



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Β' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής κ. Γεώργιος Τσιβγούλης

ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ ΥΠΝΟΥ ΣΤΟ  
ΘΕΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΠΛΩΜΑΡΙΤΗΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ, 2024



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Β' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής κ. Γεώργιος Τσιβγούλης

ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ ΥΠΝΟΥ ΣΤΟ  
ΘΕΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΠΛΩΜΑΡΙΤΗΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ



ΑΘΗΝΑ, 2024

Ημερομηνία αίτησης για έναρξη διατριβής: 15/12/2017

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 13/02/2018

Ημερομηνία ορισμού θέματος διατριβής: 11/04/2018

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς επιτροπής: 26/01/2024

Ημερομηνία παρουσίασης διδακτορικής διατριβής: 04/03/2024

**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών:** Καθηγητής Νικόλαος Φ. Αρκαδόπουλος

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

- 1) Μπονάκης Αναστάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας -  
Νευροφυσιολογίας, ΕΚΠΑ (επιβλέπων)
- 2) Τσιβγούλης Γεώργιος, Καθηγητής Νευρολογίας, ΕΚΠΑ
- 3) Βουμβουράκης Κωνσταντίνος, Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας, ΕΚΠΑ

**Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής**

- 1) Μπονάκης Αναστάσιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας -  
Νευροφυσιολογίας, ΕΚΠΑ (επιβλέπων)
- 2) Βουμβουράκης Κωνσταντίνος, Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας, ΕΚΠΑ
- 3) Τσιβγούλης Γεώργιος, Καθηγητής Νευρολογίας, ΕΚΠΑ
- 4) Παρασκευάς Γεώργιος, Καθηγητής Νευρολογίας – Νευροψυχολογίας, ΕΚΠΑ
- 5) Γιαννόπουλος Σωτήριος, Καθηγητής Νευρολογίας - Νευροψυχολογίας, ΕΚΠΑ
- 6) Τζάρτος Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας – Νευροανοσολογίας,  
ΕΚΠΑ
- 7) Ζούβελου Βασιλική, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευρολογίας –  
Νευροανοσολογίας, ΕΚΠΑ

**Βαθμός με τον οποίο έγινε αποδεκτή η διατριβή:** Άριστα

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Όνοματεπώνυμο: Παναγιώτης Πλωμαρίτης  
Επάγγελμα: Νευρολόγος  
e-mail: [pjdoc223@gmail.com](mailto:pjdoc223@gmail.com)  
Οικογενειακή Κατάσταση: Έγγαμος  
Ημερομηνία Γέννησης: 22 Μαρτίου 1988

### **ΣΠΟΥΔΕΣ**

- 23/03/2016 – 23/11/2020: Ειδικευόμενος Ιατρός στη Νευρολογική Κλινική του Γ.Ν.Α.Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ. (Κάτοχος Τίτλου Ιατρικής ειδικότητας: Νευρολογία από 21/01/2021)
- 2005-2011: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (Βαθμός Πτυχίου: 8,73, “Άριστα”)
- 2005 Εισαγωγή στην Τριτοβάθμια Εκπαίδευση(Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων)- Μόρια εισαγωγής 19.464, σειρά εισαγωγής: 7ος
- 2002-2005: 2ο Ενιαίο Λύκειο Μυτιλήνης, Βαθμός Απολυτήριου: (19,7) “Άριστα”

### **ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- 10/09/2021 – σήμερα: Ιατρός Νευρολόγος, Επικουρικός Επιμελητής Β΄ με εμπειρία στα αγγειακά εγκεφαλικά Επεισόδια, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ
- 21/01/2021 – 09/09/2021: Ιατρός Νευρολόγος (κάτοχος τίτλου ειδικότητας Νευρολογίας) σε θέση παρατασιακού ειδικευόμενου, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. Κοργιαλένειο - Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.
- 24/11/2020 – 20/01/2021: Ειδικευόμενος Ιατρός σε παράταση, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. Κοργιαλένειο - Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.
- 01/11/2018 – 23/11/2020: Ειδικευόμενος Ιατρός, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ. (ολοκλήρωση προβλεπόμενου χρόνου ειδίκευσης)
- 01/04/2018 – 31/10/2018: Ειδικευόμενος Ιατρός, Β΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝ «Αττικόν»(συνέχιση εκπαίδευσης στην ειδικότητα της Νευρολογίας με έμφαση στον τομέα των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων, συμμετοχή στη διενέργεια νευροϋπερηχογραφικών εξετάσεων, ενδοφλέβιας θρομβόλυσης και μηχανικής θρομβεκτομής)
- 23/03/2016 – 31/03/2018: Ειδικευόμενος Ιατρός, Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.

- Αύγουστος 2013 – Φεβρουάριος 2016: Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Π.Ι. Παρακοίλων του Κ.Υ. Καλλονής και στο ΠΕΔΥ-Κ.Υ. Καλλονής (2<sup>η</sup> Υγειονομική Περιφέρεια Πειραιώς και Αιγαίου)
- Οκτώβριος 2012 – Ιούνιος 2013: Οπλίτης Ιατρός άνευ ειδικότητας, Μονάδα Β'ΕΑΝΕΘ, Στρατός Ξηράς

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- Συμμετοχή σε Διεθνείς Πολυκεντρικές Κλινικές Μελέτες:
  1. Ερευνητής στη μελέτη AXIOMATIC με κωδικό CV010-031 και τίτλο έργου: "Μια Παγκόσμια, Φάσης 2, Τυχαιοποιημένη, Διπλά Τυφλή, Ελεγχόμενη με Εικονικό Φάρμακο, Εύρους Δόσης Μελέτη του BMS-986177, ενός από του Στόματος Αναστολέα του Παράγοντα ΧΙα, για την Πρόληψη Νέου Ισχαιμικού ή Νέου Σιωπηλού Εμφράκτου Εγκεφαλικού Επεισοδίου σε Ασθενείς που Λαμβάνουν Ασπιρίνη και Κλοπιδογρέλη μετά από Οξύ Ισχαιμικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ή Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο (ΤΙΑ)"
  2. Ερευνητής στη μελέτη OCEANIC – STROKE με κωδικό NCT05686070 και τίτλο: "A Study to Learn More About Asundexian (Also Called BAY2433334) for Prevention of Ischemic Stroke in Male and Female Participants Aged 18 Years and Older Who Already Had Such a Stroke Due to a Blood Clot That Formed Outside the Heart and Travelled to the Brain, or Temporary Stroke-like Symptoms (OCEANIC-STROKE)"
- Δημοσιεύσεις
  1. Plomaritis P, Theodorou A, Lourentzos K, Stefanou MI, Palaiodimou L, Papagiannopoulou G, Kotsali-Peteinelli V, Bregianni M, Paraskevas GP, Tsvigoulis G, Bonakis A. Sleep-Disordered Breathing in Acute Stroke: A Single-Center, Prospective, Longitudinal Study. J Clin Med. 2023 Jan 27;12(3):986. doi: 10.3390/jcm12030986. PMID: 36769634; PMCID: PMC9917629.
  2. Plomaritis P, Theodorou A, Michalaki V, Stefanou MI, Palaiodimou L, Papagiannopoulou G, Kotsali-Peteinelli V, Bregianni M, Andreadou E, Paraskevas GP, Giannopoulos S, Tsvigoulis G, Bonakis A. Periodic Limb Movements during Sleep in Acute Stroke: Prevalence, Severity and Impact on Post-Stroke Recovery. J Clin Med. 2023 Sep 10;12(18):5881. doi: 10.3390/jcm12185881. PMID: 37762823; PMCID: PMC10531709.
  3. Palaiodimou L, Kargiotis O, Katsanos AH, Kiamili A, Bakola E, Komnos A, Zisimopoulou V, Natsis K, Papagiannopoulou G, Theodorou A, Zompola C, Safouris A, Psychogios K, Ntais E, Plomaritis P, Karamatzianni G, Mavriki A, Koutsokera M, Lykou C, Koutroulou I, Gourbali V, Skafida A, Roussopoulou A, Kourtesi G, Papamichalis P, Papagiannopoulos S, Gryllia M, Tavernarakis A, Kazis D, Karapanayiotides T, Magoufis G, Giannopoulos S, Tsvigoulis G. Quality metrics in the management of acute stroke in Greece during the first 5 years of Registry of Stroke Care Quality (RES-Q) implementation. Eur Stroke J. 2023 Jan;8(1 Suppl):5-15. doi: 10.1177/23969873221103474. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36793743; PMCID: PMC9923128.

4. Πλωμαρίτης Π, Σωτηρίου Κ, Κιαμίλη Α, Θωμαΐδης Θ. Anti-Musk θετική οφθαλμική μυασθένεια – αναφορά περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Νευρολογία 26:6-2017, 13-15
5. Παναγιώτης Μ. Πλωμαρίτης, Κωνσταντίνος Α. Σωτηρίου, Αργυρώ Ι. Κιαμίλη, Θωμάς Ν. Θωμαΐδης. Δυστονία οφειλόμενη σε ενδομυελική αλλοίωση της ΑΜΣΣ ως πρώτη εκδήλωση πολλαπλής σκλήρυνσης – Αναφορά δύο περιστατικών και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Νευρολογία 28:4-2019, 24-27

- Συνέδρια

- ΩΣ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΣ ΟΜΙΛΗΤΗΣ:

1. Πανελλήνιο Διεπιστημονικό Συνέδριο: Ύπνος - Εγρήγορση: Ευεξία - Λειτουργικότητα – Ασφάλεια, Ναύπλιο, Ελλάδα, Νοέμβριος 2018
2. 9<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη, Νοέμβριος 2021
3. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ: «Ψέμα ή Αλήθεια; στην θεραπεία του Αγγειακού Εγκεφαλικού επεισοδίου», Αλεξανδρούπολη, 31 Μαρτίου - 2 Απριλίου 2022
4. 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη, Νοέμβριος 2022
5. 11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη, Νοέμβριος 2023

- ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ:

1. 28<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Καλαμάτα, Ελλάδα, Ιούνιος 2017
2. 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Κέρκυρα, Ελλάδα, Μάιος-Ιούνιος 2018
3. 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, Νοέμβριος 2018
4. 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Χαλκιδική, Ελλάδα, Μάιος 2019
5. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο e-Συνέδριο Νευρολογίας, Ελλάδα, Σεπτέμβριος 2020
6. 11<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο, Ημέρες Νευρολογίας 2021, Βόλος, Ελλάδα, Νοέμβριος 2021
7. 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Ηράκλειο, Ελλάδα, Ιούνιος 2022
8. 9<sup>th</sup> European Stroke Organisation Conference (ESOC), May 2023, Munich, Germany
9. 34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Αθήνα, Ελλάδα, Ιούνιος 2023

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

1. Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα φοιτητών και ειδικευόμενων ιατρών της Β' Νευρολογικής Κλινικής του ΕΚΠΑ κατά τα Ακαδημαϊκά έτη 2020-2021, 2021-2022 και 2022-2023
2. Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα ειδικευόμενων ιατρών Νευρολογικής Κλινικής του ΓΝΑ Κοργιαλένιο – Μπενάκειο Ε.Ε.Σ κατά τα έτη 2018-2019, 2019-2020, 2020-2021, 2021-2022, 2022-2023

### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΟΥ ΑΥΣ**

Συμμετοχή ως μέλος της Συμβουλευτικής Επιτροπής του Ανώτατου Υγειονομικού Συμβουλίου (ΑΥΣ), που εξετάζει την ιατρική αναγκαιότητα έγκρισης «ΑΝΑΛΩΣΙΜΟΥ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ-ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ» από τον Ιούνιο του 2022 έως και σήμερα

### **ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ (ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ - ΣΥΝΕΔΡΙΑ – ΗΜΕΡΙΔΕΣ)**

- 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη, Νοέμβριος 2023
- 34ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Αθήνα, Ελλάδα, Ιούνιος 2023
- 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, Νοέμβριος 2022
- 33ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Ηράκλειο, Ελλάδα, Ιούνιος 2022
- ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ: «Ψέμα ή Αλήθεια; στην θεραπεία του Αγγειακού, Εγκεφαλικού επεισοδίου», Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα, Μάρτιος-Απρίλιος 2022
- 9<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, Νοέμβριος 2021
- 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο: Ημέρες Νευρολογίας 2021, Βόλος, Ελλάδα, Νοέμβριος 2021
- 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, Ιούνιος 2021
- 8ο Πανελλήνιο e-Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Νοέμβριος 2020
- First joint European Stroke Organisation and World Stroke Organization Conference, Νοέμβριος 2020
- 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο e-Συνέδριο Νευρολογίας, Ελλάδα, Σεπτέμβριος 2020
- Πανελλήνιο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Εταιρείας Αγγειακών, Εγκεφαλικών Νόσων: Σύγχρονη θεραπευτική και αντιμετώπιση των αγγειακών παθήσεων του εγκεφάλου, Αθήνα, Ελλάδα, Νοέμβριος 2019
- 9ο Χειμερινό Κλινικό Φροντιστήριο στις Κινητικές Διαταραχές, Πορταριά, Πήλιο, Ελλάδα, Νοέμβριος 2019 Ημερίδες Νευρολογίας: «Από την Παθογένεια στη Θεραπεία. Νεότερες Εξελίξεις στη Φαρμακολογία Νευρολογικών Νόσων», Αθήνα, Ελλάδα, Σεπτέμβριος 2019
- 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Χαλκιδική, Ελλάδα, Μάιος 2019
- 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, Νοέμβριος 2018
- 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Κέρκυρα, Ελλάδα, Μάιος-Ιούνιος 2018
- «9ο Εκπαιδευτικό Σχολείο της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, με θέμα: ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ ΙΣΧΑΙΜΙΚΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΜΕΓΑΛΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ», Αθήνα, Ελλάδα, Ιανουάριος 2018

### **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ στη Β΄ Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική του ΠΓΝ «Αττικών» με θέμα: «Το Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου στο Οξύ Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο» από το Φεβρουάριο του 2018

### **ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ-ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΑ**

Πιστοποιητικό επιτυχούς ολοκλήρωσης της εξέτασης NIH Stroke Scale International (NIHSSI) Test  
-Certificate of Completion (01 – NIHSS – English Group A – V3 - 1<sup>st</sup> Certification), 11/12/2017

### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

- **Αγγλικά:** (C2: Άριστη Γνώση)  
-Certificate of Proficiency in English (University of Cambridge, ESOL Examinations)  
-Certificate of Proficiency in English (University of Michigan)
- **Γερμανικά:** (C1: Άριστη Γνώση)  
-Zeugnis Zentrale Mittelstufenprüfung (GOETHE-INSTITUT)



## Ο ὄρκος του Ιπποκράτη

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρῆζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρῆζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιποροῦντι, τάναντία τουτέων.

## A. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου και μια από τις κυρίαρχες αιτίες αναπηρίας παγκοσμίως. Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών (πάνω από 80%) αφορά τα ισχαιμικά ΑΕΕ (ΙΑΕΕ) ενώ μόλις το 10-15% τα αιμορραγικά ΑΕΕ (ΑΑΕΕ). Η ύπαρξη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου παρέχει τη δυνατότητα τόσο πρωτογενούς όσο και δευτερογενούς πρόληψης των ΑΕΕ. Τα τελευταία χρόνια παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί στην ανίχνευση και ρύθμιση όλων αυτών των παραγόντων κινδύνου, ο επιπολασμός της νόσου τόσο σε διεθνές όσο και εθνικό επίπεδο βαίνει ολοένα αυξανόμενος.

Εκτός από τους παραδοσιακούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, παχυσαρκία κ.α) μια ακόμη νοσολογική οντότητα που προδιαθέτει τόσο έμμεσα όσο και άμεσα στην εκδήλωση των ΑΕΕ είναι το Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου (ΣΑΥ). Παράλληλα, μια άλλη διαταραχή του ύπνου που συνυπάρχει συχνά με το ΣΑΥ και φαίνεται να έχει αμφίδρομη σχέση με το ΑΕΕ είναι οι Περιοδικές Κινήσεις των Άκρων κατά τον Ύπνο (ΠΚΑΥ). Η παρουσία τόσο του ΣΑΥ όσο και των ΠΚΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ φαίνεται να είναι ιδιαίτερα συχνή και πιθανότατα επηρεάζει την έκβαση του.

Το διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση του ΣΑΥ και των ΠΚΑΥ είναι η Πολυπαραμετρική Καταγραφή Ύπνου (ΠΠΚΥ). Η εφαρμογή της σε ασθενείς κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ αποτελεί πρόκληση λόγω της συχνής δυσκολίας συνεργασίας αλλά και της ασταθούς κατάστασης υγείας των ασθενών. Ωστόσο, στην περίπτωση διάγνωσης του ΣΑΥ, η εφαρμογή θεραπείας με τη χρήση μάσκας συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγού (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) συμβάλει τόσο στη

μείωση του κινδύνου εκδήλωσης νέου ΑΕΕ όσο και στη βελτίωση νευρολογικής αποκατάστασης μετά από ΑΕΕ.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να εκτιμήσει τον επιπολασμό και τη βαρύτητα του ΣΑΥ και των ΠΚΑΥ σε ασθενείς με οξύ ΑΕΕ στην Ελλάδα και να διερευνήσει την πιθανή συσχέτιση των δύο αυτών διατραχών ύπνου με τη βαρύτητα, τον τύπο και την αιτιολογία του ΑΕΕ, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου καθώς και την κλινική έκβαση στους 3 μήνες μετά την εγκατάσταση του ΑΕΕ.

Κατά την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής από το 2018 έως το 2023 δημοσιεύτηκαν δύο πρωτότυπες εργασίες (ως πρώτο όνομα στη συγγραφική ομάδα) σε αναγνωρισμένα επιστημονικά περιοδικά ώστε να υπάρξει μια κατά το δυνατό ολοκληρωμένη προσέγγιση του θέματος.

*1. Το Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου στο οξύ ΑΕΕ: μια μονοκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης [1]*

Πρόκειται για προοπτική μελέτη κατά την οποία συνολικά 130 διαδοχικοί ασθενείς με οξύ ΙΑΕΕ ή ΑΑΕΕ υποβλήθηκαν σε ΠΠΚΥ εντός 72 ωρών από την εγκατάσταση του αγγειακού συμβάματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλές τιμές επιπολασμού και βαρύτητας του ΣΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ ενώ η παρουσία του ΣΑΥ και η αυξανόμενη βαρύτητα του συνδέθηκαν στατιστικά σημαντικά με χειρότερη λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ.

Δημοσίευση στο περιοδικό Journal of Clinical Medicine 2023 Jan 27;12(3):986.  
(Impact Factor: 4.964)

Plomaritis P, Theodorou A, Lourentzos K, Stefanou MI, Palaiodimou L, Papagiannopoulou G, Kotsali-Peteinelli V, Bregianni M, Paraskevas GP, Tsvigoulis G,

Bonakis A. Sleep-Disordered Breathing in Acute Stroke: A Single-Center, Prospective, Longitudinal Study. J Clin Med. 2023 Jan 27;12(3):986.

2. *Περιοδικές κινήσεις άκρων κατά τον ύπνο στο οξύ ΑΕΕ: επιπολασμός, βαρύτητα και επίδραση στην αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ [2]*

Πρόκειται για προοπτική μελέτη κατά την οποία συνολικά 126 διαδοχικοί ασθενείς με οξύ ΙΑΕΕ ή ΑΑΕΕ υποβλήθηκαν σε ΠΠΚΥ εντός 72 ωρών από την εγκατάσταση του αγγειακού συμβάματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλές τιμές επιπολασμού και βαρύτητας των περιοδικών κινήσεων των άκρων κατά τον ύπνο (ΠΚΑΥ) στην οξεία φάση του ΑΕΕ. Στην πλειονότητα των ασθενών με ΑΕΕ και ΠΚΑΥ, οι τελευταίες ήταν ανεξάρτητες από αναπνευστικά γεγονότα. Η παρουσία κλινικά σημαντικών ΠΚΑΥ συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με πτωχή λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ.

Δημοσίευση στο περιοδικό Journal of Clinical Medicine 2023 Sep 10; 12(18):5881

(Impact Factor: 4.964)

Plomaritis P, Theodorou A, Michalaki V, Stefanou M-I, Palaiodimou L, Papagiannopoulou G, Kotsali-Peteinelli V, Bregianni M, Andreadou E, Paraskevas GP, et al. Periodic Limb Movements during Sleep in Acute Stroke: Prevalence, Severity and Impact on Post-Stroke Recovery. J Clin Med. 2023 Sep 10;12(18):5881

*Τα κείμενα των προαναφερομένων δημοσιεύσεων επισυνάπτονται.*

Παράλληλα σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής παρουσιάστηκαν σχετικές επιστημονικές εργασίες τόσο σε πανευρωπαϊκά όσο και σε πανελλήνια συνέδρια είτε με τη μορφή ελεύθερων προφορικών ανακοινώσεων είτε με τη μορφή αναρτήσεων (posters), οι περιλήψεις των οποίων δημοσιεύτηκαν ακολούθως σε ειδικούς τόμους επιστημονικών περιοδικών. Πιο αναλυτικά παρατίθενται τα εξής:

- P. Plomaritis, A. Theodorou, K. Lourentzos, M.-I. Stefanou, L. Palaiodimou, G. Papagiannopoulou, V. Kotsali-Peteinelli, M. Bregianni, G. P Paraskevas, G. Tsvigoulis, A. Bonakis. Sleep-Disordered Breathing in Acute Stroke: A Single-Center, Prospective, Longitudinal Study. *European Stroke Journal* 2023; Volume 8, Issue 2\_suppl, May 2023, p. 266

*9th European Stroke Organisation Conference, Munich Germany 24 - 26 May, 2023  
(Paper Poster Presentation)*

- Πλωμαρίτης Π., Μπονάκης Α., Παλαιοδήμου Λ., Θεοδώρου Α., Παπαγιαννοπούλου Γ., Ζέρβας Π., Βουμβουράκης Κ. Τσιβγούλης Γ. Το Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου (ΣΑΥ) στο Οξύ Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΟΑΕΕ) –Παρουσίαση πρωτοκόλλου διατριβής. *Νευρολογία* 27:5-2018, 18-65, σελ.44

*7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Θεσσαλονίκη, 1-4 Νοεμβρίου 2018. (προφορική ελεύθερη ανακοίνωση)*

### ***Ευχαριστίες και αφιέρωση***

Καταρχήν, θα ήθελα να ευχαριστήσω εκ βαθέων τον επιβλέποντα της διατριβής μου, αναπληρωτή καθηγητή Νευρολογίας - Νευροφυσιολογίας του ΕΚΠΑ, κύριο Αναστάσιο Μπονάκη για την αμέριστη υποστήριξη και καθοδήγησή του σε όλα τα βήματα εκπόνησης της διδακτορικής εργασίας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω ακόμη στον καθηγητή Νευρολογίας του ΕΚΠΑ, διευθυντή της Β΄ Νευρολογικής κλινικής και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής

επιτροπής, κύριο Γεώργιο Τσιβγούλη για τη σημαντική και πολύπλευρη συμβολή του σε όλα τα στάδια της διατριβής. Προς τον ίδιο εκφράζω επίσης βαθιά ευγνωμοσύνη για τον κομβικό του ρόλο στην εκπαίδευση μου κατά την ειδίκευση μου στη Νευρολογία και την απόκτηση σημαντικής κλινικοεργαστηριακής εμπειρίας ως νέος ειδικός νευρολόγος. Ευχαριστώ ακόμη θερμότατα τον καθηγητή Νευρολογίας του ΕΚΠΑ και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, κύριο Κωνσταντίνο Βουμβουράκη, ο οποίος διετέλεσε διευθυντής της Β΄ Νευρολογικής κλινικής κατά τη διάρκεια της διατριβής μου.

Επιπλέον, θέλω να εκφράσω θερμές ευχαριστίες στον τεχνικό του εργαστηρίου Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας και Μελέτης Ύπνου της Β΄ Νευρολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν», κύριο Κωνσταντίνο Λουρέντζο για την διαρκή υποστήριξη του στην επίλυση των τεχνικών προβλημάτων κατά την τοποθέτηση της φορητής συσκευής πολυπαραμετρικής καταγραφής ύπνου στους ασθενείς.

Θα ήταν σημαντική παράλειψη να μην ευχαριστήσω θερμά και τη συνάδελφο νευρολόγο, κυρία Θεοδώρου Αικατερίνη για την ανεκτίμητη βοήθειά της στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων στο σύνολο των προαναφερόμενων μελετών.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγο και τα παιδιά μου για την αμέριστη κατανόηση, συμπαράσταση και αγάπη σε κάθε στάδιο αυτής της διαδρομής καθώς και τους γονείς και τον αδερφό μου για τη διαρκή υποστήριξη μέχρι το τέλος αυτής της προσπάθειας.

*Η διατριβή αφιερώνεται στη σύζυγο μου  
και τα παιδιά μου*

## **B. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

**ΑΕΕ:** Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

**ΑΑΕΕ:** Αιμορραγικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

**ΑΥΑ:** Αποφρακτική Υπνική Άπνοια

**ΔΑΔ:** Δείκτης Αναπνευστικής Διαταραχής

**ΔΑΥ:** Δείκτης Άπνοιας-Υπόπνοιας

**ΔΜΣ:** Δείκτης Μάζας Σώματος

**ΔΠΚΑ:** Διαταραχή των Περιοδικών Κινήσεων των Άκρων

**ΔΠΚΑΥ:** Δείκτης Περιοδικών Κινήσεων των Άκρων κατά τον Ύπνο

**ΕΕΑ:** Ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία

**ΗΕΓ:** Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

**ΗΚΓ:** Ηλεκτροκαρδιογράφημα

**ΗΜΓ:** Ηλεκτρομυογράφημα

**ΗΟΓ:** Ηλεκτροοφθαλμογράφημα

**ΙΑΕΕ:** Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

**ΚΝΣ:** Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

**ΚΥΑ:** Κεντρική Υπνική Άπνοια

**ΟΑΕΕ:** Οξύ Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

**ΠΙΕ:** Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο

**ΠΚΑ:** Περιοδικές Κινήσεις των Άκρων

**ΠΚΑΥ:** Περιοδικές Κινήσεις των Άκρων κατά τον Ύπνο

**ΠΠΚΥ:** Πολυπαραμετρική Καταγραφή Ύπνου

**ΣΑΑ:** Σύνδρομο Ανήσυχων Άκρων

**ΣΑΠΑ:** Σχετιζόμενη με Αναπνευστική Προσπάθεια Αφύπνιση

**ΣΑΥ:** Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου

**ΣΝΣ:** Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα

**ΥΗΥ:** Υπερβολική Ημερήσια Υπνηλία

**AASM:** American Academy of Sleep Medicine



**AIS:** Athens Insomnia Scale

**BiPAP:** Bi-level positive airway pressure

**CFS:** Chalder Fatigue Scale

**CI:** Confidence Intervals

**CPAP:** Continuous Positive Airway Pressure

**CRP:** C-Reaction Protein

**ESUS:** Embolic Stroke of Undetermined Source

**ESS:** Epworth Sleepiness Scale

**FQ:** Fatigue Questionnaire

**IQR:** Interquartile Range

**Lp-PLA2:** Lipoprotein-associated A2 Phospholipase

**mRS:** modified Rankin Scale

**NIHSS:** National Institutes of Health Stroke Scale

**NREM:** Non-Rapid Eye Movement

**OR:** Odds Ratios

**PaCO<sub>2</sub>:** Partial Pressure of Carbon dioxide in arterial blood

**PLMS:** Periodic Limb Movements during Sleep

**PLMs:** Periodic Limb Movements

**POSTS:** Positive Occipital Sharp Transients

**RBD:** REM Behaviour Disorder

**REM:** Rapid Eye Movement

**RRLMs:** Respiratory-Related Leg Movements

**SD:** Standard Deviation

**SDB:** Sleep-Disordered Breathing

**SREMs:** Slow-Rolling Eye Movements

**TOAST:** Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment

**VSTs:** Vertex Sharp Transients

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>A. ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	10
<b>B. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ</b> .....	16
<b>Γ. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	21
<b>Γ1. ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ</b> .....	21
Ορισμοί και επιδημιολογικά δεδομένα.....	21
Ταξινόμηση.....	22
Παράγοντες κινδύνου.....	25
<b>Γ2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΥΠΝΟΥ</b> .....	27
Στάδια και αρχιτεκτονική του ύπνου.....	27
Επίδραση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα.....	33
Καταγραφή του ύπνου.....	34
<b>Γ3. ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ</b> .....	40
Ορισμοί.....	40
Ταξινόμηση, παθογένεια, επιδημιολογικά δεδομένα και προδιαθεσικοί παράγοντες..	42
Κλινικές εκδηλώσεις.....	46
Διάγνωση του ΣΑΥ.....	49
Καταγραφή των αναπνευστικών γεγονότων.....	50
Θεραπεία.....	54

<b>Γ4. ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΣΤΟ ΟΞΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ.....</b>	<b>56</b>
<b>Γ5. ΟΙ ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ.....</b>	<b>63</b>
Ορισμοί και κλινικές εκδηλώσεις.....	63
Καταγραφή και διάγνωση.....	64
Επιδημιολογικά δεδομένα.....	65
Παθοφυσιολογία και παράγοντες κινδύνου.....	66
Θεραπεία.....	67
<b>Γ6. ΟΙ ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ ΣΤΟ ΟΞΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ.....</b>	<b>68</b>
<b>Δ. ΣΚΟΠΟΣ.....</b>	<b>70</b>
<b>Ε. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>71</b>
<b><i>Ε1. Το Σύνδρομο Απνοιας Ύπνου στο οξύ ΑΕΕ: μια μονοκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης.....</i></b>	<b><i>71</i></b>
Υλικά – Μέθοδοι.....	72
Στατιστική Ανάλυση.....	76
Ηθική Δεοντολογία.....	77
Αποτελέσματα.....	78
Συζήτηση.....	86

Ισχύς και Περιορισμοί.....	89
Συμπεράσματα.....	90
<b>Ε2. Περιοδικές κινήσεις άκρων κατά τον ύπνο στο οξύ ΑΕΕ: επιπολασμός, βαρύτητα και επίδραση στην αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ.....</b>	<b>92</b>
Υλικά – Μέθοδοι.....	92
Στατιστική Ανάλυση.....	97
Ηθική Δεοντολογία.....	98
Αποτελέσματα.....	99
Συζήτηση.....	107
Ισχύς και Περιορισμοί.....	111
Συμπεράσματα.....	112
<b>ΣΤ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>113</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>117</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....</b>	<b>120</b>

## **Γ. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Γ1. ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ**

#### *Ορισμοί και επιδημιολογικά δεδομένα*

Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ) ορίζεται ως επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας οφειλόμενο σε εστιακή βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) αγγειακής αιτιολογίας και περιλαμβάνει τόσο το ισχαιμικό ΑΕΕ (ΙΑΕΕ) όσο και το αιμορραγικό ΑΕΕ (ΑΑΕΕ) [3]. Ως οξύ ΑΕΕ (ΟΑΕΕ) ορίζεται το κλινικό σύνδρομο, οξείας (εντός δευτερολέπτων έως λίγων ωρών) εγκατάστασης, που συνδέεται με αγγειακή βλάβη του εγκεφάλου [4]. Το ΙΑΕΕ αποτελεί επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας που οφείλεται σε έμφρακτο από ισχαιμία του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή του αμφιβληστροειδούς. Ως ΑΑΕΕ χαρακτηρίζεται η συλλογή αίματος εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος ή του κοιλιακού συστήματος του εγκεφάλου, μη τραυματικής αιτιολογίας. Η διάγνωση του ΑΕΕ βασίζεται είτε σε κλινικά (συμπτώματα ισχαιμίας του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή του αμφιβληστροειδή διάρκειας άνω του 24ώρου ή που οδηγούν στο θάνατο, εφόσον αποκλειστούν άλλες αιτίες), είτε σε απεικονιστικά ή παθολογοανατομικά ευρήματα (αντικειμενική απόδειξη ισχαιμικής βλάβης σε συγκεκριμένη αγγειακή κατανομή του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή του αμφιβληστροειδούς) [3]. Ως Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο (ΠΙΕ) ορίζεται ένα παροδικό επεισόδιο νευρολογικής δυσλειτουργίας διάρκειας λίγων λεπτών έως 24 ωρών που προκαλείται από εστιακή ισχαιμία του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού ή του αμφιβληστροειδούς χωρίς την ανάδειξη ωστόσο οξέος εμφράκτου κατά τη διενέργεια επαρκούς νευροαπεικονιστικού ελέγχου [5].

Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα, κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο λαμβάνουν χώρα πάνω από 12,2 εκατομμύρια νέα ΑΕΕ. Επιπλέον, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως 1 στους 4 ενήλικες άνω των 25 ετών θα υποστεί ένα ΑΕΕ κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής του, ποσοστό που έχει αυξηθεί κατά 50% σε σύγκριση με το αντίστοιχο πριν από 10 χρόνια [6]. Παράλληλα, έχει υπολογιστεί ότι παγκοσμίως υπάρχουν πάνω από 101 εκατομμύρια άνθρωποι εν ζωή που έχουν υποστεί ΑΕΕ, ενώ το 63% των ΑΕΕ αφορούν ενήλικες ηλικίας κάτω των 70 ετών, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα ΑΕΕ δεν αποτελούν πλέον νόσημα των ηλικιωμένων [6]. Είναι γεγονός ότι τα ΑΕΕ αποτελούν κυριαρχή αιτία θανάτου και αναπηρίας σε διεθνές επίπεδο, κάτι που αποτυπώνεται και αριθμητικά καθώς 6,5 εκατομμύρια άνθρωποι καταλήγουν ετησίως από ΑΕΕ ενώ πάνω από 143 εκατομμύρια έτη υγιούς ζωής (ο αριθμός των ετών που αναμένεται να συνεχίσει να ζει ένας άνθρωπος σε υγιή κατάσταση) χάνονται κάθε χρόνο λόγω θανάτων και αναπηρίας από ΑΕΕ [6]. Επιπρόσθετα, αξίζει να σημειωθεί ότι η συνολική οικονομική δαπάνη παγκοσμίως για την αντιμετώπιση των ΑΕΕ και της αναπηρίας που συνεπάγονται εκτιμήθηκε το 2017 στα 451 δισεκατομμύρια δολάρια, αριθμός που αντικατοπτρίζει την επιβάρυνση των συστημάτων υγείας αλλά και της οικονομίας όλων των χωρών εξαιτίας των ΑΕΕ [6].

### ***Ταξινόμηση***

Επειδή ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την αντιμετώπιση, την πρόγνωση και την έκβαση του ΑΕΕ, είναι σημαντική η αιτιοπαθογενετική ταξινόμηση των ΙΑΕΕ σύμφωνα με τη μελέτη TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) στους ακόλουθους υποτύπους (Πίνακας 1): α) αθηρωμάτωση μεγάλης αρτηρίας, β) καρδιοεμβολικά, γ) απόφραξη μικρών αρτηριών (κενοχωριώδη), δ) άλλης καθορισμένης αιτιολογίας και ε) μη καθορισμένης

αιτιολογίας (κρυπτογενή) [7]. Η διάγνωση και η κατάταξη στις ανωτέρω κατηγορίες βασίζεται σε κλινικά χαρακτηριστικά αλλά και ευρήματα εξετάσεων όπως η απεικόνιση του εγκεφάλου (αξονική και μαγνητική τομογραφία), η απεικόνιση της καρδιάς (διαθωρακικό υπερηχογράφημα κλπ), ο υπερηχογραφικός έλεγχος των εξωκράνιων αρτηριών, αγγειογραφίες και εργαστηριακές εξετάσεις για προθρομβωτική κατάσταση. Η διάγνωση χαρακτηρίζεται ως «προφανής» όταν τόσο τα κλινικά ευρήματα όσο και τα νευροαπεικονιστικά δεδομένα και τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων συνάδουν προς ένα συγκεκριμένο υπότυπο και οι υπόλοιπες αιτιολογίες έχουν αποκλειστεί. Ως «πιθανή» περιγράφεται η διάγνωση όταν τα κλινικά ευρήματα και τα νευροαπεικονιστικά δεδομένα υποδεικνύουν ένα συγκεκριμένο υπότυπο αλλά ο λοιπός διαγνωστικός έλεγχος δεν έχει ολοκληρωθεί [7].

Τα ΙΑΕΕ από αθηρωμάτωση μεγάλης αρτηρίας χαρακτηρίζονται από την παρουσία κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων είτε σημαντικής στένωσης (>50%), είτε απόφραξης μεγάλης εγκεφαλικής αρτηρίας ή φλοιικού αρτηριακού κλάδου, αθηρωματικής αιτιολογίας.

Τα καρδιοεμβολικά ΙΑΕΕ σχετίζονται με αρτηριακή απόφραξη οφειλόμενη σε έμβολο καρδιακής προέλευσης. Οι καρδιακές πηγές εμβόλων διακρίνονται στις υψηλού κινδύνου (μηχανική προσθετική βαλβίδα, κολπική μαρμαρυγή, θρόμβος αριστερής κοιλίας κλπ) και στις μέτριου κινδύνου (ανοιχτό ωοειδές τρήμα, ανεύρυσμα μεσοκολπικού διαφράγματος, καρδιακή ανεπάρκεια κλπ) ανάλογα με τα δεδομένα που υπάρχουν για τον κίνδυνο πρόκλησης εμβολικού ΙΑΕΕ. Τα κλινικά και νευροαπεικονιστικά ευρήματα είναι όμοια με αυτά που αφορούν τα ΙΑΕΕ από αθηρωμάτωση μεγάλης αρτηρίας. Ευρήματα προηγούμενου ΠΠΕ ή ΑΕΕ σε διαφορετική αρτηριακή κατανομή υποδεικνύουν πιθανή καρδιοεμβολική αιτιολογία του ΙΑΕΕ.

Τα κενοχωριώδη ΙΑΕΕ είναι μικρά σε έκταση έμφρακτα (<1,5cm) που οφείλονται σε απόφραξη των μικρών διατριαινόντων αρτηριακών κλάδων στο πλαίσιο λιποϋαλίνωσης και μικροαθηρωμάτωσης σχετιζόμενης με αρτηριακή υπέρταση ή/και σακχαρώδη διαβήτη.

Τα άλλης καθορισμένης αιτιολογίας ΙΑΕΕ σχετίζονται με την παρουσία άλλων σπάνιων νοσημάτων όπως μη αθηρωματικές αγγειοπάθειες, υπερπηκτικές καταστάσεις ή αιματολογικές διαταραχές.

Σε περίπτωση που δεν μπορεί να καθοριστεί μια συγκεκριμένη αιτία του ΙΑΕΕ, είτε λόγω ελλιπούς παρακλινικού ελέγχου, είτε λόγω απουσίας παθολογικών ευρημάτων παρά τη διενέργεια πλήρους παρακλινικού ελέγχου ή λόγω ανίχνευσης περισσότερων από μιας πιθανών αιτιών (π.χ κολπική μαρμαρυγή και σοβαρή στένωση της συμπτωματικής έσω καρωτίδας), το ΙΑΕΕ χαρακτηρίζεται ως μη καθορισμένης αιτιολογίας ή κρυπτογενές [7].

<b>Πίνακας 1. Αιτιοπαθογενετική ταξινόμηση ΙΑΕΕ κατά TOAST</b>
1. Αθηρωμάτωση μεγάλης αρτηρίας
2. Καρδιοεμβολικά
3. Απόφραξη μικρών αρτηριών (κενοχωριώδη)
4. Άλλης καθορισμένης αιτιολογίας
5. Μη καθορισμένης αιτιολογίας
α) 2 ή περισσότερες αιτίες
β) αρνητικός παρακλινικός έλεγχος
γ) ατελής παρακλινικός έλεγχος



## **Παράγοντες κινδύνου**

Οι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ διακρίνονται σε μη τροποποιήσιμους (Πίνακας 2) και τροποποιήσιμους (Πίνακας 3). Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν η ηλικία (ιδίως >80 ετών), το φύλο (γενικά υψηλότερου κινδύνου θεωρούνται οι άνδρες), η φυλή και η εθνικότητα (η μαύρη φυλή υψηλότερου κινδύνου από τη λευκή) καθώς και το οικογενειακό ιστορικό (μονοζυγωτικοί δίδυμοι) και οι γενετικές διαταραχές (π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία, σύνδρομο CADASIL κ.α) [8]. Οι κυριότεροι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ θεωρούνται η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η κακή διατροφή και η μειωμένη σωματική άσκηση [8,9,10]. Το 90% της παγκόσμιας επιβάρυνσης από τη θνητότητα και την αναπηρία που σχετίζεται με ΑΕΕ αποδίδεται σε αυτούς τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου [11]. Ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας απαιτεί τη χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Από την άλλη, η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, του καπνίσματος, της κατανάλωσης αλκοόλ, της κακής διατροφής και της μειωμένης σωματικής άσκησης προϋποθέτει την αλλαγή συγκεκριμένων συνηθειών του τρόπου ζωής.

<b>Πίνακας 2.</b> Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ
1. Ηλικία (ιδίως >80 ετών)
2. Φύλο (άνδρες>γυναίκες)
3. Φυλή και εθνικότητα (μαύρη>λευκή)
4. Οικογενειακό ιστορικό (μονοζυγωτικοί δίδυμοι) & γενετικές διαταραχές (π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία, CADASIL, κ.α)

<b>Πίνακας 3.</b> Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ	
1. Αρτηριακή υπέρταση	Κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή
2. Σακχαρώδης διαβήτης	
3. Δυσλιπιδαιμία	
4. Παχυσαρκία	Αλλαγή τρόπου ζωής
5. Κάπνισμα	
6. Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ	
7. Κακή διατροφή	
8. Μειωμένη σωματική άσκηση	

Η ύπαρξη τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου επιτρέπει την αποτελεσματική πρόληψη των ΑΕΕ. Εκτός από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου που αναφέρθηκαν, μια άλλη παράμετρος που έχει αποδειχθεί ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΑΕΕ και ταυτόχρονα επηρεάζει και άλλους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου είναι το σύνδρομο άπνοιας ύπνου ή αλλιώς υπνική άπνοια. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της υπνικής άπνοιας στη λειτουργική έκβαση και την υποτροπή των ΑΕΕ καθώς και τον ρόλο της θεραπείας με μάσκα συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγού στη βελτίωση της αποκατάστασης μετά από ΑΕΕ. Ως εκ τούτου, ο έλεγχος για υπνική άπνοια με ΠΠΚΥ δεν υπάρχει ακόμα ως σαφή σύσταση στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες δευτερογενούς πρόληψης ΑΕΕ [10].

## **Γ2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΥΠΝΟΥ**

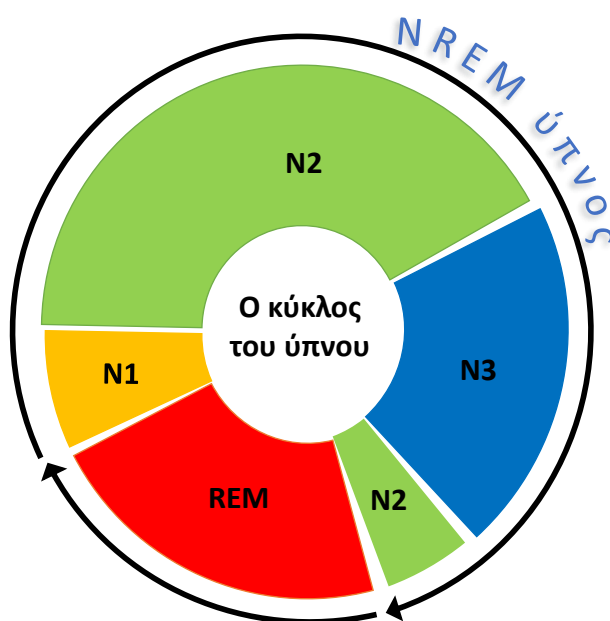
### *Στάδια και αρχιτεκτονική του ύπνου*

Ο φυσιολογικός ύπνος καταλαμβάνει περίπου το ένα τρίτο της ημέρας ενός ανθρώπου και εκτυλίσσεται σε κύκλους. Κάθε κύκλος περιλαμβάνει δύο φάσεις, τον ύπνο ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (Rapid Eye Movement, REM) και τον μη REM (non-rapid eye movement, NREM) ύπνο. Ο NREM ύπνος διακρίνεται περαιτέρω σε 3 στάδια: N1, N2 και N3 με το καθένα από αυτά να αντιστοιχεί σε ολοένα και πιο αυξημένο ουδό αφύπνισης [12]. Ο NREM ύπνος καταλαμβάνει το 75% περίπου του συνολικού ύπνου και στο μεγαλύτερο μέρος του κυριαρχεί το στάδιο N2. Κατά τη διάρκεια ενός κύκλου του ύπνου τα διάφορα στάδια διαδέχονται το ένα το άλλο συνήθως με την εξής σειρά: N1, N2, N3, N2, REM (Εικόνα 1). Ένας τυπικός νυκτερινός ύπνος αποτελείται συνήθως από 4 – 6 κύκλους NREM-REM. Κάθε κύκλος ολοκληρώνεται περίπου μέσα σε 90-110 λεπτά [12,13]. Το πρώτο REM στάδιο ύπνου το οποίο εμφανίζεται συνήθως μετά από 90 λεπτά ύπνου NREM είναι συνήθως σύντομο ενώ καθώς εξελίσσεται ο ύπνος αυξάνεται η διάρκεια του REM ύπνου και ελαττώνεται η διάρκεια του NREM ύπνου. Κάθε φάση και στάδιο του ύπνου εμφανίζει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά όσον αφορά τη συμπεριφορά και την κινητική δραστηριότητα του ατόμου, το μυϊκό τόνο, τις οφθαλμικές κινήσεις και το πρότυπο των εγκεφαλικών κυμάτων, όπως αυτά αποτυπώνονται στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα κατά τον ύπνο [12].

Το στάδιο N1 αποτελεί συνήθως το στάδιο εισόδου σε ύπνο, χαρακτηρίζεται από τον χαμηλότερο ουδό αφύπνισης (το άτομο ξυπνάει εύκολα), έχει διάρκεια φυσιολογικά από 1 έως 5 λεπτά και συνιστά περίπου το 5% του συνολικού ύπνου. Το

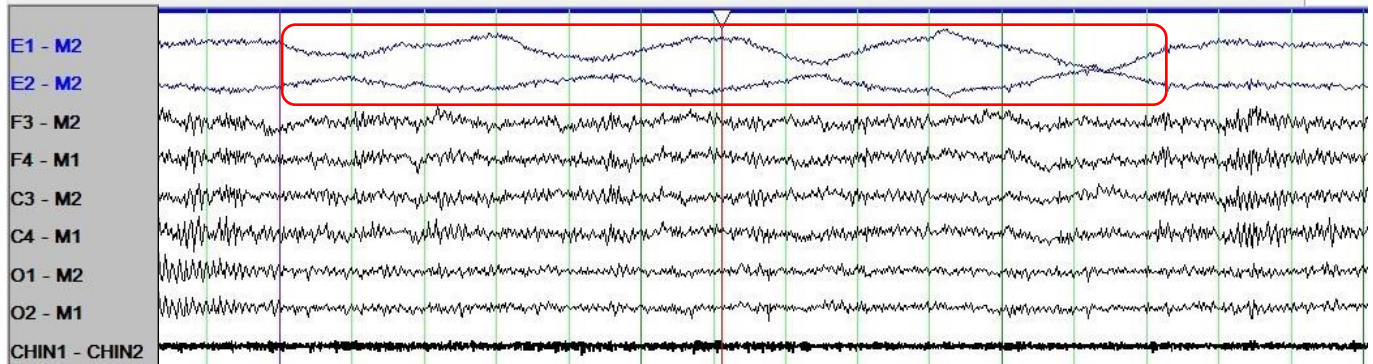
ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στο στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση των α κυμάτων (που κυριαρχούν στο στάδιο της εγρήγορσης με κλειστούς οφθαλμούς) από χαμηλού δυναμικού θ κύματα (συχνότητας 4-7Hz) [12,14]. Ο μυϊκός τόνος είναι ακόμα παρών ενώ αρχίζουν να εμφανίζονται αργές εκκρεμοειδείς κινήσεις των

**Εικόνα 1.** Οι φάσεις και τα στάδια του ύπνου

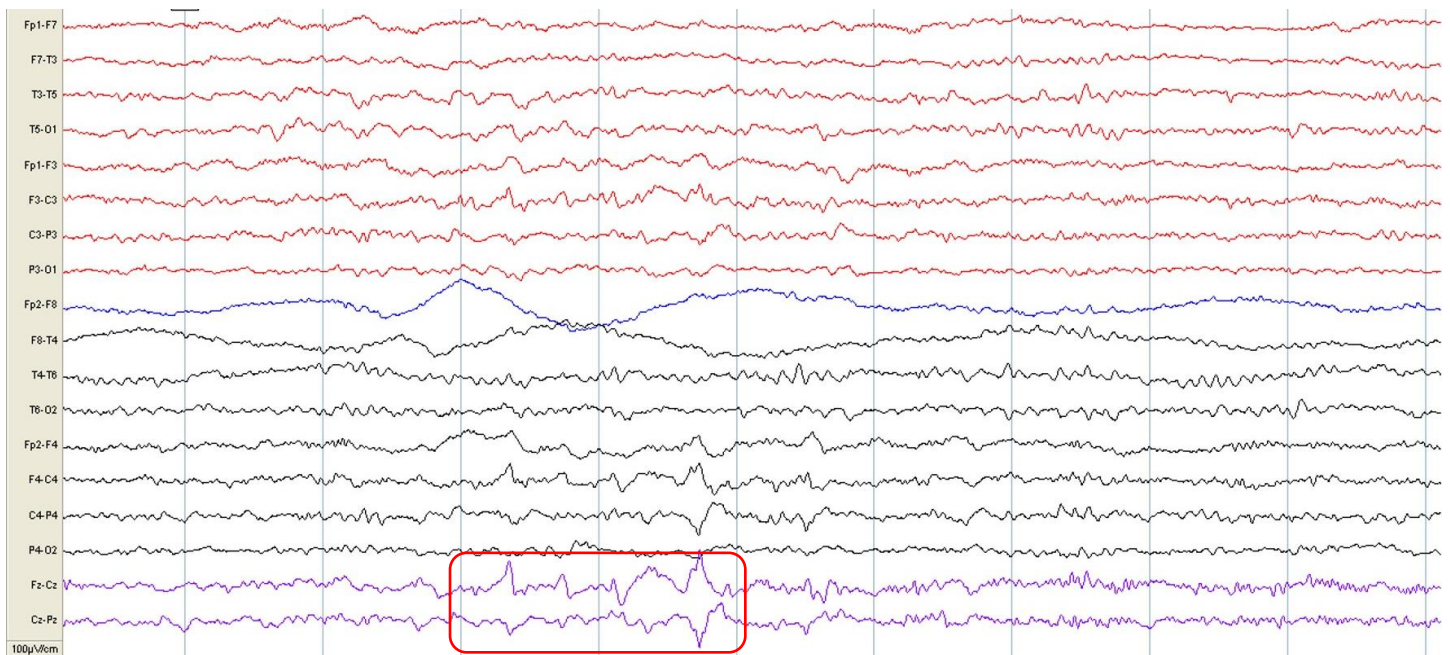


οφθαλμών (slow-rolling eye movements, SREMs) (Εικόνα 2) [14]. Παράλληλα κάνουν την εμφάνισή τους πάνω από τις κεντρικές περιοχές, σε ακανόνιστα χρονικά διαστήματα, μεμονωμένα, οξύαιχμα, αμφοτερόπλευρα κύματα διάρκειας < 0,5 δευτερολέπτων, γνωστά ως παροδικές αιχμές κορυφής (vertex sharp transients, VSTs) ή κύματα V (Εικόνα 3). Τέλος, στο στάδιο N1 μπορεί να παρατηρηθούν επίσης θετικά τριγωνικού σχήματος κύματα που παράγονται κυρίως από τις ινιακές περιοχές. Τα κύματα αυτά είναι συνήθως διφασικά και αμφοτερόπλευρα και χαρακτηρίζονται ως παροδικές θετικές ινιακές αιχμές (positive occipital sharp transients, POSTS) [14] (Εικόνα 4).

**Εικόνα 2.** Στιγμιότυπο σταδίου ύπνου N1 όπου διακρίνονται οι αργές εκκρεμοειδείς κινήσεις των οφθαλμών (slow-rolling eye movements, SREMs) (κόκκινο περίγραμμα).  
Εικόνα από το αρχείο του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν».

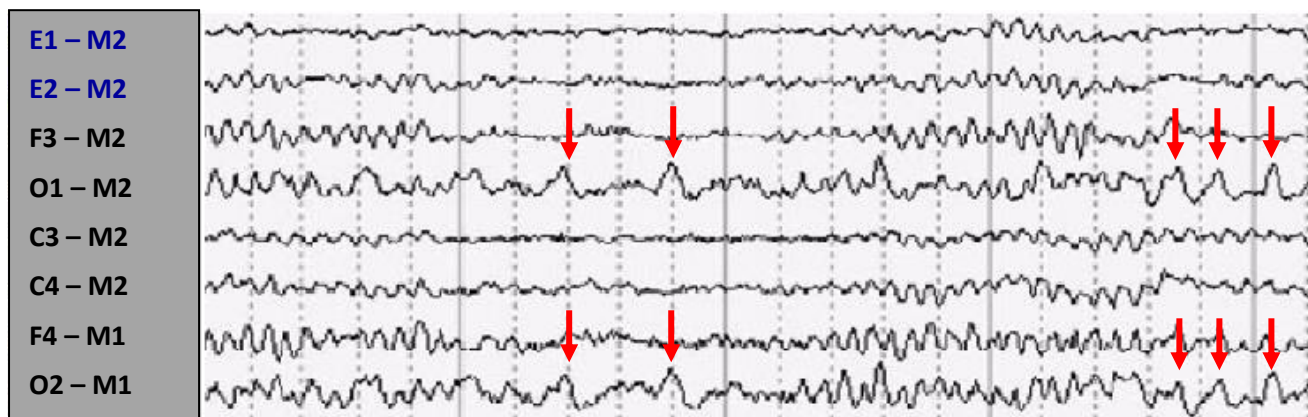


**Εικόνα 3.** Στιγμιότυπο σταδίου ύπνου N1 όπου καταγράφονται παροδικές αιχμές κορυφής (vertex sharp transients, VSTs) ή κύματα V (κόκκινο περίγραμμα), κυρίως από τις κεντρικές περιοχές (Fz-Cz-Pz). Εικόνα από το αρχείο του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν».



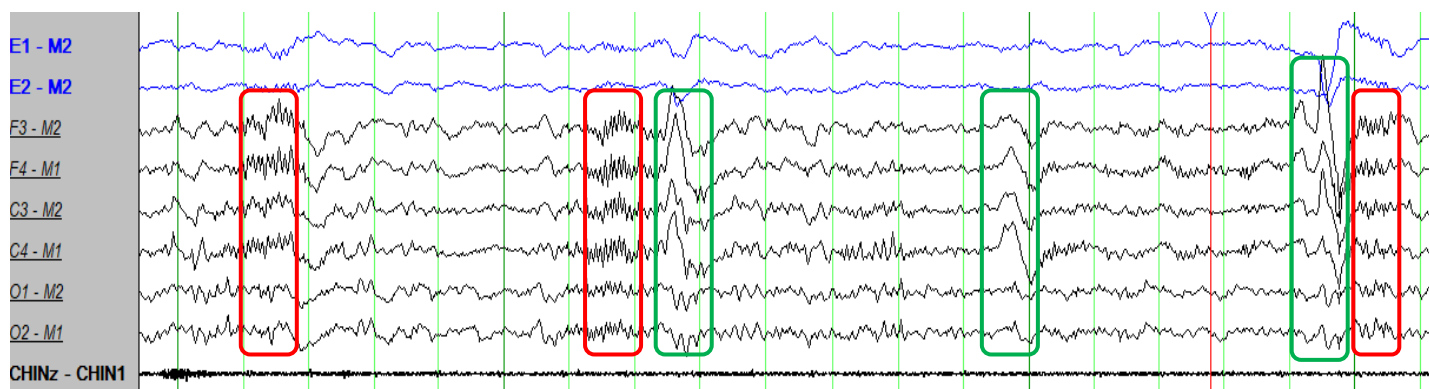
**Εικόνα 4.** Στιγμιότυπο σταδίου ύπνου N1 όπου καταγράφονται παροδικές θετικές ινιακές αιχμές (positive occipital sharp transients, POSTS) από τις ινιακές περιοχές.

Εικόνα από το αρχείο του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν».



Το στάδιο N2 καλύπτει το μεγαλύτερο ποσοστό του συνολικού χρόνου του ύπνου (45%). Στο στάδιο αυτό ενδυναμώνεται η λειτουργία του παρασυμπαθητικού με συνέπεια τη μείωση του καρδιακού ρυθμού και παράλληλα και της θερμοκρασίας [12]. Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά, χαρακτηρίζεται από την παρουσία των υπνικών άτρακτων (sleep spindles) και των συμπλεγμάτων K (K complexes) [14,15]. Οι υπνικές άτρακτοι είναι σύντομες (0,5-2 δευτερόλεπτα) σειρές ρυθμικών επαναλαμβανόμενων κυμάτων συχνότητας 11-16Hz, αυξανόμενου και ακολούθως μειούμενου δυναμικού (άτρακτος), που καταγράφονται κυρίως από τα κεντρικά ηλεκτρόδια της κορυφής του κρανίου και αντιπροσωπεύουν τη δραστηριότητα ενός θαλαμοφλοιϊκού κυκλώματος (Εικόνα 5). Οι υπνικές άτρακτοι συνδέονται σημαντικά με τη διαδικασία εμπέδωσης της μνήμης και τη μάθηση [14,15,16]. Τα συμπλέγματα K είναι μακρά και εύκολα διακριτά δέλτα κύματα διάρκειας >0,5 δευτερολέπτων που έχουν διφασική μορφή (οξύαιχμο αρνητικό κύμα ακολουθούμενο από ένα θετικό κύμα) (Εικόνα 5). Η προέλευση των συμπλεγμάτων K είναι κυρίως από περιοχές του μετωπιαίου φλοιού [14,15,17]. Κύματα V και POSTS μπορεί να παρατηρηθούν και σε αυτό το στάδιο του ύπνου.

**Εικόνα 5.** Στιγμιότυπο σταδίου ύπνου N2 όπου καταγράφονται υπνικές άτρακτοι (sleep spindles) (κόκκινα περιγράμματα) και συμπλέγματα K (K complexes) (πράσινα περιγράμματα). Εικόνα από το αρχείο του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν».

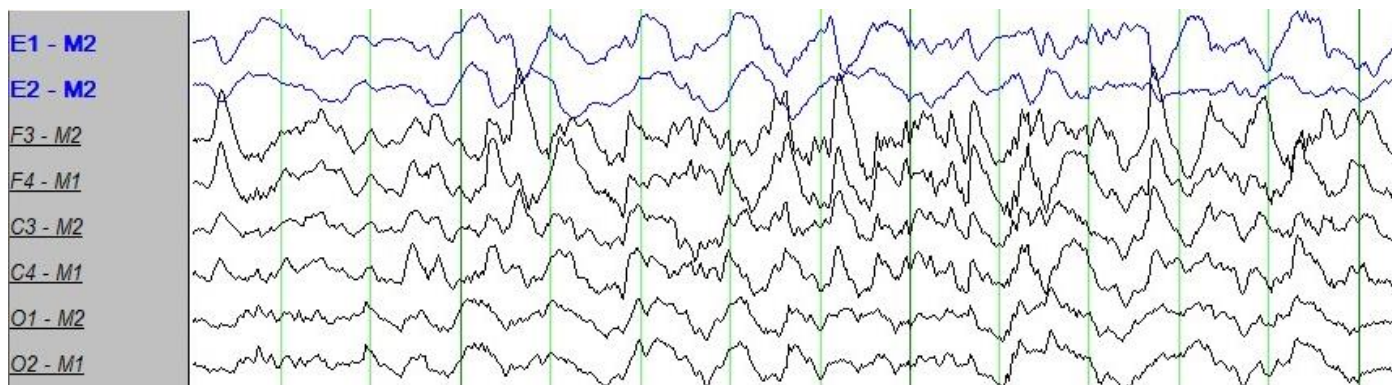


Το στάδιο N3 ή στάδιο βραδέων κυμάτων χαρακτηρίζεται από τον υψηλότερο ουδό αφύπνιση, τη μέγιστη ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, την ελάττωση του μυϊκού τόνου και της συμπεριφορικής και κινητικής δραστηριότητας του ατόμου και καταλαμβάνει περίπου το 25% του συνολικού χρόνου του ύπνου. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία υψηλού δυναμικού και χαμηλής συχνότητας (0,5 – 2 Hz) κυμάτων, γνωστά ως δέλτα κύματα [12,14] (Εικόνα 6). Συμπλέγματα K και υπνικές άτρακτοι μπορεί να παρατηρηθούν και σε αυτό το στάδιο. Κατα τη διάρκεια του σταδίου N3 λαμβάνουν χώρα πολύ σημαντικές διεργασίες που αφορούν την αποκατάσταση των ιστών, την ανάπτυξη του μυοσκελετικού συστήματος και την ενδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος. Το στάδιο N3 παρατηρείται συνήθως στο πρώτο ένα τρίτο της νύχτας και συνδέεται με την εκδήλωση διαταραχών όπως η υπονοβασία, ο νυκτερινός τρόμος και η νυκτερινή ενούρηση [12,14].



**Εικόνα 6.** Στιγμιότυπο σταδίου ύπνου N3 όπου διακρίνονται τα μεγάλα δέλτα κύματα.

Εικόνα από το αρχείο του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν».

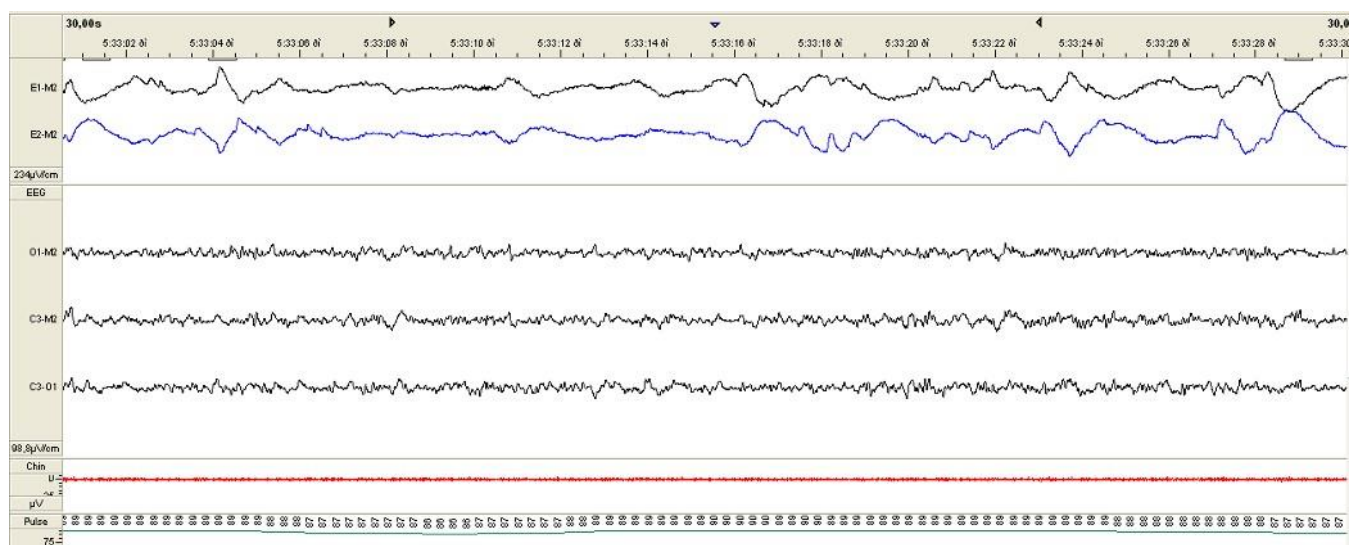


Ο ύπνος REM φυσιολογικά εμφανίζεται περίπου 90 λεπτά μετά την επέλευση του ύπνου και ενώ στον πρώτο κύκλο διαρκεί μόλις 10 λεπτά, κατά την εξέλιξη του ύπνου η διάρκεια του αυξάνεται σταδιακά έως και την 1 ώρα (στον τελευταίο κύκλο). Συνολικά αντιστοιχεί στο 25% περίπου του συνολικού χρόνου του ύπνου [12,14]. Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά έχει κοινά στοιχεία με την εγρήγορση καθώς κυριαρχεί η παρουσία β κυμάτων και ο μεταβολισμός του εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα ενεργός. Το κύριο χαρακτηριστικό του όμως είναι η παρουσία των ταχέων συζυγών οφθαλμικών κινήσεων και η ελαχιστοποίηση έως και απουσία του μυϊκού τόνου (Εικόνα 7). Κατά τον ύπνο REM, ο αναπνευστικός ρυθμός γίνεται πιο ασταθής και ακανόνιστος, το αυτόνομο νευρικό σύστημα ενεργοποιείται με διακύμανση μεταξύ Συμπαθητικής-Παρασυμπαθητικής λειτουργίας με συνέπεια την αυξομείωση τόσο της αρτηριακής πίεσης όσο και των καρδιακών παλμών (αυξάνονται και εμφανίζουν έντονη διακύμανση των τιμών τους) [12,14]. Το στάδιο REM του ύπνου, χαρακτηρίζεται από χαμηλό ουδό αφύπνισης, πλήρη απουσία συμπεριφοράς και τη χαμηλότερη κινητική δραστηριότητα στον ύπνο. Ο ύπνος REM κυριαρχεί στο τελευταίο ένα τρίτο της νύχτας



και είναι η περίοδος στην οποία παρατηρούνται τα περισσότερα όνειρα. [12,14]. Ο ύπνος REM διακρίνεται περαιτέρω στον τονικό REM, χωρίς παρουσία ταχέων οφθαλμικών κινήσεων και στον φασικό REM που συνοδεύεται από τις χαρακτηριστικές ταχείες οφθαλμικές κινήσεις [14].

**Εικόνα 7.** Στιγμιότυπο ύπνου REM όπου διακρίνονται οι ταχείες οφθαλμικές κινήσεις (Rapid Eye Movements) (ηλεκτροοφθαλμογράφημα: E1-M2 & E2-M2) και η ελαχιστοποίηση του μυϊκού τόνου του υπογενειδίου μυός (επιφανειακό ηλεκτρομυογράφημα: Chin). Εικόνα από το αρχείο του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικών».



### ***Επίδραση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα***

Η επίδραση των διαφόρων σταδίων του ύπνου στο αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι σαφής και εκδηλώνεται μέσω αλλαγών στη λειτουργία του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, κατά την μετάβαση από την εγρήγορση στο στάδιο N1 του NREM ύπνου, παρατηρείται αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού συστήματος με παράλληλη μείωση του τόνου του συμπαθητικού συστήματος. Ως εκ τούτου, προκαλείται σταδιακή επιβράδυνση του ρυθμού της

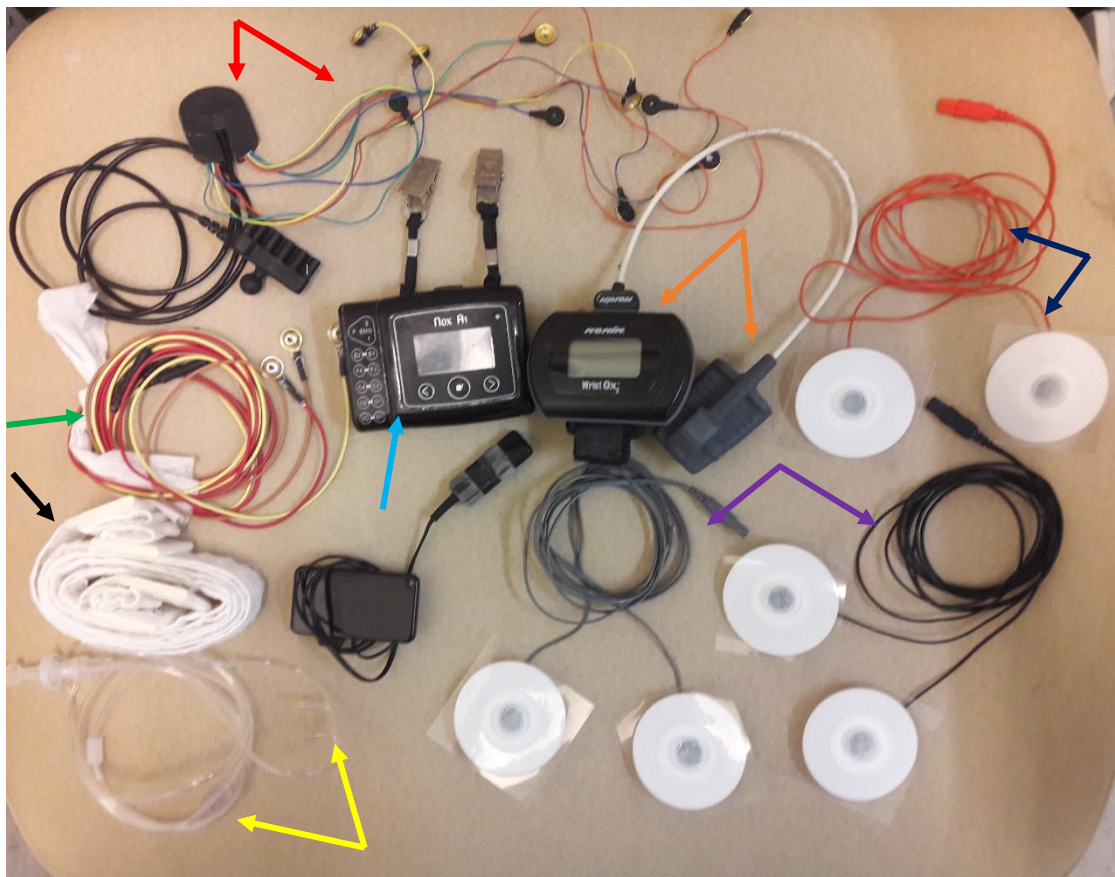
αναπνοής [18]. Καθώς ο ύπνος εξελίσσεται από το στάδιο N1 προς τα στάδια βαθύτερου ύπνου N2 και N3, σημειώνεται περεταίρω αύξηση του παρασυμπαθητικού νευρικού τόνου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση της συνολικής καρδιακής απόδοσης μέσω ελάττωσης του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης. Η ταυτόχρονη μεγαλύτερη μείωση του συμπαθητικού τόνου οδηγεί σε περεταίρω πτώση της αρτηριακής πίεσης, φαινόμενο γνωστό ως «βύθιση της πίεσης (blood pressure dipping)», μέσω ελάττωσης και των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων [18]. Κατά τον ύπνο REM διακρίνουμε δύο φάσεις διαφορετικής επίδρασης στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Στον τονικό REM παρατηρείται επικράτηση του παρασυμπαθητικού τόνου. Αντίθετα, στον φασικό REM σημειώνεται αντιστροφή της ισορροπίας συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού με σημαντική αύξηση πλέον του συμπαθητικού τόνου. Η συμπαθητικοτονία αυτή οδηγεί σε έντονη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης με αύξηση της τελευταίας σε επίπεδα υψηλότερα και από αυτά που παρατηρούνται κατά την εγρήγορση. Αφυπνίσεις σε οποιοδήποτε στάδιο του ύπνου προκαλούν παρόξυνση της συμπαθητικής δραστηριότητας οδηγώντας σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού. Συχνές συμπαθητικές αιχμές στον ύπνο, συνοδεύονται από αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας και κατά την εγρήγορση εγκαθιστώντας μια ημερήσια συμπαθητική υπερδραστηριότητα και υπέρταση [18].

### ***Καταγραφή του ύπνου***

Η μέθοδος εκλογής για την καταγραφή του ύπνου και την ανίχνευση πιθανών διαταραχών αυτού είναι η πολυπαραμετρική καταγραφή ύπνου (ΠΠΚΥ). Για τη διενέργεια της ΠΠΚΥ απαιτείται η χρήση ειδικής συσκευής (σταθερής ή φορητής) με πολλαπλούς αισθητήρες για τη καταγραφή παραμέτρων όπως: α) ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), β) ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ), γ) επιφανειακό ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) υπογενειδίου (πηγούνι) και πρόσθιων

κνημιαίων (κάτω άκρα) μυών, δ) ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), ε) επαγωγική πληθυσμογραφία με ζώνες θώρακα και κοιλιάς για την καταγραφή της αναπνευστικής προσπάθειας, στ) ρινικός αισθητήρας πίεσης - ροής αέρα και ρινοστοματικός αισθητήρας θερμοκρασίας - ροής αερα, ζ) παλμική οξυμετρία και η) αισθητήρας θέσης σώματος [19,20] (Εικόνες 8 και 9).

**Εικόνα 8.** Εξοπλισμός φορητής συσκευής πολυπαραμετρικής καταγραφής ύπνου (ΠΠΚΥ) τύπου NOX A1. Διακρίνονται τα ηλεκτρόδια του ΗΕΓ και του ΗΟΓ (κόκκινα βέλη), τα ηλεκτρόδια του ΗΜΓ υπογενειδίου μυός (πράσινο βέλος), ο ρινικός αισθητήρας πίεσης – ροής αέρα (κίτρινα βέλη), τα ηλεκτρόδια του ΗΚΓ (μπλέ βέλη), οι πληθυσμογραφικές ζώνες θώρακα και κοιλιάς (μαύρο βέλος), τα ηλεκτρόδια του ΗΜΓ πρόσθιων κνημιαίων μυών (μώβ βέλη), η συσκευή ασύρματης παλμικής οξυμετρίας (πορτοκαλί βέλη) και η κεντρική συσκευή καταγραφής των παραμέτρων (γαλάζιο βέλος).



**Εικόνα 9.** Τοποθέτηση φορητής συσκευής πολυπαραμετρικής καταγραφής ύπνου (ΠΠΚΥ) σε νοσηλεύόμενους ασθενείς με ΑΕΕ στη Β΄ Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν».



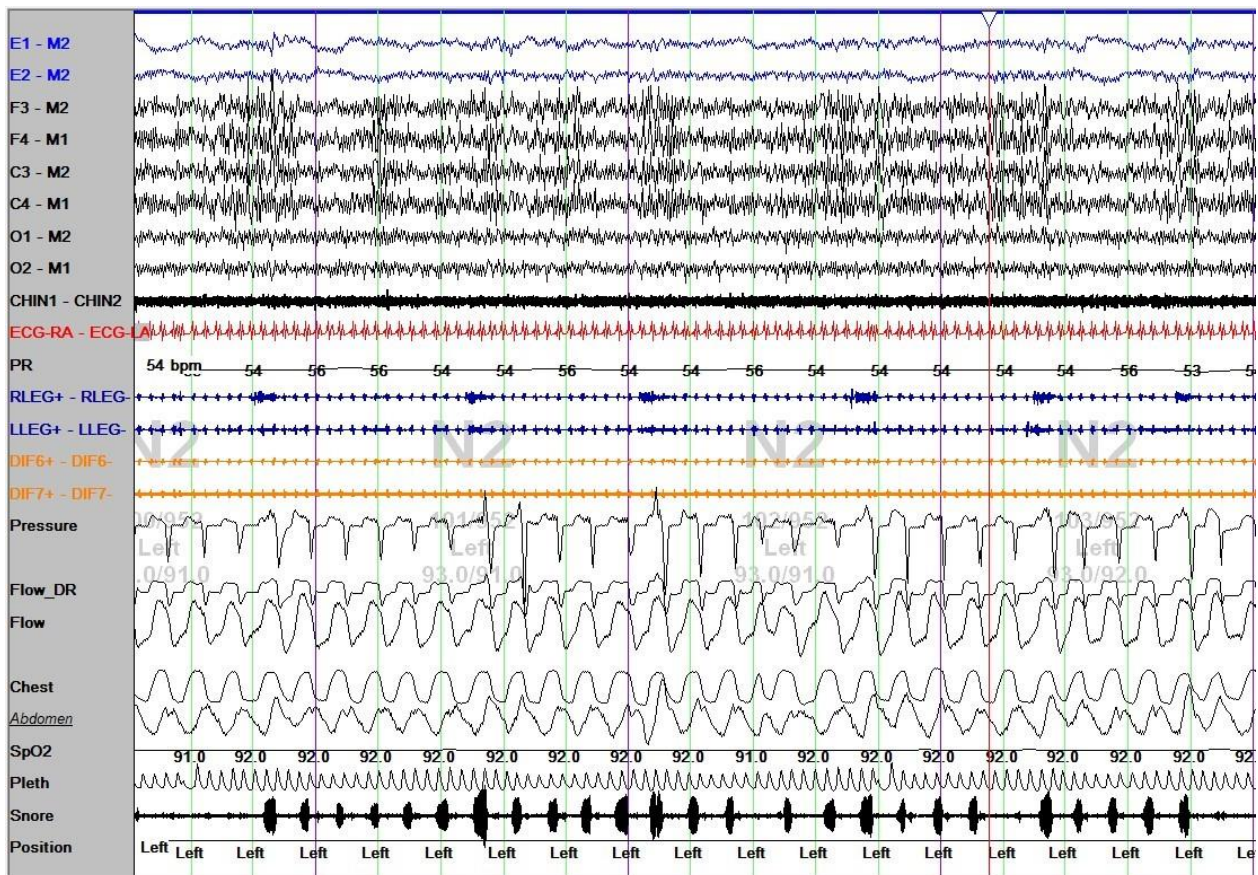
Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, το ηλεκτροοφθαλμογράφημα και το ηλεκτρομυογράφημα υπογενειδίου παρέχουν απαραίτητα δεδομένα για τη σταδιοποίηση του ύπνου. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα περιλαμβάνει συνήθως 6 κανάλια (F3-M2, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O1-M2 & O2-M1) (Εικόνα 10) και μπορεί να επεκταθεί ανάλογα με τη δυνατότητα των καταγραφικών μηχανημάτων μέχρι πλήρες μοντάζ με βάση το σύστημα τοποθέτησης ηλεκτροδίων 10-20. Το ηλεκτροοφθαλμογράφημα πραγματοποιείται με τη χρήση δύο ηλεκτροδίων που τοποθετούνται 1 εκατοστό περίπου πλάγια και άνω από τον έξω κανθό του ενός οφθαλμού και αντίστοιχα πλάγια

και κάτω από τον έξω κανθό του άλλου οφθαλμού καταγράφοντας τις απαγωγές E1-M2 και E2-M2 (Εικόνα 9). Με τον τρόπο αυτό καταγράφονται, ως διαφορά δυναμικού, οι οφθαλμικές κινήσεις που παρατηρούνται στα διάφορα στάδια του ύπνου (SREMs στο στάδιο N1 ή ταχείες οφθαλμικές κινήσεις στο στάδιο REM). Για το ηλεκτρομυογράφημα του υπογενειδίου χρησιμοποιούνται 3 επιφανειακά ηλεκτρόδια που τοποθετούνται στο πηγούνι (Εικόνα 9Α). Η καταγραφή μυϊκής ατονίας του υπογενειδίου μυός συμβάλει στην αναγνώριση του σταδίου REM του ύπνου [19,20].

Το ηλεκτρομυογράφημα πρόσθιων κνημιαίων πραγματοποιείται με τη χρήση 2 επιφανειακών επικολλώμενων ηλεκτροδίων για κάθε άκρο (συνολικά 4 ηλεκτρόδια) τα οποία τοποθετούνται στην πρόσθια επιφάνεια της κνήμης ακριβώς πάνω από τον αντίστοιχο μυ (Εικόνα 9Β). Η καταγραφή των κινήσεων των κάτω άκρων κατά τον ύπνο (Εικόνα 10) παρέχει τη δυνατότητα ανίχνευσης διαταραχών όπως οι περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο αλλά και επιβεβαίωσης τυχόν αφυπνίσεων [20].



**Εικόνα 10.** Στιγμιότυπο μιας ΠΠΚΥ όπου διακρίνονται τα διαγράμματα όλων των καταγραφόμενων παραμέτρων. E1-M2, E2-M2: ηλεκτροοφθαλμογράφημα. F3-M2, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O1-M2, O2-M1: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. CHIN1 – CHIN2: επιφανειακό ηλεκτρομυογράφημα υπογενειδίου (πηγούνι). ECG-RA – ECG-LA: ηλεκτροκαρδιογράφημα. PR: καρδιακή συχνότητα (καρδιακοί παλμοί/λεπτό). RLEG, LLEG: επιφανειακό ηλεκτρομυογράφημα δεξιού και αριστερού πρόσθιου κνημιαίου μύος. Pressure, Flow: πίεση - ροή αέρα όπως καταγράφεται από τον αντίστοιχο ρινικό αισθητήρα. Chest, Abdomen: αναπνευστική προσπάθεια όπως καταγράφεται από τις ζώνες επαγωγικής πληθυσμογραφίας θώρακα και κοιλιάς. SpO<sub>2</sub>: οξυμετρία (κορεσμός οξυγόνου αρτηριακού αίματος). Position: θέση σώματος όπως καταγράφεται από τον αντίστοιχο αισθητήρα. Εικόνα από το αρχείο του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν».



Ο ρινικός αισθητήρας ροής αέρα είναι μια ρινική κάνουλα που καταγράφει τη διαφορά πίεσης εντός της ρινικής χοάνης κατά την αναπνοή και τη μετατρέπει σε σήμα ροής αέρα. Αντίστοιχα ο ρινοστοματικός αισθητήρας θερμοκρασίας (θερμίστορας) ανιχνεύει τη διαφορά θερμοκρασίας στον αέρα κατά την εισπνοή και εκπνοή από τη μύτη και το στόμα. Οι επαγωγικές πληθυσμογραφικές ζώνες θώρακα και κοιλιάς καταγράφουν την αναπνευστική προσπάθεια όπως αυτή αποτυπώνεται στις κινήσεις του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος κατά την αναπνοή. Η παλμική οξυμετρία χρησιμοποιεί ένα αισθητήρα με τεχνολογία φασματοφωτομετρίας που τοποθετείται στο δάκτυλο του εξεταζόμενου και παρέχει πληροφορίες σχετικά τον κορεσμό οξυγόνου αίματος και την καρδιακή συχνότητα. Η χρήση της παλμικής οξυμετρίας είναι απαραίτητη για την ανίχνευση επεισοδίων υποξυγοναιμίας κατά τον ύπνο και διακύμανσης της καρδιακής συχνότητας που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια αναπνευστικών ή και άλλων διαταραχών του ύπνου [19,21].

Τόσο οι ρινικοί αισθητήρες όσο και οι πληθυσμογραφικές ζώνες σε συνδυασμό με την παλμική οξυμετρία βοηθούν στη διάγνωση αναπνευστικών γεγονότων κατά τον ύπνο όπως η άπνοια και η υπόπνοια και τη διάκριση των τύπων τους (αποφρακτική ή κεντρική) [19,20].

Με τη βοήθεια 2 επιφανειακών ηλεκτροδίων που τοποθετούνται στον κορμό λαμβάνεται η απαγωγή II του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η απλή αυτή καταγραφή του καρδιακού ρυθμού συμβάλει στον εντοπισμό αρρυθμιών και διαταραχών αγωγής όπως η κολπική μαρμαρυγή, η εμμένουσα ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία και ο σοβαρός κολποκοιλιακός αποκλεισμός [19].

Η ΠΠΚΥ μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε σε ειδικό εργαστήριο μελέτης ύπνου με συνεχή παρουσία και παρακολούθηση από έμπειρο και εκπαιδευμένο τεχνικό

ύπνου (μελέτη ύπνου τύπου 1) είτε με χρήση φορητής συσκευής κατ' οίκον χωρίς παρακολούθηση από ειδικό ύπνου (μελέτη ύπνου τύπου 2) (Εικόνες 8 και 9). Η ΠΠΚΥ είναι χρήσιμη εξέταση για την ανίχνευση και αξιολόγηση μιας σειράς διαταραχών ύπνου όπως οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο με πιο συχνή την αποφρακτικού τύπου άπνοια – υπόπνοια στον ύπνο, οι παραϋπνίες, οι υπερυπνίες συνεπεία δυσλειτουργίας των κεντρικών μηχανισμών του ύπνου, οι περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο (ΠΚΑΥ), κλπ [19,20].

### **Γ3. ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ - ΥΠΟΠΝΟΙΑΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ**

#### ***Ορισμοί***

Οι αναπνευστικές διαταραχές κατά τον ύπνο αφορούν καταστάσεις κατά τις οποίες παρατηρείται αναπνευστική δυσχέρεια με αποτέλεσμα τόσο την απορρύθμιση της ισορροπίας οξυγόνου και διοξειδίου στον οργανισμό όσο και την διαταραχή της ποιότητας του ύπνου. Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται το ΣΑΥ με τους 2 υποτύπους του [αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ) και κεντρική υπνική άπνοια (ΚΥΑ)] καθώς και οι διαταραχές υποαερισμού και υποξυγοναιμίας κατά τον ύπνο [22]. Τα αναπνευστικά γεγονότα που παρατηρούνται κατά τον ύπνο διακρίνονται σε άπνοιες, υπόπνοιες και σχετιζόμενες με την αναπνευστική προσπάθεια αφυπνίσεις (ΣΑΠΑ). Οι άπνοιες ταξινομούνται περεταίρω σε αποφρακτικές, κεντρικές και μικτές [22,23].

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής του Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine, AASM), ως άπνοια ορίζεται κάθε επεισόδιο ελάττωσης της ροής αέρα ίσης ή μεγαλύτερης από το 90% της τιμής αναφοράς που διαρκεί τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα [24]. Όταν ένα γεγονός άπνοιας συνοδεύεται από συνεχή παρουσία αναπνευστικής προσπάθειας κατά τη διάρκεια του,



τότε αυτό αποτελεί μια αποφρακτική άπνοια. Αντίθετα, η απουσία αναπνευστικής προσπάθειας καθ' όλη τη διάρκεια του απνοϊκού επεισοδίου στοιχειοθετεί μια κεντρική άπνοια. Όταν η αναπνευστική προσπάθεια απουσιάζει κατά την αρχική περίοδο ενός επεισοδίου άπνοιας και εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού αυτού, τότε η άπνοια χαρακτηρίζεται ως μικτή [24,25].

Ως υπόπνοια, χαρακτηρίζεται κάθε γεγονός ελάτωσης της ροής αέρα ίσης ή μεγαλύτερης από το 30% της τιμής αναφοράς που διαρκεί τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα και συνοδεύεται από μια τουλάχιστον κατά 3% πτώση στον κορεσμό οξυγόνου του αίματος ή την παρουσία μιας αφύπνισης στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα [25].

Η ΣΑΠΑ είναι ένα αναπνευστικό γεγονός, διάρκειας τουλάχιστον 10 δευτερολέπτων, που χαρακτηρίζεται από ελάτωση της ροής αέρα (αποφρακτικής αιτιολογίας) σε βαθμό που δεν πληρεί τα διαγνωστικά κριτήρια της άπνοιας ή υπόπνοιας και συνοδεύεται από αυξανόμενη αναπνευστική προσπάθεια που υποχωρεί τελικά με την εμφάνιση μιας αφύπνισης στο διάγραμμα του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος [24,26]. Μια αναπνευστική διαταραχή του ύπνου χαρακτηρίζεται ως ΑΥΑ ή ΚΥΑ όταν πάνω από το 50% των αναπνευστικών γεγονότων που καταγράφονται σε μια μελέτη ύπνου είναι αποφρακτικής ή κεντρικής αρχής, αντίστοιχα.

Η διάγνωση του ΣΑΥ βασίζεται στην ΠΠΚΥ με τη βοήθεια της οποίας υπολογίζεται ο Δείκτης Άπνοιας-Υπόπνοιας (ΔΑΥ) δηλαδή ο αριθμός επεισοδίων άπνοιας ή υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου. Απαραίτητη για την εργαστηριακή διάγνωση του ΣΑΥ είναι τιμή του ΔΑΥ ίση ή μεγαλύτερη του 5. Ο ΔΑΥ χρησιμοποιείται επίσης ως εργαλείο για την ταξινόμηση της βαρύτητας του ΣΑΥ ως εξής: ήπιο αν  $5 \leq \Delta AY < 15$ ,

μέτριο αν  $15 \leq \Delta AY < 30$  και σοβαρό αν  $\Delta AY \geq 30$  [27,28]. Μια άλλη παράμετρος που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και την ταξινόμηση της βαρύτητας του ΣΑΥ είναι ο δείκτης αναπνευστικής διαταραχής (ΔΑΔ). Η διαφορά του ΔΑΔ από τον ΔΑΥ έγκειται στο ότι ο πρώτος υπολογίζεται λαμβάνοντας υπόψιν, εκτός από τον αριθμό απνοιών-υποπνοιών, και τις ΣΑΠΑ που παρατηρούνται ανά ώρα ύπνου. Τιμή ΔΑΔ  $\geq 5$  θέτει εργαστηριακή διάγνωση του ΣΑΥ ενώ για τη διάκριση της βαρύτητας χρησιμοποιούνται αντίστοιχα όρια με τον ΔΑΥ [27,28].

### ***Ταξινόμηση, παθογένεια, επιδημιολογικά δεδομένα και προδιαθεσικοί παράγοντες***

Η ΑΥΑ αποτελεί τη συχνότερη μορφή ΣΑΥ και χαρακτηρίζεται από επανειλημμένα επεισόδια μείωσης του βάθους (υπόπνοια) ή πλήρους παύσης της αναπνοής (άπνοια) κατά τον ύπνο που προκαλούνται από μερική ή πλήρη απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών με αποτέλεσμα τη μείωση ή την πλήρη διακοπή της ροής του αέρα παρά τις συνεχιζόμενες προσπάθειες των αναπνευστικών μυών [29]. Κατά τον ύπνο παρατηρείται ελάτωση της δραστηριότητας και του τόνου των μυών της γλώσσας, της περιοχής του στοματοφάρυγγα, του ρινοφάρυγγα και του λάρυγγα. Ως αποτέλεσμα του μειωμένου μυϊκού τόνου του ανώτερου αεραγωγού, προκαλείται μια δυναμική μείωση του εύρους του αυλού του που μπορεί να φθάσει μέχρι και σε πλήρη σύμπτωση των τοιχωμάτων του, διακοπή της ροής του αέρα και εκδήλωση άπνοιας [30].

Εκτιμάται ότι περίπου 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από ΑΥΑ, οι μισοί περίπου από τους οποίους εμφανίζουν μέτρια ή σοβαρού βαθμού υπνική άπνοια. Ο υψηλότερος αριθμός ατόμων με ΑΥΑ παρατηρείται στην Κίνα και ακολουθούν κατά σειρά οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, η Βραζιλία και η Ινδία [31].

Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση της ΑΥΑ είναι:

- η παχυσαρκία: Οι κύριοι μηχανισμοί μέσω των οποίων η παχυσαρκία συμβάλλει στην απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και την εμφάνιση απνοιών περιλαμβάνουν: α) την εναπόθεση λίπους στην περιοχή του τραχήλου, αφενός στα πλάγια τοιχώματα του ανώτερου αεραγωγού που οδηγεί σε στένωση του αυλού αυτού και αφετέρου εντός των μυών που διαστέλλουν τον ανώτερο αεραγωγό περιορίζοντας την μυϊκή ισχύ και προστατευτική τους δράση [29,32] και β) την εναπόθεση λίπους στην κοιλιακή χώρα (κεντρική παχυσαρκία) που προκαλεί αφενός πειστικά φαινόμενα στο θωρακικό τοίχωμα οδηγώντας σε περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια και μείωση της ωφέλιμης για τη διατήρηση του τόνου του αεραγωγού, έλξης της τραχείας κατά την εισπνοή και αφετέρου αντίσταση στη δράση της λεπτίνης στους χημειοϋποδοχείς του στελέχους, περιορίζοντας το ευεργετικό της αποτέλεσμα στην ενίσχυση της αναπνευστικής προσπάθειας και την αντίδραση σε υπερκαπνικές καταστάσεις [29,32,33]. Ενδεικτικά του ρόλου της παχυσαρκίας στην εκδήλωση ΑΥΑ είναι τα ακόλουθα δεδομένα. Η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), που ορίζεται ως ο λόγος του σωματικού βάρους σε κιλά προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα, κατά 6 μονάδες έχει συσχετιστεί με πάνω από 4 φορές αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης ΑΥΑ [32]. Επιπλέον, η αυξημένη περιφέρεια του τραχήλου (>40cm), φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παραγοντά κινδύνου για υψηλής βαρύτητας ΑΥΑ [22,34].

- στένωση του ανώτερου αεραγωγού λόγω ανατομικών ανωμαλιών του φάρυγγα όπως: η παρουσία επιμηκυμένου ή υπέρμετρου ιστού μαλθακής υπερώας, το αυξημένο μέγεθος γλώσσας σε σχέση με το μέγεθος του στοματοφάρυγγα, η οπίσθια θέση της σταφυλής, οι υπερτροφικές αμυγδαλές, η προς τα κάτω μετατόπιση του υοειδούς οστού και η αυξημένη παραγωγή φαρυγγικής βλέννης [29].

- το αρσενικό φύλο: Η επικράτηση των ανδρών έναντι των γυναικών με αναλογία 2-3/1, πιθανόν να έχει τη βάση της στην κεντρική παχυσαρκία που

παρατηρείται κατά αποκλειστικότητα σχεδόν στους άνδρες καθώς και σε ορμονικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων [29,35,36]. Ωστόσο, ο επιπολασμός της ΑΥΑ αυξάνεται σημαντικά στο γυναικείο φύλο μετά την εμμηνόπαυση [35,36].

- η μεγαλύτερη ηλικία: Η αύξηση της ηλικίας μέχρι την έκτη με έβδομη δεκαετία της ζωής έχει συσχετιστεί με σαφή αύξηση του επιπολασμού της ΑΥΑ. Δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία για αυτή την αύξηση. Παρολ' αυτά έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί όπως η ηλικιακή αύξηση της εναπόθεσης παραφαρυγγικού λίπους και η μείωση της ανταπόκρισης των διασταλτικών μυών του φάρυγγα σε ερεθίσματα αρνητικής πίεσης [29,37].

- η κατανάλωση αλκοόλ ή άλλων κατασταλτικών του ΚΝΣ (π.χ βενζοδιαζεπίνες, ναρκωτικές ουσίες): Το αλκοόλ φαίνεται να προκαλεί καταστολή της δραστηριότητας του γενειογλωσσικού μυός, ως κύριου διασταλτικού μυός του φάρυγγα, αυξάνοντας έτσι τις αντιστάσεις του ανώτερου αεραγωγού και οδηγώντας σε πιθανή σύμπτωση των τοιχωμάτων του. Παράλληλα, η συστηματική κατανάλωση του αλκοόλ συμβάλλει στην αύξηση του σωματικού βάρους και την ανάπτυξη παχυσαρκίας [38]. Η κατανάλωση ουσιών όπως οι βενζοδιαζεπίνες, τα οπιοειδή και άλλοι GABAεργικοί αγωνιστές μπορούν επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΥΑ μέσω της καταστολής της μυϊκής δραστηριότητας του ανώτερου αεραγωγού [39-41].

- η ύπτια θέση του σώματος κατά τον ύπνο: η ύπτια θέση του σώματος αυξάνει τη συχνότητα των απνοιών και υποπνοιών σε ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων με ΑΥΑ, λόγω οπίσθιας μετατόπισης της γλώσσας προς το φαρυγγικό τοίχωμα από τη βαρύτητα και επακόλουθης απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού. Η άπνοια θέσης, όπως ονομάζεται αυτή η μορφή ΑΥΑ, χαρακτηρίζεται από 50% ελάττωση του  $\Delta AY$  μετά από αλλαγή σε μη ύπτια θέση κατά τον ύπνο καθώς και ομαλοποίηση της τιμής του  $\Delta AY$  κάτω από 5 με την αλλαγή θέσης σώματος [42].

Η ΚΥΑ αποτελεί πιο σπάνια μορφή ΣΑΥ και συνδέεται με ελαχιστοποίηση ή πλήρη απουσία φυσικής αναπνευστικής προσπάθειας, ως αποτέλεσμα είτε αναπνευστικής αστάθειας (σχετιζόμενη με υπεραερισμό ΚΥΑ) είτε καταστολής του αναπνευστικού κέντρου του στελέχους ή διαταραχής των χημειούποδοχέων (σχετιζόμενη με υποαερισμό ΚΥΑ) [43,44]. Η σχετιζόμενη με υπεραερισμό ΚΥΑ εκδηλώνεται στη συντριπτική πλειοψηφία της, ως επανειλημμένα επεισόδια άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM. Κατά τη μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο NREM, παρατηρείται παύση του ερεθίσματος αναπνευστικής προσπάθειας που συνδέεται με την εγρήγορση, καθιστώντας την αναπνοή αποκλειστικά εξαρτώμενη από ερεθίσματα στους χημειούποδοχείς και συγκεκριμένα από τη μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, PaCO<sub>2</sub>) [43,44]. Οποιοδήποτε αίτιο αναπνευστικής αστάθειας που προκαλεί υποξία κατά τον ύπνο οδηγεί σε υπέρπνοια που με της σειρά της έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υποκαπνίας. Η υποκαπνία κατά τον ύπνο NREM καταστέλλει πλήρως την αναπνευστική προσπάθεια οδηγώντας σε κεντρική άπνοια που έχει ως συνέπεια την αύξηση της PaCO<sub>2</sub>. Όταν η τιμή της PaCO<sub>2</sub> ξεπεράσει το ανώτερο φυσιολογικό όριο προκαλείται πάλι υπέρπνοια πυροδότηνοντας ένα νέο κύκλο κεντρικής άπνοιας. Η αναπνοή Cheyne-Stokes αποτελεί ένα τύπο κεντρικής άπνοιας σχετιζόμενης με υπεραερισμό που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή ΑΕΕ και χαρακτηρίζεται από το πρότυπο αρχικά αυξανόμενου και ακολούθως μειούμενου βάθους αναπνοής (crescendo – decrescendo) μεταξύ των επεισοδίων άπνοιας [45].

Η σχετιζόμενη με υποαερισμό ΚΥΑ αποτελεί πιο σπάνιο τύπο ΚΥΑ που παρατηρείται σε περιπτώσεις βλάβης του ΚΝΣ (προσβολή αναπνευστικού κέντρου στελέχους π.χ από εγκεφαλίτιδα ή ΑΕΕ), νευρομυϊκής διαταραχής (π.χ σύνδρομο μετά

πολυομιελίτιδα), κατανάλωσης κατασταλτικών ουσιών του ΚΝΣ, ή διαταραχής της ανταπόκρισης των χημειοϋποδοχέων [43,44].

Ο επιπολασμός της ΚΥΑ φαίνεται να είναι πολύ μικρότερος συγκριτικά με την ΑΥΑ και δεν ξεπερνά το 1%. Περίπου οι μισές περιπτώσεις ασθενών με ΚΥΑ σχετίζονται με αναπνοή Cheyne-Stokes [46]. Η συχνότητα της ΚΥΑ φαίνεται να είναι υψηλότερη σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα, στους άνδρες και σε συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, το ΑΕΕ και η χρόνια κατανάλωση κατασταλτικών ουσιών του ΚΝΣ όπως τα οπιοειδή [47].

### ***Κλινικές εκδηλώσεις***

Οι ασθενείς με ΣΑΥ παρουσιάζουν συμπτώματα που σχετίζονται με τις άπνοιες και την επίδρασή τους στην αποδοτικότητα του ύπνου και περιλαμβάνουν:

- Υπερβολική ημερήσια υπνηλία (ΥΗΥ): Αποτελεί το πιο συχνό ενόχλημα για το οποίο παραπονιούνται οι ασθενείς με ΣΑΥ και αφορά την αδυναμία να παραμείνει κανείς εντελώς ξύπνιος ή σε ετοιμότητα κατά την φάση της εγρήγορσης (συνήθως τη μέρα) [30, 48]. Η ΥΗΥ είναι αποτέλεσμα διαταραχής της αρχιτεκτονικής και κατακερματισμού του νυχτερινού ύπνου από τα συχνά αναπνευστικά γεγονότα. Παραδείγματα ΥΗΥ αποτελούν η συστηματική επέλευση του ύπνου κατά τη διάρκεια ανάγνωσης, παρακολούθησης τηλεόρασης, οδήγησης ή άλλων παθητικών δραστηριοτήτων. Επιπλέον, συχνά περιγράφονται ως συνοδά της ΥΗΥ, συμπτώματα όπως ο η αϋπνία, ο μη αποδοτικός ύπνος που δεν ξεκουράζει καθώς και η κόπωση και η έλλειψη συγκέντρωσης [30,48]. Η ΥΗΥ συχνά διαλάθει σαν σύμπτωμα λόγω της ύπουλης και σταδιακής έναρξης αλλά και της χρονιότητας που την χαρακτηρίζουν. Επιπρόσθετα, η ΥΗΥ είναι δυνατόν να καλυφθεί και να μην γίνει αντιληπτή σε καταστάσεις έντονης ενεργητικής δραστηριότητας ή

προηγηθείσας κατανάλωσης καφεΐνης ή άλλων διεγερτικών ουσιών. Ένα σημαντικό εργαλείο ανίχνευσης και σταδιοποίησης του συμπτώματος της ΥΗΥ είναι η Κλίμακα Υπνηλίας Erworth (Erworth Sleepiness Scale - ESS) [49]. Πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο με 8 καταστάσεις στις οποίες βαθμολογείται η πιθανότητα να αποκοιμηθεί κάποιος με μια κλίμακα από 0 (καμία πιθανότητα να αποκοιμηθεί) έως 3 (υψηλή πιθανότητα να αποκοιμηθεί). Ένα σκορ στην ESS μεγαλύτερο από 9, είναι ενδεικτικό ΥΗΥ [49,50]. Για την έγκυρη διάγνωση της αϋπνίας χρησιμοποιείται διεθνώς η Κλίμακα Αϋπνίας Αθηνών (Athens Insomnia Scale – AIS). Η AIS περιλαμβάνει οκτώ ερωτήσεις με τις πέντε πρώτες από τις οποίες εκτιμώνται οι δυσκολίες που συναντά κανείς κατά τον νυχτερινό ύπνο ενώ με τις επόμενες τρεις αξιολογούνται δυσλειτουργίες κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η απάντηση σε κάθε ερώτηση βαθμολογείται με μια κλίμακα από 0 έως 3. Ένα συνολικό σκορ στην AIS μεγαλύτερο ή ίσο από 6, θέτει κλινική διάγνωση της αϋπνίας [51]. Για την αξιολόγηση της κόπωσης χρησιμοποιούνται διάφορες κλίμακες μεταξύ των οποίων το πιο ευρέως δοκιμασμένο και αξιόπιστο είναι το Ερωτηματολόγιο Κόπωσης (Fatigue Questionnaire – FQ) ή αλλιώς γνωστό και ως Κλίμακα Κόπωσης Chalder (Chalder Fatigue Scale, CFS), το οποίο περιλαμβάνει 14 ερωτήσεις, οι 8 πρώτες από τις οποίες αφορούν τη σωματική συνιστώσα της κόπωσης, ενώ επόμενες 6 την πνευματική συνιστώσα της κόπωσης. Η απάντηση σε κάθε ερώτηση βαθμολογείται πάλι με μια κλίμακα από 0 έως 3. Όσο υψηλότερο το συνολικό σκορ του FQ τόσο μεγαλύτερη η κόπωση του εξεταζόμενου [52].

- Ροχαλητό, αφύπνιση με αίσθημα πνιγμού ή λαχάνιασμα: Το ροχαλητό είναι ένα σύμπτωμα που κατά κύριο λόγο βιώνεται και περιγράφεται από το σύντροφο του ασθενούς με ΑΥΑ κατά τη διάρκεια του ύπνου. Συχνά συνοδεύεται από επεισόδια άπνοιας ή και αφυπνίσεις με αίσθημα πνιγμού ή λαχάνιασμα. Αν και

η παρουσία σοβαρού ροχαλητού είναι πολύ κοινή (80-90%) σε ασθενείς με ΑΥΑ, η ειδικότητα του για τη διάγνωση του συνδρόμου είναι περιορισμένη [53]. Επιπλέον, μελέτες δείχνουν ότι το ροχαλητό δεν παρουσιάζει καμία προγνωστική αξία για την ανίχνευση της ΑΥΑ [54]. Από την άλλη, η αφύπνιση με αίσθημα πνιγμού ή λαχάνιασμα φαίνεται να αποτελεί πιο ειδικό δείκτη για την παρουσία της ΑΥΑ, παρόλο που η ευαισθησία της για τη διάγνωση του συνδρόμου είναι σαφώς μικροτερη αυτής του ροχαλητού [54].

- Πρωινή κεφαλαλγία: Η συχνότητα του συμπτώματος αυτού που εκδηλώνεται τυπικά μετά την πρωινή αφύπνιση και υποχωρεί συνήθως εντός 4 ωρών, μπορεί να ξεπερνά το 10%. Η κεφαλαλγία αυτή εμφανίζει χαρακτήρες κεφαλαλγίας τάσεως και συνδέεται χρονικά με την έναρξη του ΣΑΥ. Η οποιαδήποτε επιδείνωση ή βελτίωση του ΣΑΥ μπορεί να επηρεάσει ανάλογα και την πρωινή κεφαλαλγία που τυπικά εκδηλώνεται πάνω από τις μισές ημέρες του μήνα [55]. Αν και ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει προσδιοριστεί ακόμη, θα μπορούσε να συνδέεται με την προκαλούμενη από τις άπνοιες υποξία ή υπερκαπνία ή με τον κατακερματισμό και την διαταραγμένη ποιότητα του ύπνου [55,56].

- Νυκτουρία: Οι ασθενείς με ΣΑΥ εμφανίζουν συχνές αφυπνίσεις κατά τη νύχτα λόγω των άπνοιών που μπορεί να συνοδεύονται από έντονη έπειξη προς ούρηση. Η νυκτουρία που ορίζεται ως 2 ή περισσότερες αφυπνίσεις για ούρηση κατά τη νύχτα φαίνεται να συσχετίζεται με μεγαλύτερη βαρύτητα του ΣΑΥ ειδικά σε ασθενείς κάτω των 50 ετών οι οποίοι στερούνται συνήθως άλλων αιτιών νυκτουρίας που παρατηρούνται σε μεγαλύτερες ηλικίες (π.χ αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, καλοήθης υπερτροφία προστάτη, λήψη διουρητικών φαρμάκων κ.α) [57].



- Σεξουαλική δυσλειτουργία: Τα συχνά απνοϊκά επεισόδια προκαλούν διαλείπουσα υποξία που με τη σειρά της οδηγεί αφενός στη μείωση παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου που αποτελεί τον κύριο μεσολαβητή για τη σεξουαλική διέγερση και αφετέρου σε βλάβη του ενδοθηλίου και απελευθέρωση ενδοθηλίνης ενός ισχυρού αγγειοσυσπαστικού παράγοντα που δυσχεραίνει τη στύση του πέους [58].

Τα σημεία που παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς με ΣΑΥ σχετίζονται με τους υποκείμενους προδιαθεσικούς παράγοντες. Έτσι σε ασθενείς με ΑΥΑ τα συνηθέστερα απαντώμενα σημεία είναι η παχυσαρκία όπως αυτή ορίζεται με βάση τον ΔΜΣ ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ ), η αυξημένη περιφέρεια του τραχήλου ( $>40\text{cm}$ ) και οι ανατομικές ανωμαλίες του φάρυγγα που προκαλούν στένωση του αυλού του ανώτερου αεραγωγού. Από την άλλη, σε ασθενείς με ΚΥΑ συχνότερα παρατηρούνται σημεία καρδιακής ανεπάρκειας όπως είναι τα οιδήματα κάτω άκρων, οι διατεταμένες σφαγίτιδες φλέβες, οι υγροί ήχοι κατά την ακρόαση των πνευμόνων ή ο τρίτος καρδιακός τόνος κατά την ακρόαση της καρδιάς.

### ***Διάγνωση του ΣΑΥ***

Σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια [23], για τη διάγνωση του ΣΑΥ πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις (είτε το Α και Β μαζί, είτε μόνο το Γ):

A. Κατά την ΠΠΚΥ, ανεύρεση τιμής  $\Delta\text{AY} \geq 5$

B. Παρουσία ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα συμπτώματα: ΥΗΥ, ύπνος που δεν ξεκουράζει, κόπωση, αϋπνία, συστηματικό ροχαλητό, διακοπές αναπνοής κατά τον ύπνο, αίσθημα πνιγμού ή λαχάνιασμα κατά τον ύπνο. Γνωστό ιστορικό στον ασθενή αρτηριακής υπέρτασης, συναισθηματικής διαταραχής,

γνωσιακής διαταραχής, στεφανιαίας νόσου, ΑΕΕ, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, κολπικής μαρμαρυγής ή σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

Γ. Κατά την ΠΠΚΥ, ανεύρεση τιμής  $\Delta AY \geq 15$ .

### ***Καταγραφή των αναπνευστικών γεγονότων***

Η ανίχνευση των αναπνευστικών γεγονότων γίνεται τη χρήση της ΠΠΚΥ και προϋποθέτει:

- τη μέτρηση ροής αέρα, όπως αυτή καταγράφεται από το ρινικό αισθητήρα πίεσης - ροής αέρα και το θερμίστορα,
- την εκτίμηση της αναπνευστικής προσπάθειας, όπως αυτή καταγράφεται από τις πληθυσμογραφικές ζώνες θώρακα και κοιλιάς με στόχο την διάκριση μεταξύ αποφρακτικής και κεντρικής αιτιολογίας γεγονότων,
- τη σταδιοποίηση του ύπνου με βάση το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, το ηλεκτροοφθαλμογράφημα και το ηλεκτρομυογράφημα υπογενειδίου μυος με στόχο την επιβεβαίωση ότι τα αναπνευστικά γεγονότα λαμβάνουν χώρα κατά τον ύπνο και την ανίχνευση τυχόν αφυπνίσεων που προκαλούνται από αυτά και τέλος,
- την μέτρηση του κορεσμού του οξυγόνου με τη χρήση της παλμικής οξυμετρίας, με στόχο την επιβεβαίωση των διαταραχών στη ροή του αέρα και τη διάκριση των διαφόρων τύπων αναπνευστικών γεγονότων.

Σημαντικές πληροφορίες προστίθενται επίσης από:

- τον αισθητήρα θέσης σώματος για την ανίχνευση απνοιών που εκδηλώνονται αποκλειστικά σε ύπτια θέση σώματος (άπνοια θέσης),

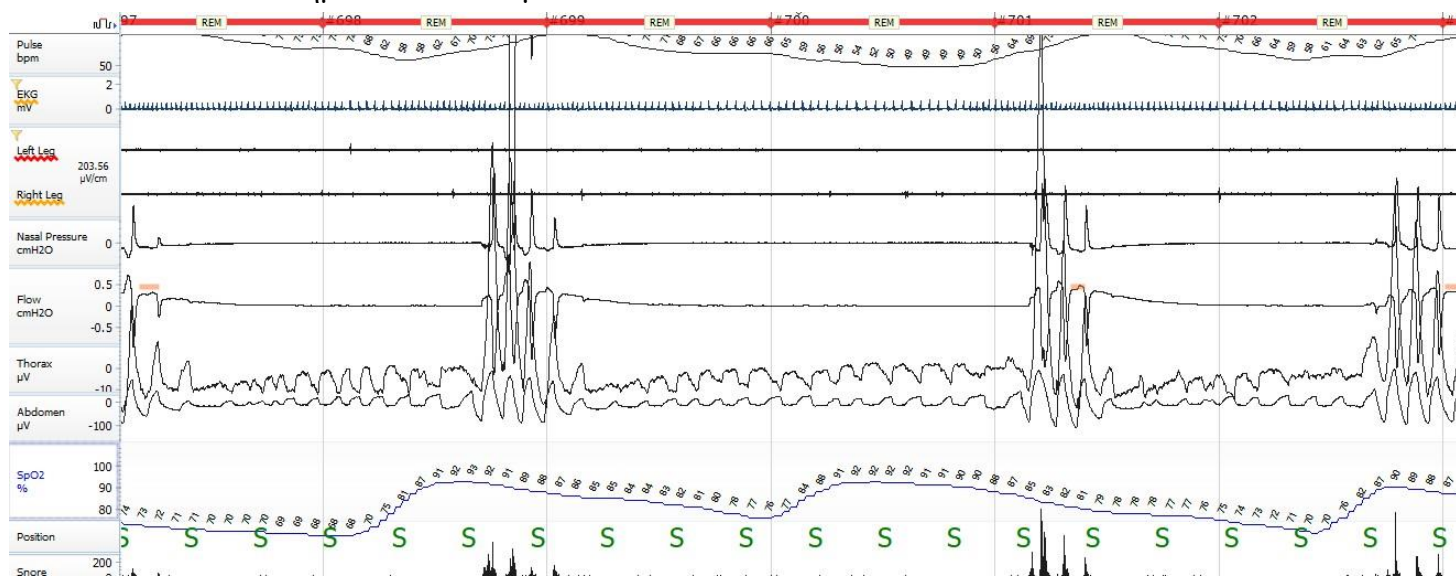
- το ηλεκτρομυογράφημα κάτω άκρων για την καταγραφή των κινήσεων τους κατά τον ύπνο με στόχο την επιβεβαίωση τυχόν αφυπνίσεων ή την ανίχνευση τυχόν ΠΚΑΥ που συχνά συνυπάρχουν σε ασθενείς με ΣΑΥ.

Η αξιολόγηση της ΠΠΚΥ παρέχει επιπλέον δεδομένα σχετικά με τη συνολική διάρκεια του ύπνου καθώς και την κατανομή στα διάφορα στάδια. Οι πληροφορίες αυτές συμβάλλουν στην ανίχνευση διαταραχών της αρχιτεκτονικής του ύπνου ως αποτέλεσμα κατακερματισμού του από τις συχνές αφυπνίσεις που προκαλούν τα αναπνευστικά γεγονότα. Επιπλέον, υπολογίζονται οι δείκτες ΔΑΥ και ΔΑΔ που επιτρέπουν την εκτίμηση της βαρύτητας του ΣΑΥ.

Κατά τη διάρκεια μιας αποφρακτικής άπνοιας χαρακτηριστικό ευρήμα στο μοντάζ της ΠΠΚΥ αποτελεί η συνεχής παρουσία σήματος από τις πληθυσμογραφικές ζώνες θώρακα και κοιλιάς, ενδεικτική της διαρκούς αναπνευστικής προσπάθειας παρά τη σημαντική μείωση ή και πλήρη διακοπή της ροής του αέρα στο ρινικό αισθητήρα [59] (Εικόνα 11).

Ένα άλλο φαινόμενο που παρατηρείται κατά τη διάρκεια μιας αποφρακτικής άπνοιας ή υπόπνοιας και είναι γνωστό ως «θωρακοκοιλιακό παράδοξο», αφορά την προς τα έξω κίνηση του θωρακικού τοιχώματος κατά την εισπνοή που συνοδεύεται από ταυτόχρονη προς τα μέσα κίνηση του κοιλιακού τοιχώματος ή το αντίστροφο κατά την εκπνοή. Το φαινόμενο αυτό αποτυπώνεται στην ΠΠΚΥ με την παρουσία αντίθετων φάσεων στα σήματα από τις πληθυσμογραφικές ζώνες θώρακα και κοιλιάς [60] (Εικόνα 11).

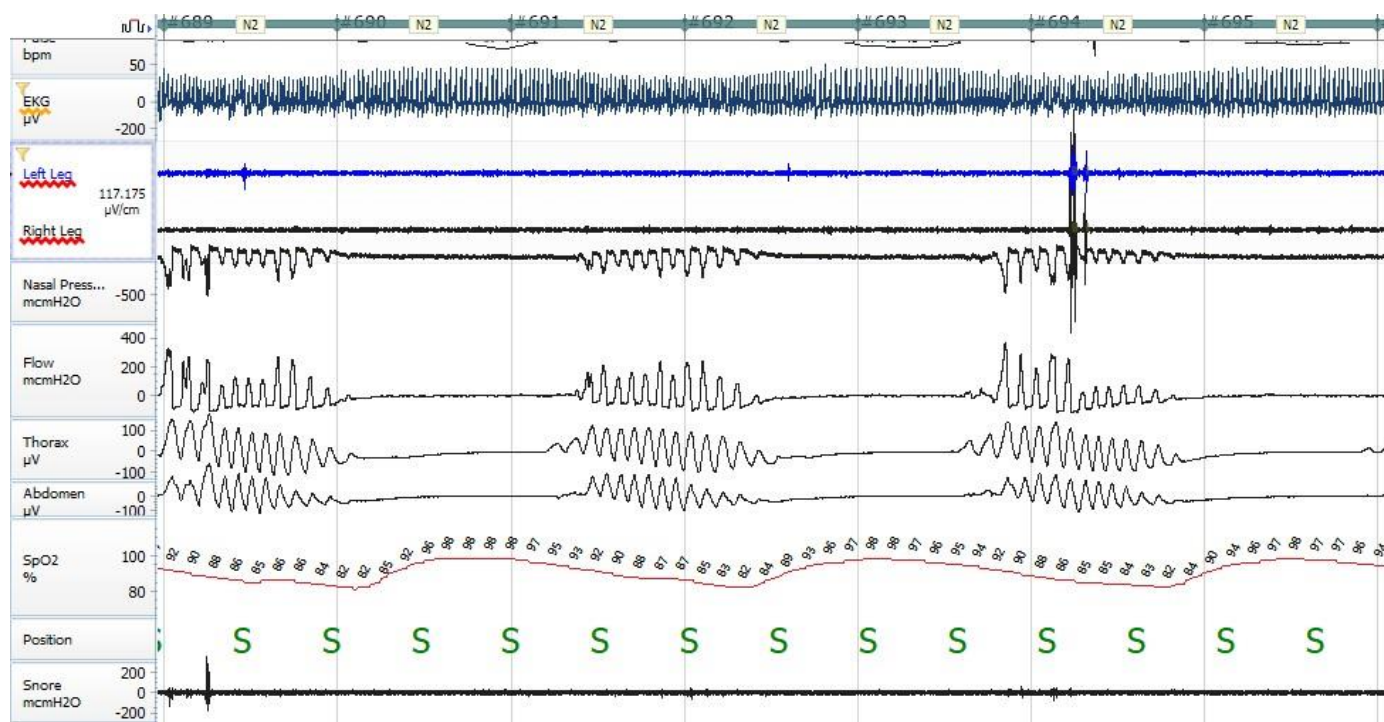
**Εικόνα 11.** Στιγμιότυπο ύπνου REM στο οποίο καταγράφονται επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας σε ύπτια θέση. Διακρίνονται η συνεχιζόμενη αναπνευστική προσπάθεια (πληθυσμογραφικές ζώνες θώρακα και κοιλιάς: Thorax - Abdomen) πάρα την πλήρη διακοπή της ροής του αέρα στο ρινικό αισθητήρα (Nasal Pressure – Flow) καθώς και η παρουσία του χαρακτηριστικού «θωρακοκοιλιακού παράδοξου». Εικόνα από το αρχείο του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν».



Η κεντρική άπνοια από την άλλη χαρακτηρίζεται από πλήρη διακοπή του σήματος από τις πληθυσμογραφικές ζώνες τόσο του θώρακα όσο και της κοιλιάς που είναι ενδεικτική της απουσίας αναπνευστικής προσπάθειας. Πριν και μετά από την περίοδο της κεντρικής άπνοιας παρατηρείται συνεχώς συμφωνία φάσης μεταξύ των σημάτων που λαμβάνονται από τις ζώνες θώρακα και κοιλιάς, δηλαδή δεν καταγράφεται το θωρακοκοιλιακό παράδοξο όπως στην αποφρακτική άπνοια [47]. Συχνά παρατηρείται το φαινόμενο κατά τη διάρκεια της κεντρικής άπνοιας, λόγω πλήρους πάυσης της κίνησης του θωρακικού τοιχώματος, να καταγράφεται από τη

ζώνη του θώρακα ή και από το ρινικό αισθητήρα ροής αέρα, η ταλάντωση που προκαλείται από την καρδιακή ώση [61] (Εικόνα 12).

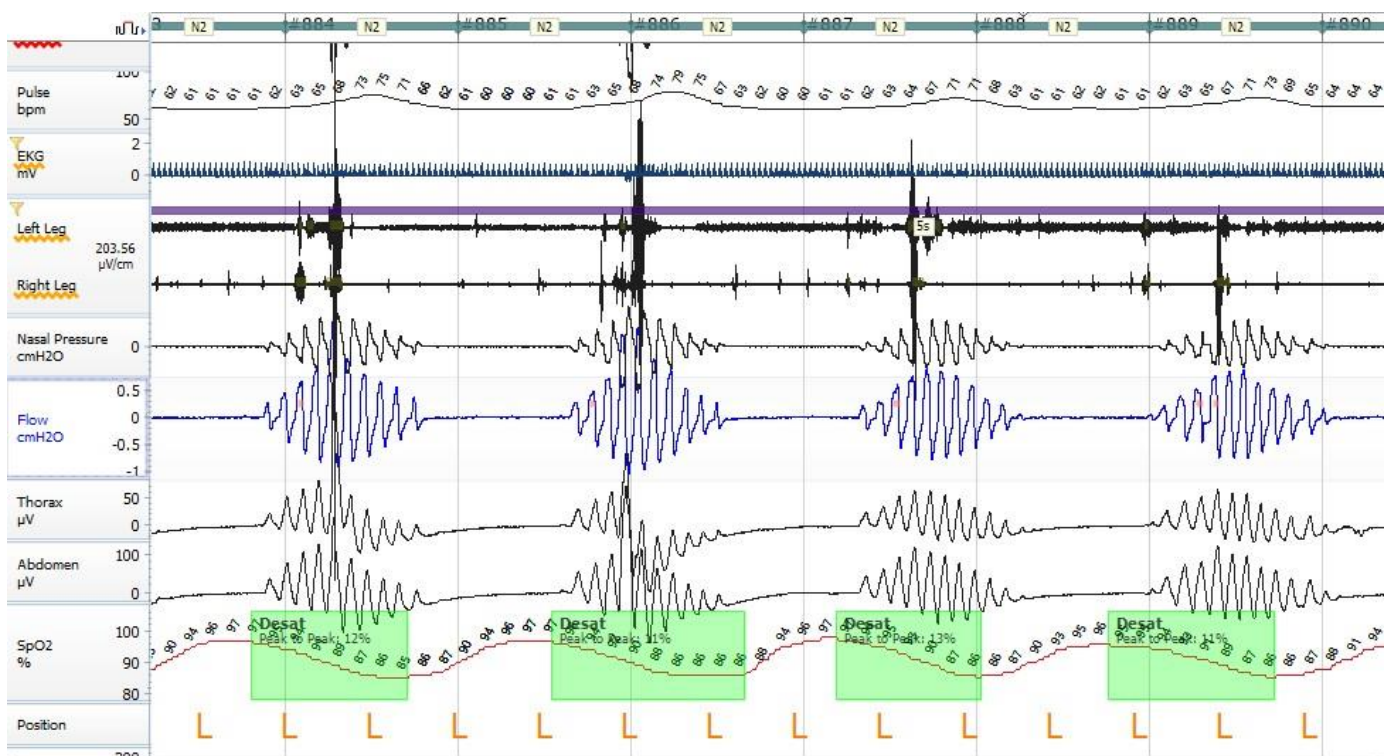
**Εικόνα 12.** Στιγμιότυπο σταδίου ύπνου N2 στο οποίο καταγράφονται επεισόδια κεντρικής άπνοιας σε ύπτια θέση. Διακρίνονται η συνεχής απουσία αναπνευστικής προσπάθειας (πληθυσμογραφικές ζώνες θώρακα και κοιλιάς) και η παρουσία της χαρακτηριστικής «ταλάντωσης» από την καταγραφή της καρδιακής ώσης στο διάγραμμα ροής αέρα κατά τα επεισόδια. Εικόνα από το αρχείο του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν».



Ένα άλλο τυπικό εύρημα κεντρικής άπνοιας στην ΠΠΚΥ είναι το πρότυπο της αναπνοής Cheyne-Stokes. Πρόκειται για επεισόδια τουλάχιστον 3 διαδοχικών κεντρικών απνοιών μεταξύ των οποίων παρεμβάλλονται περίοδοι υπεραερισμού με πρότυπο crescendo-decrescendo ως προς το βάθος της αναπνοής (Εικόνα 13). Ένα ιδιαίτερο γνώρισμα της αναπνοής Cheyne-Stokes που τη διακρίνει από άλλους τύπους

κεντρικής άπνοιας είναι ότι οι περίοδοι υπεραερισμού διαρκούν συνήθως πάνω από 40 δευτερόλεπτα και κατά κανόνα έχουν μεγαλύτερη διάρκεια από τις άπνοιες που συνοδεύουν [45,47].

**Εικόνα 13.** Στιγμιότυπο σταδίου ύπνου N2 στο οποίο καταγράφονται επεισόδια κεντρικής άπνοιας τύπου Cheyne – Stokes σε αριστερή πλάγια θέση. Διακρίνεται το χαρακτηριστικό πρότυπο crescendo-decrescendo ως προς το βάθος της αναπνοής. Εικόνα από το αρχείο του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν».



### Θεραπεία

Η αντιμετώπιση του ΣΑΥ περιλαμβάνει την εφαρμογή τόσο γενικών-υποστηρικτικών όσο και πιο ειδικών μέτρων [62]. Πιο συγκεκριμένα, τα γενικά-υποστηρικτικά μέτρα αφορούν σε:

- αντιμετώπιση της παχυσαρκίας με απώλεια βάρους (υγιεινή διατροφή, σωματική άσκηση)
- αποφυγή της ύπτιας θέσης κατά τον ύπνο στους ασθενείς που έχει πιστοποιηθεί άπνοια θέσης κατά την ΠΠΚΥ
- αποφυγή κατανάλωσης κατασταλτικών ουσιών του ΚΝΣ πριν τον ύπνο, όπως είναι το αλκοόλ, οι βενζοδιαζεπίνες, τα οπιοειδή κ.α
- φαρμακευτική ρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΚΥΑ.

Τα ειδικά μέτρα αφορούν στη χρήση της συσκευής συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγού (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP). Η συσκευή CPAP μέσω της συνεχούς παροχής αέρα σταθερής πίεσης καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου της αναπνοής επιτρέπει την αύξηση της πίεσης εντός του αεραγωγού πάνω από το επίπεδο της ατμοσφαιρικής πίεσης και της πίεσης σύμπτωσης των τοιχωμάτων του φάρυγγα εξασφαλίζοντας τη βατότητα του. Με τον τρόπο αυτό προλαμβάνεται η εμφάνιση αναπνευστικών γεγονότων που προκαλούνται από σύμπτωση των τοιχωμάτων και την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου [62]. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου αυτής έχει αποδειχθεί από διάφορες κλινικές μελέτες και αφορά τη μείωση της βαρύτητας του ΣΑΥ, τη μείωση της ΥΗΥ και της έλλειψης συγκέντρωσης γεγόνος που αντικατοπτρίζεται και στη μείωση των τροχαίων ατυχημάτων, την καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης, τη βελτίωση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας και γενικά της ποιότητας ζωής [63]. Η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ο καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος των ασθενών με συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη αποτελούν δύο ακόμα πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με CPAP που δεν έχουν ακόμα επιβεβαιωθεί από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

Σε ασθενείς που δεν ανέχονται την εφαρμογή της μάσκας CPAP, καθώς επίσης και σε εκείνους με ΚΥΑ, ενδείκνυται η χρήση ενός άλλου υπότυπου θεραπείας θετικής πίεσης αεραγωγού γνωστού ως 2 επιπέδων θετική πίεση αεραγωγού (Bi-level positive airway pressure, BiPAP). Η συσκευή BiPAP διαφέρει από τη CPAP ως προς το γεγονός ότι η πρώτη παρέχει 2 διαφορετικά επίπεδα πίεσης αέρα, ένα υψηλό στην εισπνοή και ένα χαμηλότερο στην εκπνοή διευκολύνοντας έτσι την έξοδο του αέρα κατά τη φάση της εκπνοής [22].

#### **Γ4. ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΣΤΟ ΟΞΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ**

Το ΣΑΥ συνδέεται τόσο άμεσα (ως ανεξάρτητος παράγοντας) με τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΕΕ όσο και έμμεσα επηρεάζοντας άλλους γνωστούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση και οι καρδιακές αρρυθμίες. Από την άλλη, το ίδιο το ΑΕΕ μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ΣΑΥ, να επιδεινώσει τη βαρύτητα ενός προϋπάρχοντος ΣΑΥ ή και να αλλάξει τον υπότυπο ενός προϋπάρχοντος ΣΑΥ [64].

Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια άπνοιας που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΑΥ οδηγούν σε υποξυγοναιμία, υπερκαπνία, επαναοξυγόνωση, μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης και αφυπνίσεις. Όλα αυτά τα γεγονότα συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιακής και αγγειακής δυσλειτουργίας που με τη σειρά της προδιαθέτει στην εμφάνιση ΑΕΕ. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί ότι μεσολαβούν για την εμφάνιση ΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΑΥ περιλαμβάνουν:



- *την ενεργοποίηση – υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ):* Η υποξυγοναιμία και η υπερκαπνία που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των απνοϊκών γεγονότων ενεργοποιούν τους περιφερικούς χημειούποδοχείς οδηγώντας σε διέγερση του ΣΝΣ και τελικά σε περιφερική αγγειοσύσπαση. Με τη λήξη της άπνοιας και την επαναξυγόνωση προκαλείται μια ταχυκαρδία και αύξηση της φλεβικής επιστροφής αίματος στην καρδιά γεγονός που οδηγεί τελικά αύξηση της καρδιακής παροχής. Ο συνδυασμός αυξημένης καρδιακής παροχής και περιφερικής αγγειοσύσπασης έχει ως αποτέλεσμα υψηλές τιμές της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου [65,66]. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με ΣΑΥ έχει παρατηρηθεί μια εμμένουσα αρτηριακή υπέρταση και κατά τη διάρκεια της ημέρας όπου απουσιάζουν οι άπνοιες. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την αύξηση της νυκτερινής απελευθέρωσης ενδοθηλίνης κατά τα αναπνευστικά γεγονότα και την προκαλούμενη βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων [67]. Παράλληλα, η υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ έχει ως συνέπεια τη διαταραχή στη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης γεγονός που σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης και κολπικής μαρμαρυγής, αύξηση της θνησιμότητας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και αύξηση του κινδύνου πρόκλησης βλάβης από την αρτηριακή υπέρταση σε όργανα στόχους [65].
- *τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου:* Η υποξία, η υπερκαπνία και οι υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης που παρατηρούνται κατά την υπνική άπνοια αποτελούν ερέθισμα για διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αγγειοδραστικών ουσιών που παράγονται και δρουν στο ενδοθήλιο [68]. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες δείχνουν ότι σε άτομα με ΣΑΥ κατά τη διάρκεια της νύχτας καταγράφεται αύξηση της

απελευθέρωσης της ενδοθηλίνης, μιας ισχυρής αγγειοσυσπαστικής ουσίας και μείωση της παραγωγής νιτρικού οξέος, ενός παράγοντα με σημαντική αγγειοδιασταλτική δράση. Αυτή η διαταραχή έχει ως αποτέλεσμα, μια παρατεταμένη αγγειοσύσπαση, βλάβη του ενδοθηλίου και πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων που με τη σειρά τους οδηγούν στην ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου και ΑΕΕ [65,68].

- *το οξειδωτικό στρες:* Η χαμηλή πίεση του οξυγόνου πυροδοτεί την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων που προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των αγγείων και απελευθερώνουν δραστικές ρίζες οξυγόνου [65]. Ως εκ τούτου, η διαλείπουσα υποξία και επανοξυγόνωση που συμβαίνει κατά τη διάρκεια των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων υπνικής άπνοιας αποτελεί ερέθισμα για την ανάπτυξη ισχυρού οξειδωτικού στρες που προκαλεί βλάβη του αγγειακού τοιχώματος και τελικά προαγωγή της αθηροσκλήρυνσης [65,69].
- *τη φλεγμονή:* Ο συνδυασμός υποξυγοναιμίας και κατακερματισμού του ύπνου που παρατηρείται σε ασθενείς με ΣΑΥ προκαλεί την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reaction Protein, CRP) [70]. Επιπλέον, τόσο ή ίδια η CRP όσο και η βλάβη του ενδοθηλίου που προκαλείται από τη διαλείπουσα υποξία οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής των μορίων προσκόλλησης στα κύτταρα. Ως εκ τούτου, παρατηρείται προσκόλληση των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων γεγονός που αποτελεί το πρώτο βασικό βήμα στη παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης [71].
- *την υπερπηκτικότητα του αίματος:* Οι συνθήκες υποξίας που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΑΥ ευνοούν την αύξηση του αιματοκρίτη και των επιπέδων του

ινοδωγόνου στο αίμα που με τη σειρά τους συμβάλουν στην αυξημένη γλοιότητα του αίματος και τη διευκόλυνση δημιουργίας θρόμβων που αποφράσσουν τα αγγεία [72]. Επιπρόσθετα, τόσο τα αυξημένα επίπεδα ινοδωγόνου όσο και η υπερκατεχολαμιναιμία που παρατηρείται στα πλαίσια της υπερδραστηριότητας του ΣΝΣ προάγουν τη συσσώρευση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας προθρομβωτικής κατάστασης. Από την άλλη, σε ασθενείς με ΣΑΥ έχουν παρατηρηθεί και αυξημένα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου -1 (Plasminogen Activator Inhibitor -1, PAI-1) γεγονός που συνδέεται με διαταραχή του μηχανισμού ινωδόλυσης και ενίσχυση της υπερπηκτικής κατάστασης [72].

- *την διαταραχή του μεταβολισμού:* Οι ασθενείς με ΣΑΥ έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα γεγονός που προδιαθέτει σε παχυσαρκία και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [65]. Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που προέρχεται από το λιπώδη ιστό και προάγει το αίσθημα κορεσμού μειώνοντας την όρεξη. Τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στους ασθενείς με ΣΑΥ υποδεικνύουν την παρουσία αντίστασης στη δράση της ορμόνης με αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους [73]. Επιπλέον, η λεπτίνη έχει βρεθεί από μελέτες ότι πιθανώς προάγει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου [74]. Μια άλλη μεταβολική δυσλειτουργία που παρατηρείται σε ασθενείς με ΣΑΥ και σχετίζεται κυρίως με την υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ και την επακόλουθη υπερκατεχολαμιναιμία είναι η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Η τελευταία αποτελεί αφενός το παθογενετικό ορόσημο του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II και αφετέρου προάγει την αθηροσκλήρυνση και την ανάπτυξη καρδιαγγειακής και αγγειοεγκεφαλικής νόσου [75].

- *τις μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης:* Κατά τη διάρκεια ενός γεγονότος αποφρακτικής άπνοιας η προσπάθεια εισπνοής έναντι σε ένα αποφραγμένο αεραγωγό (δοκιμασία Mueller) οδηγεί σε σημαντική αύξηση της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης με αποτέλεσμα μεταβολή στη διατοιχωματική καρδιακή πίεση και διάταση του μυοκαρδίου. Η μακροχρόνια έκθεση στο μηχανισμό αυτό προκαλεί μια δομική αναδιαμόρφωση στο τοίχωμα των κόλπων της καρδιάς με τελικό αποτέλεσμα την ίνωση και τη διάταση τους. Οι αλλαγές αυτές δημιουργούν ένα υπόστρωμα ευαίσθητο για την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής ειδικά υπό την επίδραση των διαταραχών του αυτονόμου νευρικού συστήματος (συμπαθητική υπερδραστηριότητα) που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΑΥ [76]. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι στην περίπτωση ανοικτού ωοειδούς τρήματος (ΑΩΤ) η αφορμή για την εμφάνιση παράδοξης εμβολής και ακολούθως την εγκατάσταση ΙΑΕΕ μπορεί να προκύψει είτε μετά από δοκιμασία Valsalva (βίαιη εκπνοή έναντι σε αποφραγμένο αεραγωγό) ή μετά από δοκιμασία Mueller. Κατά τη διάρκεια μιας αποφρακτικής άπνοιας λαμβάνουν χώρα διαδοχικά και επανειλημμένα τόσο η δοκιμασία Valsalva αυξάνοντας τη θετική ενδοθωρακική πίεση με αποτέλεσμα την άμεση αύξηση της πίεσης στο δεξιό κόλπο, όσο και η δοκιμασία Mueller αυξάνοντας την αρνητική ενδοθωρακική πίεση με συνέπεια την έμμεση αύξηση της πίεσης στις δεξιές κοιλότητες μέσω αύξησης της φλεβικής επιστροφής αίματος στην καρδιά. Επομένως, και στις δυο περιπτώσεις διευκολύνεται η δεξιοαριστερή διαφυγή αίματος μεταξύ των κόλπων της καρδιάς, σε περίπτωση ανοικτού ωοειδούς τρήματος, αυξάνοντας τον κίνδυνο εκδήλωσης παράδοξης εμβολής και ΙΑΕΕ [77].

Από την άλλη, οι ασθενείς με ΙΑΕΕ ειδικά στην οξεία φάση του, παρουσιάζουν συχνά επιπλοκές που δημιουργούν ευνοϊκές συνθήκες για την de novo

εκδήλωση ή την επιδείνωση προϋπάρχοντος ΣΑΥ [64]. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτή την παθολογία περιλαμβάνουν:

- *διαταραχή συντονισμού των μυών του φάρυγγα και των αναπνευστικών μυών:*  
Τόσο υπερσκηνιδιακά όσο και υποσκηνιδιακά ισχαιμικά εγκεφαλικά έμφρακτα μπορούν να προκαλέσουν διαταραχή στη λειτουργία των μυών του ανώτερου αεραγωγού αλλά και του διαφράγματος. Από τη δυσλειτουργία αυτή προκύπτει ένας συνδυασμός ελαττωμένης αναπνευστικής προσπάθειας και ευπάθειας σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού που προδιαθέτει σαφώς στην εμφάνιση ΣΑΥ στους ασθενείς αυτούς.
- *τη βλάβη των αναπνευστικών κέντρων του εγκεφαλικού στελέχους:* ΙΑΕΕ με εντόπιση στον προμήκη μυελό μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη των κέντρων της αναπνοής και μείωση της ευαισθησίας αντίδρασης σε διαταραχές των επιπέδων του διοξειδίου του άνθρακα στον οργανισμό, γεγονός που προδιαθέτει στην εκδήλωση απνοιών [78].
- *την παρατεταμένη παραμονή σε ύπτια θέση:* Οι ασθενείς με ΑΕΕ πολύ συχνά εμφανίζουν σοβαρές διαταραχές κινητικότητας που εμποδίζουν την αλλαγή θέσης του σώματος επί της κλίνης. Το φαινόμενο αυτό που παρατηρείται κυρίως κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ, δηλαδή πριν την έναρξη αποκατάστασης και κινητοποίησης του ασθενούς συμβάλλει στην παρατεταμένη παραμονή σε ύπτια θέση γεγονός που προδιαθέτει στη εμφάνιση αποφρακτικής υπνικής άπνοιας τύπου θέσης [79,80].
- *τον κατακερματισμό του ύπνου:* Τόσο στην οξεία φάση του ΑΕΕ λόγω της νοσηλείας που συνεπάγεται αλλαγή περιβάλλοντος, και ψυχοσωματικό stress, όσο και αργότερα λόγω καταθλιπτικής συνδρομής ή χρόνιου πόνου, δημιουργούνται δυσμενείς συνθήκες για την επέλευση και διατήρηση του ύπνου.

Ο κατακερματισμός του ύπνου στους ασθενείς αυτούς έχει συσχετιστεί αφενός με ευπάθεια στην σύμπτωση των τοιχωμάτων και την απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού και αφετέρου με αύξηση του χρόνου αφύπνισης στο τέλος της άπνοιας με συνέπεια την αύξηση διάρκειας των επεισοδίων άπνοιας [81].

- *άλλους παράγοντες όπως υποξυγοναιμία στα πλαίσια λοίμωξης αναπνευστικού από εισρόφηση ή άλλη αιτιολογία και η μείωση των εκκούσιων κινήσεων του θώρακα στην παρετική πλευρά του ασθενή [64].*

Όπως φαίνεται από πολλές μελέτες, ο επιπολασμός του ΣΑΥ σε ασθενείς με ΑΕΕ είναι υψηλός και εκτιμάται περίπου στο 70% [82]. Η ΑΥΑ είναι ο κυρίαρχος τύπος ΣΑΥ μετά από ΑΕΕ, ενώ ο επιπολασμός της ΚΥΑ ανέρχεται μόλις στο 12% στους ασθενείς αυτούς [82,83]. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η παρουσία ΣΑΥ σχετίζεται με πτωχή έκβαση και μειωμένη πιθανότητα λειτουργικής ανεξαρτησίας των ασθενών στους 3 μήνες μετά από εκδήλωση ΑΕΕ [84,85]. Επιπλέον, φαίνεται ότι το ΣΑΥ αποτελεί παράγοντα κινδύνου και για υποτροπιάζοντα ΑΕΕ και μπορεί να οδηγεί σε αύξηση της εν γένει θνησιμότητας μετά από ΑΕΕ [83,86,87].

Από την άλλη, υπάρχουν δεδομένα από ορισμένες μελέτες που επιβεβαιώνουν την ευεργετική επίδραση της εφαρμογής θεραπείας με CPAP στην πρόληψη εκδήλωσης ΑΕΕ, αλλά και στην βελτίωση της νευρολογικής αποκατάστασης των ασθενών μετά από ΑΕΕ [88-91].

## **Γ5. ΟΙ ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ**

### *Ορισμοί και κλινικές εκδηλώσεις*

Οι περιοδικές κινήσεις των άκρων κατά τον ύπνο (ΠΚΑΥ) αποτελούν αυτόματες και επαναλαμβανόμενες κινήσεις συνηθέστερα των κάτω άκρων που λαμβάνουν χώρα κατά τον ύπνο και χαρακτηρίζονται από στερεοτυπική έκταση του μεγάλου δακτύλου, ραχιαία κάμψη του άκρου ποδός, κάμψη του γόνατος και ενίοτε συνοδό κάμψη του ισχίου [23]. Στο 75% των περιπτώσεων εμπλέκεται στην εκδήλωση του φαινομένου αυτού ο πρόσθιος κνημιαίος μυς. Οι ΠΚΑΥ συνήθως συνοδεύονται αφενός από ηλεκτροεγκεφαλογραφικές εγέρσεις ή και αφυπνίσεις με αποτέλεσμα κατακερματισμό του ύπνου και εμφάνιση ημερήσιας υπνηλίας και κόπωσης και αφετέρου από συμπαθητική υπερδραστηριότητα που οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και του αναπνευστικού ρυθμού [92].

Οι περιοδικές κινήσεις των άκρων (ΠΚΑ) παρατηρούνται ως μέρος της κλινικής εικόνας του συνδρόμου ανήσυχων άκρων (ΣΑΑ), αλλά μπορούν να συμβούν και στα πλαίσια άλλων διαταραχών του ύπνου όπως η διαταραχή συμπεριφοράς κατά το στάδιο REM του ύπνου (REM Behavior Disorder, RBD), η ναρκοληψία και το ΣΑΥ. Οι ΠΚΑ που εκδηλώνονται λόγω αναπνευστικών γεγονότων σε ασθενείς με ΣΑΥ, συχνά αναφέρονται και ως κινήσεις των κάτω άκρων σχετιζόμενες με το αναπνευστικό (Respiratory-Related Leg Movements, RRLMs). Επιπρόσθετα, ασθενείς με νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπως η νόσος Parkinson (Parkinson's Disease, PD) και η ατροφία πολλαπλών συστημάτων (Multiple System Atrophy, MSA) αλλά και άλλες παθήσεις όπως η χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου, η σιδηροπενία και η κατάθλιψη, μπορούν επίσης να εμφανίσουν ΠΚΑ [92]. Οι ίδιες οι ΠΚΑΥ είναι δυνατό να αποτελέσουν μια αυτοτελή διαταραχή ύπνου, με την ονομασία διαταραχή των ΠΚΑ

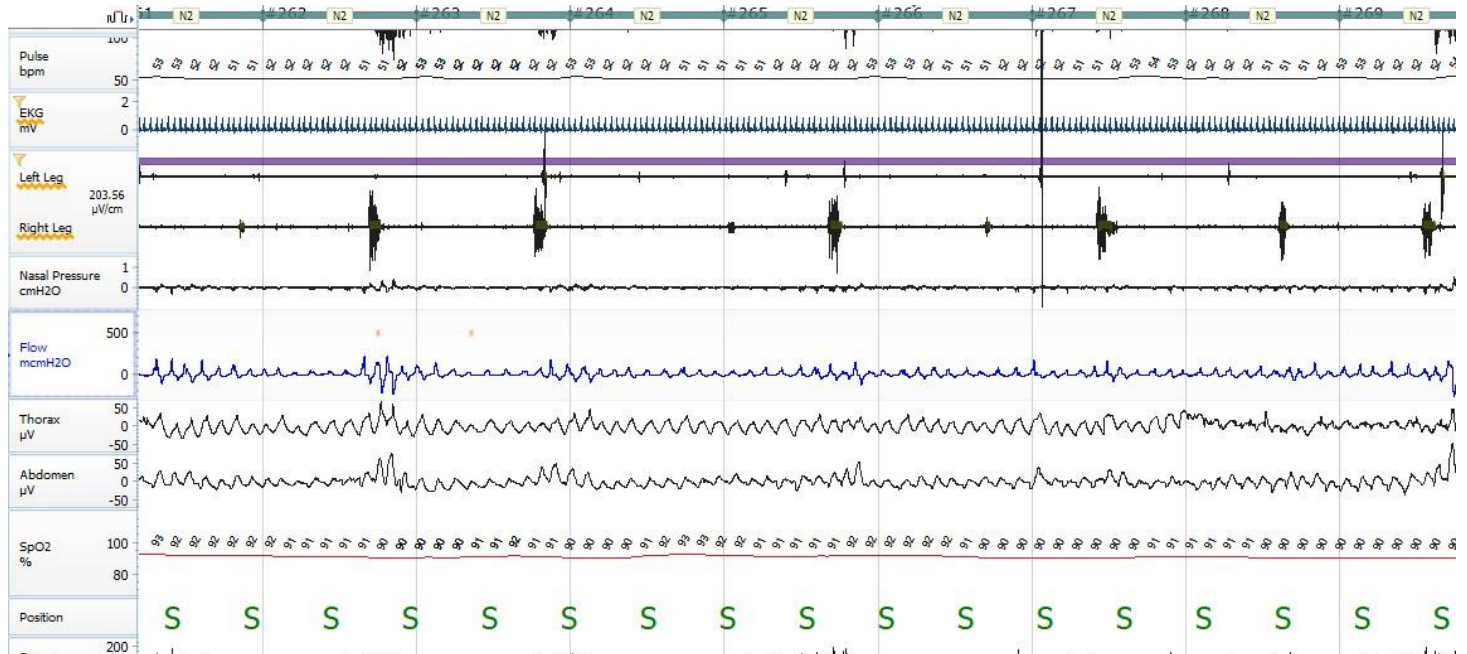
(ΔΠΚΑ), εφόσον παρατηρούνται περισσότερες από 15 ΠΚΑ ανά ώρα ύπνου στους ενήλικες ή περισσότερες από 5 ΠΚΑ ανά ώρα ύπνου στα παιδιά και συνοδεύονται από κλινική διαταραχή του ύπνου (ημερήσια υπνηλία, δυσκολία στην επέλευση ή διατήρηση του ύπνου, ύπνος που δεν ξεκουράζει/αναζωογονεί), χωρίς να μπορεί αυτή να αποδοθεί σε άλλη αιτία [92].

### ***Καταγραφή και διάγνωση***

Οι ΠΚΑΥ ανιχνεύονται και καταγράφονται μέσω της ΠΠΚΥ με τη χρήση επιφανειακών ηλεκτροδίων ηλεκτρομυογραφήματος στους πρόσθιους κνημιαίους μυς. Η ανίχνευση των ΠΚΑΥ πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο στα στάδια N1 και N2 του NREM ύπνου και σε πολύ μικρότερο ποσοστό στα υπόλοιπα στάδια. Ο αριθμός των ΠΚΑ που συμβαίνουν ανά ώρα του συνολικού χρόνου ύπνου συνιστά τον δείκτη ΠΚΑΥ (ΔΠΚΑΥ) [93]. Σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine, AASM) για να χαρακτηριστούν οι κινήσεις άκρων που καταγράφονται κατά την ΠΠΚΥ ως ΠΚΑΥ πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις: α) κάθε μια κίνηση των άκρων έχει διάρκεια από 0,5 έως 10 δευτερόλεπτα και ύψος δυναμικού τουλάχιστον 8mV πάνω από το δυναμικό ηρεμίας του ΗΜΓ, β) καταγράφεται μια σειρά από τουλάχιστον 4 ή περισσότερες κινήσεις των άκρων μεταξύ των οποίων παρεμβάλλεται χρονικό διάστημα διάρκειας πάνω από 5 και έως 90 δευτερολέπτων (από την έναρξη της μιας κίνησης μέχρι την έναρξη της επόμενης κίνησης), γ) ο ΔΠΚΑΥ είναι μεγαλύτερος ή ίσος από 15 για τους ενήλικες [93] (Εικόνα 14). Με βάση τον ΔΠΚΑΥ, οι ΠΚΑΥ διακρίνονται, ως προς τη βαρύτητά τους, σε ήπιες προς μέτριες, όταν  $15 \leq \Delta\Pi\text{ΚΑΥ} < 30$  ή σοβαρές, όταν  $\Delta\Pi\text{ΚΑΥ} \geq 30$ .



**Εικόνα 14.** Στιγμιότυπο σταδίου ύπνου N2 στο οποίο καταγράφονται περιοδικές κινήσεις του δεξιού κάτω άκρου. Εικόνα από το αρχείο του Εργαστηρίου Μελέτης Ύπνου της Β΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικών».



### ***Επιδημιολογικά δεδομένα***

Ο επιπολασμός των ΠΚΑΥ στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 4 και 11% με τη συχνότητα αυτή να αυξάνεται σημαντικά σε μεγαλύτερες ηλικίες ειδικά μετά τα 50 έτη [94, 95]. Η διαφορετική φυλή φαίνεται επίσης να επηρεάζει σημαντικά τον επιπολασμό της διαταραχής με τα χαμηλότερα ποσοστά να σημειώνονται στους Αφροαμερικανούς συγκριτικά με τους Καυκάσιους (4,3% έναντι 9,3% αντίστοιχα) [96]. Τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν τις διαφορές στη συχνότητα των ΠΚΑΥ μεταξύ των δύο φύλων είναι αντιφατικά [97]. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί μια αύξηση του επιπολασμού των ΠΚΑΥ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που φθάνει έως και 25% και πιθανότατα σχετίζεται με την έλλειψη σιδήρου [98].

## *Παθοφυσιολογία και παράγοντες κινδύνου*

Η παθοφυσιολογία των ΠΚΑΥ δεν έχει ακόμα γίνει πλήρως κατανοητή. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα φαίνεται να υπάρχουν 3 διακριτοί μηχανισμοί που παίζουν σημαντικό ρόλο στη γένεση των ΠΚΑΥ. Ο πρώτος περιλαμβάνει την παρουσία κέντρων στο νωτιαίο μυελό, η υπερδιεγερσιμότητα των οποίων λειτουργεί ως βηματοδότης στην ανάπτυξη των ΠΚΑ. Στοιχεία που υποστηρίζουν το μηχανισμό αυτό είναι η συχνή παρουσία των ΠΚΑΥ σε ασθενείς με βλάβη του νωτιαίου μυελού αλλά και η ομοιότητα των κινήσεων αυτών με το εκτατικό πελματιαίο αντανακλαστικό [99-102]. Ωστόσο, στην εκδήλωση του φαινομένου αυτού φαίνεται να συμμετέχουν και υπερσκηνιδιακά κέντρα του εγκεφάλου τόσο υποφλοιώδη όσο και φλοιώδη [94]. Η συμβολή των υποφλοιωδών κέντρων αφορά τη συχνά συνυπάρχουσα ανεπάρκεια ντοπαμίνης που πυροδοτεί την εμφάνιση των ΠΚΑ σε ορισμένα ευαίσθητα άτομα [103]. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι οι ΠΚΑΥ σχετίζονται άμεσα με μια ενεργοποίηση του εγκεφαλικού φλοιού [104]. Ενδεικτικό είναι το γεγονός ότι λίγα δευτερόλεπτα πριν από κάθε ΠΚΑ, παρατηρείται στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα μια αύξηση του δέλτα ρυθμού της φλοιϊκής δραστηριότητας, η οποία ακολουθείται από ταχύτερες συχνότητες κυμάτων α και β ρυθμού αμέσως μετά την εμφάνιση του κινητικού φαινομένου [94,105]. Παράλληλα με αυτή την κυμαινόμενη φλοιϊκή δραστηριότητα που συνοδεύει τις ΠΚΑΥ και συχνά χαρακτηρίζεται ως «μικροεγέρσεις», παρατηρείται και μια ενεργοποίηση του ΣΝΣ που γίνεται αντιληπτή από την επίδραση του στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα [105]. Πιο συγκεκριμένα, 2-3 καρδιακούς κύκλους πριν από μια ΠΚΑ ξεκινά μια επιτάχυνση του καρδιακού ρυθμού που κορυφώνεται λίγο μετά την ολοκλήρωση της ΠΚΑ και υποχωρεί σταδιακά λίγους καρδιακούς κύκλους αργότερα [106]. Αντίστοιχη επίδραση παρατηρείται και στην αρτηριακή πίεση και το ρυθμό της αναπνοής που αυξάνεται γύρω από μια ΠΚΑ. Αυτή

η ενεργοποίηση του ΣΝΣ ήδη πριν από την έναρξη των ΠΚΑ αλλά και κατά τη διάρκεια τους αποτελεί τον τρίτο μηχανισμό που πιθανόν εδράζεται σε στελεχιαίους πυρήνες του ΣΝΣ και πυροδοτεί τη γένεση των ΠΚΑΥ [105].

Οι πιο αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση των ΠΚΑΥ στο γενικό πληθυσμό φαίνεται να είναι η μεγαλύτερη ηλικία, το ανδρικό φύλο και η παρουσία του ΣΑΑ [95]. Παρολαυτά, σημαντικό ρόλο ως προδιαθεσικός παράγοντας παίζει και η λήψη φαρμάκων όπως είναι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ντοπαμίνης, ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα αλλά και αρκετά αντικαταθλιπτικά συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης, των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης [94]. Η ανεπάρκεια σιδήρου μπορεί επίσης να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης ΠΚΑΥ δεδομένης της συμμετοχής της στον παθογενετικό μηχανισμό του ΣΑΑ και της ΔΠΚΑ αν και τα δεδομένα από σχετικές μελέτες είναι αντιφατικά [107,108].

### ***Θεραπεία***

Εφόσον οι ΠΚΑΥ εμφανίζονται στα πλαίσια μιάς άλλης διαταραχής ύπνου ή άλλης υποκείμενης νόσου, οι οποιοσδήποτε θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να εστιάζουν στην αντιμετώπιση αυτής της βασικής διαταραχής ή νόσου. Για παράδειγμα, στην περίπτωση του ΣΑΑ ενδείκνυται η χορήγηση αγωνιστών υποδοχέων ντοπαμίνης, ενώ στο ΣΑΥ συστήνεται η εφαρμογή θεραπείας με CPAP. Τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα για εφαρμογή θεραπείας προέρχονται από μελέτες ΠΠΚΥ σε ασθενείς με ΣΑΑ και ΠΚΑΥ, οι οποίες έδειξαν σημαντική μείωση του ΔΠΚΑΥ μετά τη χορήγηση αγωνιστών υποδοχέων ντοπαμίνης όπως η πραμιπεξόλη, η ροπινιρόλη, η ροτιγοτίνη ή άλλης ομάδας φαρμάκων όπως η

γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη [109]. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν την ίδια αγωγή για την περίπτωση της ΔΠΚΑ. Αντίθετα, η χορήγηση κλοναζεπάμης, βαλπροϊκού οξέος και της σελεγιλίνης αναφέρεται σε ορισμένες μικρές μελέτες ότι μπορεί να βοηθά στην αντιμετώπιση της ΔΠΚΑ [110-112]. Το οποιοδήποτε όφελος αυτών των θεραπειών φαίνεται, ωστόσο, να αφορά κυρίως τη μείωση των εγέρσεων-αφυπνίσεων που συνοδεύουν τις ΠΚΑΥ και όχι τη μείωση του ΔΠΚΑΥ.

Παράλληλα, δεδομένου ότι η ανεπάρκεια σιδήρου συμμετέχει ως κοινός παθογενετικός μηχανισμός τόσο στο ΣΑΑ όσο και τις ΠΚΑ, ο έλεγχος επιπέδων φερριτίνης ορού και η χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου όπου χρειάζεται αποτελεί επίσης μια θεραπευτική επιλογή. Τέλος, σημαντική είναι η αποφυγή χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που είναι γνωστό ότι επιδεινώνουν τις ΠΚΑΥ όπως η μιρταζαπίνη, η σερτραλίνη, η βενλαφαξίνη, η φλουοξετίνη και η αμιτρυπτιλίνη και η εναλλακτική χορήγηση παραγόντων που δεν επηρεάζουν τις ΠΚΑΥ όπως είναι η βουπροπιόνη [103].

## **Γ6. ΟΙ ΠΕΡΙΟΔΙΚΕΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ ΣΤΟ ΟΞΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ**

Υπάρχουν ήδη βιβλιογραφικά δεδομένα που συνδέουν τις ΠΚΑΥ με τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής και αγγειοεγκεφαλικής νόσου [113,114]. Είναι γεγονός ότι ο επιπολασμός των ΑΕΕ είναι υψηλότερος μεταξύ των ασθενών με ΠΚΑΥ, ενώ η βαρύτητα των ΠΚΑΥ στους ασθενείς με ΑΕΕ είναι σαφώς μεγαλύτερη σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό [114]. Οι πιθανότεροι μηχανισμοί που εμπλέκονται

στην εκδήλωση ΑΕΕ στους ασθενείς με ΠΚΑΥ περιλαμβάνουν την συμπαθητική υπερδραστηριότητα και τα μονοπάτια της φλεγμονής.

Είναι ήδη γνωστό ότι οι ΠΚΑΥ συνδέονται ισχυρά με μια έντονη ενεργοποίηση του ΣΝΣ που είναι παρούσα πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την εκδήλωση του κινητικού φαινομένου. Η επίδραση της συμπαθητικής υπερδραστηριότητας στο καρδιαγγειακό σύστημα οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας αλλά και σε διαταραχή της διακύμανσης τους. Μακροπρόθεσμα οι αλλαγές αυτές προκαλούν μηχανικό stress τόσο στην ίδια την καρδιά όσο και στο αγγειακό σύστημα γενικά με αποτέλεσμα τη δομική αναδιαμόρφωση του καρδιακού και αγγειακού τοιχώματος που αποτελεί το υπόβαθρο για την εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, κολπικής μαρμαρυγής και καρδιακής ανεπάρκειας [116-121]. Οι εκδηλώσεις αυτές αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ.

Επιπλέον, μελέτες δείχνουν ότι στους ασθενείς με κλινικά σημαντικές ΠΚΑΥ ( $\Delta\Pi\text{ΚΑΥ} > 15$ ) παρατηρούνται υψηλά επίπεδα δεικτών φλεγμονής όπως η CRP και η λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση Α2 (lipoprotein-associated Α2 phospholipase, Lp-PLA2) [122,123]. Οι φλεγμονώδεις αυτοί δείκτες αποτελούν αποδεδειγμένους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου μέσω προώθησης της αθηροσκλήρυνσης των αγγείων. Η παρουσία υψηλών τιμών CRP και Lp-PLA2 πιθανότατα υποδεικνύει ότι οι ΠΚΑΥ αντιπροσωπεύουν μια προφλεγμονώδη κατάσταση που σε συνδυασμό με τη συμπαθητική υπερδραστηριότητα συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής και αγγειοεγκεφαλικής νόσου.

Από την άλλη, μια σειρά από μελέτες παρατήρησης καθώς και μια πρόσφατη μετα-ανάλυση υποστηρίζουν την παρουσία υψηλού επιπολασμού των

ΠΚΑΥ σε ασθενείς μετά από ΑΕΕ που κυμαίνεται μεταξύ 32% και 48% [118, 124-132]. Η υψηλή αυτή συχνότητα ΠΚΑΥ πιθανόν να οφείλεται τόσο στον κατακερματισμό και την διαταραχή της αρχικτεκτονικής του ύπνου που παρατηρείται στους ασθενείς μετά από ΑΕΕ και ευνοεί την εκδήλωση των ΠΚΑ, όσο και στα υψηλά ποσοστά ΣΑΥ στους ασθενείς αυτούς, στα πλαίσια του οποίου συχνά εκδηλώνονται ΠΚΑΥ. Επιπρόσθετα, περιορισμένα δεδομένα συνδέουν την παρουσία κλινικά σημαντικών ΠΚΑΥ με αυξημένο κίνδυνο υποτροπιάζόντων ΑΕΕ [133]. Τέλος, ελάχιστες βιβλιογραφικές αναφορές υποστηρίζουν μια αρνητική επίδραση των ΠΚΑΥ στη λειτουργική έκβαση των ασθενών με ΑΕΕ [134]. Τα παραπάνω δεδομένα χρήζουν, ωστόσο περαιτέρω διερεύνησης στα πλαίσια μεγαλύτερων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών.

## **Δ. ΣΚΟΠΟΣ**

Πρωτογενή στόχο της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποτελεί:

- η διερεύνηση του επιπολασμού και της βαρύτητας του ΣΑΥ και των ΠΚΑΥ σε διαδοχικούς ασθενείς με οξύ ΑΕΕ,
- η αναζήτηση πιθανών παραγόντων κινδύνου για ανίχνευση του ΣΑΥ και των ΠΚΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ και
- η αξιολόγηση της επίδρασης της παρουσίας του ΣΑΥ και των ΠΚΑΥ στη λειτουργική έκβαση των ασθενών αυτών στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ.

Η διερεύνηση της σχέσης του ΣΑΥ και των ΠΚΑΥ με τη βαρύτητα, το είδος, την εντόπιση και την αιτιολογία του ΑΕΕ, καθώς και τους αγγειακούς

παράγοντες κινδύνου και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία) των ασθενών αποτελούν επιπλέον στόχους της εργασίας αυτής.

Τέλος, ένα ακόμη σημαντικό αντικείμενο που πραγματεύεται η παρούσα διατριβή είναι η εκτίμηση της συχνότητας των διάφορων τύπων του ΣΑΥ (π.χ. ΑΥΑ, ΚΥΑ) και των ΠΚΑΥ («γνήσιες», RRLMs, μικτές κλπ) στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ καθώς και η αποσαφήνιση της σχέσης των δύο αυτών διαταραχών σε περίπτωση συνύπαρξής τους στην οξεία φάση του ΑΕΕ.

## **E. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### ***E1. Το Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου στο οξύ ΑΕΕ: μια μονοκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης [1]***

Σχεδιάσαμε μια μονοκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης με στόχο να εξετάσουμε τον επιπολασμό και τη βαρύτητα του ΣΑΥ σε διαδοχικούς ασθενείς με οξύ ΑΕΕ, να αναζητήσουμε παράγοντες κινδύνου για την ανίχνευση του ΣΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ και να αξιολογήσουμε την πιθανή επίδραση της παρουσίας του ΣΑΥ στην κλινική έκβαση των ασθενών αυτών στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ. Παράλληλα, διερευνήσαμε την πιθανή συσχέτιση του ΣΑΥ με τη βαρύτητα, το είδος, την εντόπιση και την αιτιολογία του ΑΕΕ, καθώς και τους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία) των ασθενών. Τέλος, εξετάσαμε τη συχνότητα των διαφόρων υποτύπων του ΣΑΥ (ΑΥΑ, ΚΥΑ) στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και την πιθανή σύνδεση αυτών με τα χαρακτηριστικά του ΑΕΕ και τους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

## ΥΛΙΚΑ -ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη διενεργήθηκε στη Β΄ Νευρολογική κλινική του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών που έχει ως έδρα το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών». Αξιολογήθηκαν προοπτικά διαδοχικοί ενήλικες ( $\geq 18$  ετών) ασθενείς με οξύ ΙΑΕΕ ή ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ΕΕΑ), οι οποίοι νοσηλεύθηκαν στην εν λόγω νευρολογική κλινική κατά τη διάρκεια μιας τετραετούς χρονικής περιόδου (Μάιος 2018 – Σεπτέμβριος 2022) και υποβλήθηκαν σε ΠΠΚΥ εντός των πρώτων 72 ωρών από την εγκατάσταση του ΑΕΕ.

Τα κριτήρια βάσει των οποίων ορισμένοι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στη μελέτη περιλαμβάνουν:

- διάγνωση ΠΠΕ ή παρουσία μεγάλης βαρύτητας ΑΕΕ (π.χ. κώμα/stupor, NIHSS>25)
- παρουσία συμπτωμάτων αφασίας με πτωχή κατανόηση του λόγου, ή οξείας συγχυτικής κατάστασης με ή χωρίς διέγερση που καθιστούν αδύνατη τη συνεργασία των ασθενών για διενέργεια ΠΠΚΥ
- συνυπάρχουσα οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού ή πτώση του κορεσμού του οξυγόνου κάτω από 95%
- παρουσία μιμητών ΑΕΕ (stroke mimics), συμπεριλαμβανομένων των επιληπτικών κρίσεων και της μετακριτικής παράλυσης, τοξικών - μεταβολικών διαταραχών και όγκων εγκεφάλου [135]
- αδυναμία λήψης συγκατάθεσης του ασθενούς για διενέργεια ΠΠΚΥ ή συμμετοχή στη μελέτη
- αδυναμία ερμηνείας – αξιολόγησης των δεδομένων από την ΠΠΚΥ λόγω:



- απώλειας άνω του 70% των δεδομένων κατά την καταγραφή
- παρουσίας χαμηλής ποιότητας σήματος από τον ρινικό αισθητήρα ροής αέρα για διάστημα άνω του 80% του συνολικού χρόνου καταγραφής
- αδυναμίας σταδιοποίησης του ύπνου
- ανεπαρκούς συνολικού χρόνου ύπνου ( $\leq 3$  ώρες) [136]

Έγινε συλλογή δεδομένων σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, φύλο) καθώς και τους γνωστούς αγγειακούς παραγόντες κινδύνου (ΔΜΣ/παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κολπική μαρμαρυγή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, παρουσία ενδοκαρδιακού θρόμβου ή μηχανικής καρδιακής βαλβίδας, ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ ή ΠΠΕ, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, κάπνισμα, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ) [137-139]. Επιπλέον, καταγράφηκε τυχόν διενέργεια θεραπείας οξείας επαναιμάτωσης στην περίπτωση ασθενών με οξύ ΙΑΕΕ. Η εκτίμηση της βαρύτητας του κάθε ΑΕΕ έγινε με τη βοήθεια της κλίμακας NIHSS τόσο κατά την εισαγωγή (NIHSS<sub>εισ</sub>) όσο και κατά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο (NIHSS<sub>εξ</sub>) [140]. Τέλος, η αξιολόγηση της λειτουργικής έκβασης των ασθενών στους 3 μήνες μετά την εγκατάσταση του ΑΕΕ έγινε με τη χρήση της τροποποιημένης κλίμακας κατά Rankin (modified Rankin Scale, mRS) [141].

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εκτεταμένο διαγνωστικό παρακλινικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (American Heart Association, AHA) [142], ο οποίος περιελάμβανε:

- Αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε συνδυασμό με αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία ενδοκράνιων αρτηριών και αρτηριών τραχήλου

- Υπερηχογραφία τραχηλικών και εγκεφαλικών αρτηριών που διενεργείται από ειδικό Νευρολόγο με διαπίστευση στη Νευροϋπερηχογραφία
- Διαθωρακικό ή και διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα, ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών και Holter καρδιακού ρυθμού (διάρκειας καταγραφής >24 ωρών) που αξιολογούνται από διαπιστευμένο ειδικό καρδιολόγο
- Εργαστηριακές εξετάσεις αίματος:
  - γενική αίματος (λευκοκύτταρα, αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, αιμοπετάλια),
  - έλεγχος πήκτικότητας αίματος (χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, χρόνος προθρομβίνης, INR, ινοδογώνιο)
  - βιοχημικός έλεγχος (νάτριο, κάλιο, ασβέστιο, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αλανινοαμινοτρανσφεράση, αλκαλική φωσφατάση, γ-γλουταμινική τρανσφεράση, ουρία, κρεατινίνη, c- αντιδρώσα πρωτεΐνη, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, ελεύθερη τριϊωδοθυρονίνη, ελεύθερη θυροξίνη, γαλακτική αφυδρογονάση, τροπονίνη, ολική χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη)
  - έλεγχος θρομβοφιλίας σε επιλεγμένους ασθενείς (D- dimers, αντιθρομβίνη III, πρωτεΐνη C και S, αντιπηκτικό του λύκου, αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης, αντισώματα έναντι β2GPI, ομοκυστεΐνη, μοριακός έλεγχος 3 μεταλλαξεων: MTHFR, FII20210A, FVLeiden)
  - ανοσολογικός έλεγχος σε επιλεγμένους ασθενείς (αντιπυρηνικά αντισώματα, αντισώματα έναντι διπλής έλικας DNA, anti ENA)

Όλοι οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση τη διάγνωση εξόδου σε ΙΑΕΕ και ΕΕΑ. Η αιτιολογική ταξινόμηση των ΙΑΕΕ έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της

μελέτης TOAST (Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment) [7]. Επιπλέον, έγινε χρήση των πρόσφατων διαγνωστικών κριτηρίων για την ανίχνευση ασθενών με εμβολικό έμφρακτο άγνωστης προέλευσης (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS) [143]. Ακολούθησε προοπτική παρακολούθηση όλων των ασθενών με καταγραφή της κλινικής έκβασης στις 90 ημέρες μετά την εγκατάσταση του ΑΕΕ ως εξής: άριστη λειτουργική έκβαση (σκορ mRS: 0-1) ή πτωχή λειτουργική έκβαση (σκορ mRS: 2-6). Η αξιολόγηση της λειτουργικής έκβασης των ασθενών στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ διενεργήθηκε από ειδικούς αγγειακούς νευρολόγους στους οποίους δεν γνωστοποιήθηκαν τα αποτελέσματα των ΠΠΚΥ.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε εκτίμηση τυχόν προϋπάρχουσας ΥΗΥ χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγιο με την κλίμακα υπνηλίας Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS) και θεωρώντας παθολογική τιμή το σκορ  $> 9$  στην ESS [144,145]. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μια τύπου 2 (μη παρακολουθούμενη) μελέτη ύπνου, κατά τη διάρκεια της νύχτας, μέσα στο θάλαμο νοσηλείας, από τις 10 μ.μ έως τις 8 π.μ. Για το σκοπό αυτό έγινε χρήση ενός φορητού συστήματος ΠΠΚΥ τύπου Nox-A1 (Nox Medical, Inc., Reykjavik, Iceland) το οποίο περιλαμβάνει έξι κανάλια ΗΕΓ (F3-M2, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O1-M2 και O2-M1), 2 κανάλια ΗΟΓ και 3 κανάλια ΗΜΓ υπογενειδίου μυός για τη σταδιοποίηση του ύπνου, 2 κανάλια ΗΜΓ πρόσθιου κνημιαίου μυός για την καταγραφή των κινήσεων των άκρων, ένα ρινικό αισθητήρα πίεσης-ροής αέρα, πληθυσμογραφικές ζώνες θώρακα και κοιλιάς για την καταγραφή της αναπνευστικής προσπάθειας, ένα αισθητήρα θέσης σώματος και ασύρματη παλμική οξυμετρία.

Για τη σταδιοποίηση του ύπνου και την ανίχνευση των αναπνευστικών γεγονότων (άπνοιες, υπόπνοιες) χρησιμοποιήθηκαν τα διεθνή κριτήρια της AASM [24,25,146]. Η διάγνωση του ΣΑΥ βασίστηκε σε τιμή του  $\Delta AY \geq 5$ , ενώ η βαρύτητα

του ΣΑΥ ταξινομήθηκε ως εξής: ήπιο όταν  $5 \leq \Delta AY < 15$ , μέτριο όταν  $15 \leq \Delta AY < 30$  και σοβαρό όταν  $\Delta AY \geq 30$ . Το ΣΑΥ χαρακτηρίστηκε ως ΑΥΑ ή ΚΥΑ, όταν  $> 50\%$  των αναπνευστικών γεγονότων που καταγράφηκαν στην ΠΠΚΥ ήταν αποφρακτικής ή κεντρικής αρχής, αντίστοιχα. Η αξιολόγηση των ΠΠΚΥ παραγματοποιήθηκε από ειδικό νευρολόγο με διαπίστευση στην υπνολογία (2013 grandparenting examination for Somnologists commissioned by the ESRS), στον οποίο δεν γνωστοποιήθηκε η κλινική εικόνα και η έκβαση των ασθενών με ΑΕΕ.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλες οι συνεχείς παραμετρικές μεταβλητές εκφράστηκαν με το μέσο όρο και την αντίστοιχη τυπική απόκλιση (standard deviation, SD), ενώ για την παρουσίαση των μη παραμετρικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν η διάμεση τιμή με το αντίστοιχο διατεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR). Οι κατηγορικές μεταβλητές αποδόθηκαν ως ποσοστά με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% confidence intervals, 95% CI). Για τη στατιστική σύγκριση μεταξύ δυο ομάδων εφαρμόστηκαν το chi-square test ή το Fisher's exact test, για μέγεθος δείγματος  $\leq 5$ . Προκειμένου να συγκριθούν οι συνεχείς μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκαν το unpaired t-test (για όσες ακολουθούν κανονική κατανομή) ή το Mann-Whitney U test (για όσες δεν ακολουθούν κανονική κατανομή).

Για τη διερεύνηση της σχέσης των βασικών χαρακτηριστικών με:

- την πιθανότητα ανίχνευσης ΣΑΥ στους ασθενείς με ΙΑΕΕ ή ΕΕΑ,
- την πιθανότητα ανίχνευσης ΚΥΑ έναντι ΑΥΑ και
- την πιθανότητα άριστης λειτουργικής έκβασης στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ,

εφαρμόστηκαν μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης πριν και μετά τον έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Για να συμπεριληφθούν οι μεταβλητές στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο η ανεύρεση τιμής  $p\text{-value} < 0.1$  κατά την αρχική μονοπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης. Για επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των πολυπαραγοντικών μοντέλων, επαναλάβαμε όλες τις πολυπαραγοντικές αναλύσεις χρησιμοποιώντας „forward stepwise selection“ μοντέλα. Όλες οι συσχετίσεις παρουσιάζονται ως odds ratios (OR) με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης. Η στατιστική σημαντικότητα στα πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης ορίστηκε ως  $p\text{ value} \leq 0.05$ . Για την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν το Stata/SE Statistical Software Release 13 for Mac και το R—software version 3.5.0 [147].

## **ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ**

Στην παρούσα μελέτη τηρήθηκαν όλες οι ισχύουσες εθνικές και διεθνείς διατάξεις ιατρικής ηθικής και δεοντολογίας. Πριν την έναρξη οποιασδήποτε δραστηριότητας σχετικής με την παρούσα μελέτη, ελήφθη έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικών». Το Αττικό Νοσοκομείο δεν επιβαρύνθηκε οικονομικά για την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης μελέτης. Όλοι οι ασθενείς ή οι νόμιμοι αντιπρόσωποι τους έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για την ένταξή τους στη μελέτη.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια της τετραετούς περιόδου της μελέτης εντάχθηκαν συνολικά 130 ασθενείς που προσήλθαν διαδοχικά στο νοσοκομείο μας εντός των πρώτων 72 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων συμβατών με ΑΕΕ και πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Η μέση ηλικία των ασθενών αυτών ήταν  $60,5 \pm 10,9$  έτη. Οι άνδρες αποτελούσαν το 77% των ασθενών, ενώ οι γυναίκες το υπόλοιπο 23%. Οι ασθενείς με οξύ ΙΑΕΕ ήταν 110, ενώ με ΕΕΑ ήταν 20. Η διάμεση τιμή του σκορ NIHSS κατά την εισαγωγή για όλα τα ΑΕΕ ήταν 3 (IQR: 2–7). Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των σκορ NIHSS κατά την εισαγωγή, των αγγειακών παραγόντων κινδύνου, της υποκείμενης αιτιολογίας του ΙΑΕΕ σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά TOAST, των αποτελεσμάτων του διαγνωστικού ελέγχου κατά τη νοσηλεία και της διενέργειας θεραπειών οξείας επαναιμάτωσης, συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

Στην οξεία φάση του ΑΕΕ, ο συνολικός επιπολασμός του ΣΑΥ ήταν 79% (95% CI: 71–86), το ποσοστό του ΣΑΥ στους ασθενείς με ΙΑΕΕ ήταν 82% ενώ στους ασθενείς με ΕΕΑ ήταν 65%. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΑΥ ήταν άνδρες (76%). Τα ποσοστά του ήπιου, μέτριου και σοβαρού ΣΑΥ ήταν 16%, 24% και 60%, αντίστοιχα ενώ τα ποσοστά ΑΥΑ και ΚΥΑ ήταν 81% και 19%, αντίστοιχα. Ο μέσος όρος του ΔΑΥ ήταν  $33,5 \pm 24,8$ . Οι μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές συσχετίσεις των βασικών χαρακτηριστικών με την πιθανότητα ανίχνευσης ΣΑΥ παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Κατά την αρχική μονοπαραγοντική ανάλυση, χρησιμοποιώντας ως κατώφλι για την ένταξη στα πολυπαραγοντικά μοντέλα τιμή  $p$ -value  $< 0.1$ , προέκυψαν ως σημαντικές οι συσχετίσεις με την ανίχνευση ΣΑΥ των ακόλουθων μεταβλητών: αυξανόμενη ηλικία, ανδρικό φύλο, παχυσαρκία ( $\Delta\text{Μ}\Sigma >$

**Πίνακας 4.** Βασικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης (n= 130)

Μεταβλητή	Συνολικά
Ηλικία(έτη), μέσος όρος (SD*)	60.5 (10.9)
Φύλο – Άνδρες, n (%)	88 (77%)
ΔΜΣ, μέσος όρος (SD*)	29.3 (5.7)
Παχυσαρκία, n (%)	48 (36.9%)
Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, n (%)	20 (15,4%)
Ισχαμικό ΑΕΕ, n (%)	110 (84,6 %)
Θεραπείες οξείας επαναιμάτωσης, n (%)	16 (14,5%)
<b>Νευρολογικό έλλειμμα</b>	
NIHSS <sub>εισ</sub> – σκορ, διάμεση τιμή (IQR)	3 (2-7)
NIHSS <sub>εξ</sub> – σκορ, διάμεση τιμή (IQR)	2 (0-3)
<b>mRS κατά την έξοδο</b> άριστη - πτωχή	77 (59.2%) - 53 (40.8%)
<b>mRS στους 3 μήνες</b> άριστη - πτωχή	89 (68.4) - 41 (31.5)
<b>Συνοσηρότητες</b>	
Υπερλιπιδαιμία, n (%)	49 (37.7%)
Αρτηριακή Υπέρταση, n (%)	81 (62.3%)
Σακχαρώδης Διαβήτης, n (%)	32 (24.6%)
Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΣΚΑ), n (%)	12 (9.2%)
Ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ ή ΠΙΕ, n (%)	22 (16.9%)
Ιστορικό Εμφράγματος Μυοκαρδίου, n (%)	25 (19.2%)
Ανοικτό Ωοειδές Τρήμα, n (%)	7 (5.4%)
Κολπική Μαρμαρυγή, n (%)	20 (15.4%)
Μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης +/- Διατεταμένος Αριστερός κόλπος, n (%)	3 (2.3%)
Ενδοκαρδιακός Θρόμβος, n (%)	1 (<1%)
Μηχανική Βαλβίδα, n (%)	1 (<1%)
Κάπνισμα, n (%)	67 (58.4 %)
Υπερβολική Κατανάλωση Αλκοόλ, n (%)	14 (10.8 %)
<b>Ταξινόμηση Ισχαμικών ΑΕΕ</b>	
Μη Κρυπτογενή	79 (60.8%)
Κρυπτογενή ESUS	33 (25.4%)
Κρυπτογενή μη-ESUS	18 (13.8%)
<b>Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου</b>	
<b>Σκορ Κλίμακας Υπνηλίας Epworth</b>	
0-9 βαθμοί	58 (59.2%)
≥10 βαθμοί	40 (40.8%)
<b>Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου – ΣΑΥ, n (%)</b>	103 (79.2%; 95%CI: 71.2 – 85.8)
Φύλο – Άνδρες, n (%)	78 (75.7%)
Ισχαμικό ΑΕΕ, n (%)	90 (81,8%)
Θεραπείες οξείας επαναιμάτωσης, n (%)	14 (87,5%)
<b>Δείκτης Άπνοιας - Υπόπνοιας (ΔΑΥ), μέσος όρος (SD*)</b>	33.5 (24.8)

**Πίνακας 4.** Συνέχεια

<b>Ταξινόμηση βαρύτητας ΣΑΥ</b>	
Ήπιο	16 (15.5%)
Μέτριο	25 (24.3%)
Σοβαρό	62 (60.2%)
<b>Τύπος ΣΑΥ</b>	
Αποφρακτική Υπνική Άπνοια (ΑΥΑ)	83 (80.6%)
Κεντρική Υπνική Άπνοια (ΚΥΑ)	20 (19.4%)
<b>SD:</b> Standard Deviation, <b>IQR:</b> Interquartile Range	

**Πίνακας 5.** Μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές λογιστικές αναλύσεις παλινδρόμησης που παρουσιάζουν τις συσχετίσεις των βασικών χαρακτηριστικών με την πιθανότητα ανίχνευσης Συνδρόμου Άπνοιας Ύπνου (ΣΑΥ).

Μεταβλητή	Μονοπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης		Πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης	
	Odds Ratio (95% CI)	p-value*	Odds Ratio (95% CI)	p-value*
<b>Ηλικία</b> (αύξηση κατά 10 έτη)	1.621 (1.082 – 2.493)	0.022	2.318 (1.327 – 4.391)	0.005
<b>Άνδρες (Φύλο)</b>	5.304 (2.191 – 13.485)	<0.001	7.901 (2.349 – 30.855)	0.001
<b>Παχυσαρκία (ΔΜΣ&gt;30 Kg/m<sup>2</sup>)</b>	4.288 (1.517 – 15.411)	0.012	3.450 (0.743 – 20.787)	0.136
<b>ΕΕΑ έναντι ΙΑΕΕ</b>	0.413 (0.148 – 1.217)	0.095	0.229 (0.036 – 1.420)	0.109
<b>NIHSS - σκορ</b> (αύξηση κατά 1 βαθμό)	1.059 (0.973 – 1.179)	0.232		
<b>Υπερλιπιδαιμία</b>	2.508 (0.982 – 7.306)	0.068	2.033 (0.370 – 14.410)	0.434
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>	2.537 (1.075 – 6.116)	0.035	2.341 (0.686 – 8.332)	0.175
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	3.135 (0.996 – 13.898)	0.079	0.306 (0.039 – 2.265)	0.240
<b>Συμφορητική καρδιακή Ανεπάρκεια</b>	3.109 (0.564 – 58.127)	0.288		



**Πίνακας 5. Συνέχεια**

<b>Ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ/ΠΙΕ</b>	0.487 (0.179 – 1.415)	0.167		
<b>Ιστορικό Εμφράγματος Μυοκαρδίου</b>	2.173 (0.677 – 9.729)	0.238		
<b>Ανοικτό Ωοειδές τρήμα</b>	0.323 (0.067 – 1.729)	0.156		
<b>Κολπική Μαρμαρυγή</b>	1.581 (0.480 – 7.171)	0.492		
<b>Στελεχιαία Εντόπιση του ΑΕΕ</b>	1.854 (0.569 – 8.359)	0.352		
<b>Κάπνισμα</b>	1.088 (0.541 – 2.242)	0.815		
<b>Υπερβολική Κατανάλωση Αλκοόλ</b>	3.756 (0.697 – 69.802)	0.212		
<b>ESUS</b>	1.726 (0.912 – 3.675)	0.119		
<b>Σκορ Κλίμακας Υπνηλίας Erworth &gt;9</b>	3.732 (1.246 – 13.886)	0.028	6.064 (1.560 – 32.283)	0.017
* για την επιλογή των μεταβλητών υποψήφιων για ένταξη στα πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε ως κατώφλι η τιμή p-value < 0.1.				

30kg/m<sup>2</sup>), η ΕΕΑ ως τύπος ΑΕΕ, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και η υπερβολική ημερήσια υπνηλία (σκορ ESS > 9). Μετά την πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης που διενεργήθηκε με διαδικασία “backward selection” και με χρήση της τιμής p-value < 0.05 ως κατώφλι, μόνο οι ακόλουθες μεταβλητές σχετίζονταν ανεξάρτητα με την πιθανότητα ανίχνευσης ΣΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ: η ηλικία (OR για αύξηση κατά 10 έτη: 2.318, 95% CI: 1.327–4.391, p-value: 0.005), το ανδρικό φύλο (OR: 7.901, 95% CI: 2.349–30.855, p-value: 0.001) και η υπερβολική ημερήσια υπνηλία (ESS σκορ >9) (OR: 6.064, 95% CI: 1.560–32.283, p-value: 0.017). Επαναλάβουμε τις πολυπαραγοντικές αναλύσεις

χρησιμοποιώντας μοντέλα “forward selection” και προέκυψαν ακρίβως τα ίδια αποτελέσματα.

Αναφορικά με την κλινική έκβαση των ασθενών στους 3 μήνες μετά την εγκατάσταση του ΑΕΕ, τα στατιστικά μοντέλα ανάλυσης ανέδειξαν ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την άριστη λειτουργική έκβαση (mRS: 0-1), τις ακόλουθες μεταβλητές: το αυξανόμενο NIHSS σκορ (OR για αύξηση κατά 1 βαθμό: 0.817, 95% CI: 0.737–0.891,  $p < 0.001$ ) και τον αυξανόμενο ΔΑΥ (OR για αύξηση κατά 1 βαθμό: 0.979, 95% CI: 0.962–0.996,  $p = 0.020$ ). Η αναζήτηση ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων για την άριστη λειτουργική έκβαση των ασθενών στους 3 μήνες, μέσα από μοντέλα μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής ανάλυσης, συνοψίζεται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6.** Μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές λογιστικές αναλύσεις παλινδρόμησης που παρουσιάζουν τις συσχετίσεις των βασικών χαρακτηριστικών με την πιθανότητα άριστης λειτουργικής έκβασης (mRS σκορ 0-1) στους 3 μήνες σε όλους τους ασθενείς.

Μεταβλητή	Μονοπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης		Πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης	
	Odds Ratio (95% CI)	p-value*	Odds Ratio (95% CI)	p-value*
<b>Ηλικία</b> (αύξηση κατά 10 έτη)	0.865 (0.608 – 1.218)	0.408		
<b>Άνδρες (Φύλο)</b>	0.814 (0.356 – 1.792)	0.615		
<b>Παχυσαρκία (ΔΜΣ&gt;30 Kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.755 (0.354 – 1.625)	0.467		
<b>ΕΕΑ έναντι ΙΑΕΕ</b>	1.459 (0.519 – 4.769)	0.496		
<b>NIHSS - σκορ</b> (αύξηση κατά 1 βαθμό)	0.820 (0.743 – 0.891)	<0.001	0.817 (0.737 – 0.891)	<0.001
<b>Υπερλιπιδαιμία</b>	1.072 (0.501 – 2.338)	0.859		

**Πίνακας 6. Συνέχεια**

<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>	0.582 (0.256 – 1.265)	0.181		
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	1.018 (0.438 – 2.483)	0.968		
<b>Συμφορητική καρδιακή Ανεπάρκεια</b>	0.914 (0.269 – 3.598)	0.888		
<b>Ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ/ΠΙΕ</b>	2.345 (0.805 – 8.565)	0.148		
<b>Ιστορικό Εμφράγματος Μυοκαρδίου</b>	0.413 (0.168 – 1.018)	0.053		
<b>Ανοικτό Ωοειδές τρήμα</b>	0.596 (0.126 – 3.148)	0.512		
<b>Κολπική Μαρμαρυγή</b>	1.089 (0.400 – 3.291)	0.872		
<b>Μειωμένο ΚΕ ± Διατεταμένος ΑΡ Κόλπος</b>	0.919 (0.086 – 20.125)	0.946		
<b>Στελεχιαία Εντόπιση του ΑΕΕ</b>	0.496 (0.194 – 1.287)	0.143		
<b>Κάπνισμα</b>	1.195 (0.647 – 2-246)	0.573		
<b>Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ</b>	0.810 (0.260 – 2.793)	0.722		
<b>ESUS</b>	1.652 (0.961 – 3.022)	0.083	1.698 (0.927 – 3.304)	0.099
<b>Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου (ΣΑΥ)</b>	0.423 (0.133 – 1.134)	0.109		
<b>ΚΥΑ έναντι ΑΥΑ</b>	0.764 (0.282 – 2.149)	0.598		
<b>Δείκτης Άπνοιας - Υπόπνοιας</b>	0.982 (0.967 – 0.997)	0.022	0.979 (0.962 – 0.996)	0.020
<b>Σκορ Κλίμακας Υπνηλίας Epworth &gt;9</b>	0.839 (0.335 – 2.134)	0.708		

\* για την επιλογή των μεταβλητών υποψήφιων για ένταξη στα πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε ως κατώφλι η τιμή p-value < 0.1.

Οι μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές συσχετίσεις των βασικών χαρακτηριστικών με την πιθανότητα αντίχνευσης κεντρικής έναντι αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και ΣΑΥ παρουσιάζονται στον πίνακα 7. Κατά την αρχική μονοπαραγοντική ανάλυση, χρησιμοποιώντας ως κατώφλι για την ένταξη στα πολυπαραγοντικά μοντέλα τιμή p-value < 0.1, οι ακόλουθες μεταβλητές σχετίζονταν με αντίχνευση ΚΥΑ στους ασθενείς αυτούς: ο αυξανόμενος ΔΜΣ, το αυξανόμενο NIHSS σκορ, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, το ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και ο υπότυπος ESUS του ΙΑΕΕ (έναντι του μη ESUS). Μετά την πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης που διενεργήθηκε με μοντέλα “backward selection” και με χρήση της τιμής p-value < 0.05 ως κατώφλι σημαντικότητας, μόνο η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σχετιζόταν ανεξάρτητα με την πιθανότητα αντίχνευσης ΚΥΑ στην οξεία φάση του ΑΕΕ (Πίνακας 7). Επαναλάβαμε τις πολυπαραγοντικές αναλύσεις χρησιμοποιώντας μοντέλα “forward selection” και προέκυψαν ακριβώς τα ίδια αποτελέσματα.

**Πίνακας 7.** Μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές λογιστικές αναλύσεις παλινδρόμησης που παρουσιάζουν τις συσχετίσεις των βασικών χαρακτηριστικών με την πιθανότητα αντίχνευσης κεντρικής υπνικής άπνοιας έναντι αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στους ασθενείς με ΣΑΥ

Μεταβλητή	Μονοπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης		Πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης	
	Odds Ratio (95% CI)	p-value*	Odds Ratio (95% CI)	p-value*
<b>Ηλικία</b> (αύξηση κατά 10 έτη)	0.897 (0.535 – 1.485)	0.672		
<b>Άνδρες (Φύλο)</b>	2.044 (0.611 – 9.352)	0.289		
<b>ΔΜΣ</b> (αύξηση κατά 1 βαθμό)	0.899 (0.793 - 1.000)	0.071	0.889 (0.768 – 1.005)	0.084

**Πίνακας 7. Συνέχεια**

<b>ΕΕΑ έναντι ΙΑΕΕ</b>	0.311 (0.017 – 1.737)	0.277		
<b>NIHSS - σκορ (αύξηση κατά 1 βαθμό)</b>	1.072 (0.986 – 1.163)	0.095	1.049 (0.939 – 1.173)	0.396
<b>Υπερλιπιδαιμία</b>	0.703 (0.243 – 1.901)	0.497		
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>	0.895 (0.327 – 2.618)	0.833		
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	1.118 (0.359 – 3.161)	0.838		
<b>Συμφορητική καρδιακή Ανεπάρκεια</b>	17.778 (4.486 – 90.359)	< 0.001	18.295 (4.464 – 9.105)	<0.001
<b>Ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ/ΠΙΕ</b>	0.598 (0.089 – 2.432)	0.523		
<b>Ιστορικό Εμφράγματος Μυοκαρδίου</b>	5.917 (2.041 – 17.646)	< 0.001	2.995 (0.605 – 13.525)	0.157
<b>Κολπική μαρμαρυγή</b>	1.972 (0.561 – 6.232)	0.260		
<b>Στελεχειαία Εντόπιση του ΑΕΕ</b>	1.595 (0.459 – 4.924)	0.432		
<b>Κάπνισμα</b>	1.358 (0.601 – 3.076)	0.457		
<b>Υπερβολική Κατανάλωση Αλκοόλ</b>	3.125 (0.847 – 10.766)	0.073	3.402 (0.710 – 15.661)	0.114
<b>ESUS</b>	0.461 (0.179 - 0.983)	0.068	0.609 (0.214 – 1.465)	0.301
<b>Σκορ Κλίμακας Υπνηλίας Eрworth &gt;9</b>	0.665 (0.184 – 2.214)	0.513		
* για την επιλογή των μεταβλητών υποψήφιων για ένταξη στα πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε ως κατώφλι η τιμή p-value < 0.1.				

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας δείχνει ένα υψηλό επιπολασμό του ΣΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ καθώς 79% των διαδοχικών ασθενών με οξύ ΑΕΕ έχουν  $\Delta AY \geq 5$ . Επιπλέον, η πλειοψηφία των ασθενών (60%) έχουν σοβαρής μορφής ΣΑΥ ( $\Delta AY \geq 30$ ). Η αυξανόμενη ηλικία, το ανδρικό φύλο και το παθολογικό σκορ στην κλίμακα υπνηλίας Erworth συνδέθηκαν ανεξάρτητα με υψηλότερη πιθανότητα ανίχνευσης ΣΑΥ στους ασθενείς της μελέτης. Η ΑΥΑ ήταν ο κυρίαρχος τύπος ΣΑΥ (81%) στην οξεία φάση του ΑΕΕ. Επιπρόσθετα, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται ισχυρά με την ανίχνευση ΚΥΑ μετά από ΑΕΕ. Τέλος, τα αποτελέσματα τη μελέτης μας υποστηρίζουν ότι τόσο το αυξανόμενο NIHSS σκορ κατά την εισαγωγή όσο και ο αυξανόμενος  $\Delta AY$  που εκτιμάται εντός των πρώτων 72 ωρών από την εγκατάσταση του ΑΕΕ, αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για πτωχή λειτουργική εκβαση των ασθενών στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ.

Ο επιπολασμός 79% του ΣΑΥ που προέκυψε από τη μελέτη μας είναι υψηλότερος από αυτόν που αναφέρεται σε άλλες προοπτικές μελέτες και στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση [82,84,148-151]. Η διαφορά αυτή μπορεί να αποδοθεί στα ακόλουθα γεγονότα. Πρώτον, η μελέτη μας εστίασε στην υπεροξεία φάση του ΑΕΕ (εντός 72 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων). Προηγούμενες μελέτες και μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξαν ότι ο επιπολασμός του μέτριου προς σοβαρού ΣΑΥ φαίνεται να μειώνεται κατά την εξέλιξη από την οξεία προς τη χρόνια φάση του ΑΕΕ [84,148,151,152]. Επιπλέον, η χρήση κατά τη διάρκεια της μελέτης μας ενός πλήρους σετ ΠΠΚΥ συμπεριλαμβανομένου του ΗΕΓ που συνέβαλε στην ανίχνευση αφυπνίσεων, η χρήση τιμής  $\Delta AY \geq 5$ , ως κατώφλι διάγνωσης ΣΑΥ και του ορίου αποκορεσμού του 3% για τον ορισμό της υπόπνοιας [25], αύξησαν την ευαισθησία ανίχνευσης αναπνευστικών γεγονότων.

Η επικράτηση του ανδρικού φύλου και της ΑΥΑ στους ασθενείς με ΑΕΕ συνάδει με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών [82,153,154]. Επιπλέον, η συχνότητα της ΚΥΑ (19,4%) είναι εντός του εύρους των ποσοστών (6-23%) που αναφέρονται στην πιο πρόσφατη μετα – ανάλυση [82]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί στην βιβλιογραφία, έτσι και στη δική μας κούρτη δεν καταγράφηκε κάποια σημαντική διαφορά ως προς τον επιπολασμό του ΣΑΥ μεταξύ των ΙΑΕΕ και των ΑΑΕΕ [153], γεγονός που υποδεικνύει ότι η παθοφυσιολογία του ΑΕΕ δεν επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΥ.

Οι παρουσία ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων για την ανίχνευση ΣΑΥ στους ασθενείς με ΑΕΕ δεν έχει διερευνηθεί λεπτομερώς στο παρελθόν [83]. Μερικές μελέτες που διενεργήθηκαν στο παρελθόν ανέδειξαν την αυξανόμενη ηλικία, τον ΔΜΣ, το ανδρικό φύλο, τον σακχαρώδη διαβήτη, το κάπνισμα και το αυξανόμενο NIHSS σκορ, ως παράγοντες κινδύνου για την παρουσία ΣΑΥ μετά από ΑΕΕ [84,148,155,156]. Ωστόσο, σε αυτές τις αναφορές δεν έγινε προσαρμογή για σημαντικούς συγχυτικούς παράγοντες και δεν λήφθηκε υπόψιν η υποκείμενη αιτιολογία των ΙΑΕΕ. Επιπρόσθετα, οι προηγούμενες μελέτες δεν έδειξαν κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ΥΗΥ (που εκτιμάται με την κλίμακα ESS) και του ΣΑΥ στους ασθενείς με ΑΕΕ [148,157]. Παρολαυτά, η δική μας μελέτη έδειξε ότι εκτός από την αυξανόμενη ηλικία (αύξηση κατά 10 έτη) και το ανδρικό φύλο, το παθολογικό σκορ στην κλίμακα ESS μπορεί επίσης να προβλέψει την παρουσία ΣΑΥ στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ. Τα αποτελέσματα αυτά φαίνονται αντικρουόμενα με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών, ωστόσο η ασυμφωνία αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί σε διαφορές μεταξύ των πληθυσμών των μελετών, σε συγχυτικούς παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις, στο διαφορετικό

χρονικό παράθυρο που διενεργήθηκαν οι ΠΠΚΥ κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ και σε διαφορές που σχετίζονται με την εθνικότητα των ασθενών που συμμετείχαν.

Παρόλο που η παχυσαρκία (που ορίζεται ως ΔΜΣ>30) αποτελεί ένα γνωστό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΑΥΑ στο γενικό πληθυσμό, η δική μας ανάλυση δεν κατόρθωσε να αναδείξει την παχυσαρκία ως σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την ανίχνευση ΣΑΥ στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ. Μια πιθανή εξήγηση για αυτό θα μπορούσε να είναι το μικρό μέγεθος του δείγματος των ασθενών και κατά συνέπεια ο μικρός αριθμός παχύσαρκων ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Εντούτοις, στη μελέτη μας φάνηκε μια οριακά σημαντική συσχέτιση του αυξανόμενου ΔΜΣ με την πιθανότητα ανίχνευσης ΑΥΑ στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και ΣΑΥ (πίνακας 7).

Υπάρχουν στοιχεία στη βιβλιογραφία που υποστηρίζουν τη σύνδεση του ΣΑΥ με την αθηρωμάτωση των μεγάλων αρτηριών ή με τα καρδιοεμβολικά ως αιτιολογία των ΙΑΕΕ [148,158,159]. Στην παρούσα μελέτη, δεν ανιχνεύθηκε συσχέτιση μεταξύ του ΣΑΥ και της αιτιολογίας του ΙΑΕΕ. Το εύρημα αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα της μελέτης “BASIC sleep apnea study” [160], ωστόσο απαιτείται επιπρόσθετη επιβεβαίωση από μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες. Επιπλέον, η μελέτη μας επιβεβαίωσε το γεγονός ότι η βαρύτητα του ΑΕΕ και η στελεχειαία εντόπιση του ΑΕΕ δεν αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την παρουσία του ΣΑΥ [148,161,162]. Αναφορικά με τον τύπο του ΣΑΥ, η μελέτη μας έδειξε ότι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται ισχυρά με την ανίχνευση ΚΥΑ μετά από ΑΕΕ, κάτι που έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών σε ασθενείς με ΑΕΕ [84,163]. Αυτό το εύρημα μπορεί να ερμηνευθεί, αν λάβει κανείς υπόψιν ότι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται άμεσα με τον Cheyne-Stokes τύπο της ΚΥΑ [164].



Από την ανάλυση μας για την άριστη λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ, προέκυψε ότι τόσο η αυξανόμενη βαρύτητα του ΑΕΕ όσο και η αυξανόμενη βαρύτητα του ΣΑΥ (που αξιολογούνται με βάση το NIHSS σκορ και τον ΔΑΥ αντίστοιχα) αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες πτωχής λειτουργικής έκβασης. Τα αποτελέσματά μας υποστηρίζονται επίσης από 3 προηγούμενες προοπτικές μελέτες παρατήρησης που χρησιμοποίησαν επίσης την κλίμακα mRS για την αξιολόγηση της κλινικής έκβασης του ΑΕΕ [84,85,165].

## **ΙΣΧΥΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ**

Υπάρχουν συγκεκριμένοι περιορισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψη για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης μας. Πρώτον, το μέγεθος του δείγματος των ασθενών ήταν μικρό και ο πληθυσμός της μελέτης εμφάνιζε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που θα μπορούσαν να έχουν προκαλέσει μεροληψία επιλογής. Πιο συγκεκριμένα, το NIHSS σκορ κατά την εισαγωγή ήταν αρκετά χαμηλό σε σύγκριση με το αντίστοιχο των μη επιλεγμένων ασθενών με οξύ ΙΑΕΕ που προσήλθαν και νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης (διάμεση τιμή NIHSS σκορ 3 έναντι 7, αντίστοιχα). Επιπλέον, υπήρχε υψηλός επιπολασμός των ανδρών ασθενών (77%) και χαμηλό ποσοστό των ΕΕΑ (15,4%) ως τύπου ΑΕΕ. Επίσης, ασθενείς με υψηλή βαρύτητα ΑΕΕ, αφασικές διαταραχές κατανόησης του λόγου, σύγχυση ή διέγερση αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επομένως, τα αποτελέσματά μας μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικά όλων των ασθενών με ΑΕΕ. Τέλος, κατά τη συλλογή των δεδομένων δεν καταγράφηκαν στοιχεία όπως, το ιστορικό ροχαλητού ή η μέτρηση της περιφέρειας του τραχήλου, που θα μπορούσαν να

επιηρεάσουν την αναφερόμενη συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας του ΣΑΥ και της πτωχής λειτουργικής έκβασης στους 3 μήνες.

Από την άλλη, κατά την έρευνα μας χρησιμοποιήσαμε ένα πλήρες σετ ΠΠΚΥ για την ανίχνευση ΣΑΥ σε 130 ασθενείς κατά τη διάρκεια της υπεροξείας φάσης του ΑΕΕ και οι καταγραφές στη συνέχεια αξιολογήθηκαν από έμπειρο ειδικό νευρολόγο με διαπίστευση στην υπνολογία. Το γεγονός αυτό συνιστά ένα σημαντικό πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης αν λάβει κανείς υπόψιν τις ακόλουθες παρατηρήσεις:

α) την κλινική αστάθεια και την πτωχή συνεργασία των ασθενών κατά τη διάρκεια των πρώτων 72 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων του ΑΕΕ,

β) τη δυσκολία τοποθέτησης ενός πλήρους σετ ΠΠΚΥ σε ασθενείς εντός των θαλάμων νοσηλείας και

γ) την πιθανότητα λανθασμένης ερμηνείας των αποτελεσμάτων της ΠΠΚΥ από μια μόνο αυτοματοποιημένη (από το λογισμικό της συσκευής) αξιολόγηση των σταδίων του ύπνου και των αναπνευστικών γεγονότων.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Συμπερασματικά, ο επιπολασμός του ΣΑΥ στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ είναι πολύ υψηλός και η πλειοψηφία αυτών παρουσιάζουν σοβαρού βαθμού υπνική άπνοια και κυρίως τον τύπο της ΑΥΑ. Προγνωστικοί παράγοντες της παρουσίας του ΣΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ είναι η αυξανόμενη ηλικία, το ανδρικό φύλο και η υπερβολική ημερήσια υπνηλία. Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται ισχυρά με την ανίχνευση ΚΥΑ μετά από ΑΕΕ. Τέλος, η αυξανόμενη βαρύτητα του ΑΕΕ

και του ΣΑΥ αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για πτωχή λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ. Ο υψηλός επιπολασμός και η υψηλή βαρύτητα του ΣΑΥ στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ καθώς και η αρνητική επίδραση του στη λειτουργική έκβαση υποδεικνύουν τη σημαντικότητα της χρήσης της ΠΠΚΥ στην καθημερινή κλινική πρακτική της διερεύνησης και αντιμετώπισης του ΑΕΕ.

## ***E2. Περιοδικές κινήσεις άκρων κατά τον ύπνο στο οξύ ΑΕΕ: επιπολασμός, βαρύτητα και επίδραση στην αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ [2]***

Σχεδιάσαμε μια μονοκεντρική, προοπτική μελέτη παρατήρησης με στόχο να εξετάσουμε τον επιπολασμό και τη βαρύτητα των ΠΚΑΥ σε διαδοχικούς ασθενείς με οξύ ΑΕΕ. Επιπλέον, εστίασαμε στην αναζήτηση μεταβλητών που θα μπορούσαν να αποτελέσουν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την παρουσία των ΠΚΑΥ στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ. Παράλληλα, προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε το είδος των ΠΚΑΥ λαμβάνοντας υπόψιν το συνυπάρχον ΣΑΥ και να αποσαφηνίσουμε τη μεταξύ τους σχέση στην οξεία φάση του ΑΕΕ. Η πιθανή συσχέτιση των ΠΚΑΥ με τη βαρύτητα, το είδος, την εντόπιση και την αιτιολογία του ΑΕΕ, καθώς και τους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία) των ασθενών, εξετάστηκε επίσης. Τέλος, έγινε αξιολόγηση της πιθανής επίδρασης της παρουσίας των ΠΚΑΥ στην κλινική έκβαση των ασθενών αυτών στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ.

### **ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Αξιολογήθηκαν προοπτικά διαδοχικοί ασθενείς με οξύ ΑΕΕ που προσήλθαν και νοσηλεύθηκαν στο κέντρο ΑΕΕ που έχει ως έδρα τη Β΄ Νευρολογική Κλινική του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών» κατά τη διάρκεια μιας τετραετούς χρονικής περιόδου (Μάιος 2018 – Σεπτέμβριος 2022) και υποβλήθηκαν σε ΠΠΚΥ εντός των πρώτων 72 ωρών από την εγκατάσταση του ΑΕΕ.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη συμμετοχή στη μελέτη περιλαμβάνουν:

- διάγνωση ΠΠΕ
- προηγούμενο γνωστό ιστορικό ΣΑΥ ή ΠΚΑΥ με ή χωρίς θεραπεία με CPAP
- παρουσία καταστάσεων που καθιστούν αδύνατη τη συνεργασία για διενέργεια ΠΠΚΥ όπως η υψηλή βαρύτητα του ΑΕΕ (NIHSS σκορ > 25), διαταραχές κατανόησης λόγου ή διαταραχή του επιπέδου ή/και του περιεχομένου συνείδησης,
- παρουσία συγχυτικών παραγόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις μετρήσεις όπως αρχικός κορεσμός οξυγόνου < 95%, οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού, μιμητές ΑΕΕ συμπεριλαμβανομένων των όγκων εγκεφάλου, των επιληπτικών κρίσεων και της μετακριτικής παράλυσης και τοξικών – μεταβολικών διαταραχών [133].
- συλλογή μη έγκυρων δεδομένων από τις ΠΠΚΥ που οφείλεται σε έναν από τους παρακάτω λόγους:
  - ανεπαρκής συνολικός χρόνος ύπνου ( $\leq$  3 ώρες)
  - αδυναμία σταδιοποίησης του ύπνου
  - παρουσία χαμηλής ποιότητας σήματος από τον ρινικό αισθητήρα ροής αέρα για διάστημα άνω του 80% του συνολικού χρόνου καταγραφής
  - απώλεια άνω του 70% των δεδομένων κατά την καταγραφή [136].
- αδυναμία λήψης συγκατάθεσης του ασθενούς για διενέργεια ΠΠΚΥ ή συμμετοχή στη μελέτη

Το NIHSS σκορ χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της βαρύτητας του ΑΕΕ τόσο κατα την εισαγωγή (NIHSS<sub>εις</sub>) όσο και κατα την έξοδο από το νοσοκομείο (NIHSS<sub>εξ</sub>) [140]. Το mRS σκορ εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση της λειτουργικής έκβασης στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ [141]. Επιπλέον, καταγράφηκαν προοπτικά

δεδομένα από όλους τους ασθενείς σχετικά με το ιστορικό αγγειακών παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, κολπική μαρμαρυγή, παχυσαρκία/ΔΜΣ, κάπνισμα, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ, ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ ή ΠΠΕ), τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο) και τη διενέργεια θεραπειών οξείας επαναιμάτωσης σε ασθενείς με ΙΑΕΕ.

Διενεργήθηκε ένα εκτεταμένος διαγνωστικός παρακλινικός έλεγχος σε όλους τους ασθενείς σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ΑΗΑ) [142], ο οποίος περιελάμβανε:

- Απεικόνιση του εγκεφάλου με αξονική ή μαγνητική τομογραφία
- Απεικόνιση των τραχηλικών και ενδοκράνιων αγγείων με αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία και με υπερηχογραφία ( Triplex αγγείων τραχήλου και διακρανιακό Doppler) που διενεργείται από ειδικό νευρολόγο με διαπίστευση στη Νευροϋπερηχογραφία
- Απεικόνιση της καρδιάς με διαθωρακικό ή και διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα και παρακολούθηση καρδιακού ρυθμού με ΗΚΓ 12 απαγωγών και Holter καρδιακού ρυθμού (διάρκειας καταγραφής >24 ωρών) που αξιολογούνται από διαπιστευμένο ειδικό καρδιολόγο
- Εργαστηριακές εξετάσεις αίματος όπως περιγράφηκαν και στην προηγούμενη μελέτη

Η διάκριση του είδους του ΑΕΕ (ΙΑΕΕ ή ΕΕΑ) έγινε με βάση τη διάγνωση εξόδου, ενώ η αιτιολογία των ΙΑΕΕ ταξινομήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης TOAST [7]. Ασθενείς με ESUS ανιχνεύθηκαν με βάση τα πρόσφατα διαγνωστικά κριτήρια [143]. Μετά από προοπτική παρακολούθηση όλων των ασθενών, εκτίμηθηκε η λειτουργική τους κατάσταση στις 90 ημέρες μετά το ΑΕΕ και

καταγράφηκε ως εξής: άριστη λειτουργική έκβαση (mRS σκορ 0-1) ή πτωχή λειτουργική έκβαση (mRS σκορ 2-6). Η αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης όλων των ασθενών στους 3 μήνες πραγματοποιήθηκε από από ειδικούς αγγειακούς νευρολόγους στους οποίους δεν γνωστοποιήθηκαν τα αποτελέσματα των ΠΠΚΥ.

Σε κάθε ασθενή δόθηκε ένα ερωτηματολόγιο με την κλίμακα υπνηλίας Epworth (ESS) για την αξιολόγηση του ιστορικού ΥΗΥ. Ένα σκορ στην κλίμακα ESS > 9 καταγράφηκε ως παθολογικό [144,145]. Σε όλους τους ασθενείς διενεργήθηκε μια τύπου 2 (μη παρακολουθούμενη) μελέτη ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας, εντός των θαλάμων νοσηλείας, από τις 10 μ.μ έως τις 8 π.μ. Η συσκευή που χρησιμοποιήσαμε για αυτό το σκοπό ήταν ένα φορητό σύστημα ΠΠΚΥ τύπου NOX-A1 (Nox Medical, Inc., Reykjavik, Iceland) το οποίο περιελάμβανε ασύρματη παλμική οξυμετρία, αισθητήρα θέσης σώματος, πλυθισμογραφικές ζώνες θώρακα και κοιλιάς, ένα ρινικό αισθητήρα πίεσης-ροής αέρα, ΗΚΓ, 3 κανάλια ΗΜΓ υπογενειδίου μυός, 2 κανάλια ΗΟΓ, 6 κανάλια ΗΕΓ (F3-M2, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O1-M2 and O2-M1) και 2 κανάλια ΗΜΓ πρόσθιου κνημιαίου μυός.

Τα στάδια του ύπνου, τα αναπνευστικά γεγονότα (άπνοιες, υπόπνοιες) και οι περιοδικές κινήσεις των άκρων αναγνωρίστηκαν και χαρακτηρίστηκαν σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια της AASM [24,25,93,146,166]. Η διάγνωση του ΣΑΥ βασίστηκε σε τιμή του ΔΑΥ  $\geq 5$ . Επιπλέον, ο ΔΑΥ χρησιμοποιήθηκε ως εργαλείο για τη διάκριση του ΣΑΥ σε ήπιο, όταν  $5 \leq \Delta A Y < 15$ , μέτριο όταν  $15 \leq \Delta A Y < 30$  και σοβαρό όταν  $\Delta A Y \geq 30$ . Το ΣΑΥ χαρακτηρίστηκε ως ΑΥΑ ή ΚΥΑ, όταν >50% των αναπνευστικών γεγονότων που καταγράφηκαν στην ΠΠΚΥ ήταν αποφρακτικής ή κεντρικής αρχής, αντίστοιχα. Στη μελετη αυτή, χρησιμοποιήσαμε ως κατώφλι για τη διάγνωση των κλινικά σημαντικών ΠΚΑΥ, την τιμή ΔΠΚΑΥ  $\geq 15$  [95]. Ανάλογα την τιμή του ΔΠΚΑΥ

οι ΠΚΑΥ ταξινομήθηκαν σε ήπιες προς μέτριες, όταν  $15 \leq \Delta\PiΚΑΥ < 30$  και σοβαρές, όταν  $\Delta\PiΑΚΥ \geq 30$ .

Προκειμένου να αξιολογηθεί η σχέση των ΠΚΑΥ με το ΣΑΥ, έγινε διάκριση των ΠΚΑΥ σε εξαρτώμενες από αναπνευστικό γεγονός, ανεξάρτητες, παράλληλες και μικτές (ανεξάρτητες και εξαρτώμενες). Οι εξαρτώμενες ΠΚΑΥ αποτελούνται κυρίως από κινήσεις των άκρων που εμφανίζονται από 0.5 δευτερόλεπτα πριν την έναρξη ενός αναπνευστικού γεγονότος έως 0.5 δευτερόλεπτα μετά το αναπνευστικό γεγονός [166]. Ωστόσο, μερικές κινήσεις των άκρων συμβαίνουν νωρίτερα από 0.5 δευτερόλεπτα πριν την έναρξη ενός αναπνευστικού γεγονότος και συνεχίζουν καθ' όλη τη διάρκεια του αναπνευστικού γεγονότος. Οι ΠΚΑΥ που αποτελούνται κυρίως από τέτοιες κινήσεις των άκρων χαρακτηρίζονται ως παράλληλες. Τελος, οι ΠΚΑΥ χαρακτηρίζονται ως μικτές όταν τόσο ανεξάρτητες όσο και οι εξαρτώμενες κινήσεις των άκρων είναι παρούσες σε αντίστοιχη αναλογία σε μια ΠΠΚΥ.

Η σταδιοποίηση του ύπνου και η αξιολόγηση των αναπνευστικών γεγονότων και των ΠΚΑΥ διενεργήθηκε από ειδικό νευρολόγο με διαπίστευση στην υπνολογία (2013 grandparenting examination for Somnologists commissioned by the ESRS), στον οποίο δεν γνωστοποιήθηκε η κλινική εικόνα και η έκβαση των ασθενών με ΑΕΕ.



## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλες οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως ποσοστά. Σε περίπτωση κανονικής κατανομής, οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν με τους αντίστοιχους μέσους όρους και τις τυπικές αποκλίσεις (SDs), ενώ σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής παρουσιάστηκαν με τις αντίστοιχες διάμεσες τιμές και τα διατεταρτημοριακά εύρη (IQRs). Για τη στατιστική σύγκριση μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών εφαρμόστηκε το chi-square test ή το Fisher's exact test, για μέγεθος δείγματος  $\leq 5$ , ενώ για συγκρίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών, χρησιμοποιήθηκαν το unpaired t-test (για όσες ακολουθούν κανονική κατανομή) ή το Mann–Whitney U test (για όσες δεν ακολουθούν κανονική κατανομή).

Για τη διερεύνηση των συσχετίσεων των βασικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού με την παρουσία ΠΚΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ καθώς και με την πιθανότητα άριστης λειτουργικής έκβασης στους 3 μήνες (mRS σκορ: 0-1), εφαρμόστηκαν μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης πριν και μετά τον έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Οι μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις, επιλέχθηκαν με κριτήριο την ανεύρεση τιμής  $p\text{-value} \leq 0.1$ . Για τη διενέργεια πολυπαραγοντικών αναλύσεων χρησιμοποιήσαμε μοντέλα “backward stepwise selection”. Η αξιοπιστία των πολυπαραγοντικών μοντέλων επιβεβαιώθηκε με επανάληψη όλων των πολυπαραγοντικών αναλύσεων χρησιμοποιώντας “forward selection” μοντέλα. Οι συσχετίσεις παρουσιάστηκαν ως odds ratios (OR) με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI). Η στατιστική σημαντικότητα στα πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης ορίστηκε ως  $p\text{ value} \leq 0.05$ . Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του R—software version 3.5.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [147].

## **ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ**

Η μελέτη έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικών» και κατά τη διενέργεια της τηρήθηκαν όλοι οι ισχύοντες σχετικοί εθνικοί και διεθνείς κανονισμοί. Όλοι οι ασθενείς ή οι νόμιμοι αντιπρόσωποι τους ενημερώθηκαν για το σκοπό και τη διαδικασία της μελέτης και έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Έγινε έλεγχος καταλληλότητας σε συνολικά 155 διαδοχικούς ασθενείς που προσήλθαν στο κέντρο μας κατά τη διάρκεια της τετραετούς περιόδου της μελέτης. Σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια αποκλεισμού, 29 ασθενείς αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στη μελέτη (διάγνωση ΠΠΕ: 7, μιμητές ΑΕΕ: 5, ενεργός λοίμωξη αναπνευστικού ή σήψη : 4 και παρουσία μη έγκυρων δεδομένων από την ΠΠΚΥ: 13).

Η τελική μας κούρτη περιελάμβανε 126 διαδοχικούς ασθενείς που προσήλθαν εντός των πρώτων 72 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων του ΑΕΕ. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $60 \pm 11$  έτη ενώ η πλειοψηφία ήταν άνδρες (68%). Η διάμεση τιμή του NIHSS σκορ κατά την εισαγωγή ήταν 3 (IQR: 2–7). Οι 109 ασθενείς παρουσίασαν ΙΑΕΕ ( 87%), ενώ οι υπόλοιποι 17 ΕΕΑ (14%). Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη μας, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών παραγόντων κινδύνου, των κλιμάκων αξιολόγησης του νευρολογικού ελλείμματος, των αποτελεσμάτων του διαγνωστικού παρακλινικού ελέγχου κατά και μετά τη νοσηλεία καθώς και των υποκείμενων αιτιολογιών των ΙΑΕΕ σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης κατά TOAST καθώς και τα χαρακτηριστικά των διαταραχών ύπνου, συνοψίζονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8.** Κλινικά χαρακτηριστικά και διαταραχές ύπνου στον πληθυσμό της μελέτης (n=126)

Μεταβλητή	Συνολικά
Ηλικία(έτη), μέσος όρος (SD*)	60.3 (10.9)
Φύλο – Άνδρες, n (%)	85 (67.5%)
ΔΜΣ, μέσος όρος (SD*)	29.3 (5.7)
Παχυσαρκία, n (%)	47 (37.3%)
Ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία, n (%)	17 (13.5%)
Ισχαμικό ΑΕΕ, n (%)	109 (86.5 %)
Θεραπείες Οξείας Επαναμιάτωσης, n (%)	16 (12.7%)
<b>Νευρολογικό Έλλειμμα</b>	
NIHSS <sub>εισ</sub> - σκορ, διάμεση τιμή (IQR)	3 (2-7)
NIHSS <sub>εξ</sub> - σκορ, διάμεση τιμή (IQR)	2 (0-2)
<b>mRS κατά την έξοδο</b> άριστη - πτωχή	75 (59.5%) - 51 (40.5%)
<b>mRS στους 3 μήνες</b> άριστη - πτωχή	86 (68.3) - 40 (31.7)
<b>Συνοσηρότητες</b>	
Υπερλιπιδαιμία, n (%)	48 (38.1%)
Αρτηριακή Υπέρταση, n (%)	77 (61.1%)
Σακχαρώδης Διαβήτης, n (%)	32 (25.4%)
Συμφορητική καρδιακή Ανεπάρκεια, n (%)	12 (9.5%)
Ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ ή ΠΙΕ, n (%)	22 (17.5%)
Ιστορικό Εμφράγματος Μυοκαρδίου, n (%)	25 (19.8%)
Ανοικτό Ωοειδές Τρήμα, n (%)	7 (5.6%)
Κολπική Μαρμαρυγή, n (%)	20 (15.9%)
Μειωμένο ΚΕ +/- Διατεταμένος ΑΡ κόλπος, n (%)	3 (2.4%)
Ενδοκαρδιακός Θρόμβος, n (%)	1 (<1%)
Μηχανική Βαλβίδα, n (%)	1 (<1%)
Κάπνισμα, n (%)	64 (50.8 %)
Υπερβολική Κατανάλωση Αλκοόλ, n (%)	13 (10.3 %)
<b>Ταξινόμηση Ισχαμικών ΑΕΕ</b>	
Μη κρυπτογενή, n (%)	75 (59.5%)
Κρυπτογενή ESUS, n (%)	33 (26.2%)
Κρυπτογενή non-ESUS, n (%)	18 (14.3%)
<b>Στάδια Ύπνου</b>	
N1, % (Συνολικός Χρόνος Ύπνου), μέσος όρος (SD*)	16.3 (11.0)
N2, % (Συνολικός Χρόνος Ύπνου), μέσος όρος (SD*)	39.9 (13.5)
N3, % (Συνολικός Χρόνος Ύπνου), μέσος όρος (SD*)	14.5 (9.8)
REM, % (Συνολικός Χρόνος Ύπνου), μέσος όρος (SD*)	10.8 (6.6)
Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου - ΣΑΥ, n (%)	99 (78.6)
<b>Κλίμακα Υπνηλίας Epworth (ESS)</b>	
0-9 βαθμοί, n (%)	57 (59.4%)
≥10 βαθμοί, n (%)	39 (40.6%)
Περιοδικές Κινήσεις των Άκρων κατά τον Ύπνο – ΠΚΑΥ, n (%)	96 (76.2%)

**Πίνακας 8. Συνέχεια**

<b>Περιοδικές Κινήσεις των Άκρων κατά τον Ύπνο (ΠΚΑΥ) N = 96</b>	
Φύλο - Άνδρες, n (%)	68 (70.8%)
<b>Είδος ΑΕΕ</b>	
Ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία, n (%)	12 (70.6%)
Ισχαιμικό ΑΕΕ, n (%)	84 (77%)
<b>Βαρύτητα ΠΚΑΥ</b>	
Ήπιες προς μέτριες, n (%)	20 (15.9%)
Σοβαρές, n (%)	76 (60.3%)
ΔΠΚΑΥ, μέσος όρος (SD*)	58.0 (39.3)
<b>ΔΠΚΑΥ στα Στάδια Ύπνου</b>	
ΔΠΚΑΥ _N1, διάμεση τιμή (IQR)	67.5 (37.2 – 103.1)
ΔΠΚΑΥ _N2, διάμεση τιμή (IQR)	51.3 (33.1 – 74.1)
ΔΠΚΑΥ _N3, διάμεση τιμή (IQR)	20.5 (1.8 – 60.8)
ΔΠΚΑΥ _REM, διάμεση τιμή (IQR)	9.8 (0.0 – 34.9)
Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου (ΣΑΥ), n(%)	83 (86.5)
<b>Βαρύτητα ΣΑΥ</b>	
Ήπιο, n(%)	11 (13.3%)
Μέτριο, n(%)	21 (25.3%)
Σοβαρό, n(%)	51 (61.4%)
<b>Ταξινόμηση ΠΚΑΥ</b>	
Εξαρτώμενες, n (%)	29 (30.2%)
Ανεξάρτητες, n (%)	48 (50.0%)
Παράλληλες, n (%)	9 (9.4%)
Μικτές, n (%)	10 (10.4%)
<b>Τύπος ΣΑΥ</b>	
Αποφρακτική Υπνική Άπνοια, n(%)	66 (79.5%)
Κεντρική Υπνική Άπνοια, n(%)	17 (20.5%)
<b>Σκορ Κλίμακας Υπνηλίας Epworth</b>	
0-9 βαθμοί, n(%)	42 (59.2%)
≥10 βαθμοί, n(%)	29 (40.8%)
Δείκτης Άπνοιας - Υπόπνοιας (ΔΑΥ), μέσος όρος (SD*)	36.8 (24.6)
SD: Standard Deviation, IQR: Interquartile Range, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, NIHSSεισ: NIHSS σκορ κατά την εισαγωγή, NIHSSεξ: NIHSS σκορ κατά την έξοδο, ΔΠΚΑΥ: Δείκτης Περιοδικών Κινήσεων των Άκρων κατά τον Ύπνο, mRS: modified Rankin Scale, ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source, REM: Rapid Eye Movement	

Κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ, τα διάφορα στάδια του ύπνου: non-REM στάδιο 1 (N1), 2 (N2) και 3 (N3) συνιστούν περίπου το 16%, 40% και 15% του συνολικού χρόνου του ύπνου, αντίστοιχα. Το υπόλοιπο 11% ανήκει στο στάδιο REM του ύπνου. Η συνολικός επιπολασμός των ΠΚΑΥ στην κοόρτη μας ήταν 76% και η πλειοψηφία των ασθενών με ΠΚΑΥ ήταν άνδρες (71%). Το ποσοστό των ΠΚΑΥ στους ασθενείς με ΙΑΕΕ και ΕΕΑ ήταν 77% και 71%, αντίστοιχα. Τα ποσοστά των ήπιων

προς μέτριων και των σοβαρών ΠΚΑΥ σε όλο το δείγμα των ασθενών ήταν 16% και 60%, αντίστοιχα, ενώ ο μέσος όρος του ΔΠΚΑΥ ήταν 58±39. Η συχνότητα του ΣΑΥ στους ασθενείς με ΠΚΑΥ ήταν 87%. Τα ποσοστά των εξαρτώμενων, ανεξάρτητων, παράλληλων και μικτών ΠΚΑΥ ήταν 30%, 50%, 9% και 10%, αντίστοιχα. Η συχνότητα των ΠΚΑΥ που ανιχνεύθηκαν διέφερε σημαντικά (p-value<0.001) ανάλογα με τη βαρύτητα του ΣΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ (Πίνακας 9). Πιο συγκεκριμένα, τα ποσοστά ανίχνευσης ΠΚΑΥ ήταν 48%, 69% και 87% στους ασθενείς χωρίς, με ήπιο και με μέτριο/σοβαρό ΣΑΥ, αντίστοιχα (p-value for linear trend <0.001).

**Πίνακας 9.** Διαστρωμάτωση επιπολασμού ΠΚΑΥ στο οξύ ΑΕΕ με βάση τη βαρύτητα του ΣΑΥ

Βαρύτητα ΣΑΥ	Ανίχνευση ΠΚΑΥ (-)	Ανίχνευση ΠΚΑΥ (+)	p-value	p-value for Linear Trend
Απουσία	52 %	48 %	<0.001	<0.001
Ήπιο	31 %	69 %		
Μέτριο ή Σοβαρό	13 %	87 %		

Τα αποτελέσματα από τις μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις αναφορικά με τις συσχετίσεις των βασικών χαρακτηριστικών (κλινικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά διαταραχών ύπνου) με την πιθανότητα ανίχνευσης ΠΚΑΥ παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Οι αρχικές μονοπαραγοντικές αναλύσεις ανέδειξαν μια σύνδεση της αυξανόμενης κατά 10 έτη ηλικίας και της παρουσίας ΣΑΥ με την ανίχνευση ΠΚΑΥ. Ωστόσο, στα πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης που διενεργήθηκαν με ανάλυση “backward selection analysis”, μόνο το ΣΑΥ συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την πιθανότητα ανίχνευσης ΠΚΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ (OR:4.869, 95% CI:1.884–12.784, p-value: 0.001). Τα ίδια ακριβώς αποτελέσματα προέκυψαν και αφού επαναλάβουμε τις

πολυπαραγοντικές αναλύσεις χρησιμοποιώντας μοντέλα “forward selection”. Μετά από παρακολούθηση των ασθενών και εκτίμηση της λειτουργικής τους κατάστασης στους 3 μήνες, σύμφωνα με το προκαθορισμένο πρωτόκολλο της μελέτης, προέκυψε ότι η αυξανόμενη αρχική βαρύτητα του ΑΕΕ (OR για αύξηση κατά 1 βαθμό στο NIHSS-σκορ: 0.819, 95% CI: 0.737–0.895, p-value < 0.001) και η ανίχνευση ΠΚΑΥ (OR:0.099, 95% CI:0.009–0.482, p-value = 0.015) αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την άριστη λειτουργική έκβαση (mRS-σκορ: 0–1) (Πίνακας 11).

**Πίνακας 10.** Μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές λογιστικές αναλύσεις παλινδρόμησης που παρουσιάζουν τις συσχετίσεις των βασικών χαρακτηριστικών με την πιθανότητα ανίχνευσης ΠΚΑΥ σε όλους τους ασθενείς.

Μεταβλητή	Μονοπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης		Πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης	
	Odds Ratio (95% CI)	p-value*	Odds Ratio (95% CI)	p-value*
<b>Ηλικία</b> (αύξηση κατά 10 έτη)	1.572 (1.066 – 2.376)	0.026	1.373 (0.922 – 2.089)	0.126
<b>Άνδρες (Φύλο)</b>	1.857 (0.789 – 4.328)	0.151		
<b>Παχυσαρκία (ΔΜΣ&gt;30 Kg/m<sup>2</sup>)</b>	1.882 (0.784 – 4.896)	0.171		
<b>ΕΕΑ έναντι ΙΑΕΕ</b>	0.714 (0.239 – 2.419)	0.561		
<b>NIHSS - σκορ</b> (αύξηση κατά 1 βαθμό)	1.079 (0.988 – 1.206)	0.127		
<b>Υπερλιπιδαιμία</b>	1.083 (0.469 – 2.593)	0.854		

**Πίνακας 10. Συνέχεια**

<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>	1.275 (0.548 – 2.924)	0.568		
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	1.486 (0.572 – 4.373)	0.438		
<b>Συμφορητική καρδιακή Ανεπάρκεια</b>	0.931 (0.256 – 4.417)	0.919		
<b>Ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ/ΠΙΕ</b>	0.469 (0.177 – 1.304)	0.134		
<b>Ιστορικό Εμφράγματος Μυοκαρδίου</b>	2.676 (0.839 – 11.939)	0.133		
<b>Ανοικτό Ωοειδές τρήμα</b>	0.391 (0.081 – 2.086)	0.238		
<b>Κολπική Μαρμαρυγή</b>	3.231 (0.857 – 21.142)	0.131		
<b>Στελεχειαία Εντόπιση του ΑΕΕ</b>	2.280 (0.705 – 10.246)	0.212		
<b>Κάπνισμα</b>	1.200 (0.612 – 2.421)	0.601		
<b>Υπερβολική Κατανάλωση Αλκοόλ</b>	1.047 (0.295 – 4.915)	0.948		
<b>ESUS</b>	0.815 (0.476 – 1.429)	0.463		
<b>Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου (ΣΑΥ)</b>	5.587 (2.229 – 14.364)	< 0.001	4.869 (1.884 – 12.784)	0.001
<b>Κεντρική (έναντι Αποφρακτική) Υπνική Άπνοια</b>	1.116 (0.315 – 5.262)	0.875		
<b>Σκορ Κλίμακας Υπνηλίας Erworth &gt; 9</b>	1.036 (0.412 – 2.683)	0.941		

\* για την επιλογή των μεταβλητών υποψήφιων για ένταξη στα πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε ως κατώφλι η τιμή p-value < 0.1.

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΕΕΑ: Ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία, ΙΑΕΕ: Ισχαμικό ΑΕΕ, ΝΙΗSS: National Institutes of Health Stroke Scale, ΠΙΕ: Παροδικό Ισχαμικό Επεισόδιο, ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source



**Πίνακας 11.** Μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές λογιστικές αναλύσεις παλινδρόμησης που παρουσιάζουν τις συσχετίσεις των βασικών χαρακτηριστικών με την πιθανότητα άριστης λειτουργικής έκβασης (mRS σκορ 0-1) στους 3 μήνες σε όλους τους ασθενείς.

Μεταβλητή	Μονοπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης		Πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης	
	Odds Ratio (95% CI)	p-value*	Odds Ratio (95% CI)	p-value*
<b>Ηλικία</b> (αύξηση κατά 10 έτη)	0.840 (0.588 – 1.188)	0.328		
<b>Άνδρες (Φύλο)</b>	0.842 (0.366 – 1.870)	0.678		
<b>Παχυσαρκία (ΔΜΣ&gt;30 Kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.725 (0.336 – 1.573)	0.411		
<b>ΕΕΑ έναντι ΙΑΕΕ</b>	1.603 (0.524 – 6.004)	0.437		
<b>NIHSS - σκορ</b> (αύξηση κατά 1 βαθμό)	0.825 (0.747 – 0.898)	<0.001	0.819 (0.737 – 0.895)	<0.001
<b>Υπερλιπιδαιμία</b>	1.038 (0.482 – 2.280)	0.925		
<b>Αρτηριακή Υπέρταση</b>	0.568 (0.249 – 1.243)	0.165		
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	1.031 (0.442 – 2.525)	0.944		
<b>Συμφορητική καρδιακή Ανεπάρκεια</b>	0.923 (0.272 – 3.641)	0.901		
<b>Ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ/ΠΙΕ</b>	2.382 (0.815 – 8.717)	0.141		
<b>Ιστορικό Εμφράγματος Μυοκαρδίου</b>	0.416 (0.168 – 1.027)	0.055	0.883 (0.297 – 2.730)	0.825
<b>Ανοικτό Ωοειδές τρήμα</b>	0.602 (0.127 – 3.181)	0.520		
<b>Κολπική Μαρμαρυγή</b>	1.102 (0.404 – 3.337)	0.855		

**Πίνακας 11. Συνέχεια**

<b>Μειωμένο ΚΕ ± Διατεταμένος ΑΡ Κόλπος</b>	0.929 (0.086 – 20.333)	0.952		
<b>Στελεχειαία Εντόπιση του ΑΕΕ</b>	0.500 (0.195 – 1.302)	0.149		
<b>Κάπνισμα</b>	1.108 (0.598 – 2.083)	0.746		
<b>Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ</b>	0.718 (0.223 – 2.519)	0.584		
<b>ESUS</b>	1.682 (0.974 – 3.090)	0.075	1.647 (0.880 – 3.258)	0.131
<b>Σύνδρομο Άπνοιας Ύπνου (ΣΑΥ)</b>	0.416 (0.130 – 1.118)	0.103		
<b>Κεντρική (έναντι Αποφρακτική) Υπνική Άπνοια</b>	0.7788 0.2864 2.2013	0.627		
<b>Δείκτης Άπνοιας - Υπόπνοιας</b>	0.982 (0.967 – 0.997)	0.022	0.984 (0.966 – 1.002)	0.094
<b>Σκορ Κλίμακας Υπνηλίας Erworth &gt;9</b>	0.828 (0.329 – 2.114)	0.689		
<b>ΠΚΑΥ</b>	0.109 (0.017 – 0.392)	0.004	0.099 (0.009 – 0.482)	0.015
<p>* για την επιλογή των μεταβλητών υποψήφιων για ένταξη στα πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε ως κατώφλι η τιμή p-value &lt; 0.1.</p> <p>ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΕΕΑ: Ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία, ΙΑΕΕ: Ισχαιμικό ΑΕΕ, ΝΙΗSS: National Institutes of Health Stroke Scale, ΠΠΕ: Παροδικό Ισχαιμικό Επεισόδιο, ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source, ΠΚΑΥ: Περιοδικές Κινήσεις των Άκρων κατά τον Ύπνο</p>				

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας έδειξε ένα υψηλό επιπολασμό των ΠΚΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ (76%). Επιπλέον, το 60% των ασθενών με οξύ ΑΕΕ παρουσιάζουν σοβαρής μορφής ΠΚΑΥ (που ορίζονται ως ΔΠΑΚΥ  $\geq 30$ ). Η παρουσία του ΣΑΥ συνδέθηκε ανεξάρτητα με υψηλότερη πιθανότητα ανίχνευσης ΠΚΑΥ στους ασθενείς αυτούς. Επιπρόσθετα, η ανάλυση μας ανέδειξε, εκτός από το αυξανόμενο NIHSS σκορ κατά την εισαγωγή, την παρουσία ΠΚΑΥ ως σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για πτωχή λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ.

Στη μελέτη μας, ο επιπολασμός των ΠΚΑΥ στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ ήταν πάνω από 2 φορές υψηλότερος από τον αντίστοιχο που αναφέρεται σε μια πρόσφατη μετα – ανάλυση που συμπεριέλαβε δέκα προηγούμενες σχετικές μελέτες (76% έναντι 32%, αντίστοιχα) [118,125-133]. Επιπλέον, μόνο 3 από τις ανωτέρω μελέτες αξιολόγησαν ασθενείς κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ, χρησιμοποιώντας ως κριτήριο διάγνωσης των ΠΚΑΥ την τιμή του ΔΠΑΚΥ  $\geq 10$  ή  $\geq 15$  [126,128,131]. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός των ΠΚΑΥ στις μελέτες αυτές κυμαινόταν μεταξύ 25% και 54,3%. Η υψηλότερη συχνότητα ανίχνευσης ΠΚΑΥ στη μελέτη μας μπορεί να ερμηνευθεί από τα ακόλουθα γεγονότα. Πρώτον, η αρχιτεκτονική του ύπνου ήταν έντονα διαταραγμένη στους ασθενείς μας κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ, κάτι που φαίνεται από την επικράτηση των σταδίων του non-REM ύπνου N1 και N2 [12]. Είναι ήδη γνωστό ότι οι ΠΚΑΥ παρατηρούνται πολύ πιο συχνά στα στάδια N1 και N2 [167,168], γεγονός που επιβεβαιώνεται επίσης από τις υψηλές διάμεσες τιμές του ΔΠΑΚΥ στα στάδια N1 και N2 που προέκυψαν από την ανάλυση μας (68 και 51 αντίστοιχα). Επιπλέον, ο επιπολασμός του ΣΑΥ στον πληθυσμό της μελέτης μας ήταν πολύ υψηλός (79%), με την πλειοψηφία των ασθενών να έχουν σοβαρό ΣΑΥ. Η σημαντική συσχέτιση των ΠΚΑΥ με το ΣΑΥ καθώς και με τον αυξανόμενο ΔΑΥ, έχει

ήδη περιγραφεί στην βιβλιογραφία [169-174]. Επιπρόσθετα, η ανάλυση των δεδομένων μας ανέδειξε μια σαφή τάση προς ανίχνευση ΠΚΑΥ σε ασθενείς με υψηλότερη βαρύτητα ΣΑΥ (Πίνακας 9). Κατά συνέπεια, στους ασθενείς μας υπήρχε υψηλή πιθανότητα ανίχνευσης ΠΚΑΥ εξαρτώμενων από αναπνευστικά γεγονότα. Τέλος, σε αντίθεση με το δικό μας σχεδιασμό, όλες οι προηγούμενες μελέτες δεν συμπεριέλαβαν τις εξαρτώμενες από αναπνευστικά γεγονότα ΠΚΑΥ στις αναλύσεις τους, κάτι που προφανώς οδήγησε σε χαμηλότερα ποσοστά ανίχνευσης ΠΚΑΥ.

Από την άλλη, παρόλο που το ΣΑΥ ανιχνεύθηκε σε σχεδόν το 87% των ασθενών με οξύ ΑΕΕ και ΠΚΑΥ, μετά από αξιολόγηση της χρονικής συσχέτισης μεταξύ των ΠΚΑ και των αναπνευστικών γεγονότων όπως καταγράφηκαν στις ΠΠΚΥ, βρέθηκε ότι η συχνότητα των ανεξάρτητων ΠΚΑΥ ήταν πολύ υψηλότερη από εκείνη των εξαρτώμενων ΠΚΑΥ (50% έναντι 30%, αντίστοιχα). Το εύρημα αυτό υποστηρίζεται και από άλλες μελέτες που δείχνουν ότι ο αριθμός των ΠΚΑΥ δεν μειώθηκε επαρκώς μετά από εφαρμογή θεραπείας με CPAP σε ασθενείς με ΣΑΥ και ΠΚΑΥ [174-176]. Η συμπαθητική υπερδραστηριότητα, εκτός από την παρουσία της στους ασθενείς με ΣΑΥ, έχει επίσης συνδεθεί με τη γένεση των ΠΚΑ [177]. Με βάση αυτά τα ευρήματα, θα μπορούσε να συμπεράνει κανείς ότι η παρουσία ΣΑΥ προκαλεί συμπαθητική υπερδραστηριότητα, που με τη σειρά της οδηγεί στη γένεση «γνήσιων» (ανεξάρτητων) ΠΚΑΥ, δημιουργώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο. Επομένως, οι ΠΚΑΥ και το ΣΑΥ μπορεί συχνά να συνυπάρχουν, ωστόσο δεν συνδέονται πάντα άμεσα ή αιτιολογικά κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ.

Κατά αντιστοιχία με προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με οξύ ΑΕΕ και ΠΚΑΥ στην κοόρτη μας ήταν άνδρες [129,131]. Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική διαφορά όσον αφορά τον επιπολασμό των ΠΚΑΥ μεταξύ των ασθενών με ΙΑΕΕ και ΕΕΑ (77% και 71%,

αντίστοιχα). Από όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχει άλλη μελέτη που παρέχει δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα ανίχνευσης ΠΚΑΥ σε ασθενείς ΕΕΑ. Οι παράγοντες κινδύνου για την παρουσία των ΠΚΑΥ στους ασθενείς με ΑΕΕ έχουν μέχρι στιγμής διερευνηθεί ανεπαρκώς και τα περιορισμένα δεδομένα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία φαίνεται να είναι αντικρουόμενα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης και μιας μετα – ανάλυσης, η αυξανόμενη ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση, ο ΔΑΥ και ο ΔΜΣ συνδέονται σημαντικά με την πιθανότητα ανίχνευσης ΠΚΑΥ στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ [124,131]. Από την άλλη, οι ίδιες παράμετροι δεν αναδείχθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες της παρουσίας ΠΚΑΥ σύμφωνα με τα αποτελέσματα 3 άλλων μελετών παρατήρησης [126,127,129]. Στον πληθυσμό της μελέτης μας, κανένα από τα βασικά χαρακτηριστικά (κλινικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά διαταραχών ύπνου), συμπεριλαμβανομένων των ανωτέρω παραμέτρων, εκτός από την παρουσία του ΣΑΥ, δεν συνδέθηκε με υψηλότερη πιθανότητα ανίχνευσης ΠΚΑΥ. Η ασυμφωνία των ευρημάτων αυτών θα μπορούσε να αποδοθεί σε διαφορές μεταξύ των πληθυσμών των μελετών, σε συγχυτικούς παράγοντες που συμπεριλήφθηκαν στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις, στο διαφορετικό χρονικό παράθυρο που διενεργήθηκαν οι ΠΠΚΥ κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ και σε διαφορές που σχετίζονται με την εθνικότητα των ασθενών που συμμετείχαν.

Η αυξανόμενη ηλικία δεν έφθασε τη στατιστική σημαντικότητα ως παράγοντας κινδύνου για ΠΚΑΥ στην ανάλυση μας, αν και παρατηρήθηκε μια τάση προς ανίχνευση ΠΚΑΥ σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς. Σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες που υποστήριζαν μια πιθανή συσχέτιση της παθοφυσιολογίας των ΠΚΑΥ με δυσλειτουργία του στελέχους του εγκεφάλου [94,97,134,178-180], τα δικά μας αποτελέσματα δεν αναδεικνύουν την στελεχιαία εντόπιση του ΑΕΕ ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της παρουσίας ΠΚΑΥ. Επιπλέον, αν και οι

ΠΚΑΥ θεωρούνται υπεύθυνες για συχνές αφυπνίσεις και συνεπώς κατακερματισμό του ύπνου και ημερήσια υπνηλία [92,94,97], στο δικό μας πληθυσμό ασθενών με ΑΕΕ, επιβεβαιώσαμε ότι το παθολογικό σκορ στην κλίμακα υπνηλίας Epworth δεν συνδέεται σημαντικά με την πιθανότητα ανίχνευσης ΠΚΑΥ [130]. Τέλος, όπως και σε προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές, έτσι και στην παρούσα μελέτη δεν διαπιστώθηκε σημαντική σύνδεση μεταξύ της αιτιολογίας του ΙΑΕΕ και των ΠΚΑΥ [133].

Αναφορικά με τη λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ, η ανάλυση μας έδειξε ότι τόσο η αυξανόμενη βαρύτητα του ΑΕΕ όσο και η παρουσία κλινικά σημαντικών ΠΚΑΥ (που εκτιμώνται με βάση το NIHSS σκορ και το ΔΠΚΑΥ, αντίστοιχα) αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για πτωχή λειτουργική έκβαση (που εκτιμάται με βάση το mRS σκορ). Η αρνητική επίδραση των ΠΚΑΥ στην αποκατάσταση μετά το ΑΕΕ υποστηρίζεται επίσης από μια προοπτική μελέτη στην οποία αξιολογήθηκαν 24 διαδοχικοί ασθενείς χρησιμοποιώντας την κλίμακα Barthel για την εκτίμηση της κλινικής έκβασης [134]. Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αναφέρει μια αρνητική επίδραση των ΠΚΑΥ στην έκβαση του ΑΕΕ, εκτιμώμενη με βάση την κλίμακα mRS. Δεδομένης της ετερογένειας του ESUS τύπου του ΙΑΕΕ ως προς την υποκείμενη αιτιολογία, εστίασαμε στην εξέταση της πιθανής επίδρασης του στην αποκατάσταση μετά το ΑΕΕ. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα ορισμένων προηγούμενων μελετών που ανέφεραν ευνοϊκή έκβαση του ΑΕΕ στη περίπτωση των ESUS [181,182], στη μελέτη μας δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση του ESUS τύπου με την πιθανότητα άριστης λειτουργικής έκβασης (mRS σκορ: 0-1) στους 3 μήνες σε όλους τους ασθενείς.

## ΙΣΧΥΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Σημαντικά πλεονεκτήματα της μελέτης μας αποτελούν η χρήση ενός πλήρους σετ ΠΠΚΥ σε ασθενείς εντός των θαλάμων νοσηλείας κατά τη διάρκεια της υπεροξείας φάσης του ΑΕΕ και η επακόλουθη αξιολόγηση τους από έμπειρο ειδικό νευρολόγο με διαπίστευση στην υπνολογία, γεγονός που επέτρεψε την εξέταση της χρονικής συσχέτισης μεταξύ κάθε ΠΚΑ και αναπνευστικού γεγονότος με σκοπό τον καθορισμό του είδους των ΠΚΑΥ. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης ορισμένοι περιορισμοί που πρέπει να αναγνωριστούν για μια πιο σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας. Πρώτον, το μέγεθος του δείγματος μας ήταν μικρό και το NIHSS σκορ κατά την εισαγωγή αρκετά χαμηλό σε σύγκριση με το αντίστοιχο των μη επιλεγμένων ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην κλινική μας κατά την διάρκεια της περιόδου της μελέτης (διάμεση τιμή NIHSS σκορ 3 έναντι 7, αντίστοιχα). Επιπλέον, υπήρχε μια σαφής επικράτηση του ανδρικού φύλου και περιορισμένος αριθμός ΕΕΑ στους ασθενείς που εντάχθηκαν. Επιπρόσθετα, ασθενείς με υψηλή βαρύτητα ΑΕΕ, διαταραχές κατανόησης λόγου ή διαταραχή του επιπέδου ή και του περιεχομένου συνείδησης αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στη μελέτη. Επομένως, τα αποτελέσματα μας μπορεί να μην αναπαράγονται σε όλους τους ασθενείς με ΑΕΕ. Επίσης, κατά την αξιολόγηση των διαταραχών ύπνου δεν συμπεριλήφθηκαν οι σχετιζόμενες με την αναπνευστική προσπάθεια αφυπνίσεις (ΣΑΠΑ), ως αναπνευστικά γεγονότα, γεγονός που πιθανόν να οδηγούσε σε αύξηση του αριθμού των εξαρτώμενων από αναπνευστικό γεγονός ΠΚΑΥ. Τέλος, στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος που διενεργούνταν στους ασθενείς δεν συμπεριλήφθηκε ο έλεγχος επιπέδων φερριτίνης και συνεπώς δεν αποκλείστηκε η ανεπάρκεια σιδήρου ως πιθανή αιτία των ΠΚΑΥ.

Οι συσκευές ΠΠΚΥ δεν είναι ευρέως διαθέσιμες στα κέντρα ΑΕΕ. Επιπλέον, οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ

δεν συστήνουν την ένταξη της ΠΠΚΥ στην ρουτίνα του διαγνωστικού παρακλινικού ελέγχου μετά από ΑΕΕ. Ωστόσο, σε περίπτωση που τα αποτελέσματα μας επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές, πιστεύουμε ότι η ΠΠΚΥ θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική διερεύνησης των ασθενών με ΑΕΕ με στόχο την έγκαιρη ανίχνευση του ΣΑΥ και των ΠΚΑΥ και τη βελτίωση της αποκατάστασης μετά από ΑΕΕ.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με οξύ ΑΕΕ παρουσιάζουν πολύ συχνά ΠΚΑΥ που κατά κανόνα είναι σοβαρού βαθμού. Η παρουσία του ΣΑΥ φαίνεται να είναι ο μόνος σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανίχνευση ΠΚΑΥ στους ασθενείς αυτούς. Ωστόσο, η συχνή συνύπαρξη των δύο αυτών διαταραχών ύπνου στην οξεία φάση του ΑΕΕ δεν συνεπάγεται απαραίτητα την άμεση και αιτιολογική σύνδεσή τους δεδομένου ότι μετά από αξιολόγηση της μεταξύ τους χρονικής συσχέτισης, προκύπτουν ως επικρατής τύπος οι «γνήσιες» (ανεξάρτητες) ΠΚΑΥ. Επιπρόσθετα, η αυξανόμενη βαρύτητα του ΑΕΕ και οι κλινικά σημαντικές ΠΚΑΥ μπορούν ανεξάρτητα να προβλέψουν μια πτωχή λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες μετά το ΑΕΕ. Η κοινή παρουσία, κατά κανόνα σοβαρών, ΠΚΑΥ στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και η αρνητική τους επίδραση στην κλινική έκβαση του ΑΕΕ καθιστούν αναγκαία την έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση των ΠΚΑΥ.



## **ΣΤ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

### **Εισαγωγή**

Το σύνδρομο άπνοιας ύπνου (ΣΑΥ) και οι περιοδικές κινήσεις άκρων κατά τον ύπνο (ΠΚΑΥ) είναι δύο διαταραχές που ανιχνεύονται συχνά στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ. Η βαρύτητα τους είναι σαφώς υψηλότερη στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ενώ η παρουσία τους πιθανόν επηρεάζει την κλινική έκβαση του ΑΕΕ.

Στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής επιχειρήσαμε να διερευνήσουμε τον επιπολασμό, τη βαρύτητα και τον τύπο των δυο αυτών διαταραχών ύπνου σε διαδοχικούς ασθενείς με οξύ ΑΕΕ. Παράλληλα, εστιάσαμε στην αναζήτηση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με υψηλότερη πιθανότητα ανίχνευσης ΣΑΥ ή ΠΚΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ. Επιπλέον, έγινε προσπάθεια αξιολόγησης της σχέσης μεταξύ ΣΑΥ και ΠΚΑΥ σε περίπτωση συνύπαρξής τους. Τέλος, διερευνήσαμε την πιθανή επίδραση της παρουσίας ΣΑΥ ή ΠΚΑΥ στην λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες μετά από ΑΕΕ.

### **Μέθοδοι**

Εξετάσαμε προοπτικά διαδοχικούς ασθενείς με οξύ ΑΕΕ, που υποβλήθηκαν σε πολυπαραμετρική καταγραφή ύπνου (ΠΠΚΥ) κατά τη διάρκεια της νύχτας εντός των πρώτων 72 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Έγινε συλλογή δημογραφικών στοιχείων καθώς και κλινικών και απεικονιστικών χαρακτηριστικών. Η εκτίμηση της προϋπάρχουσας ημερήσιας υπνηλίας, της βαρύτητας του ΑΕΕ κατά την εισαγωγή και της λειτουργικής έκβασης στους 3 μήνες έγινε με τη χρήση της κλίμακας

υπνηλίας Epworth (ESS), της κλίμακας National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) και της κλίμακας modified Rankin Scale (mRS), αντίστοιχα. Τα στάδια του ύπνου, τα αναπνευστικά γεγονότα και οι περιοδικές κινήσεις των άκρων (ΠΚΑ) αναγνωρίστηκαν και χαρακτηρίστηκαν σύμφωνα με τα πρότυπα κριτήρια αξιολόγησης του ύπνου. Συγκρίναμε τα βασικά χαρακτηριστικά με την πιθανότητα ανίχνευσης ΣΑΥ ή ΠΚΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ καθώς και με την έκβαση των ασθενών στους 3 μήνες μετά από ΑΕΕ. Για το λόγο αυτό, εφαρμόστηκαν μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης πριν και μετά τον έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

### **Αποτελέσματα**

1. Αξιολογήθηκαν προοπτικά συνολικά 130 διαδοχικοί ασθενείς με οξύ ΑΕΕ. Από αυτούς οι 110 ήταν με ισχαιμικό ΑΕΕ και οι υπόλοιποι 20 με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $60.5 \pm 10.9$  έτη, ενώ το 77% ήταν άνδρες. Η διάμεση τιμή του NIHSS σκορ κατά την εισαγωγή ήταν 3 (IQR: 2-7). Το ποσοστό ανίχνευσης ΣΑΥ στις ΠΠΚΥ ήταν 79% (95% CI: 71–86). Ο κυρίαρχος τύπος ΣΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ ήταν η αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ) με ποσοστό 81%. Τρεις μεταβλητές συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την πιθανότητα ανίχνευσης ΣΑΥ στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες: η ηλικία (OR για αύξηση κατά 10 έτη: 2.318, 95% CI: 1.327–4.391,  $p = 0.005$ ), το ανδρικό φύλο (OR: 7.901, 95% CI: 2.349–30.855,  $p = 0.001$ ) και το παθολογικό σκορ στην κλίμακα ESS (OR: 6.064, 95% CI: 1.560–32.283,  $p = 0.017$ ). Στους ασθενείς με ΣΑΥ, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνδέθηκε ανεξάρτητα με την πιθανότητα ανίχνευσης κεντρικής υπνικής άπνοιας (ΚΥΑ) (OR: 18.295, 95% CI: 4.464–

19.105,  $p < 0.001$ ). Σε όλους τους ασθενείς, το αυξανόμενο NIHSS σκορ κατά την εισαγωγή (OR: 0.817, 95% CI: 0.737-0.891,  $p < 0.001$ ) και ο δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας (ΔΑΥ) (OR: 0.979, 95% CI: 0.962–0.996,  $p = 0.020$ ), αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για άριστη λειτουργική έκβαση στους 3 μήνες (mRS σκορ 0-1).

2. Εξετάσαμε προοπτικά 126 ασθενείς με οξύ ΑΕΕ. Από αυτούς οι 109 ήταν με ισχαιμικό ΑΕΕ και οι 17 με αιμορραγικό ΑΕΕ. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $60 \pm 11$  έτη και το 68% αυτών ήταν άνδρες. Η διάμεση τιμή NIHSS σκορ ήταν 3 (IQR: 2–7). Ο συνολικός επιπολασμός των ΠΚΑΥ στην κοόρτη μας ήταν 76%, ενώ το ποσοστό του ΣΑΥ στους ασθενείς με ΠΚΑΥ ήταν 83%. Η συχνότητα ανίχνευσης ΠΚΑΥ διέφερε σημαντικά ( $p$ -value:  $< 0.001$ ) ανάλογα με τη βαρύτητα του ΣΑΥ, παρουσιάζοντας σημαντική αύξηση όσο υψηλότερη ήταν η βαρύτητα του ΣΑΥ. Ο επικρατής τύπος ΠΚΑΥ ήταν οι «γνήσιες» (ανεξάρτητες από αναπνευστικό γεγονός) με ποσοστό 50% έναντι των εξαρτώμενων με ποσοστό 30%. Οι πολυπαραγοντικές αναλύσεις μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες έδειξαν ότι το ΣΑΥ μπορούσε να προβλέψει ανεξάρτητα (OR:4.869, 95% CI: 1.884–12.784,  $p$ -value: 0.001) την παρουσία ΠΚΑΥ στην οξεία φάση του ΑΕΕ. Επιπλέον, η αρχική βαρύτητα του ΑΕΕ (αύξηση NIHSS σκορ κατά 1 βαθμό, OR: 0.819, 95% CI: 0.737–0.895,  $p$ -value  $< 0.001$ ) και η παρουσία ΠΚΑΥ (OR:0.099, 95% CI: 0.009–0.482,  $p$ -value = 0.015) συνδέθηκαν σημαντικά με την πιθανότητα άριστης κλινικής έκβασης (mRS σκορ: 0-1) στους 3 μήνες.

## **Συμπεράσματα**

Όπως φάνηκε από τις δύο παραπάνω μελέτες παρατήρησης, ο επιπολασμός τόσο του ΣΑΥ όσο και των ΠΚΑΥ κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ είναι ιδιαίτερα υψηλός, ενώ παράλληλα η βαρύτητα τους στην συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών είναι σοβαρή. Οι δυο διαταραχές συχνά συνυπάρχουν και αλληλεπιδρούν στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ αλλά δεν συνδέονται πάντα άμεσα ή αιτιολογικά. Η αντίχνευση τόσο του ΣΑΥ όσο και των ΠΚΑΥ σχετίζεται ανεξάρτητα με την πιθανότητα πτωχής λειτουργικής έκβασης των ασθενών στους 3 μήνες μετά από ΑΕΕ. Η πολύ συχνή παρουσία κατά κανόνα σοβαρού βαθμού ΣΑΥ και ΠΚΑΥ στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ σε συνδυασμό με την αρνητική τους επίδραση στην αποκατάσταση μετά από ΑΕΕ υποδεικνύουν τη σημασία και την ανάγκη εφαρμογής της ΠΠΚΥ στην καθημερινή κλινική πρακτική της διερεύνησης και αντιμετώπισης των ΑΕΕ.

## **ABSTRACT**

### **Background**

Sleep-disordered breathing (SDB) and periodic limb movements during sleep (PLMS) are frequently present among patients with acute stroke. The severity of these two sleep disorders is much higher among stroke patients compared to the general population. Moreover, the detection of SDB or PLMS seems to affect the clinical outcome after stroke.

In this PhD thesis, we sought to investigate the prevalence, severity and type of these two sleep disorders in consecutive acute stroke patients. Moreover, we focused on identifying risk factors that are associated with higher odds of detecting SDB or PLMS in the acute stroke setting. In addition, we tried to evaluate the association between PLMS and coexisting SDB. Finally, we investigated the potential impact of SDB or PLMS on functional outcome at three months after stroke.

### **Methods**

We prospectively studied consecutive acute stroke patients, who underwent overnight polysomnography within the first 72 h from symptom onset. Demographics, clinical and imaging characteristics were documented. Daytime sleepiness preceding the stroke, stroke severity on admission and functional outcome at three months were evaluated using the Epworth-Sleepiness Scale (ESS), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS), respectively. Sleep stages, respiratory events and periodic limb movements (PLMs) were identified and scored using standard polysomnography criteria. We compared the

baseline characteristics with the likelihood of detecting SDB or PLMS in the acute stroke setting as well as with the likelihood of excellent functional outcome at three months. For that purpose, we used univariable and multivariable logistic regression models before and after adjusting for potential confounders.

## Results

1. A total of 130 consecutive acute stroke patients were prospectively evaluated [110 with ischemic stroke and 20 with intracerebral hemorrhage, mean age  $60.5 \pm 10.9$  years, 77% men, median NIHSS score on admission: 3 (IQR: 2–7)]. The rate of SDB detection on polysomnography recordings was 79% (95% CI: 71–86). The prevalent SDB type during the acute stroke phase was obstructive sleep apnea (81%). Three variables were independently associated with the likelihood of SDB detection in multivariable analyses adjusting for potential confounders: age (OR per 10-year-increase: 2.318, 95% CI: 1.327–4.391,  $p = 0.005$ ), male sex (OR: 7.901, 95% CI: 2.349–30.855,  $p = 0.001$ ) and abnormal ESS-score (OR: 6.064, 95% CI: 1.560–32.283,  $p = 0.017$ ). Among patients with SDB, congestive heart failure was independently associated with the likelihood of central apnea detection (OR: 18.295, 95% CI: 4.464–19.105,  $p < 0.001$ ). Among all patients, increasing NIHSS score on admission (OR: 0.817, 95% CI: 0.737–0.891,  $p < 0.001$ ) and Apnea– Hypopnea Index (OR: 0.979, 95% CI: 0.962–0.996,  $p = 0.020$ ) emerged as independent predictors of excellent functional outcome at 3 months (mRS-scores 0–1).
2. We prospectively assessed 126 patients with acute stroke [109 with ischemic and 17 with hemorrhagic stroke, mean age  $60 \pm 11$  years, 68% men, median

NIHSS score on admission: 3 (IQR: 2–7)]. The overall rate of PLMS in our cohort was 76%, and the rate of SDB among patients with PLMS was 83%. PLMS detection rates differed significantly (p-value: <0.001) according to SDB, with PLMS prevalence increasing with greater SDB severity. The frequency of “genuine” (independent of respiratory events) PLMS was much higher than the one of SDB-associated PLMS (50% versus 30%, respectively). SDB could independently (OR:4.869, 95% CI: 1.884–12.784, p-value: 0.001) predict the presence of PLMS in the acute stroke phase in multivariable analyses adjusting for potential confounders. Moreover, baseline stroke severity (NIHSS-score increase in per-1 point: OR: 0.819, 95% CI: 0.737–0.895, p-value < 0.001) and PLMS (OR:0.099, 95% CI: 0.009–0.482, p-value = 0.015) were significantly associated with the likelihood of excellent functional outcome (mRS-scores: 0–1) at 3 months.

## **Conclusions**

As shown in these two studies, the prevalence of both SDB and PLMS in patients with acute stroke is very high with the vast majority of them having severe sleep apnea or PLMS. Although, these two sleep disorders frequently coexist and interact, they are not always directly or causally associated in the acute stroke setting. The detection of SDB or PLMS is independently associated with the likelihood of poor functional outcome at three months after stroke. The common presence of mostly severe SDB or PLMS in patients with acute stroke in combination with their negative impact on post-stroke recovery point out the importance of polysomnography implementation in everyday clinical practice of acute stroke work-up and management.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

- 1. Plomaritis P**, Theodorou A, Lourentzos K, Stefanou MI, Palaiodimou L, Papagiannopoulou G, Kotsali-Peteinelli V, Bregianni M, Paraskevas GP, Tsvigoulis G, Bonakis A. Sleep-Disordered Breathing in Acute Stroke: A Single-Center, Prospective, Longitudinal Study. *J Clin Med.* 2023 Jan 27;12(3):986.
- 2. Plomaritis P**, Theodorou A, Michalaki V, Stefanou M-I, Palaiodimou L, Papagiannopoulou G, Kotsali-Peteinelli V, Bregianni M, Andreadou E, Paraskevas GP, et al. Periodic Limb Movements during Sleep in Acute Stroke: Prevalence, Severity and Impact on Post-Stroke Recovery. *J Clin Med.* 2023 Sep 10; 12(18):5881
- 3. Sacco RL**, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89.
- 4. Stroke--1989.** Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke.* 1989 Oct;20(10):1407-31.
- 5. Easton JD**, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL; American Heart Association; American Stroke Association *Stroke*



Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276-93.

6. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795-820.
7. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
8. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin*. 2008 Nov;26(4):871-95, vii.
9. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A,

Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogossova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusoff K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanas F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):761-75.

**10.** Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul;52(7):e364-e467.

**11.** Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiue I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH; Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016 Aug;15(9):913-924.

**12.** Patel AK, Reddy V, Shumway KR, et al. Physiology, Sleep Stages. [Updated 2022 Sep 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls

Publishing; 2023 Jan-. Available online:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/?report=classic>

13. M. A. Carskadon and W. C. Dement, “Normal human sleep: An overview,” in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, M. Kryger, T. Roth, and W. C. Dement, Eds., 6th ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2017, pp. 15–24. Available online: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00002-7>
14. Nayak CS, Anilkumar AC. EEG Normal Sleep. [Updated 2023 May 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537023/>
15. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine: The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification, 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007, pp. 41–42.
16. Fernandez LMJ, Lüthi A. Sleep Spindles: Mechanisms and Functions. *Physiol Rev.* 2020 Apr 1;100(2):805-868.
17. Gandhi MH, Emmady PD. Physiology, K Complex. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557469/>
18. Miglis, M. G. Sleep and the Autonomic Nervous System. *Sleep and Neurologic Disease*, 2017; pp. 227–244.

19. Rundo JV, Downey R 3rd. Polysomnography. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:381-392.
20. Gerstenslager B, Slowik JM. Sleep Study. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563147/>
21. Singh S, Khan SZ, Singh D, Verma S, Talwar A. The uses of overnight pulse oximetry. *Lung India*. 2020 Mar-Apr;37(2):151-157.
22. Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. Sleep-Disordered Breathing. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Aug;23(4, Sleep Neurology):1093-1116.
23. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
24. Berry, R.B.; Brooks, R.; Gamaldo, C.E.; Harding, S.M.; Marcus, C.; Vaughn, B.V. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications; Version 2.0; American Academy of Sleep Medicine: Darien, IL, USA, 2012.
25. Berry, R.B.; Budhiraja, R.; Gottlieb, D.J.; Gozal, D.; Iber, C.; Kapur, V.K.; Marcus, C.L.; Mehra, R.; Parthasarathy, S.; Quan, S.F.; et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Deliberations of the Sleep Apnea Definitions*

- Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep Med.* 2012, 8, 597–619.
- 26.** Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigrakis MJ, Georgopoulos D, Liolios E. Guidelines for diagnosis and treatment of sleep-related breathing disorders in adults and children. Definition and classification of sleep related breathing disorders in adults: different types and indications for sleep studies (Part 1). *Hippokratia.* 2009 Jul;13(3):187-91.
- 27.** Berry, R.B.; Brooks, R.; Gamaldo, C.E.; Gamaldo, C.E.; Harding, S.M.; Lloyd, R.M.; Marcus, C.L.; Vaughn, B.V. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.3*; American Academy of Sleep Medicine: Darien, IL, USA, 2016.
- 28.** Goyal M, Johnson J. Obstructive Sleep Apnea Diagnosis and Management. *Mo Med.* 2017 Mar-Apr;114(2):120-124.
- 29.** Pillar G, Lavie P. Obstructive sleep apnea: diagnosis, risk factors, and pathophysiology. *Handb Clin Neurol.* 2011;98:383-99.
- 30.** Cumpston E, Chen P. Sleep Apnea Syndrome. [Updated 2023 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564431/>
- 31.** Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K,

- Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Aug;7(8):687-698.
- 32.** Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Dec;32(4):869-94.
- 33.** Bassi M, Furuya WI, Zoccal DB, Menani JV, Colombari E, Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Colombari DS. Control of respiratory and cardiovascular functions by leptin. *Life Sci*. 2015 Mar 15;125:25-31.
- 34.** Morinigo R, Quraishi SA, Ewing S, Azocar RJ, Schumann R. The B-APNEIC score: distilling the STOP-Bang questionnaire to identify patients at high risk for severe obstructive sleep apnoea. *Anaesthesia*. 2022 Mar;77(3):286-292.
- 35.** Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):2013-6.
- 36.** Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):608-13.
- 37.** Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010 May;11(5):441-6.

38. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2018 Feb;42:38-46.
39. Hsu TW, Chen HM, Chen TY, Chu CS, Pan CC. The Association between Use of Benzodiazepine Receptor Agonists and the Risk of Obstructive Sleep Apnea: A Nationwide Population-Based Nested Case-Control Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 15;18(18):9720
40. Piovezan RD, Kase C, Moizinho R, Tufik S, Poyares D. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res.* 2017 Apr;26(2):166-170.
41. Freire C, Sennes LU, Polotsky VY. Opioids and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2022 Feb 1;18(2):647-652.
42. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh SK, Watwe V, Grant BJ. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2130-7.
43. Javaheri S, Badr MS. Central sleep apnea: pathophysiologic classification. *Sleep.* 2023 Mar 9;46(3):zsac113.
44. White DP. Central sleep apnea. *Med Clin North Am.* 1985 Nov;69(6):1205-19.
45. Rudrappa M, Modi P, Bollu PC. Cheyne Stokes Respirations. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448165/>

46. Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and Characteristics of Central Compared to Obstructive Sleep Apnea: Analyses from the Sleep Heart Health Study Cohort. *Sleep*. 2016 Jul 1;39(7):1353-9.
47. Baillieul S, Revol B, Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Pépin JL. Diagnosis and management of central sleep apnea syndrome. *Expert Rev Respir Med*. 2019 Jun;13(6):545-557.
48. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015 Sep;7(9):E298-310.
49. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
50. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992 Aug;15(4):376-81.
51. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res*. 2000 Jun;48(6):555-60.
52. Cella M, Chalder T. Measuring fatigue in clinical and community settings. *J Psychosom Res*. 2010 Jul;69(1):17-22.
53. Alshaer H, Hummel R, Mendelson M, Marshal T, Bradley TD. Objective Relationship Between Sleep Apnea and Frequency of Snoring Assessed by Machine Learning. *J Clin Sleep Med*. 2019 Mar 15;15(3):463-470.



54. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013 Aug 21;310(7):731-41.
55. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
56. Russell MB, Kristiansen HA, Kværner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: Epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014;34(10):752-755.
57. Maeda T, Fukunaga K, Nagata H, Haraguchi M, Kikuchi E, Miyajima A, Yamasawa W, Shirahama R, Narita M, Betsuyaku T, Asano K, Oya M. Obstructive sleep apnea syndrome should be considered as a cause of nocturia in younger patients without other voiding symptoms. *Can Urol Assoc J*. 2016 Jul-Aug;10(7-8):E241-E245.
58. Gu Y, Wu C, Qin F, Yuan J. Erectile Dysfunction and Obstructive Sleep Apnea: A Review. *Front Psychiatry*. 2022 May 26;13:766639.
59. Medical Advisory Secretariat. Polysomnography in patients with obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2006;6(13):1-38.
60. Berry R.: *Fundamentals of Sleep Medicine*, 1st ed. Philadelphia: Elsevier, 2012, pp. 128-130.

61. Ayappa I, Norman RG, Rapoport DM. Cardiogenic oscillations on the airflow signal during continuous positive airway pressure as a marker of central apnea. *Chest*. 1999 Sep;116(3):660-6.
62. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263-76.
63. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019 Feb 15;15(2):301-334.
64. Alexiev F, Brill AK, Ott SR, Duss S, Schmidt M, Bassetti CL. Sleep-disordered breathing and stroke: chicken or egg? *J Thorac Dis*. 2018 Dec;10(Suppl 34):S4244-S4252.
65. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003 Oct 8;290(14):1906-14.
66. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995 Oct;96(4):1897-904.
67. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003 Mar;177(3):385-90.

68. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(4):409-415.
69. Eisele HJ, Markart P, Schulz R. Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:608438.
70. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1313-6.
71. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Mar;16(1):25-34.
72. Liak C, Fitzpatrick M. Coagulability in obstructive sleep apnea. *Can Respir J*. 2011 Nov-Dec;18(6):338-48.
73. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Jul;279(1):H234-7.
74. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001 Dec 18;104(25):3052-6.

75. Baburao A, Souza GD. Insulin resistance in moderate to severe obstructive sleep apnea in nondiabetics and its response to continuous positive airway pressure treatment. *N Am J Med Sci.* 2014 Oct;6(10):500-4.
76. Linz D, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Clin.* 2021 Mar;13(1):87-94.
77. Rigatelli G, Sharma S. Patent foramen ovale-obstructive sleep apnea relationships: pro and cons. *Cardiovasc Revasc Med.* 2012 Sep-Oct;13(5):286-8.
78. Morrell MJ, Heywood P, Moosavi SH, Guz A, Stevens J. Unilateral focal lesions in the rostralateral medulla influence chemosensitivity and breathing measured during wakefulness, sleep, and exercise. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Nov;67(5):637-45.
79. Camilo MR, Fernandes RM, Sander HH, Nobre F, Santos-Pontelli T, Santos AC, Araujo DB, Leite JP, Pontes-Neto OM. Supine sleep and positional sleep apnea after acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Clinics (Sao Paulo).* 2012 Dec;67(12):1357-60.
80. Brown DL, Lisabeth LD, Zupancic MJ, Concannon M, Martin C, Chervin RD. High prevalence of supine sleep in ischemic stroke patients. *Stroke.* 2008 Sep;39(9):2511-4.
81. Kimoff RJ. Sleep fragmentation in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1996 Nov;19(9 Suppl):S61-6.

- 82.** Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T, Egger M, Bassetti CL. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*. 2019 Feb 12;92(7):e648-e654.
- 83.** Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, Ferini-Strambi L, Brill AK, Bonsignore MR, Grote L, Jennum P, Leys D, Minnerup J, Nobili L, Tonia T, Morgan R, Kerry J, Riha R, McNicholas WT, Papavasileiou V. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1117-1136.
- 84.** Ott SR, Fanfulla F, Miano S, Horvath T, Seiler A, Bernasconi C, Cereda CW, Brill AK, Young P, Nobili L, Manconi M, Bassetti CLA. SAS Care 1: sleep-disordered breathing in acute stroke and transient ischaemic attack - prevalence, evolution and association with functional outcome at 3 months, a prospective observational polysomnography study. *ERJ Open Res*. 2020 Jun 15;6(2):00334-2019.
- 85.** Kumar R, Suri JC, Manocha R. Study of association of severity of sleep disordered breathing and functional outcome in stroke patients. *Sleep Med*. 2017 Jun;34:50-56.
- 86.** Xie W, Zheng F, Song X. Obstructive sleep apnea and serious adverse outcomes in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(29):e336.

- 87.** Birkbak J, Clark AJ, Rod NH. The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *J Clin Sleep Med.* 2014 Jan 15;10(1):103-8.
- 88.** Lin HJ, Yeh JH, Hsieh MT, Hsu CY. Continuous positive airway pressure with good adherence can reduce risk of stroke in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: An updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2020 Dec;54:101354.
- 89.** Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Katsanos AH, Barlinn K, Mikulik R, Lambadiari V, Bonakis A, Alexandrov AW. Noninvasive Ventilatory Correction in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017 Aug;48(8):2285-2288.
- 90.** Brill, A.K.; Horvath, T.; Seiler, A.; Camilo, M.; Haynes, A.G.; Ott, S.R.; Egger, M.; Bassetti, C.L. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: A meta-analysis of randomized trials. *Neurology* 2018, 90, e1222–e1230
- 91.** Gupta A, Shukla G, Afsar M, Poornima S, Pandey RM, Goyal V, Srivastava A, Vibha D, Behari M. Role of Positive Airway Pressure Therapy for Obstructive Sleep Apnea in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Sleep Med.* 2018 Apr 15;14(4):511-521.
- 92.** Figorilli, M.; Puligheddu, M.; Congiu, P.; Ferri, R. The Clinical Importance of Periodic Leg Movements in Sleep. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2017, 19, 10.
- 93.** Berry, R.B.; Quan, S.F.; Abreu, A.R.; American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules,

Terminology and Technical Specifications, Version 2.6; American Academy of Sleep Medicine: Darien, IL, USA, 2020; Available online: <https://www.aasmnet.org> (accessed on 10 May 2023).

94. Drakatos P, Olaithe M, Verma D, Ilic K, Cash D, Fatima Y, Higgins S, Young AH, Chaudhuri KR, Steier J, Skinner T, Bucks R, Rosenzweig I. Periodic limb movements during sleep: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2021 Nov;13(11):6476-6494.
95. Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, Tobback N, Andries D, Preisig M, Waeber G, Vollenweider P, Kutalik Z, Tafti M, Heinzer R. Prevalence and determinants of periodic limb movements in the general population. *Ann Neurol.* 2016 Mar;79(3):464-74.
96. Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep.* 2008 Sep;31(9):1221-7.
97. Ferri R, Koo BB, Picchiatti DL, Fulda S. Periodic leg movements during sleep: phenotype, neurophysiology, and clinical significance. *Sleep Med.* 2017 Mar;31:29-38.
98. Wilson D, Walker S, Fung A, et al. Periodic limb movements in sleep during pregnancy: a common but benign disorder? *Sleep Biol Rhythms* 2018;16:11-20. 10.1007/s41105-017-0125-7

- 99.** Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sleep related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *J Neurol Sci.* 1991;104(1):13–8.
- 100.** Dickel MJ, Renfrow SD, Moore PT, Berry RB. Rapid eye movement sleep periodic leg movements in patients with spinal cord injury. *Sleep.* 1994;17(8):733–8.
- 101.** Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology.* 2000;54(8):1609–16.
- 102.** Ferri R, Proserpio P, Rundo F, Lanza A, Sambusida K, Redaelli T, et al. Neurophysiological correlates of sleep leg movements in acute spinal cord injury. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2015;126(2):333–8.
- 103.** Joseph V, Nagalli S. Periodic Limb Movement Disorder. 2023 Feb 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
- 104.** Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M, Valencia M, Artieda J. Oscillatory cortical changes during periodic limb movements. *Sleep.* 2004 Dec 15;27(8):1493–8.
- 105.** Ferrillo F, Beelke M, Canovaro P, Watanabe T, Aricò D, Rizzo P, Garbarino S, Nobili L, De Carli F. Changes in cerebral and autonomic activity heralding periodic limb movements in sleep. *Sleep Med.* 2004 Jul;5(4):407–12.
- 106.** Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep.* 1999 Aug 1;22(5):575–80.



- 107.** Szentkirályi A, Stefani A, Hackner H, Czira M, Teismann IK, Völzke H, Stubbe B, Gläser S, Ewert R, Penzel T, Fietze I, Young P, Högl B, Berger K. Prevalence and associated risk factors of periodic limb movement in sleep in two German population-based studies. *Sleep*. 2019 Mar 1;42(3):zsy237.
- 108.** Li J, Moore H 4th, Lin L, Young T, Finn L, Peppard PE, Mignot E. Association of low ferritin with PLM in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med*. 2015 Nov;16(11):1413-1418.
- 109.** Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, Lamm CI, Tracy SL, Rosenberg RS., American Academy of Sleep Medicine. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults--an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep*. 2012 Aug 01;35(8):1039-62.
- 110.** Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Prause W, Semler B, Zoghiami A, Gruber G, Hauer C, Saletu B. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001 Apr;11(2):153-61.
- 111.** Ehrenberg BL, Eisensehr I, Corbett KE, Crowley PF, Walters AS. Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Oct;20(5):574-8.
- 112.** Grewal M, Hawa R, Shapiro C. Treatment of periodic limb movements in sleep with selegiline HCl. *Mov Disord*. 2002 Mar;17(2):398-401.

- 113.** Kendzerska, T.; Kamra, M.; Murray, B.J.; Boulos, M.I. Incident Cardiovascular Events and Death in Individuals With Restless Legs Syndrome or Periodic Limb Movements in Sleep: A Systematic Review. *Sleep* 2017, 40, zsx013.
- 114.** Lin, T.C.; Zeng, B.Y.; Chen, Y.W.; Wu, M.N.; Chen, T.Y.; Lin, P.Y.; Wu, C.K.; Tseng, P.T.; Hsu, C.Y. Cerebrovascular Accident Risk in a Population with Periodic Limb Movements of Sleep: A Preliminary Meta-Analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2018, 46, 1–9.
- 115.** Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology.* 1999;52(4):786–91.
- 116.** Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology.* 2008 Jan 1;70(1):35-42.
- 117.** Skomro R, Silva R, Alves R, Figueiredo A, Lorenzi-Filho G. The prevalence and significance of periodic leg movements during sleep in patients with congestive heart failure. *Sleep Breath.* 2009 Mar;13(1):43-7.
- 118.** Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Stefanick ML, Redline S; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study. *Circulation.* 2011 Sep 13;124(11):1223-31.

- 119.** Mirza M, Shen WK, Sofi A, Tran C, Jahangir A, Sultan S, Khan U, Viqar M, Cho C, Jahangir A. Frequent periodic leg movement during sleep is an unrecognized risk factor for progression of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2013 Oct 16;8(10):e78359.
- 120.** May AM, Blackwell T, Stone KL, Cawthon PM, Sauer WH, Varosy PD, Redline S, Koo BB, Mehra R; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Longitudinal relationships of periodic limb movements during sleep and incident atrial fibrillation. *Sleep Med*. 2016 Sep;25:78-86.
- 121.** Ferini-Strambi L, Walters AS, Sica D. The relationship among restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease), hypertension, cardiovascular disease, and cerebrovascular disease. *J Neurol*. 2014 Jun;261(6):1051-68.
- 122.** Trotti LM, Rye DB, De Staercke C, Hooper WC, Quyyumi A, Bliwise DL. Elevated C-reactive protein is associated with severe periodic leg movements of sleep in patients with restless legs syndrome. *Brain Behav Immun*. 2012 Nov;26(8):1239-43.
- 123.** Bekci TT, Kayrak M, Kiyici A, Ari H, Teke T, Maden E, Akilli H. The relation between Lp-PLA2 levels with periodic limb movements. *Sleep Breath*. 2012 Mar;16(1):117-22.
- 124.** Hasan, F.; Gordon, C.; Wu, D.; Huang, H.C.; Yuliana, L.T.; Susatia, B.; Marta, O.F.D.; Chiu, H.Y. Dynamic Prevalence of Sleep Disorders Following Stroke or Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2021, 52, 655–663.

- 125.** Coelho, F.M.; Georgsson, H.; Narayansingh, M.; Swartz, R.H.; Murray, B.J.  
Higher prevalence of periodic limb movements of sleep in patients with history  
of stroke. *J. Clin. Sleep Med.* 2010, 6, 428–430.
- 126.** Benbir, G.; Karadeniz, D. Periodic leg movements in sleep in patients with  
supratentorial cerebral infarction. *Acta Neurol. Belg.* 2012, 112, 27–32.
- 127.** Schafer, D.; Gopon, F.; Sidiropoulou, M.; Schlafke, M.E.; Greulich, W.  
Polygraphic Screening after Ischemic Stroke: A Consecutive Study on 258  
Patients\*. Polygraphisches Screening nach ischamischem Insult: Eine  
konsekutive Untersuchung an 258 Patienten. *Somnologie* 2001, 5, 135–140.
- 128.** Bassetti, C.L.; Aldrich, M.S. Sleep electroencephalogram changes in acute  
hemispheric stroke. *Sleep Med.* 2001, 2, 185–194.
- 129.** Gadodia, G.; Rangaraju, S.; Raza, S.A.; Razzak, A.; Marmarchi, L.; Davis, B.;  
Henriquez, L.; Trotti, L.M.; Rye, D.; Nahab, F. Frequency of and Factors  
Associated With Obstructive Sleep Apnea and Periodic Limb Movements in  
Stroke and TIA Patients. *Neurologist* 2018, 23, 67–70.
- 130.** Boulos, M.I.; Murray, B.J.; Muir, R.T.; Gao, F.; Szilagyi, G.M.; Huroy, M.; Kiss,  
A.; Walters, A.S.; Black, S.E.; Lim, A.S.; et al. Periodic Limb Movements and  
White Matter Hyperintensities in First-Ever Minor Stroke or High-Risk  
Transient Ischemic Attack. *Sleep* 2017, 40, zsw080.
- 131.** Manconi, M.; Fanfulla, F.; Ferri, R.; Miano, S.; Haba-Rubio, J.; Heinzer, R.;  
Horvath, T.; Proserpio, P.; Young, P.; Moschovitis, G.; et al. Periodic limb

- movements during sleep in stroke/TIA: Prevalence, course, and cardiovascular burden. *Neurology* 2018, 90, e1663–e1672.
- 132.** Schuiling, W.J.; Rinkel, G.J.; Walchenbach, R.; de Weerd, A.W. Disorders of sleep and wake in patients after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005, 36, 578–582.
- 133.** Chen CY, Yu CC, Chen CL. Nocturnal periodic limb movements decrease antioxidant capacity in post-stroke women. *Acta Neurol Scand.* 2016 Apr;133(4):245-52.
- 134.** Benbir, G.; Karadeniz, D. Influence of periodic leg movements in sleep on stroke outcome. *Sleep Biol. Rhythm.* 2013, 11, 194–199.
- 135.** Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics. *Eur J Radiol.* 2017 Nov;96:133-144.
- 136.** Portier, F.; Portmann, A.; Czernichow, P.; Vascaut, L.; Devin, E.; Benhamou, D.; Cuvelier, A.; Muir, J.F. Evaluation of home versus laboratory polysomnography in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 162 Pt 1, 814–818.
- 137.** Chondrogianni, M.; Lambadiari, V.; Katsanos, A.H.; Stefanou, M.I.; Palaiodimou, L.; Triantafyllou, A.S.; Karagiannis, G.; Konstantakos, V.; Ioakeimidis, M.; Triantafyllou, S.; et al. Omentin Is Independently Associated with Stroke Severity and Ipsilateral Carotid Artery Stenosis in Patients with Acute Cerebral Ischemia. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5797.

- 138.** Triantafyllou, S.; Katsanos, A.H.; Dilaveris, P.; Giannopoulos, G.; Kossyvakis, C.; Adreanides, E.; Liantinioti, C.; Tympas, K.; Zompola, C.; Theodorou, A.; et al. Implantable Cardiac Monitoring in the Secondary Prevention of Cryptogenic Stroke. *Ann Neurol.* 2020, 88, 946–955.
- 139.** Tsivgoulis, G.; Katsanos, A.H.; Sharma, V.K.; Krogias, C.; Mikulik, R.; Vadikolias, K.; Mijajlovic, M.; Safouris, A.; Zompola, C.; Faissner, S.; et al. Statin pretreatment is associated with better outcomes in large artery atherosclerotic stroke. *Neurology* 2016, 86, 1103–1111.
- 140.** National Institute of Health; National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. Available online: [https://www.stroke.nih.gov/documents/NIH\\_Stroke\\_Scale\\_508C.pdf](https://www.stroke.nih.gov/documents/NIH_Stroke_Scale_508C.pdf) (accessed on 5 May 2018).
- 141.** Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke.* 2007 Mar;38(3):1091-6.
- 142.** Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019 Dec;50(12):e344-e418.

- 143.** Tsivgoulis G, Kargiotis O, Katsanos AH, Patousi A, Pikilidou M, Birbilis T, Mantatzis M, Palaiodimou L, Triantafyllou S, Papanas N, Skendros P, Terzoudi A, Georgiadis GS, Maltezos E, Piperidou C, Serdari A, Theodorou A, Ikonomidis I, Heliopoulos I, Vadikolias K. Clinical and Neuroimaging Characteristics in Embolic Stroke of Undetermined versus Cardioembolic Origin: A Population-Based Study. *J Neuroimaging*. 2019 Nov;29(6):737-742.
- 144.** Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
- 145.** Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992 Aug;15(4):376-81.
- 146.** Berry, R.B.; Quan, S.F.; Abreu, A.R.; Bibbs, M.L.; DelRosso, L.; Harding, S.M.; Mao, M.-M.; Plante, D.T.; Pressman, M.R.; Troester, M.M.; et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications; Version 2.6; American Academy of Sleep Medicine: Darien, IL, USA, 2020. Available online: [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org) (accessed on 1 February 2020).
- 147.** Wallace, B.C.; Dahabreh, I.J.; Trikalinos, T.A.; Lau, J.; Trow, P.; Schmid, C.H. Closing the gap between methodologists and end-users: R as a computational back-end. *J. Stat. Softw.* 2012, 49, 1–15.

- 148.** Bassetti, C.L.; Milanova, M.; Gugger, M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: Diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006, *37*, 967–972.
- 149.** Šiarnik, P.; Kollár, B.; Černická, Z.; Šurda, P.; Klobučníková, K.; Sýkora, M.; Turčáni, P. Association of Sleep Disordered Breathing with Wake-Up Acute Ischemic Stroke: A Full Polysomnographic Study. *J. Clin. Sleep Med.* 2016, *12*, 549–554.
- 150.** Dziewas, R.; Ritter, M.; Usta, N.; Boentert, M.; Hor, H.; Dittrich, R.; Schäbitz, W.R.; Ringelstein, E.B.; Young, P. Atherosclerosis and obstructive sleep apnea in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2007, *24*, 122–126.
- 151.** Parra, O.; Arboix, A.; Bechich, S.; García-Eroles, L.; Montserrat, J.M.; López, J.A.; Ballester, E.; Guerra, J.M.; Sopeña, J.J. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, *161* Pt 1, 375–380.
- 152.** Hasan F, Gordon C, Wu D, Huang HC, Yuliana LT, Susatia B, Marta OFD, Chiu HY. Dynamic Prevalence of Sleep Disorders Following Stroke or Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2021 Jan;52(2):655-663.
- 153.** Johnson, K.G.; Johnson, D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: A meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.* **2010**, *6*, 131–137.



- 154.** McDermott, M.; Brown, D.L.; Li, C.; Garcia, N.M.; Case, E.; Chervin, R.D.; Morgenstern, L.B.; Lisabeth, L.D. Sex differences in sleep-disordered breathing after stroke: Results from the BASIC project. *Sleep Med.* **2018**, *43*, 54–59.
- 155.** Noradina, A.T.; Hamidon, B.B.; Roslan, H.; Raymond, A.A. Risk factors for developing sleep-disordered breathing in patients with recent ischaemic stroke. *Singapore Med. J.* 2006, *47*, 392–399.
- 156.** Ahn, S.H.; Kim, J.H.; Kim, D.U.; Choo, I.S.; Lee, H.J.; Kim, H.W. Interaction between Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke. *J. Clin. Neurol.* 2013, *9*, 9–13.
- 157.** Arzt, M.; Young, T.; Peppard, P.E.; Finn, L.; Ryan, C.M.; Bayley, M.; Bradley, T.D. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke* 2010, *41*, e129–e134.
- 158.** Dharmakulaseelan, L.; Chan-Smyth, N.; Black, S.E.; Swartz, R.H.; Murray, B.J.; Boulos, M.I. Embolic Stroke of Undetermined Source and Sleep Disorders. *Stroke* 2020, *51*, 1294–1296.
- 159.** Lipford, M.C.; Flemming, K.D.; Calvin, A.D.; Mandrekar, J.; Brown, R.D., Jr.; Somers, V.K.; Caples, S.M. Associations between Cardioembolic Stroke and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 2015, *38*, 1699–1705.
- 160.** Brown, D.L.; Mowla, A.; McDermott, M.; Morgenstern, L.B.; Hegeman, G., 3rd; Smith, M.A.; Garcia, N.M.; Chervin, R.D.; Lisabeth, L.D. Ischemic stroke subtype and presence of sleep-disordered breathing: The BASIC sleep apnea study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015, *24*, 388–393.

- 161.** Iranzo A, Santamaría J, Berenguer J, Sánchez M, Chamorro A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology*. 2002 Mar 26;58(6):911-6.
- 162.** Fisse, A.L.; Kemmling, A.; Teuber, A.; Wersching, H.; Young, P.; Dittrich, R.; Ritter, M.; Dziewas, R.; Minnerup, J. The Association of Lesion Location and Sleep Related Breathing Disorder in Patients with Acute Ischemic Stroke. *PLoS ONE* 2017, 12, e0171243.
- 163.** Schütz SG, Lisabeth LD, Hsu CW, Kim S, Chervin RD, Brown DL. Central sleep apnea is uncommon after stroke. *Sleep Med*. 2021 Jan;77:304-306.
- 164.** Javaheri S. Central sleep apnea. *Clin Chest Med*. 2010 Jun;31(2):235-48.
- 165.** Camilo, M.R.; Schnitman, S.V.; Sander, H.H.; Eckeli, A.L.; Fernandes, R.M.; Leite, J.P.; Bassetti, C.L.; Pontes-Neto, O.M. Sleep disordered breathing among acute ischemic stroke patients in Brazil. *Sleep Med*. 2016, 19, 8–12.
- 166.** Iber, C.; Ancoli-Israel, S.; Chesson, A. Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine: The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification, 1st ed.; American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL, USA, 2007; pp. 41–42.
- 167.** Pollmächer, T.; Schulz, H. Periodic leg movements (PLM): Their relationship to sleep stages. *Sleep* 1993, 16, 572–577.
- 168.** Culpepper WJ, Badia P, Shaffer JI. Time-of-night patterns in PLMS activity. *Sleep*. 1992 Aug;15(4):306-11.

169. Exar, E.N.; Collop, N.A. The association of upper airway resistance with periodic limb movements. *Sleep* 2001, 24, 188–192.
170. Hornyak, M.; Feige, B.; Riemann, D.; Voderholzer, U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med. Rev.* 2006, 10, 169–177.
171. Al-Alawi, A.; Mulgrew, A.; Tench, E.; Ryan, C.F. Prevalence, risk factors and impact on daytime sleepiness and hypertension of periodic leg movements with arousals in patients with obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2006, 2, 281–287.
172. Javaheri, S.; Abraham, W.T.; Brown, C.; Nishiyama, H.; Giesting, R.; Wagoner, L.E. Prevalence of obstructive sleep apnoea and periodic limb movement in 45 subjects with heart transplantation. *Eur. Heart J.* 2004, 25, 260–266.
173. Murase, K.; Hitomi, T.; Hamada, S.; Azuma, M.; Toyama, Y.; Harada, Y.; Tanizawa, K.; Handa, T.; Yoshimura, C.; Oga, T.; et al. The additive impact of periodic limb movements during sleep on inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014, 11, 375–382.
174. Manconi, M.; Zavalko, I.; Bassetti, C.L.; Colamartino, E.; Pons, M.; Ferri, R. Respiratory-related leg movements and their relationship with periodic leg movements during sleep. *Sleep* 2014, 37, 497–504.
175. Carelli, G.; Krieger, J.; Calvi-Gries, F.; Macher, J.P. Periodic limb movements and obstructive sleep apneas before and after continuous positive airway pressure treatment. *J. Sleep Res.* 1999, 8, 211–216.

- 176.** Briellmann, R.S.; Mathis, J.; Bassetti, C.; Gugger, M.; Hess, C.W. Patterns of muscle activity in legs in sleep apnea patients before and during nCPAP therapy. *Eur. Neurol.* 1997, 38, 113–118.
- 177.** Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep.* 2007 Jun;30(6):755-66.
- 178.** Kim, J.S.; Lee, S.B.; Park, S.K.; Han, S.R.; Kim, Y.I.; Lee, K.S. Periodic limb movement during sleep developed after pontine lesion. *Mov. Disord.* 2003, 18, 1403–1405.
- 179.** Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, Comi G, Smirne S. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci.* 1994 Sep;125(2):194-7.
- 180.** Chokroverty S, Walters A, Zimmerman T, Picone M. Propriospinal myoclonus: a neurophysiologic analysis. *Neurology.* 1992 Aug;42(8):1591-5.
- 181.** Arauz A, Morelos E, Colín J, Roldán J, Barboza MA. Comparison of Functional Outcome and Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) vs. Cardioembolic Stroke Patients. *PLoS One.* 2016 Nov 10;11(11):e0166091.
- 182.** Bembenek JP, Karlinski MA, Kurkowska-Jastrzebska I, Czlonkowska A. Embolic strokes of undetermined source in a cohort of Polish stroke patients. *Neurol Sci.* 2018 Jun;39(6):1041-1047.