack F, Williams K, et al: Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep* 1997; 20: 267-277
14. Direttiva 2014/85/UE della Commissione del 1 luglio 2014 recante modifica della Direttiva 2006/126/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio concernente la patente di guida. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea L 194/11, 7 luglio 2014*
15. Engleman H, Joffe D: Neuropsychological function in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 1999; 3(1): 59-78
16. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM: Automobile accidents involving patients with obstructive apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 337-340
17. Findley L, Unverzagt M, Guchu R, et al: Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea or narcolepsy. *Chest* 1995; 108: 619-624
18. Garbarino S, Nobili L, Beelke M, et al: The contributing role of sleepiness in highway vehicle accidents. *Sleep* 2001; 24: 203-206
19. Garbarino S: Sleep disorders and road accidents in truck drivers. *G Ital Med Lav Ergon* 2008; 30: 291-296
20. Garbarino S, Pitidis A, Giustini M, et al: Motor vehicle accidents and obstructive sleep apnea syndrome: A methodology to calculate the related burden of injuries. *Chron Respir Dis* 2015; 12: 320-328
21. Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, et al: Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sle-

- ep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep* 2016; 39: 1211-1218
22. Garbarino S, Guglielmi O, Campus C, et al: Screening, diagnosis, and management of obstructive sleep apnea in dangerous-goods truck drivers: to be aware or not? *Sleep Med* 2016; 25: 98-104
  23. Garbarino S, Durando P, Guglielmi O, et al: Sleep Apnea, Sleep Debt and Daytime Sleepiness Are Independently Associated with Road Accidents. A Cross-Sectional Study on Truck Drivers. *PLoS One* 2016; 11(11): e0166262
  24. George CFP: Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001; 56: 508-512
  25. Hiestand D, Phillips B: Obstructive sleep apnea syndrome: assessing and managing risk in the motor vehicle operator. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 412-418
  26. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=40J:L:2014:194:TOC> (2014, accessed 25 September 2014)
  27. Kales SN, Straubel MG: Obstructive sleep apnea in North American commercial drivers. *Ind Health* 2014; 52: 13-24
  28. Karimi M, Hedner J, Häbel H, et al: Sleep apnea-related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish Traffic Accident Registry data. *Sleep* 2015; 38: 341-349
  29. Koslowsky M, Babkoff H: Meta-analysis of the relationship between total sleep deprivation and performance. *Chronobiol Int* 1992; 9: 132-136.
  30. Lundqvist A: Neuropsychological aspects of driving characteristics. *Brain Inj* 2001; 15: 981-994
  31. McKnight AJ, McKnight AS: Multivariate analysis of age-related driver ability and performance deficits. *Accid Anal Prev* 1999; 31: 445-454
  32. Owsley C, Ball K, Sloane ME, et al: Visual/cognitive correlates of vehicle accidents in older drivers. *Psychol Aging* 1991; 6: 403-415
  33. Park B, Palomares JA, Woo MA, et al: Disrupted functional brain network organization in patients with obstructive sleep apnea. *Brain Behav* 2016; 6: e00441
  34. Philip P, Sagaspe A, Lagarde E, et al: Sleep disorders and accidental risk in a large group of regular registered highway drivers. *Sleep Med* 2010; 11: 973-979
  35. Pizza F, Contardi S, Mostacci B, et al: A driving simulation task: correlations with Multiple Sleep Latency Test. *Brain Res Bull* 2004; 63: 423-426
  36. Pylkkönen M, Sihvola M, Hyvärinen HK, et al: Sleepiness, sleep, and use of sleepiness countermeasures in shift-working long-haul truck drivers. *Accid Anal Prev* 2015; 80: 201-210
  37. Quera-Salva MA, Barbot F, Hartley S, et al: Sleep disorders, sleepiness, and near-miss accidents among long-distance highway drivers in the summertime. *Sleep Med* 2014; 15: 23-26.
  38. Rosenzweig I, Glasser M, Crum WR, et al: Changes in Neurocognitive Architecture in Patients with Obstructive Sleep Apnea Treated with Continuous Positive Airway Pressure. *EBioMedicine* 2016; 7: 221-229.
  39. Saaresranta T, Hedner J, Bonsignore MR, et al: ESA-DA Study Group. Clinical Phenotypes and Comorbidity in European Sleep Apnoea Patients. *PLoS One* 2016; 11(10): e0163439
  40. Sanna A: Obstructive sleep apnoea, motor vehicle accidents, and work performance. *Chron Respir dis* 2013; 10: 29-33
  41. Sassani A, Findley LJ, Kryger M, et al: Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004; 27: 453-458.
  42. Swanson LM, Arnedt JT, Rosekind MR, et al: Sleep disorders and work performance: findings from the 2008 National Sleep Foundation Sleep in America poll. *J Sleep Res* 2011; 20: 487-494
  43. Szlyk JP, Myers L, Zhang Y, et al: Development and assessment of a neuropsychological battery to aid in predicting driving performance. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39: 483-496.
  44. Talmage JB, Hudson TB, Hegmann KT, et al: Consensus criteria for screening commercial drivers for obstructive sleep apnea: evidence of efficacy. *J Occup Environ Med* 2008; 50: 324-329
  45. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J: Cooperative Group Burgos-Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999; 340: 847-851
  46. Uehli K, Mehta AJ, Miedinger D, et al: Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2014; 18: 61-73
  47. Van Dongen HP, Dinges DF: Investigating the interaction between the homeostatic and circadian processes of sleep-wake regulation for the prediction of waking neuro-behavioural performance. *J Sleep Res* 2003; 12: 181-187
  48. Williamson A, Lombardi DA, Folkard S, et al: The links between fatigue, safety and performance. *Acc Anal Prev* 2011; 43: 498-515
  49. Xia Y, Fu Y, Xu H, et al: Changes in cerebral metabolites in obstructive sleep apnea: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 28712. DOI: 10.1038/srep28712
  50. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, et al: The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J* 2014; 44: 1600-1607
  51. Zimmerman ME, Aloia MS: A review of neuroimaging in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 461-471