

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Δημήτριος Γεωργόπουλος**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

«Ποιότητα του ύπνου των ασθενών μετά τη νοσηλεία τους σε  
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας»

**ΜΠΟΛΑΚΗ ΜΑΡΙΑ**



**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ, ΚΡΗΤΗΣ, 2019**



**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΕΥΜΟΡΦΙΑ ΚΟΝΔΥΛΗ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΠΡΟΔΡΟΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΕΥΜΟΡΦΙΑ ΚΟΝΔΥΛΗ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΠΡΟΔΡΟΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΜΗΤΣΙΑΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΖΑΝΑΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΣΟΦΙΑ ΣΧΙΖΑ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΒΑΠΟΡΙΔΗ

ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ





## ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ



Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιῶν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελεᾶ ποιήσεις κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε. ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοίσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν κηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ οὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρῃσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν κηρίζωσι μαθητέων, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσεως καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσεως μετάδοσιν ποιήσασθαι γίνοισί τε ἐμοίσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμῆ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγραμμένοισί τε καὶ ὠρυσμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλω δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε κηρίζωμαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ ἀληθείᾳ δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρῃσιν. Οὐ δῶδω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηλίσωμαι συμβουλίην τοιήνδε. ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πρῆστον φθορίον δῶδω. Ἄγνως δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκκωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήσιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ὅν ἐσίω, ἐξελεύσωμαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτός ἐών πάσης ἀδικίης ἐκούσιης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφορδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωματῶν καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἰδῶ, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἢ μὴ κηρὶ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔσω, σιγήσωμαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελεᾶ ποιέοντι, καὶ μὴ συγχεῶντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης ἀσχεζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκούντι, τάναντία τουτέων.



### **Ευχαριστίες...**

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Γεωργόπουλο για την πολύτιμη βοήθεια και στήριξή του στη διεκπεραίωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής, καθώς και την καθοδήγησή του όλα αυτά τα χρόνια στην πορεία μου ως φοιτήτριας και ειδικευόμενης Πνευμονολογίας...

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Εντατικολόγο, κ. Αλεξοπούλου για τη συνεισφορά της στο σχεδιασμό και ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης...

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Πνευμονολόγο, κ. Μητρούσκα για την καθοριστική συμβολή της στην επιλογή της ειδικότητάς μου αλλά και τη συμπαράστασή της όλα αυτά τα χρόνια...

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το προσωπικό των εργαστηρίων ύπνου, λειτουργικών δοκιμασιών πνεύμονα και ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης για την προσφορά τους στην εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής...

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την υπομονή και εμπύχωση στις δύσκολες στιγμές αυτού του όμορφου ταξιδιού...





## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	10
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	11
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	13
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	15
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
Σταδιοποίηση ύπνου.....	18
Αποφρακτική Υπνική Άπνοια.....	23
Φαινοτυπικά Χαρακτηριστικά ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια.....	26
Ύπνος στη μονάδα εντατικής θεραπείας.....	31
Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαταραχών στον ύπνο στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.....	33
Φυσιολογικές επιδράσεις των διαταραχών του ύπνου στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.....	36
Ύπνος σε επιζήσαντες από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.....	40
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
Εισαγωγή.....	44
Υλικά και μέθοδοι.....	44
Στατιστική Ανάλυση.....	48
Αποτελέσματα.....	49
Συζήτηση.....	64
Συμπεράσματα.....	67
ABSTRACT.....	68
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	70
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	75
ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΑ ΑΡΘΡΑ.....	81

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

<b>Πίνακας 1.</b> Βαρύτητα αποφρακτικής υπνικής άπνοιας με βάση τον υποαπνοϊκό δείκτη .....	22
<b>Πίνακας 2.</b> Τα πιο συχνά συμπτώματα που σχετίζονται με αποφρακτική υπνική άπνοια .....	24
<b>Πίνακας 3.</b> Πολυσωματοκαταγραφικά ευρήματα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.....	32
<b>Πίνακας 4.</b> Συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα και οι επιδράσεις τους στον ύπνο .....	34
<b>Πίνακας 5.</b> Κυτταροκίνες και νευρο-ορμονικοί ρυθμιστές του ύπνου .....	37
<b>Πίνακας 6.</b> Πολυσυστηματικές επιδράσεις της οξείας στέρησης ύπνου στα οργανικά συστήματα	38
<b>Πίνακας 7.</b> Χαρακτηριστικά των ασθενών (n=36).....	49
<b>Πίνακας 8.</b> Αναλυτικά χαρακτηριστικά ασθενών (n=36) .....	50
<b>Πίνακας 9.</b> Μελέτες ύπνου και ποιότητα ζωής στην 1 <sup>η</sup> εκτίμηση(n=36).....	52
<b>Πίνακας 10.</b> Βασικά χαρακτηριστικά και δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας στην 1 <sup>η</sup> εκτίμηση .....	54
<b>Πίνακας 11.</b> Ηλεκτροδιαγνωστικά (ED) τεστ και υποαπνοϊκός δείκτης στη 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> εκτίμηση (N=11).....	56
<b>Πίνακας 12.</b> Μελέτες ύπνου και ποιότητα ζωής στην 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> εκτίμηση(N=29) .....	58
<b>Πίνακας 13.</b> SF-36 στη 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> εκτίμηση(n=29) .....	62
<b>Πίνακας 14.</b> Δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας στη 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> εκτίμηση (n=19) .....	63

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

<b>Εικόνα 1.</b> Στάδιο W. Εγρήγορση, μάτια ανοικτά .....	18
<b>Εικόνα 2.</b> Στάδιο N1 .....	19
<b>Εικόνα 3.</b> Στάδιο N2 .....	20
<b>Εικόνα 4.</b> Στάδιο N3 .....	21
<b>Εικόνα 5.</b> Στάδιο REM .....	22
<b>Εικόνα 6.</b> Ανατομικά» και «μη ανατομικά» χαρακτηριστικά του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας.....	24
<b>Εικόνα 7.</b> Μοντέλο αντιστάτη Starling για την αποφρακτική υπνική άπνοια.....	27
<b>Εικόνα 8.</b> Εικόνα μαγνητικής τομογραφίας σε μέσο οβελιαίο επίπεδο ενός φυσιολογικού ατόμου(αριστερά) και ενός ασθενούς με σοβαρή υπνική άπνοια (δεξιά) .....	27
<b>Εικόνα 9.</b> Απλοποιημένο διάγραμμα του ελέγχου της αναπνοής κατά τον ύπνο, που δείχνει τη σχέση ανάμεσα στον αερισμό και τα δύο gains του συστήματος ανατροφοδότησης .....	28
<b>Εικόνα 10.</b> Η ανατομία και οι μύες του φαρυγγικού αεραγωγού στον άνθρωπο .....	30
<b>Εικόνα 11.</b> Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά χαρακτηριστικά των σταδίων ύπνου/εγρήγορσης (αριστερά) και τυπική οργάνωση του νυχτερινού ύπνου ενός υγιούς ενήλικα (δεξιά).....	31
<b>Εικόνα 12.</b> Παράγοντες που σχετίζονται με διαταραχές ύπνου στους βαρέως πάσχοντες .....	35
<b>Εικόνα 13.</b> Προβλήματα ύπνου που αναφέρονται στις εβδομάδες 1,8,26 μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.....	40
<b>Εικόνα 14.</b> Αποτελέσματα της Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey για την ομάδα αναφοράς σε σύγκριση με την ομάδα από τη ΜΕΘ που συμμετείχε στους 6 και 12 μήνες .....	40
<b>Εικόνα 15.</b> Αριθμός ασθενών ταξινομημένος με βάση τον υποαπνοϊκό δείκτη (AHI) ως φυσιολογικοί (AHI<5 γεγονότα/ώρα) ή επιδεικνύοντας ήπια (AHI ≥5 και <15 γεγονότα/ώρα), μέτρια (AHI ≥15 και <30 γεγονότα/ώρα) και σοβαρή (AHI ≥30 γεγονότα/ώρα) υπνική άπνοια (διαταραχή αναπνοής κατά τον ύπνο).....	53
<b>Εικόνα 16.</b> SF-36 στη 1 <sup>η</sup> εκτίμηση συγκριτικά με το φυσιολογικό πληθυσμό .....	55
<b>Εικόνα 17.</b> Ατομικά δεδομένα της αρχιτεκτονικής του ύπνου στη 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> μελέτη ύπνου. Κάθε χρωματισμένη γραμμή δηλώνει ένα ξεχωριστό ασθενή. Οι διάμεσες ομαδικές τιμές απεικονίζονται με μαύρα τετράγωνα.....	57
<b>Εικόνα 18.</b> Ατομικά δεδομένα του υποαπνοϊκού δείκτη στη 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> μελέτη ύπνου. Κάθε χρωματισμένη γραμμή δηλώνει ένα ξεχωριστό ασθενή. Οι διάμεσες ομαδικές τιμές απεικονίζονται με μαύρα τετράγωνα.....	58
<b>Εικόνα 19.</b> Σχέση ανάμεσα στον υποαπνοϊκό δείκτη που προέκυψε στη 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> μελέτη ύπνου....	59
<b>Εικόνα 20.</b> Αριθμός ασθενών (συνολικά 29) που ταξινομήθηκαν με βάση τον υποαπνοϊκό	

δείκτη (AHI) ως φυσιολογικοί (AHI<5 γεγονότα/ώρα) ή επιδεικνύοντας ήπια (AHI ≥5 και <15 γεγονότα/ώρα), μέτρια (AHI ≥15 και <30 γεγονότα/ώρα) και σοβαρή (AHI ≥30 γεγονότα/ώρα) υπνική άπνοια (διαταραχή αναπνοής κατά τον ύπνο) στη 1 <sup>η</sup> και τη 2 <sup>η</sup> εκτίμηση .....	60
<b>Εικόνα 21.</b> Κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας κατά Epworth (ESS) των ασθενών στη 1 <sup>η</sup> και 2 <sup>η</sup> εκτίμηση.....	61

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

HRQL: health-related quality of life

AHI: υποαπνοϊκός δείκτης

REM: ταχείες οφθαλμικές κινήσεις

SDB: διαταραχή αναπνοής στον ύπνο

SF-36: *36-Item Short Form Health Survey*

ARDS: σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας

SFI: δείκτης κατακερματισμού του ύπνου

SaO<sub>2</sub>: κορεσμός οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

MIP: μέγιστη εισπνευστική πίεση

MEP: μέγιστη εκπνευστική πίεση

TLC: ολική πνευμονική χωρητικότητα

BMI: δείκτης μάζας σώματος

OSA: αποφρακτική υπνική άπνοια

NIV: μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός

CPAP: συνεχής θετική πίεση αεραγωγών

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΗΕΓ: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Είναι ευρέως γνωστό ότι η ποσότητα και η ποιότητα του ύπνου στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας είναι φτωχές και πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Προβλήματα στον ύπνο είναι κοινά νωρίς κατά την έξοδο και βελτιώνονται με τον χρόνο, παρόλα αυτά παραμένουν σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών και σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες σχετίζονται με φτωχή σωματική και ψυχική υγεία.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες για την αντικειμενική εκτίμηση του ύπνου των βαρέως πασχόντων ασθενών εντός της μονάδας εντατικής θεραπείας με την gold standard τεχνική, την πολυσωματοκαταγραφική μελέτη. Ωστόσο δε συμβαίνει κάτι παρόμοιο για την παρακολούθηση του ύπνου των ίδιων ασθενών μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο στην πορεία του χρόνου.

Έναυσμα, επομένως, για τη διενέργεια της συγκεκριμένης έρευνας είναι, αφενός, η διαπίστωση, όπως προκύπτει από προηγούμενες μελέτες, της τεράστιας σημασίας του ύπνου στην ποιότητα ζωής των ασθενών μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο και αφετέρου, η έλλειψη μελετών έως τώρα που να διερευνούν την ποιότητα του ύπνου σε αυτή την ομάδα ασθενών και την πορεία της στο επόμενο εξάμηνο.

Με βάση τα παραπάνω, θεωρήθηκε σημαντικό να διεξαχθεί αυτή η έρευνα, για να αναδείξει άγνωστες μέχρι τώρα διαταραχές στον ύπνο των βαρέως πασχόντων ασθενών, να καταστήσει σημαντική την παρακολούθηση του ύπνου και να αποτελέσει έναυσμα για μελλοντικές έρευνες να αναπτύξουν στρατηγικές βελτίωσης του.

Το περιεχόμενο της εργασίας διαιρείται σε γενικό και ειδικό μέρος. Το γενικό μέρος πραγματεύεται θέματα γύρω από την αποφρακτική υπνική άπνοια και τον ύπνο των βαρέως πασχόντων ασθενών των μονάδων εντατικής θεραπείας. Το ειδικό μέρος περιλαμβάνει αναλυτικά το πρωτόκολλο της μελέτης και τα αποτελέσματα αυτής. Με βάση αυτή έχουν δημοσιευθεί δύο άρθρα που περιλαμβάνονται στο τέλος.



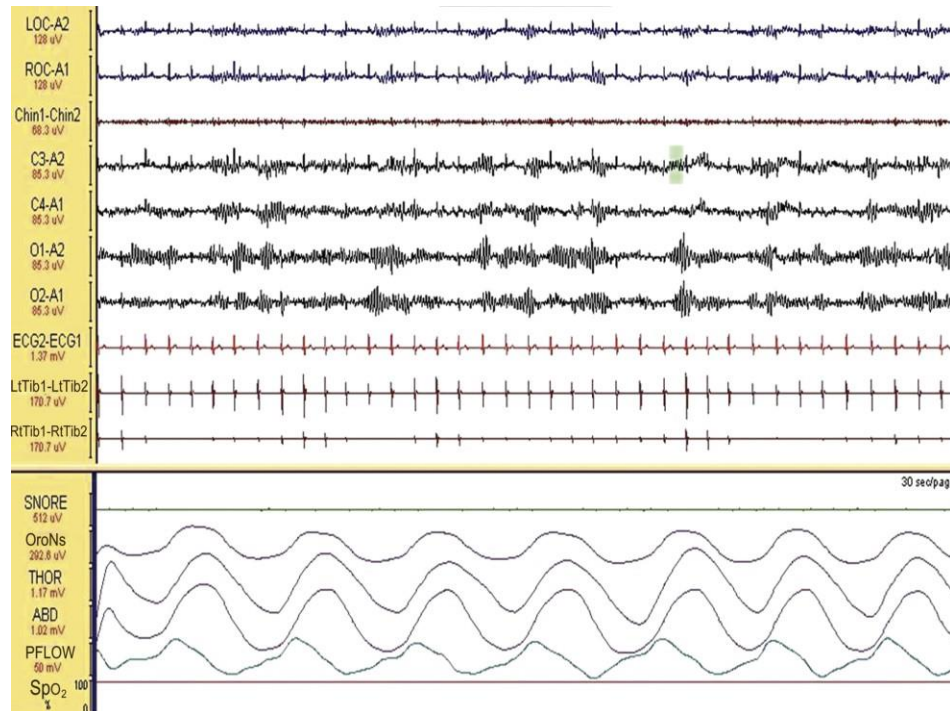


# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Σταδιοποίηση ύπνου

Το πρωτότυπο εγχειρίδιο σταδιοποίησης του ύπνου των Rechtschaffen και Kales το 1968, γνωστό και ως κανόνες R & K, χρησιμοποιήθηκε έως το 2007, οπότε η American Academy of Sleep Medicine (AASM) προχώρησε στην αναβάθμιση αυτού που ονομάζεται AASM εγχειρίδιο σταδιοποίησης. Η μέθοδος R & K χωρίζει τον ύπνο σε 5 στάδια: τα μη ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (NREM) στάδια 1,2,3,4 και το στάδιο των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (REM) [1]. Το εγχειρίδιο ASSM αναγνωρίζει 4 στάδια: το στάδιο N1 (πρώην στάδιο 1 ύπνου), το στάδιο N2 (πρώην στάδιο 2 ύπνου), το στάδιο N3 (πρώην στάδια 3 και 4 ύπνου) και το στάδιο R (πρώην στάδιο REM ύπνου) [2].

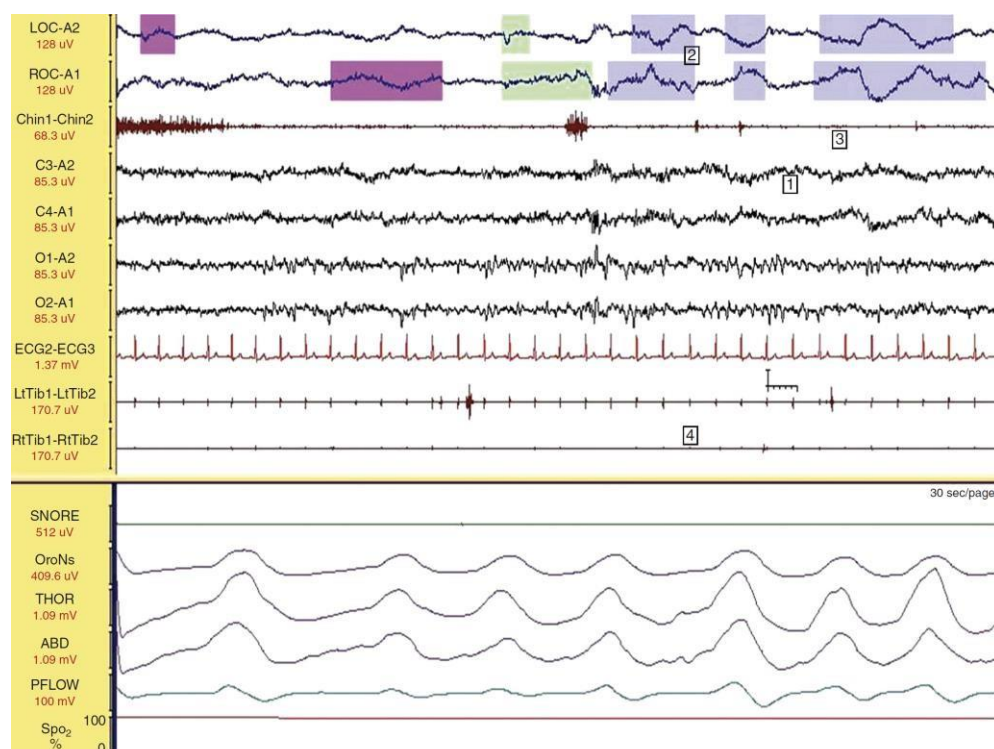
Στάδιο εγρήγορης (εικόνα 1)[2]: τυπικά τα πρώτα λεπτά της καταγραφής μιας μελέτης ύπνου αποτελούνται από το στάδιο της εγρήγορης (W). Το στάδιο W καταγράφεται όταν >50% μιας εποχής έχει άλφα ηλεκτροεγκεφαλογραφική (HEΓ) δραστηριότητα. Το HEΓ παρουσιάζει βήτα και άλφα δραστηριότητα καθώς τα μάτια ανοιγοκλείνουν και κυρίως alpha όταν παραμένουν κλειστά. Το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) αντανακλά τις υψηλού ύψους συσπάσεις των μυών και τα artifacts των κινήσεων. Το ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ) δείχνει το ανοιγοκλείσιμο των οφθαλμών και ταχείες κινήσεις. Από το στάδιο W οι ασθενείς συχνά μεταβαίνουν στο στάδιο N1, αλλά σπάνια εισέρχονται αμέσως στο REM στάδιο ή στο στάδιο N2.



**Εικόνα 1.** Στάδιο W. Εγρήγορη, μάτια ανοικτά. Περισσότερο από 50 % μιας εποχής έχει alpha HEΓ δραστηριότητα. Η δραστηριότητα του ΗΜΓ είναι μειωμένη, συμβατή με χαλαρή εγρήγορη.

Στάδιο N1 (εικόνα 2)[2]: το στάδιο αυτό μπορεί επίσης να οριστεί ως μεταβατικός ή ελαφρύς ύπνος. Πρόκειται για ένα μεταβατικό στάδιο που χαρακτηρίζεται από χαμηλού δυναμικού, γρήγορη HEΓ δραστηριότητα. Τα HEΓ πρότυπα μπορεί να ποικίλουν και να μεταβάλλονται αρκετά καθιστώντας τα μερικές φορές δύσκολο να ερμηνευθούν. Το στάδιο αυτό «σκοράρεται», όταν >50% μιας εποχής απαρτίζεται από θήτα δραστηριότητα (4-7 Hz), μερικές φορές με ανάμειξη βήτα δραστηριότητας που

αντικαθιστά την άλφα δραστηριότητα της εγρήγορσης. Το ύψος είναι χαμηλότερο από 50-75  $\mu\text{V}$ . Το στάδιο N1 έχει μικρή διάρκεια, συνήθως 1-7 λεπτά. Οι υπνικές άτρακτοι και τα συμπλέγματα K δεν αποτελούν ποτέ μέρος του σταδίου N1. Το ΗΜΓ έχει μικρότερη δραστηριότητα από ότι στην εγρήγορση και τα μάτια αρχίζουν αργά να κινούνται. Φυσιολογικά, η αναπνοή του ασθενούς γίνεται ρηχή, ο καρδιακός ρυθμικός φυσιολογικός, η αρτηριακή πίεση ελαττώνεται και οι κινήσεις του σώματος είναι ελάχιστες.



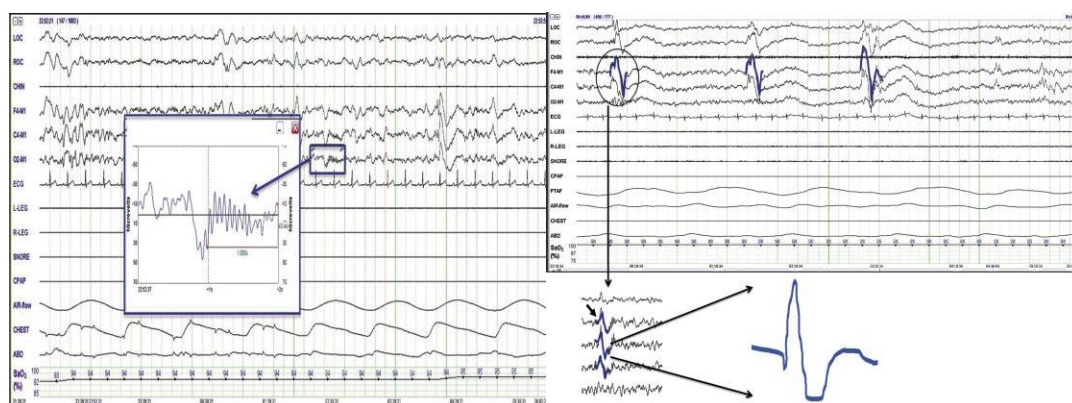
**Εικόνα 2.** Στάδιο N1. Υπάρχει η παρουσία χαμηλού δυναμικού, μικτής συχνότητας θήτα δραστηριότητας (1). Οι κινήσεις των οφθαλμών είναι βραδείες (2), ο ΗΜΓ τόνος της σιαγόνας είναι μειωμένος (3), ενώ υπάρχει και ένα ηλεκτροκαρδιογραφικό artifact (4).

Στάδιο N2 (εικόνα 3)[2]: Το στάδιο N2 αποτελεί ένα ενδιάμεσο στάδιο ύπνου και καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος μιας τυπικής πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης (έως 50% σε ενήλικες ασθενείς). Ακολουθεί το στάδιο N1 και αρχικά διαρκεί περίπου 20 λεπτά. Χαρακτηρίζεται από θήτα κυρίως δραστηριότητα, ενώ δέλτα δραστηριότητα μπορεί να συμβαίνει σε <20% μιας εποχής. Τα συμπλέγματα K και οι υπνικές άτρακτοι συμβαίνουν για πρώτη φορά και είναι τυπικά επεισοδιακά. Οι απαγωγές του ΗΟΦ αποτελούν τον καθρέπτη της ΗΕΓ δραστηριότητας. Τα συμπλέγματα K είναι οξυαίχμα, μονοφασικά ή πολυφασικά, βραδέα κύματα με μια οξεία αρνητική (προς το πάνω)

απόκλιση που ακολουθείται από μια βραδεία θετική (προς τα κάτω) απόκλιση. Τα K συμπλέγματα πρέπει να έχουν διάρκεια τουλάχιστον 0,5 δευτερολέπτων. Οι υπνικές άτρακτοι χαρακτηρίζονται από 12-14Hz ημιτονοειδή ΗΕΓ δραστηριότητα και πρέπει να έχουν διάρκεια τουλάχιστον 0,5 δευτερολέπτων, ενώ σπάνια ξεπερνούν το 1 δευτερόλεπτο. Το στάδιο N2 χαρακτηρίζεται από σχετική μείωση των λειτουργιών του ανθρώπινου σώματος. Η αρτηριακή πίεση, η εγκεφαλική και η καρδιακή δραστηριότητα ελαττώνονται. Το άτομο έχει ολοένα πιο βαθύ ύπνο, αποσπάται από τον εξωτερικό κόσμο και είναι περισσότερο δύσκολο να αφυπνιστεί.

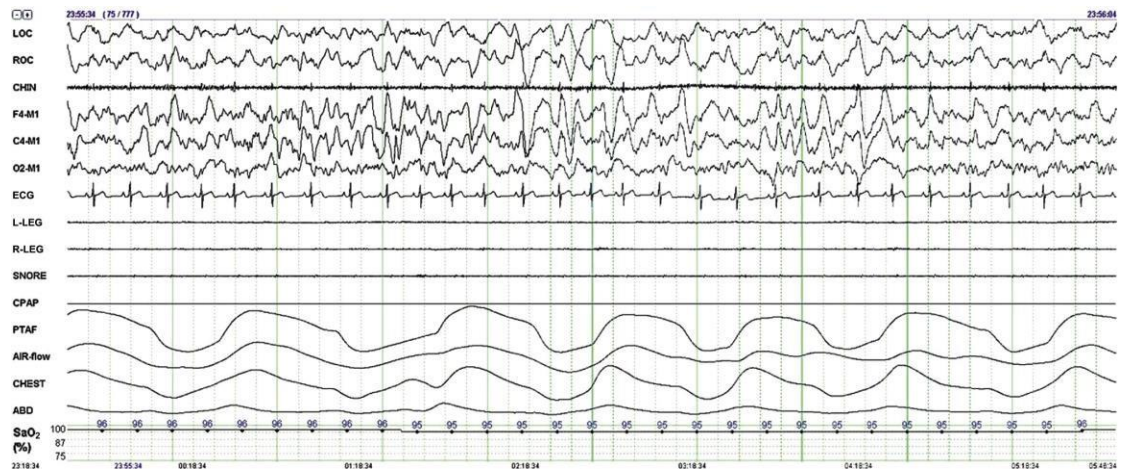
α)

β)



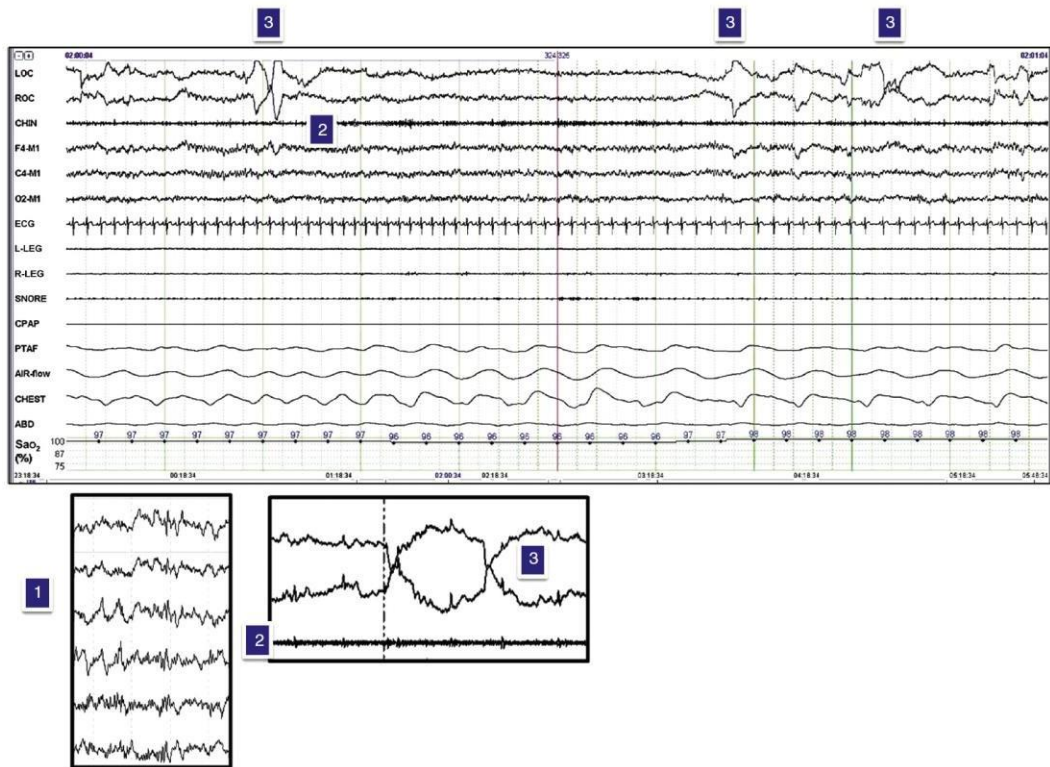
**Εικόνα 3.** Στάδιο N2. Υπνικές άτρακτοι (α) και συμπλέγματα K (β)

Στάδιο N3(εικόνα 4)[2]: Το στάδιο N3 ορίζεται επίσης ως βαθύς ύπνος ή ύπνος των βραδέων κυμάτων ή δέλτα ύπνος. Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από υψηλού ύψους βραδέα κύματα. Δεν υπάρχουν ειδικά κριτήρια για το ΗΟΓ και ΗΜΓ, αλλά γενικά ο μυϊκός τόνος είναι περαιτέρω μειωμένος. Αποτελεί το πιο αναζωογονητικό στάδιο ύπνου που τείνει να μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Φυσιολογικά, στο στάδιο αυτό ο ουδός αφύπνισης είναι υψηλός. Σχετίζεται με διάχυτα όνειρα (20% των ονείρων), ενώ μπορούν να εκδηλωθούν και αρκετές παραϋπνίες (υπνικός τρόμος, υπνοβασία).



**Εικόνα 4.** Στάδιο N3. Αρκετά συγχρονισμένη χαμηλής συχνότητας δραστηριότητα

Στάδιο REM (εικόνα 5)[2]: Το στάδιο REM τυπικά συμβαίνει 90-120 λεπτά μετά την έναρξη του ύπνου στους ενήλικες. Η πρώτη περίοδος REM είναι σύντομη με τις επόμενες περιόδους να γίνονται ολοένα μεγαλύτερες. Το στάδιο αυτό καταλαμβάνει περίπου 20-25% της συνολικής διάρκειας ύπνου και χαρακτηρίζεται από χαμηλού ύψους, μεικτής συχνότητας ΗΕΓ θήτα κύματα, αναμειγμένα με μερικά άλφα κύματα. Τα κύματα του εγκεφάλου είναι μικρά και ακανόνιστα με σαφείς αιχμές δραστηριότητας των οφθαλμών (ταχείες οφθαλμικές κινήσεις) που φαίνονται στις απαγωγές των οφθαλμών. Αντίθετα με τα προηγούμενα στάδια η φυσιολογική δραστηριότητα κατά το REM στάδιο είναι σημαντικά μεγαλύτερη. Η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός μπορούν να αυξηθούν δραματικά ή να έχουν διακυμάνσεις. Η αναπνοή γίνεται ασταθής και η κατανάλωση οξυγόνου στον εγκέφαλο αυξάνεται. Αν οι ασθενείς ξυπνήσουν από αυτό το στάδιο ύπνου συχνά θυμούνται τα όνειρά τους. Μια ποικιλία διαταραχών του ύπνου σχετίζεται στενά με τον ύπνο REM συμπεριλαμβανομένων μιας ποικιλίας παραϋπνίων (διαταραχή συμπεριφοράς κατά τον REM ύπνο, REM εφιάλτες) και αποφρακτικής υπνικής άπνοιας που μπορεί να είναι πιο εμφανής σε αυτό το στάδιο ύπνου.



**Εικόνα 5.** Στάδιο REM. Τα ειδικά χαρακτηριστικά του REM ύπνου περιλαμβάνουν χαμηλού ύψους μεικτής συχνότητας ΗΕΓ (1), χαμηλό μυϊκό τόνο σιαγόνας (2) και ταχείες οφθαλμικές κινήσεις (3)

### Αποφρακτική Υπνική Άπνοια

Ο Charles Dickens ήταν το άτομο που παρείχε για πρώτη φορά την περιγραφή αυτού που 150 έτη αργότερα έγινε γνωστό ως αποφρακτική υπνική άπνοια [3]. Ο χαρακτήρας Joe των έργων του (Pickwick Papers) ήταν παχύσαρκος, με ηχηρό ροχαλητό, αφυπνιζόταν δύσκολα από τον ύπνο και είχε σοβαρή ημερήσια υπνηλία. Όλα αυτά συνιστούν χαρακτηριστικά του συνδρόμου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Το 1918 ο Sir William Osler περιέγραψε τη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και του Pickwickian συνδρόμου, ενώ το 1965 οι Gastaut και συν. έδειξαν ότι η διακοπή της αναπνοής είναι απόρροια απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού, οπότε και αναγνωρίστηκε η αποφρακτική υπνική άπνοια. Αυτή η παρατήρηση άνοιξε μια εντελώς νέα εποχή στην ιατρική του αναπνευστικού, που πήρε την ονομασία διαταραχές της αναπνοής σχετιζόμενες με τον ύπνο [3].

Η άπνοια ορίζεται ως πλήρης απόφραξη της ροής του αέρα διάρκειας >10 δευτερολέπτων . Πέρα από τις άπνοιες μπορεί να υπάρχουν επεισόδια που χαρακτηρίζονται από σοβαρή μείωση της ροής χωρίς πλήρη διακοπή αυτής και είναι γνωστά ως υπόπνοιες. Ο συνολικός αριθμός απνοιών-υπόπνοιών ανά ώρα ύπνου είναι γνωστός ως υποαπνοϊκός δείκτης που χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση της βαρύτητας της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (Πίνακας 1). Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τύποι υπνικής άπνοιας. Πρώτον, η κεντρική υπνική άπνοια όπου η διακοπή της αναπνοής συμβαίνει σε επίπεδο κεντρικού νευρικού συστήματος και δεν υπάρχει καμία προσπάθεια για αναπνοή, όταν το άτομο κοιμάται. Δεύτερον, η αποφρακτική υπνική άπνοια όπου η απόφραξη είναι συνήθως στο επίπεδο του φάρυγγα, αλλά η προσπάθεια του ασθενή να αναπνεύσει είναι παρούσα. Τέλος, η μεικτή υπνική άπνοια που είναι συνδυασμός των δύο παραπάνω. Η αποφρακτική υπνική άπνοια είναι μακράν ο πιο συχνός τύπος [3].

**Πίνακας 1.** Βαρύτητα αποφρακτικής υπνικής άπνοιας με βάση τον υποαπνοϊκό δείκτη.

Υποαπνοϊκός δείκτης	Βαρύτητα Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας
<5	Φυσιολογικό
5-14	Ήπια
15-29	Μέτρια
≥30	Σοβαρή

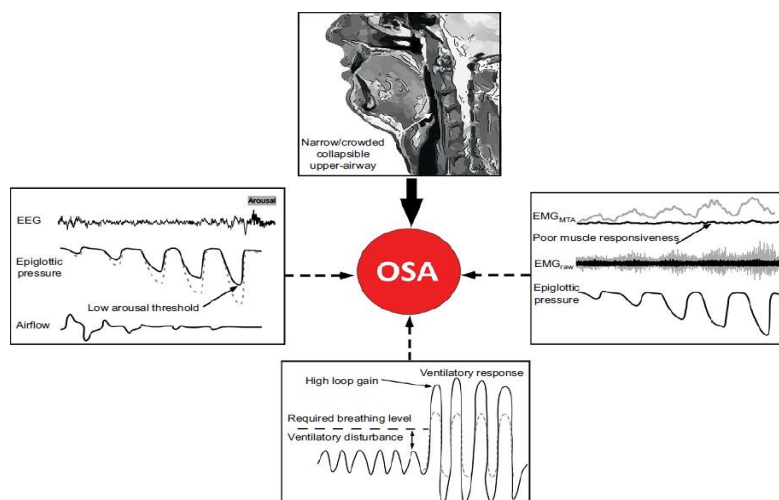
Σύμφωνα με 11 μελέτες που δημοσιεύτηκαν από το 1993-2013 ο επιπολασμός της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (υποαπνοϊκός δείκτης  $\geq 5$ ) ήταν 22% στους άνδρες και 17% στις γυναίκες [4]. Η αποφρακτική υπνική άπνοια είναι πιο συχνή στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες και αυξάνεται με την ηλικία και την παχυσαρκία. Το κάπνισμα και το αλκοόλ θεωρούνται ως παράγοντες κινδύνου, αν και τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα. Όσον αφορά τα συμπτώματα, η υπερβολική ημερήσια υπνηλία θεωρείται ως το πιο σημαντικό (Πίνακας 2) [4].

**Πίνακας 2.** Τα πιο συχνά συμπτώματα που σχετίζονται με αποφρακτική υπνική άπνοια. Πίνακας από τους Spricuzza και συν. [5]

<i>Νυχτερινά</i>	<i>Ημερήσια</i>
Ροχαλητό	Υπερβολική υπνηλία
Άπνοιες	Πρωινοί πονοκέφαλοι
Πνιγμονή	Κατάθλιψη/ευερεθιστότητα
Νυκτερινή Ενούρηση	Απώλεια μνήμης
Αϋπνία	Μειωμένη λίμπιντο

Το κύριο διαγνωστικό τεστ για τη διάγνωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι η νυκτερινή μελέτη ύπνου που διεξάγεται στο εργαστήριο. Οι συνήθεις παράμετροι που καταγράφονται σε μια τέτοια μελέτη είναι: το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα για έλεγχο της κατάστασης του ύπνου, το ηλεκτροοφθαλμογράφημα για έλεγχο των κινήσεων των οφθαλμών, το ηλεκτρομυογράφημα για τον μυϊκό τόνο, η ανίχνευση της ροής του αέρα με ρινικούς καθετήρες, η ανίχνευση αναπνευστικής προσπάθειας με ζώνες που τοποθετούνται γύρω από τον θώρακα και την κοιλιά, ο κορεσμός του αρτηριακού οξυγόνου και το ηλεκτρομυογράφημα του πρόσθιου κνημιαίου μυός για την ανίχνευση παρουσίας περιοδικής κίνησης των άκρων. Η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη αποτελεί την gold standard τεχνική για τη διάγνωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας [3].

Η παθογένεια της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι πολυπαραγοντική. Υπάρχουν «ανατομικά» και «μη ανατομικά» αίτια (Εικόνα 6) [6]. Τα μη ανατομικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν τη διαταραχή της λειτουργίας των διαστολέων μυών του φάρυγγα, το χαμηλό ουδό αφύπνισης και το υψηλό loop gain. Ο ρόλος που διαδραματίζουν άλλοι παράγοντες πέρα από την ανατομία του αεραγωγού και τις κраниοπροσωπικές δομές έχει αναγνωριστεί τα τελευταία χρόνια. Πράγματι, η αποφρακτική υπνική άπνοια μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες, ο συνδυασμός των οποίων ποικίλει στα διάφορα άτομα [6].





**Εικόνα 6.** «Ανατομικά» και «μη ανατομικά» χαρακτηριστικά του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας

Η αθεράπευτη υπνική άπνοια αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαφόρων συνοσηροτήτων [7,8] συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, του σακχαρώδους διαβήτη, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, ενώ πρόσφατα έχει αναγνωριστεί και η συσχέτιση με την άνοια και τον καρκίνο. Επίσης, σημαντική είναι η συμβολή της στην ανάπτυξη περιεγχειρητικών επιπλοκών, καθιστώντας απαραίτητη την αναγνώριση και επαρκή προετοιμασία των ασθενών με υποψία η γνωστή αποφρακτική υπνική άπνοια [7,8].

Η θεραπεία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας μπορεί να χωριστεί στις εξής υποκατηγορίες: 1) αποφυγή παραγόντων που χειροτερεύουν την άπνοια π.χ ηρεμιστικά φάρμακα, αλκοόλ κτλ, 2) απώλεια βάρους, 3) φαρμακευτική αγωγή π.χ αποσυμφορητικά, διεγερτικά του αναπνευστικού, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά κτλ, 4) συσκευές χορήγησης συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών (CPAP), 4) χειρουργικές επεμβάσεις στον ανώτερο αεραγωγό και στοματικές προθέσεις [3,9]. Παρέμβαση συνήθως ενδείκνυται στους ασθενείς με μέτριο προς σοβαρό σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και σε ορισμένους με ήπιο σύνδρομο αλλά με σοβαρή υπνηλία. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει νέες θεραπείες σε συγκεκριμένους ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια, όπως είναι η ηλεκτρική διέγερση του υπογλωσσίου νεύρου [10,11].

### Φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια

Πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν καταδείξει ότι η αποφρακτική υπνική άπνοια αποτελεί μια πολυπαραγοντική διαταραχή [13]. Οι παράγοντες που συνεισφέρουν στην παθογένεια αυτής είναι ο μικρός ή εύκολα συμπίεσιμος αεραγωγός του φάρυγγα, το υψηλό loop gain (ευμεγέθους απάντηση του αερισμού σε μια διαταραχή αυτού), η φτωχή απόκριση των μυών του φάρυγγα κατά τον ύπνο και ο χαμηλός ουδός αφύπνισης. Η σχετική συνεισφορά καθενός από αυτά τα χαρακτηριστικά ποικίλει σημαντικά ανάμεσα στα διάφορα άτομα [12].

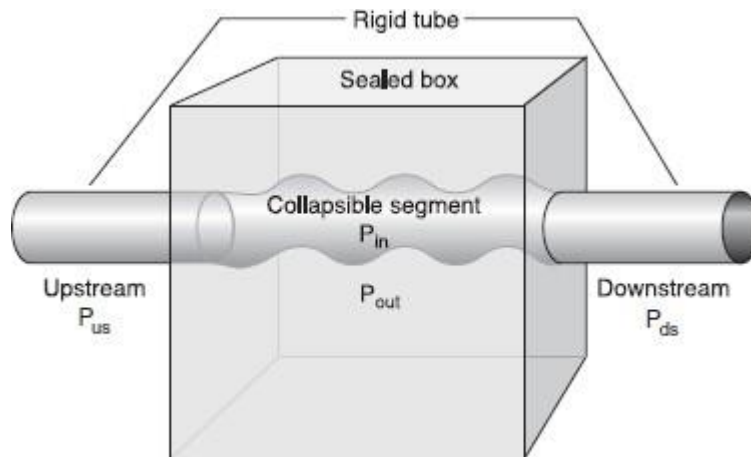
#### *Συμπιέσιμος ανώτερος αεραγωγός [13]*

Η μηχανική του ανώτερου αεραγωγού στο σύνδρομο υπνικής άπνοιας/υπόπνοιας έχει ερμηνευθεί με το μοντέλο ενός συμπίεσιμου αντιστάτη που χαρακτηρίζεται από την κριτική πίεση ( $P_{crit}$ ) και την αντίσταση εγγύτερα (upstream) (εικόνα 7). Η  $P_{crit}$  αποτελεί τον χρυσό κανόνα για τη μέτρηση του πόσο συμπίεσιμος είναι ο ανώτερος αεραγωγός και ορίζεται ως η ελάχιστη ενδοαυλική πίεση του αεραγωγού, για να διατηρήσει το συμπίεσιμο τμήμα ανοικτό. Επομένως, αν η συνεχής θετική πίεση του αεραγωγού είναι χαμηλότερη από την  $P_{crit}$ , τότε ο ανώτερος αεραγωγός συμπιέζεται κατά τη διάρκεια της εισπνοής και ο ασθενής βιώνει άπνοιες.

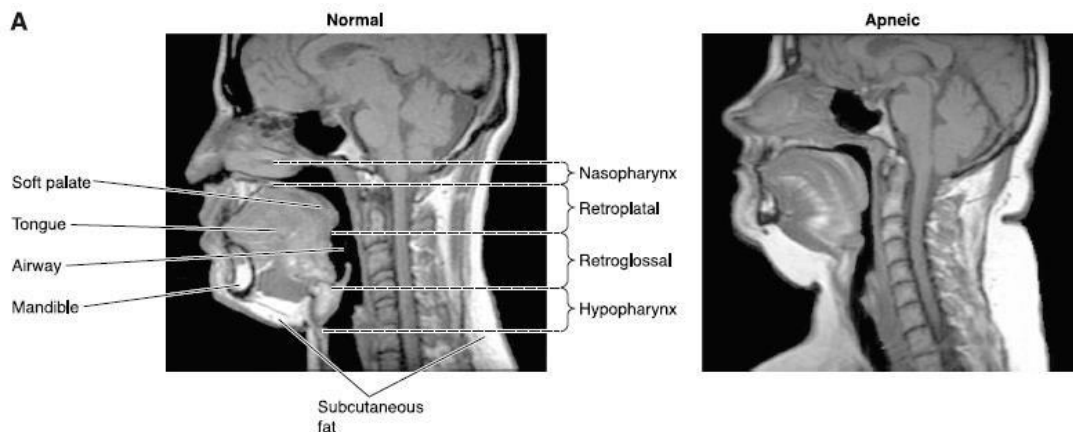
Για να μετρηθεί η  $P_{crit}$  ο ασθενής φοράει μια μάσκα CPAP προσαρμοσμένη σε μια τροποποιημένη συσκευή CPAP που χορηγεί θετικές και αρνητικές πιέσεις. Στους ασθενείς με αποφρακτική υπνική άπνοια, η  $P_{crit}$  είναι το επίπεδο θεραπευτικής συνεχούς θετικής πίεσης, ενώ στους συμμετέχοντες χωρίς υπνική άπνοια είναι περίπου 4-5cm H<sub>2</sub>O. Τότε η CPAP μειώνεται παροδικά μερικές φορές σε αρνητικές πιέσεις προκειμένου να επάγει διαφόρου βαθμού περιορισμό της ροής του αέρα, ιδανικά (αν δε συμβεί αφύπνιση) μέχρι τη συμπίεση του ανώτερου αεραγωγού. Η τεχνική βασίζεται στην υπόθεση ότι η CPAP μειώνει τη δραστηριότητα των διαστολέων μυών, που παραμένει χαμηλή μετά τις σύντομες μειώσεις στη CPAP. Η  $P_{crit}$  υπολογίζεται πραγματοποιώντας γραμμική παλινδρόμηση ανάμεσα στις μέγιστες εισπνευστικές ροές για τις αναπνοές 3-5 μετά τη μείωση στη CPAP (οι αναπνοές 1-2 μετά την προσωρινή μείωση στη CPAP δεν περιλαμβάνονται στον υπολογισμό επειδή οι μεταβολές στον όγκο του πνεύμονα που συμβαίνουν με την απότομη ελάττωση στη CPAP χρειάζονται 1-2 αναπνοές για να σταθεροποιηθούν). Οι αυξήσεις στους όγκους του πνεύμονα πιθανόν ασκούν ουραία έλξη στον ανώτερο αεραγωγό προλαμβάνοντας τη συμπίεση του. Αυτή η παρατήρηση βοηθάει να εξηγηθεί η συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία και την αποφρακτική υπνική άπνοια και άλλες κλινικές παρατηρήσεις, όπως η βελτίωση του συνδρόμου κατά τον ύπνο σε όρθια στάση.

Η φαρυγγική  $P_{crit}$  σχετίζεται με την παχυσαρκία και τη θέση του υοειδούς (εικόνα 8). Οι διαστάσεις της γλώσσας, το μήκος του φάρυγγα και η απόσταση από το επίπεδο της κάτω γνάθου στο υοειδές οστό σχετίζονται όλα με παραμέτρους της παχυσαρκίας. Ως προς την επίδραση της θέσης του σώματος, η  $P_{crit}$  αυξάνεται (πχ ο αεραγωγός είναι περισσότερο συμπίεσιμος) στην ύπτια θέση

ύπνου, ενώ η πλάγια θέση βελτιώνει σημαντικά την ανατομία του παθητικού αεραγωγού. Ως αποτέλεσμα χρειάζεται χαμηλότερη πίεση CPAP στη πλάγια από ό,τι στην ύπτια θέση.



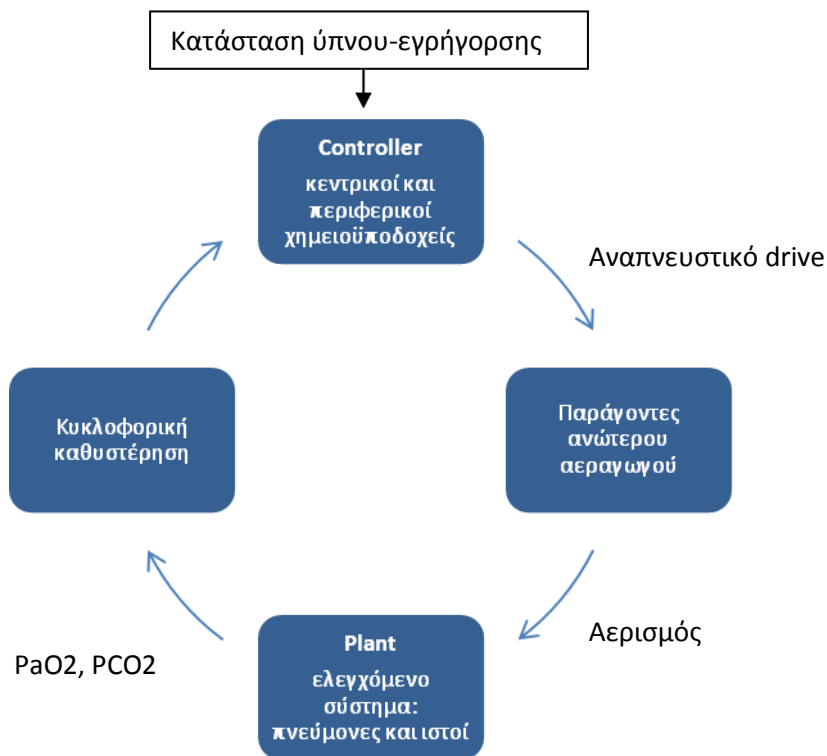
**Εικόνα 7.** Μοντέλο αντιστάτη Starling για την αποφρακτική υπνική άπνοια. Εικόνα από Dempsey και συν. [14]



**Εικόνα 8.** Εικόνα μαγνητικής τομογραφίας σε μέσο οβελιαίο επίπεδο ενός φυσιολογικού ατόμου (αριστερά) και ενός ασθενούς με σοβαρή υπνική άπνοια (δεξιά). Εικόνα από Dempsey και συν. [14]

### Loop gain και έλεγχος αερισμού [15]

Ο έλεγχος του αερισμού βοηθά στη διατήρηση της ομοιόστασης των αερίων αίματος και εξαρτάται από την κατάσταση και το στάδιο του ύπνου με υπερ-γεφυρικές επιδράσεις κατά την εγρήγορση και τον REM ύπνο και κυρίως μεταβολικό έλεγχο κατά τον NREM ύπνο (Εικόνα 9). Η μεταβολική περιπλοκότητα του ελέγχου του αερισμού κατά τον NREM ύπνο έχει απλοποιηθεί και συνοψίζεται από το μηχανικό μοντέλο του Loop gain(LG), το οποίο αποτελείται από ένα στοιχείο ελέγχου (χημειοϋποδοχέας: controller gain), ένα στοιχείο ανταλλαγής (πνεύμονας: plant gain) και ένα συνδυαστικό στοιχείο (κυκλοφορία: circulatory delay). Η απάντηση του loop gain μετριέται ως εξής:  $LG > 1$  σχετίζεται με ένα πολύ αποτελεσματικό και υπερ-αντιδραστικό σύστημα, που καθορίζει μια γρήγορη και υπερβολική απόκριση του αερισμού (περιοδική αναπνοή) σε αποσταθεροποιητικά αναπνευστικά γεγονότα κατά τον ύπνο, ενώ  $LG < 1$  σχετίζεται με χαμηλή απόκριση του αερισμού σε ένα αποσταθεροποιητικό γεγονός κατά τον ύπνο με μια γρήγορη νέα ισορροπία του συστήματος. Η περιοδική αναπνοή Cheyne-Stokes χαρακτηρίζεται από αναπνευστική προσπάθεια «αύξησης και μείωσης» και αντιπροσωπεύει την πιο γνωστή διαταραχή ύπνου που προκαλείται.



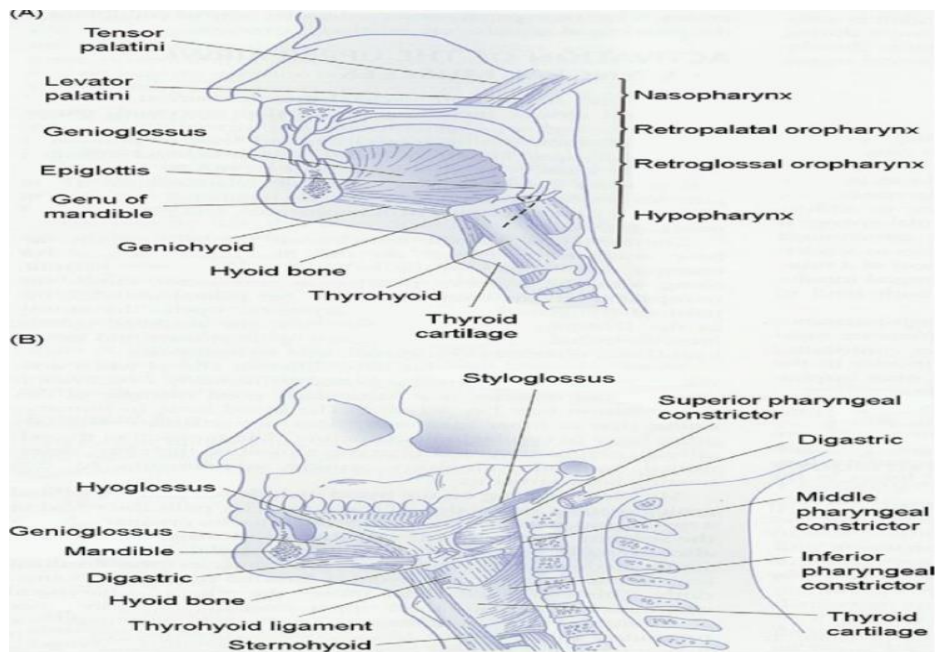
**Εικόνα 9.** Απλοποιημένο διάγραμμα του ελέγχου της αναπνοής κατά τον ύπνο, που δείχνει τη σχέση ανάμεσα στον αερισμό και τα δύο gains του συστήματος ανατροφοδότησης. Εικόνα από Burgess και συν. [16]

### *Απόκριση των μυών του φάρυγγα [13]*

Προκειμένου οι διαστολείς μύες του ανώτερου αεραγωγού να κρατήσουν ανοικτό τον στενό αεραγωγό των ασθενών με OSA και να τον προστατέψουν από τη σύγκλιση, πρέπει να αποκριθούν στις δυνάμεις σύνθλιψης αυξάνοντας τη δραστηριότητά τους, για να τον ανοίξουν αποτελεσματικά ξανά. Οι διαστολείς μύες του ανώτερου αεραγωγού απαρτίζονται από τους φασικούς και τονικούς μύες (Εικόνα 10). Η δραστηριότητα των φασικών μυών αυξάνει κατά την εισπνοή, καταλήγοντας σε σταθεροποίηση και επέκταση του ανώτερου αεραγωγού, για να αντισταθμίσει την αρνητική πίεση. Η δραστηριότητα τους μειώνεται αλλά, δεν καταργείται εντελώς κατά την εκπνοή, όπου η πίεση του ανώτερου αεραγωγού γίνεται θετική. Αντιθέτως, η δραστηριότητα των τονικών μυών παραμένει σταθερή κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου.

Η περισσότερη έρευνα για την επίδραση του ύπνου στον έλεγχο των μυών του φάρυγγα και στη βατότητα του αεραγωγού στον άνθρωπο έχει εστιαστεί στο γενειογλωσσικό μυ και σε λιγότερο βαθμό στον διατείνοντα το υπερώιο ιστίο μυ. Το νευρικό drive στους διαστολείς μύες του ανώτερου αεραγωγού ενσωματώνεται στο επίπεδο των κινητικών πυρήνων στο στέλεχος, όπου πολλαπλά νευρικά ερεθίσματα εισόδου συνδυάζονται για να παράγουν μια ενιαία έξοδο. Κατά την εγρήγορση η δραστηριότητα αυτή ενισχύεται, ενώ στον ύπνο μειώνεται ή χάνεται και μπορεί να ερμηνεύει τη σύγκλιση του αεραγωγού.

Οι ασθενείς με OSA έχουν μεγαλύτερη δραστηριότητα του γενειογλωσσικού και του διατείνοντα το υπερώιο ιστίο μυός κατά την εγρήγορση σε σύγκριση με τους υγιείς. Αντίθετα κατά τον ύπνο η δραστηριότητα του γενειογλωσσικού μειώνεται παραπάνω στους ασθενείς με OSA απ' ό,τι στους φυσιολογικούς. Η τονική δραστηριότητα του διατείνοντα το υπερώιο ιστίο μυός προοδευτικά μειώνεται κατά τον ύπνο. Μερικοί ασθενείς με OSA υπερνικούν την τάση για σύγκλιση του αεραγωγού και έχουν σταθερή αναπνοή κατά τη διάρκεια μέρους του ύπνου, αυξάνοντας τη δραστηριότητα του γενειογλωσσικού, ωστόσο κάποιοι παρά την ενεργοποίησή του δεν μπορούν να σταθεροποιήσουν την αναπνοή τους κατά τον ύπνο. Η απόκριση των μυών του ανώτερου αεραγωγού εξαρτάται από την ικανότητά τους για αυξημένη δραστηριότητα, όταν έρχονται αντιμέτωποι με αναπνευστικά ερεθίσματα, όπως υπερκαπνία και μεταβολές στην πίεση του φάρυγγα κατά τον ύπνο. Η αποτελεσματικότητα των μυών ορίζεται ως η ικανότητα να μεταφραστεί το νευρικό drive που λαμβάνεται από τους μύες του ανώτερου αεραγωγού σε διάταση του αεραγωγού. Οι ασθενείς με OSA που έχουν φτωχή απόκριση των μυών, έχουν εξίσου φτωχή αποτελεσματικότητα των μυών .



**Εικόνα 10.** Η ανατομία και οι μύες του φαρυγγικού αεραγωγού στον άνθρωπο. Εικόνα από Edwards και συν. [17]

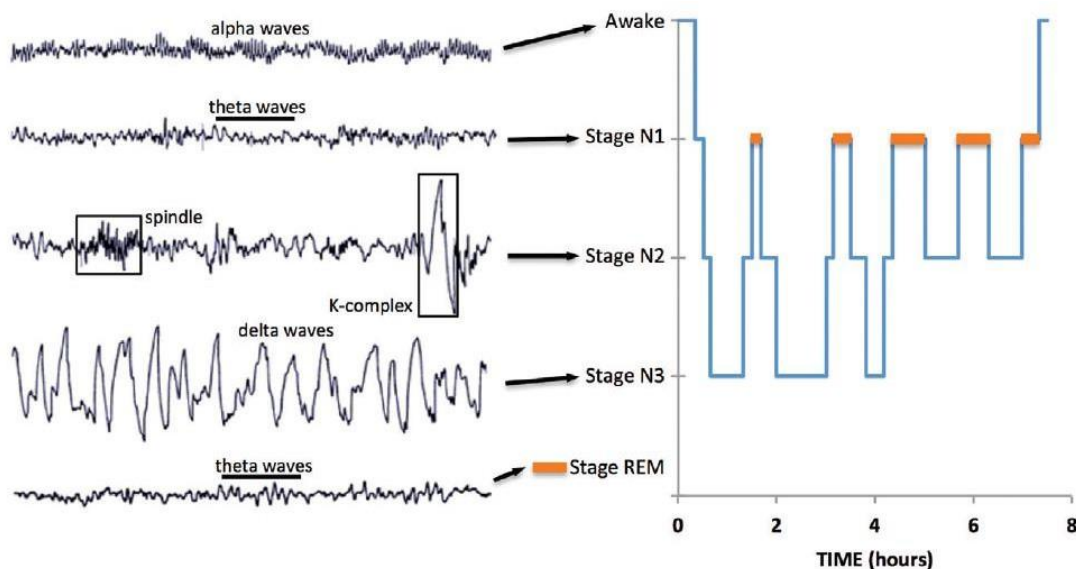
#### *Ουδός αφύπνισης [13]*

Τα αποφρακτικά αναπνευστικά γεγονότα κατά τον ύπνο συνδέονται συχνά με σύντομες αφυπνίσεις (φλοιϊκές αφυπνίσεις) που διασπούν τη συνέχεια του ύπνου. Μια αξιολογημένη ενεργοποίηση των διαστολέων μυών του ανώτερου συμβαίνει κατά την αφύπνιση, η οποία επάγεται από μια ποικιλία ερεθισμάτων. Η ιδέα ότι απαιτείται η φλοιϊκή αφύπνιση, για να ανοίξει ο αεραγωγός, έγινε αρχικά γρήγορα αποδεκτή και θεωρήθηκε σωτήρια για τη ζωή. Ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι δεν απαιτούνται αφυπνίσεις για τη διατήρηση της ροής του αέρα στο τέλος ενός αναπνευστικού γεγονότος. Οι αφυπνίσεις αποτελούν τυχαία γεγονότα που συμβαίνουν, όταν ο ουδός για αφύπνιση και διάνοιξη είναι κοντά ο ένας με τον άλλο, όπως συμβαίνει στους ασθενείς με OSA. Οι αφυπνίσεις αποτρέπουν τον βαθύτερο και πιο σταθερό ύπνο, προάγουν μια περιττά υψηλή απόκριση ροής στη διάνοιξη του ανώτερου αεραγωγού και διαιωνίζουν την αστάθεια του αναπνευστικού ελέγχου.

## Ύπνος στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Ο ύπνος αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία που επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Παρά το ότι ο ύπνος καταλαμβάνει περίπου το 1/3 της ζωής μας, δεν έχει διευκρινιστεί επακριβώς ο φυσιολογικός σκοπός που επιτελεί. Έρευνες έχουν δείξει ότι οι διαταραχές του ύπνου, ιδιαίτερα στο περιβάλλον των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας, είναι συχνές και συνδέονται με δυσμενή αποτελέσματα [18].

Φυσιολογικά, ένα υγιές άτομο, όταν είναι ξύπνιο με κλειστά μάτια, επιδεικνύει α δραστηριότητα (8-12 Hz) στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Το στάδιο N1 του ύπνου αποτελεί τη μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο και χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση του α ηλεκτροεγκεφαλογραφικού προτύπου από χαμηλού δυναμικού μεικτής συχνότητας πρότυπο. Αυτό είναι το πιο ελαφρύ στάδιο ύπνου και κανονικά καταλαμβάνει το 3-8% της νύχτας. Αυξημένο ποσοστό σταδίου N1 ύπνου υποδεικνύει κατακερματισμό του ύπνου λόγω κάποιας διαταραχής του ύπνου. Το στάδιο N2 αποτελεί κανονικά το 40-55% του συνολικού χρόνου ύπνου. Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από μείωση της συχνότητας και αύξηση του πλάτους στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Χαρακτηριστικά του αποτελούν οι υπνικές άτρακτοι και τα συμπλέγματα K. Το στάδιο N3, ή στάδιο των βραδένων κυμάτων όπως ήταν γνωστό, καταλαμβάνει το 20% του συνολικού χρόνου ύπνου στους νεαρούς ενήλικες. Χαρακτηρίζεται από τη μετάβαση σε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα με μεγάλου εύρους δέλτα κύματα, κύματα συχνότητας 0,5-2Hz και εύρους τουλάχιστον 75mV. Το REM στάδιο καταλαμβάνει το 20-25% του συνολικού χρόνου ύπνου και μοιάζει με πολλούς τρόπους με την εγρήγορση στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Χαρακτηριστικά σχετίζεται με αστάθεια στο καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα [19,20] (Εικόνα 11)



**Εικόνα 11.** Ηλεκτροεγκεφαλογραφικά χαρακτηριστικά των σταδίων ύπνου/εγρήγορης (αριστερά) και τυπική οργάνωση του νυχτερινού ύπνου ενός υγιούς ενήλικα (δεξιά). Εικόνα από Carley και συν. [21]

Διαταραχές στον ύπνο συμβαίνουν συχνά στη ΜΕΘ. Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν στέρηση και διάσπαση του ύπνου, όπως επίσης και παθολογική αρχιτεκτονική του ύπνου [18]. Έρευνες που χρησιμοποίησαν πολυσωματοκαταγραφική μελέτη έχουν δείξει ότι σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες, ο ύπνος των ασθενών στη ΜΕΘ χαρακτηρίζεται από μακρά λανθάνουσα περίοδο, κατακερματισμό του ύπνου, μειωμένη αποτελεσματικότητα ύπνου, πολυάριθμες αφυπνίσεις, υπεροχή του σταδίου N2 και μείωση ή εξαφάνιση του σταδίου N3 και του ύπνου REM. Μολονότι ο συνολικός χρόνος ύπνου δε διαφέρει σημαντικά απ' ό τι σε υγιείς ενήλικες, έχει καταδειχθεί ότι περίπου το 50% του ύπνου στη ΜΕΘ συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ημέρας συνοδευόμενο από μετάβαση σε πιο ελαφρά στάδια ύπνου [18].

**Πίνακας 3.** Πολυσωματοκαταγραφικά ευρήματα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς [18]

Συνολικός χρόνος ύπνου	Αμετάβλητος/μειωμένος
Συνολικός χρόνος ύπνου κατά την ημέρα	50%
Λανθάνουσα περίοδος ύπνου	Αμετάβλητη/αυξημένη
Αποτελεσματικότητα ύπνου	Μειωμένη
Κατακερματισμός ύπνου	Αυξημένος
Αφυπνίσεις	Αυξημένες
NREM στάδιο 1 (N1)	Αυξημένο
NREM στάδιο 2 (N2)	Αυξημένο
NREM στάδιο 3 (N3)	Μειωμένο
REM	Μειωμένο

Η ποιότητα και ποσότητα του ύπνου των ασθενών στη ΜΕΘ, χρησιμοποιώντας τόσο αντικειμενικές όσο και υποκειμενικές μεθόδους αξιολόγησης, είναι φτωχές. Μάλιστα η χρήση της πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης στους ασθενείς της ΜΕΘ συναντά αρκετές προκλήσεις εξαιτίας διαφορών σε σχέση με τα υγιή άτομα. Χρειάζεται επομένως η ανάπτυξη εναλλακτικών αντικειμενικών μεθόδων για την αξιολόγηση του ύπνου των συγκεκριμένων ασθενών, προκειμένου να γίνει κατανοητή η παθοφυσιολογία αυτών των διαταραχών και να αναπτυχθούν οι κατάλληλες κλινικές παρεμβάσεις για τη βελτίωση του ύπνου [22].



### Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαταραχών στον ύπνο στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Πολλοί παράγοντες συνεισφέρουν στη φτωχή ποιότητα ύπνου των ασθενών στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, παράγοντες ειδικοί για τον κάθε ασθενή και παράγοντες που σχετίζονται με το περιβάλλον της ΜΕΘ. Οι ίδιοι οι ασθενείς αναφέρουν μέσω ερωτηματολογίων διαταραχή του ύπνου κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ, που συχνά είναι πολυπαραγοντική καθότι προκαλείται από πολλαπλούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, αρκετοί από τους οποίους είναι τροποποιήσιμοι [23,24]. Παρακάτω αναφέρονται αναλυτικά οι πιο κοινές αιτίες διαταραχών του ύπνου των βαρέως πασχόντων ασθενών (εικόνα 12)[25]:

*Θόρυβος:* τα υψηλά επίπεδα θορύβου αποτελούν ένα συχνό πρόβλημα στη ΜΕΘ. Ο θόρυβος αναφέρεται συχνά από τους ασθενείς ως ένας σημαντικός παράγοντας που διαταράσσει τον ύπνο τους και οφείλεται συχνά στους συναγερμούς, συζητήσεις του προσωπικού, τηλέφωνα, τηλεοράσεις. Στη ΜΕΘ τα μέγιστα επίπεδα θορύβου την ημέρα αλλά και τη νύχτα (μέγιστα συνιστώμενα επίπεδα 45 decibels και 35 decibels αντίστοιχα) συχνά υπερβαίνουν τα 80dB , όριο που σχετίζεται με διάσπαση του ύπνου στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Ωστόσο ο θόρυβος ευθύνεται για μικρό ποσοστό των αφυπνίσεων κατά τον ύπνο, γεγονός που σημαίνει ότι πράγματι πολλοί παράγοντες παίζουν ρόλο.

*Φως:* το φως έχει ζωτικής σημασίας ρόλο στον συγχρονισμό του κιρκάδιου ρυθμού. Επίπεδα φωτός μεγαλύτερα των 1500 lux είναι απαραίτητα για τη διαταραχή του ύπνου και 100-500 lux χρειάζονται για να καταστείλουν την απελευθέρωση μελατονίνης (φυσιολογικά επίπεδα φωτός στον εσωτερικό χώρο  $\approx$ 180 lux). Ανεξάρτητα από τα επίπεδα φωτός, η νυχτερινή έκκριση μελατονίνης στους ασθενείς στη ΜΕΘ διαταράσσεται, υποδηλώνοντας ότι άλλοι επιπρόσθετοι παράγοντες επηρεάζουν τον κιρκάδιο ρυθμό σε αυτό τον πληθυσμό. Σύμφωνα με αναφορές των ίδιων των ασθενών το φως διαταράσσει σε μικρότερο βαθμό τον ύπνο τους σε σχέση με τον θόρυβο ή τις δραστηριότητες κατά τη φροντίδα τους.

*Δραστηριότητες σχετικές με τη φροντίδα των ασθενών:* οι ασθενείς στη ΜΕΘ είναι δυνατόν να υφίστανται 40-60 διακοπές κάθε νύχτα λόγω δραστηριοτήτων που σχετίζονται με την υγεία τους. Οι δραστηριότητες αυτές περιλαμβάνουν μέτρηση ζωτικών σημείων, αξιολόγηση του ασθενούς ή του εξοπλισμού, χορήγηση φαρμάκων, φλεβοκέντηση, μπάνιο, μεταφορά ή αλλαγή θέσης ασθενούς, περιποίηση τραύματος, ακτινογραφία. Αν και η συχνή αλληλεπίδραση με τον ασθενή είναι απαραίτητη λόγω της ασταθούς κατάστασης αυτών των ασθενών, η τροποποίηση διαφόρων συνηθειών μπορεί να μειώσει την επίδραση των παραγόντων αυτών στον ύπνο των ασθενών (πχ συγκεκριμένες ώρες γυρίσματος, μπάνιου των ασθενών).

*Μηχανικός αερισμός:* πολλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι ο μηχανικός αερισμός συνεισφέρει στη διαταραχή ύπνου των ασθενών στη ΜΕΘ. Σε σύγκριση με τους μη μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, οι μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς παρουσιάζουν πιο κατακερματισμένο ύπνο, μειωμένη

αποτελεσματικότητα ύπνου και αυξημένο ύπνο κατά τη διάρκεια της ημέρας. Πτυχές του μηχανικού αερισμού που συνεισφέρουν στη διαταραχή του ύπνου, περιλαμβάνουν την αυξημένη προσπάθεια για αερισμό, διαταραχή της ανταλλαγής αερίων αίματος και δυσσυγχρονίες ασθενούς-αναπνευστήρα. Παράγοντες όπως η ενόχληση από τον ενδοτραχειακό σωλήνα, η αναρρόφηση, οι συναγερμοί του αναπνευστήρα, οι συχνές αξιολογήσεις, πιθανά συνεισφέρουν επίσης στη διαταραχή του ύπνου αν και δεν έχουν μελετηθεί. Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν ερευνήσει την επίδραση του τύπου του μηχανικού αερισμού και τον συγχρονισμό ασθενούς-αναπνευστήρα στον ύπνο των ασθενών με ποικίλα αποτελέσματα.

**Φάρμακα:** πολλά συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα στη ΜΕΘ έχουν επίδραση στην ποσότητα και ποιότητα του ύπνου των ασθενών. Οι παράγοντες αυτοί δρουν μέσω ποικιλίας μονοπατιών νευροδιαβιαστών, υποδοχέων και τροποποιητών. Επίσης, η στέρηση φαρμάκου μπορεί να μεταβάλει την αρχιτεκτονική του ύπνου και να επιταχύνει το ντελίριο, οπότε πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κάθε ασθενή που λαμβάνει μακροχρόνια αγωγή, που επηρεάζει τον ύπνο. Η καταστολή χρησιμοποιείται σε πολλούς ασθενείς ιδιαίτερα εκείνους που χρήζουν μηχανικού αερισμού. Παρά τις κατασταλτικές, αγχολυτικές και αναλγητικές τους ιδιότητες, οι βενζοδιαζεπίνες και τα οπιοειδή διαταράσσουν δυναμικά τον ύπνο. Οι βενζοδιαζεπίνες παρέχουν καταστολή μέσω GABA-εργικών μονοπατιών, αλλά αυξάνουν το N2 στάδιο και μειώνουν το N3 στάδιο. Τα οπιοειδή, όπως η φεντανύλη και η μορφίνη, προωθούν την επέλευση του ύπνου, αλλά αναστέλλουν το REM, καταστέλλουν το N3, προκαλούν νυχτερινές αφυπνίσεις και μπορούν να επιταχύνουν κεντρικές άπνοιες. Τόσο οι βενζοδιαζεπίνες όσο και τα οπιοειδή σχετίζονται με ντελίριο στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ακόμα και σε μικρές δόσεις. Η προποφόλη, ένας GABA-εργικός αγωνιστής σχετίζεται με καταστολή του N3 σταδίου σε ανθρώπινες μελέτες. Η δεξμεδετομιδίνη, ένας α2 αγωνιστής, ενισχύει το N3 στάδιο και σχετίζεται με μικρότερη επίπτωση ντελίου στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς συγκριτικά με τις βενζοδιαζεπίνες.

**Πίνακας 4.** Συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα και οι επιδράσεις τους στον ύπνο. Εικόνα από Bijwadia και συν. [20]

Κατηγορία φαρμάκου ή συγκεκριμένο φάρμακο	Επίδραση στον ύπνο
Βενζοδιαζεπίνες	↓REM, ↓N3
Οπιοειδή	↓REM, ↓N3
Νορεπινεφρίνη/επινεφρίνη	↓REM, ↓N3
Ντοπαμίνη	↓REM, ↓N3
B-αναστολείς	↓REM, ↓N3
Κορτικοστεροειδή	↓REM, ↓N3
Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης	↓REM, ↓Συνολικού χρόνου ύπνου ↓Αποτελεσματικότητας ύπνου

*Άλλα αίτια:* η διαταραχή ύπνου στη ΜΕΘ μπορεί να επιδεινωθεί από παράγοντες σύμφυτους με τη βαριά νόσο. Ο πόνος, ένα πολύ συχνό σύμπτωμα των βαρέως πασχόντων ασθενών, συμβάλλει σε αφυπνίσεις κατά τον ύπνο. Το άγχος και το στρες, λόγω έλλειψης οικειότητας με το περιβάλλον της ΜΕΘ, η αδυναμία ομιλίας ή η ίδια η νόσος μπορούν να συμβάλλουν σε απώλεια ύπνου. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της νόσου και της ποιότητας του ύπνου π.χ σήψη. Τα προϋπάρχοντα νοσήματα επίσης μπορούν να συμβάλλουν στη φτωχή ποιότητα του ύπνου στη ΜΕΘ. Η ΧΑΠ, για παράδειγμα, είναι μια συχνή συνοσηρότητα των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών στη ΜΕΘ και σχετίζεται με μακρά λανθάνουσα κατάσταση ύπνου και μειωμένο συνολικό χρόνο ύπνου. Ο σχετιζόμενος με τον ύπνο υποαερισμός και η υποξία στη ΧΑΠ διεγείρουν αφυπνίσεις και διαταράσσουν τα N3 και REM στάδια. Οι ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας εμφανίζουν συχνά νυχτερινή αναπνοή Cheyne-Stokes, που διαταράσσει σημαντικά τον ύπνο. Τέλος, οι διαταραχές ύπνου, όπως η αποφρακτική υπνική άπνοια και το σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού, ολοένα αυξάνονται σε επιπολασμό στους πληθυσμούς της ΜΕΘ και μπορούν να προκαλέσουν σοβαρό κατακερματισμό του ύπνου.



**Εικόνα 12.** Παράγοντες που σχετίζονται με διαταραχές ύπνου στους βαρέως πάσχοντες

### Φυσιολογικές επιδράσεις των διαταραχών του ύπνου στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς

Φυσιολογικά, η στέρηση ύπνου σχετίζεται με μια πλειάδα αρνητικών επιδράσεων στο ανθρώπινο σώμα σε γνωστικό, ορμονικό, μεταβολικό, αυτονόμου νευρικού συστήματος επίπεδα που με τη σειρά τους μπορούν να συμβάλλουν σε παρατεταμένη παραμονή στη ΜΕΘ και σε αύξηση της νοσηρότητας των ασθενών[26]. Μάλιστα μελέτες σε ζώα αποκαλύπτουν ότι η στέρηση ύπνου σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα των ασθενών, ευρήματα περισσότερο εμφανή στο περιβάλλον της ΜΕΘ, όπου οι διαταραχές ύπνου είναι συχνές [26].

#### *Επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα*

Η χημειοευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου του εγκεφάλου είναι μειωμένη ανάμεσα στους ασθενείς με στέρηση ύπνου με τους White και συν. να αναφέρουν μειωμένη ενδογενή απάντηση του αερισμού σε υποξικές και υπερκαπνικές καταστάσεις. Επίσης, πολλές μελέτες έχουν καταδείξει τις αρνητικές επιδράσεις της στέρησης ύπνου στη λειτουργία των αναπνευστικών μυών, υποδηλώνοντας ότι η ύπαρξη διαταραχών ύπνου μπορεί να συμβάλλει σε υποαερισμό, επηρεάζοντας αρνητικά τις αναπνευστικές εφεδρείες και συνολικά την ετοιμότητα και την ικανότητα των ασθενών να διευκολύνουν τον απογαλακτισμό τους από τον μηχανικό αερισμό.

#### *Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα*

Η εκδήλωση καρδιαγγειακών επιδράσεων των διαταραχών ύπνου πηγάζει από τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την απελευθέρωση των κατεχολαμινών αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης. Ως αποτέλεσμα, συμβαίνει αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού λόγω μεταβολών στην ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων.

#### *Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα*

Νευρο-ανοσολογική έρευνα ισχυρίζεται ότι υπάρχει αμφίδρομη σχέση ανάμεσα στη στέρηση ύπνου και στο ανοσοποιητικό σύστημα. Αν και η πλειοψηφία των μελετών βασίζονται σε ζώα, οι μεταβολές που αναγνωρίζονται στο ανοσοποιητικό σύστημα ως απάντηση στις διαταραχές ύπνου, έχουν σημαντικές επιπτώσεις για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η επίκτητη ανοσία και η λειτουργία των Τ κυττάρων φαίνεται να είναι ευάλωτα στις διαταραχές του ύπνου, καθώς ο ύπνος παίζει σημαντικό ρόλο στην εξαγγελίωση των Τ κυττάρων. Η ιντερλευκίνη (IL)-1 και ο TNF αυξάνουν τον non-REM ύπνο και τον κατακερματισμό του ύπνου. Η έναρξη του πυρετού σε απάντηση στα παθογόνα που διεισδύουν στον οργανισμό, ενδυναμώνει την ανοσολογική απάντηση και προάγει την επιβίωση. Η επακόλουθη αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-1, επιδρά στην αρχιτεκτονική του ύπνου μέσω αύξησης του NREM ύπνου, κατακερματισμού και μείωσης του REM ύπνου. Με τη σειρά τους αυτές οι επιδράσεις ενισχύουν τη φλεγμονώδη απάντηση. Η αύξηση του NREM ύπνου αποτελεί μια σημαντική παράμετρο που υποστηρίζει την έναρξη του πυρετού καθότι

σε αυτή τη φάση η θερμοκρασία του σώματος μαζί και η μεταβολική δραστηριότητα μειώνονται. Τα χαρακτηριστικά αυτά του NREM σταδίου επιτρέπουν την αποβολή θερμότητας με τον κατακερματισμό του ύπνου να την ενισχύουν περαιτέρω. Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει ότι η λειτουργία των φυσικών φονέων (NK) κυττάρων επηρεάζεται αρνητικά σε καταστάσεις αποστέρησης ύπνου, αν και τα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα.

#### *Επιδράσεις στο μεταβολισμό*

Κατά τον νυχτερινό ύπνο συμβαίνει ρύθμιση προς τα κάτω του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που και τα δύο έχουν σημαντικό ρόλο στην απάντηση στο στρες. Το επακόλουθο είναι μια μείωση στα επίπεδα νοραδρεναλίνης, αδρεναλίνης και κορτιζόλης που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα και τις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Κατά τον ύπνο, ιδιαίτερα τον ύπνο των βραδέων κυμάτων απελευθερώνεται η αυξητική ορμόνη σε συνδυασμό με την προλακτίνη και τη λεπτίνη, οι οποίες παρέχουν προφλεγμονώδη σήματα που διεγείρουν την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια παίζει αναπόσπαστο ρόλο στην απόκριση του σώματος στο στρες, πρωταρχικά μέσω της απελευθέρωσης κορτιζόλης. Τα παθολογικά επίπεδα κορτιζόλης στους ασθενείς στη ΜΕΘ συμβάλλουν σε περαιτέρω διαταραχές σχετικά με τον κερκάρδιο ρυθμό, καθώς η απελευθέρωση κορτιζόλης αυξάνεται φυσιολογικά πριν την αφύπνιση, για να διεγείρει το άτομο σε μια κατάσταση έτοιμο να ενεργήσει. Η αύξηση στα επίπεδα της κορτιζόλης και η καταστολή της μελατονίνης προάγει την τάση των ασθενών να βρίσκονται σε κατάσταση εγρήγορης που μπορεί περαιτέρω να επιδεινώσει την καταβολική δραστηριότητα και να αυξήσει την κατανάλωση οξυγόνου. Οι διαταραχές στον ύπνο επηρεάζουν αρνητικά τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, οδηγώντας σε αντίσταση στην ινσουλίνη και στην κάθαρση της γλυκόζης. Ομοίως, η διέγερση του συμπαθητικού και ακόλουθη απάντηση στο στρες καταστέλλει την απελευθέρωση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα. Αυτό προδιαθέτει σε χρόνιες καταστάσεις, όπως η στεφανιαία νόσος και ο διαβήτης. Στον πληθυσμό της ΜΕΘ είναι δυνατόν να επιδεινώσει υποκείμενες συνοσηρότητες θέτοντάς τον σε κίνδυνο για δευτερογενείς επιπλοκές.

**Πίνακας 5.** Κυτταροκίνες και νευρο-ορμονικοί ρυθμιστές του ύπνου [18]

<i>Ουσία</i>	<i>Επίδραση στον NREM ύπνο</i>
IL-1	Προάγει
IL-2	Πιθανά προάγει
IL-4	Αναστέλλει
IL-6	Πιθανά προάγει
IL-10	Αναστέλλει
IL-18	Προάγει
TNF-a	Προάγει

TGF-β	Αναστέλλει
IGF-1	Αναστέλλει
GHRH	Προάγει
CRH	Αναστέλλει
NO	Προάγει
Ghrelin	Προάγει
VIP	Προάγει

NREM-Non Rapid Eye Movement; IL-Interleukin; TNF-TumorNecrosis Factor; TGF -Transforming Growth Factor; GHRH- Growth Hormone Releasing Hormone; NO – Nitric Oxide; IGF –Insulin Like growth Factor; CRH – Corticotropin Releasing Hormone; VIP – Vasoactive Intestinal Peptide

#### *Επίδραση στο νευρογνωστικό σύστημα*

Η εμφάνιση ντελίριου στους ασθενείς στη ΜΕΘ ποικίλει από 60-80% σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς και 20-50% σε μη μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς. Ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων έχουν προταθεί ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη ντελίριου με τη διαταραχή ύπνου να είναι ένας από αυτούς. Παρόλα αυτά η σχέση δεν είναι ξεκάθαρα κατανοητή σε σχέση με το αν η στέρηση ύπνου οδηγεί σε ντελίριο ή η ανάπτυξη ντελίριου οδηγεί σε διαταραχές ύπνου. Η αλήθεια είναι ότι και τα δύο μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα τη μείωση της γνωσιακής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων της ψυχοκινητικής εγρήγορσης, της μνήμης και διαταραχών στη γλώσσα και την αντίληψη που χαρακτηρίζονται από ψευδαισθήσεις και παραισθήσεις. Μάλιστα πολλοί από τους φαρμακευτικούς παράγοντες για το ντελίριο, όπως η αλοπεριδόλη και οι βενζοδιαζεπίνες, επιδεινώνουν τις διαταραχές ύπνου, λόγω των ανασταλτικών επιδράσεων στον ύπνο των βραδέων κυμάτων και τον REM ύπνο. Επίσης, ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση έχουν διαταραχές στον ύπνο που επιμένουν για μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ και σχετίζονται με την επέλευση, διατήρηση και αρχιτεκτονική του ύπνου, που με τη σειρά τους επιδρούν αρνητικά στη γνωστική λειτουργία και συμπεριφορά.

**Πίνακας 6.** Πολυσυστηματικές επιδράσεις της οξείας στέρησης ύπνου στα οργανικά συστήματα. Εικόνα από Salas Και συν [27]

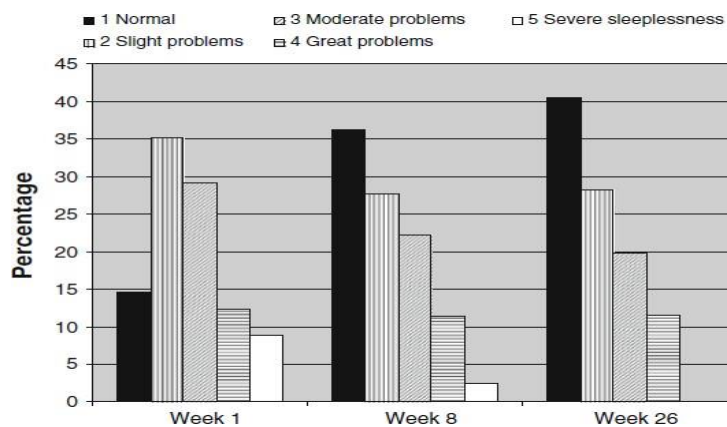
Διαταραχή του κερκάρδιου ρυθμού	+
Βασικός αγγειοκινητικός τόνος	+
Κύτταρα φυσικοί φονείς	-
Τίτλοι αντισωμάτων μετά εμβολιασμός για γριπη	-
Δραστηριότητα φονέα ενεργοποιημένη από λεμφοκίνη	-
Παραγωγή ιντερλευκίνης -2	-

Μεταβολή ενδοκρινούς και μεταβολικής δραστηριότητας	+
Μεταβολή προτύπου απελευθέρωσης κορτιζόνης	+
Ανοχή στη γλυκόζη	+
Αντίσταση στην ινσουλίνη	+
Τροποποίηση συμπαθητικού συστήματος	+
Τροποποίηση παρασυμπαθητικού συστήματος	-
Ευαισθησία τασεοϋποδοχέων	+
Απελευθέρωση κατεχολαμινών	+
Αρτηριακή πίεση	+
Άγχος	+
Υπεραλγησία την επόμενη ημέρα	+

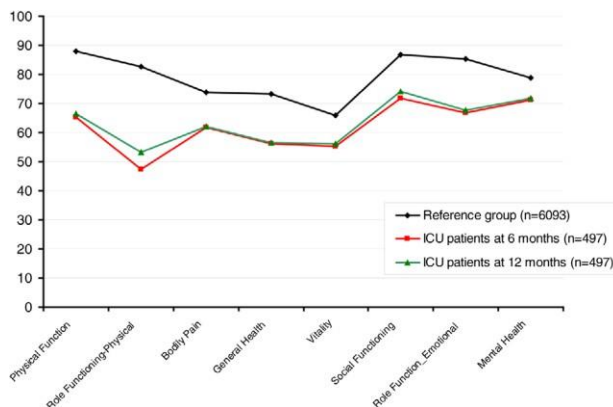
### Ύπνος σε επιζήσαντες από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Η εντατική θεραπεία επηρεάζει τους ασθενείς με πολλούς τρόπους και επιδρά στην έκβαση μετά την έξοδό τους. Τα προβλήματα που σχετίζονται με τον ύπνο, μπορεί να επιμένουν για μακρό διάστημα μετά που οι ασθενείς έχουν εξέλθει από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης μελετών, ο επιπολασμός των διαταραχών του ύπνου που επιμένουν για πολλούς μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, δεν είναι γνωστός. Παρόλα αυτά, η μελέτη του ύπνου στους επιζήσαντες από βαριά νόσο είναι σημαντική, καθότι μπορεί να αναγνωρίσει δυνητικούς παράγοντες κινδύνου κατά την οξεία φάση που μπορούν να τροποποιηθούν, προκειμένου να βελτιωθεί ο ύπνος και η ποιότητα ζωής μακροπρόθεσμα.

Ένας μικρός αριθμός μελετών έχουν χρησιμοποιήσει ερωτηματολόγια, για να δείξουν ότι οι επιζήσαντες από βαριά νόσο έχουν αυξημένο κίνδυνο χρόνιων διαταραχών ύπνου, αλλά τα ερωτηματολόγια έχουν επιλεγεί και αξιολογηθεί ποικιλοτρόπως. Περίπου 50% των ασθενών αναφέρουν φτωχή ποιότητα ύπνου έως 6-12 μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ που με τη σειρά της σχετίζεται με φτωχή ποιότητα ζωής [28,29,30] (Εικόνα 13,14).



**Εικόνα 13.** Προβλήματα ύπνου που αναφέρονται στις εβδομάδες 1,8,26 μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Εικόνα από McKinley και συν [29]





**Εικόνα 14.** Αποτελέσματα της Medical Outcomes Study 36-item Short-form Health Survey για την ομάδα αναφοράς σε σύγκριση με την ομάδα από τη ΜΕΘ που συμμετείχε στους 6 και 12 μήνες. Εικόνα από Orwelius και συν [28]

Είναι γνωστό ότι η gold standard τεχνική για την αντικειμενική μέτρηση και αξιολόγηση του ύπνου είναι η πολυσωματοκαταγραφική μελέτη, που ωστόσο έχει περιορισμένη εφαρμογή λόγω των πολλών πόρων που απαιτεί. Γι' αυτό τον λόγο, λοιπόν, οι έως τώρα μελέτες αφορούσαν περισσότερο τη χρήση ερωτηματολογίων ή λιγότερο απαιτητικών τεχνικών. Οι Solverson και συν.[31] χρησιμοποιώντας κινησιογραφία (actigraphy) έδειξαν μειωμένη διάρκεια και αυξημένο κατακερματισμό του ύπνου σε βαρέως πάσχοντες 3 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο [31]. Οι Lee και συν. [32] ήταν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν πολυσωματοκαταγραφική μελέτη σε 7 ασθενείς με ARDS που ανέφεραν προβλήματα στον ύπνο 6 μήνες μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο και επιβεβαίωσαν την ύπαρξη διαταραχών στον ύπνο που άρχονται έπειτα από μια νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας [32]. Παρομοίως, οι Dhooria και συν. [33] έδειξαν με πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ότι οι διαταραχές τον ύπνο είναι συχνές σε επιζήσαντες ασθενείς με ARDS 1 μήνα μετά την έξοδο από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας [33]. Μια πρόσφατη προκαταρκτική μελέτη σε επιζήσαντες από υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια ανέδειξε υψηλή επίπτωση υπνικής άπνοιας 3 μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ [34]. Οι Wilcox και συν. [35] μελέτησαν ασθενείς στο τμήμα, 1 εβδομάδα μετά την έξοδό τους από τη ΜΕΘ και κατέδειξαν ότι η αναφερόμενη από τον ασθενή φτωχή ποιότητα ύπνου κατά την παραμονή του στη ΜΕΘ και η μετεγχειρητική αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ σχετίζονται με μειωμένο ύπνο βραδένων κυμάτων στο τμήμα [35].

Τέλος, ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης για τον επιπολασμό και τους παράγοντες κινδύνου για διαταραχή στον ύπνο στους επιζήσαντες από βαριά νόσο μετά την έξοδο από το νοσοκομείο [36]. Σύμφωνα με αυτά η διαταραχή του ύπνου είναι αρκετά συχνή έως και 12 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου ποικίλουν στις διάφορες μελέτες, αλλά φαίνεται ότι προνοσοκομειακοί παράγοντες (συννοσηρότητες, προϋπάρχουσα διαταραχή ύπνου) και ενδονοσοκομειακοί παράγοντες (βαρύτητα οξείας νόσου, διαταραχή ύπνου στο νοσοκομείο, χρήση αναλγησίας, οξέα συμπτώματα στρες στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας) παίζουν ρόλο [36].



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **Εισαγωγή**

Οι διαταραχές στον ύπνο είναι εξαιρετικά συχνές στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς [22]. Αυτοί οι ασθενείς επιδεικνύουν μία μείωση στο στάδιο των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (REM) και στο N3 στάδιο του ύπνου (ύπνος των βραδέων κυμάτων), διάσπαση του ύπνου και πολυάριθμες υπόπνοιες ή άπνοιες (διαταραχή αναπνοής κατά τον ύπνο, SDB). Έτσι, αν και ο συνολικός χρόνος ύπνου μπορεί να είναι φυσιολογικός ή ακόμα αυξημένος, η ποιότητα του ύπνου είναι φτωχή [18]. Πολλοί παράγοντες όπως το περιβάλλον των μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), η σοβαρότητα της νόσου, η οξεία νόσος που επιτάχυνε την εισαγωγή στη ΜΕΘ και η διαδικασία του μηχανικού αερισμού συνεισφέρουν ίσως σε αυτές τις διαταραχές ύπνου [23-25].

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι επιζήσαντες από τη ΜΕΘ επιδεικνύουν μακροπρόθεσμη νευρογνωσιακή βλάβη και μείωση της ποιότητας ζωής μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ [28,29,37,38]. Η επιμονή των διαταραχών ύπνου που αποκτώνται κατά την πορεία της βαριάς νόσου, μπορεί να συνεισφέρουν σε αυτή τη φτωχή ποιότητα ζωής. Αν και η ποιότητα του ύπνου μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ έχει εκτιμηθεί από αρκετές μελέτες, τα αποτελέσματα είναι μάλλον αμφιλεγόμενα [32,33,39,31,40]. Αυτό οφείλεται πιθανόν σε σφάλμα κατά την επιλογή των ασθενών [32,33,39] και τη χρήση μεθόδων άλλων από την πολυσωματοκαταγραφική μελέτη για την αξιολόγηση του ύπνου [31,40]. Αξίζει να αναφερθεί ότι καμία από αυτές τις μελέτες δεν έχει εξετάσει την εξέλιξη των διαταραχών ύπνου που παρατηρούνται μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ.

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης μας ήταν να αξιολογήσει τη διαταραχή της αναπνοής κατά τον ύπνο και την αρχιτεκτονική του ύπνου στους επιζήσαντες από βαριά νόσο χωρίς υπερκαπνία ή υποξαιμία εντός 10 ημερών και στους 6 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Ένας δευτερεύων στόχος ήταν να εξετάσει αν οι διαταραχές του ύπνου επηρεάζουν την ποιότητα ζωής. Γι' αυτό τον σκοπό, η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία καταγράφηκε κατά τη διάρκεια αυτών των περιόδων χρησιμοποιώντας πρότυπα ερωτηματολόγια.

## **Υλικά και Μέθοδοι**

### **Ασθενείς**

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο ύπνου του τμήματος Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Επιζήσαντες από βαριά νόσο εκτιμήθηκαν για επιλεξιμότητα. Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν: 1) ηλικία >18 ετών και <80 ετών, 2) η αναγκαιότητα διασωλήνωσης και μηχανικού αερισμού για την υποστήριξη του αναπνευστικού συστήματος για τουλάχιστον 48 ώρες, 3) κλίμακα γλασκώβης 15 την ώρα της εξόδου από το νοσοκομείο και 4) προσδόκιμο ζωής >1 έτος. Ασθενείς με ιστορικό διαταραχών αναπνοής κατά τον ύπνο (π.χ σύνδρομο υπνικής άπνοιας), χρόνιο νευρομυϊκό νόσημα, χρόνια περιοριστική πνευμονική

νόσο (π.χ πνευμονική ίνωση) και/ή ψυχιατρική νόσο, όπως επίσης και ασθενείς με υπερκαπνία ( $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$ ) και/ή υποξαιμία ( $\text{PaO}_2 \leq 60\text{mmHg}$ ) σε αέρα δωματίου κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, αποκλείστηκαν. Η μελέτη έγινε αποδεκτή από την Υποεπιτροπή Ανθρωπίνων Μελετών και ενημερωμένη συγκατάθεση αποκτήθηκε από τους ασθενείς.

#### Σχεδιασμός μελέτης

Οι επιλέξιμοι ασθενείς προσεγγίστηκαν και ενημερώθηκαν για τον σχεδιασμό της μελέτης πολύ νωρίτερα από την έξοδο από το νοσοκομείο. Αν οι ασθενείς συμφωνούσαν να συμμετέχουν στη μελέτη, θα αξιολογούνταν στο εργαστήριο ύπνου εντός 10 ημερών (1<sup>η</sup> εκτίμηση) και στους 6 μήνες (2<sup>η</sup> εκτίμηση) από την έξοδο από το νοσοκομείο. Σε κάθε εκτίμηση, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε κλινική εξέταση και συμπλήρωναν ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής σχετιζόμενης με την υγεία, ενώ ακολουθούσε πλήρης πολυσωματοκαταγραφική νυχτερινή μελέτη. Μετά τους πρώτους 12 ασθενείς, το πρωτόκολλο τροποποιήθηκε με τη διενέργεια τεστ πλήρους πνευμονικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα, εφόσον η λειτουργία των μυών των ανώτερων αεραγωγών παίζει ρόλο κλειδί στην ποιότητα του ύπνου [41], μια υποομάδα ασθενών υποβλήθηκε σε ηλεκτροφυσιολογικά τεστ με σκοπό τον έλεγχο της παρουσίας μυοπάθειας και/ή πολυνευροπάθειας του βαρέως πάσχοντα.

#### Μετρήσεις

Τα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την υγεία ήταν 1) το 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) για τη μέτρηση των ιατρικών εκβάσεων και 2) η Erworth sleepiness scale (ESS). Η έρευνα SF-36 έχει 36 ερωτήσεις και παράγει ένα προφίλ υγείας από τα σκορ 8 υποκλιμάκων: σωματική λειτουργία, περιορισμοί ρόλων προκαλούμενοι από σωματικά προβλήματα, σωματικός πόνος, γενική υγεία, ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργία, περιορισμός ρόλων λόγω συναισθηματικών προβλημάτων και ψυχική υγεία. Τα σκορ σε όλες τις υποκλίμακες μετατρέπονται σε μια κλίμακα που ποικίλει από 0 (το χειρότερο σκορ) σε 100 (το καλύτερο σκορ). Η ESS χρησιμοποιείται για να καθορίσει το επίπεδο της ημερήσιας υπνηλίας. Ένα σκορ μεγαλύτερο από 9 υποδεικνύει σημαντική ημερήσια υπνηλία. Και τα δύο ερωτηματολόγια έχουν επικυρωθεί για τον Ελληνικό πληθυσμό [42,43].

Οι πολυσωματοκαταγραφικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας πρότυπες τεχνικές καταγραφής (Aice; Respironics, Pittsburgh PA, USA) και βαθμολόγησης [44,45]. Τα τεστ πνευμονικής λειτουργίας περιελάμβαναν μετρήσεις των στατικών και δυναμικών πνευμονικών όγκων, της διαχυτικής ικανότητας και των μεγίστων εισπνευστικών και εκπνευστικών πιέσεων στο στόμα (MasterLab;2.12, Jaeger, Wuerzburg, Germany) σύμφωνα της κατευθυντήριες οδηγίες ATS/ERS Pulmonary Function Tests Task Force Standardisation [46,47]. Τα ηλεκτροφυσιολογικά τεστ, αποτελούμενα από μελέτες νευρικής αγωγιμότητας (NCS) και ηλεκτρομυογράφημα (EMG), πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις πρότυπες τεχνικές (Nihon Kohden Neuropack 2 MEM-7102) [48]. Τα ηλεκτροφυσιολογικά τεστ διεξάγονταν εντός 10 ημερών από την έξοδο από το νοσοκομείο

και επαναλαμβάνονταν 6 μήνες αργότερα, εάν τα πρώτα τεστ ήταν παθολογικά [49]. Παρακάτω περιγράφονται αναλυτικά τα διάφορα τεστ που πραγματοποιήθηκαν.

#### Πολυσωματοκαταγραφική μελέτη [44,45,50]

Οι ακόλουθες παράμετροι καταγράφηκαν: 1) ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (C3A2, C4A1, O1A2, O2A1, A1A2), 2) κινήσεις οφθαλμών (ROC, LOC), 3) ηλεκτρομυογράφημα του γενειογλωσσικού μυός, 4) κινήσεις θωρακικού τοιχώματος, 5) κινήσεις κοιλιακού τοιχώματος, 6) ροή αέρα από τη μύτη και το στόμα, 7) οξυμετρία, 8) ηλεκτροκαρδιογράφημα, 9) ηλεκτρομυογράφημα των περιφερικών μυών άνω και κάτω άκρου, 10) θέση σώματος και 11) ροχαλητό. Τα δεδομένα της μελέτης ύπνου επεξεργάζονταν αυτόματα (Alice; Respirationics, Pittsburgh, PA) σύμφωνα με τους καθιερωμένους κανόνες και αποθηκεύονταν σε δίσκο υπολογιστή για μετέπειτα ανάλυση. Η αρχιτεκτονική του ύπνου βαθμολογούνταν χειροκίνητα σε εποχές διάρκειας 30 δευτερολέπτων σύμφωνα με τα πρότυπα κριτήρια. Η αποτελεσματικότητα του ύπνου υπολογίστηκε ως ο λόγος ανάμεσα στη συνολική διάρκεια ύπνου και τη συνολική διάρκεια καταγραφής και εκφράστηκε ως ποσοστό %. Ο συνολικός χρόνος ύπνου ορίστηκε ως το άθροισμα του συνολικού χρόνου που ξοδεύτηκε σε όλα τα στάδια ύπνου κατά τη διάρκεια του συνολικού χρόνου παρακολούθησης. Υπολογίστηκε το ποσοστό του χρόνου που ξοδεύτηκε σε κάθε στάδιο ύπνου κατά τη διάρκεια του συνολικού χρόνου ύπνου. Οι ηλεκτροεγκεφαλογραφικές αφυπνίσεις (arousals) ορίστηκαν ως η απότομη αύξηση στη συχνότητα του εγκεφαλογραφήματος αποτελούμενη από θήτα, α και/ή συχνότητες μεγαλύτερες από 12 Hz διάρκειας ίσης ή μεγαλύτερης των 3 δευτερολέπτων. Η εγρήγορση (awakening) ορίστηκε ως ηλεκτροεγκεφαλογραφικά χαρακτηριστικά συμβατά με εγρήγορση και με διάρκεια >15 δευτερόλεπτα μιας εποχής που προηγείται και ακολουθείται από μια εποχή ύπνου. Ο δείκτης κατακερματισμού του ύπνου υπολογίστηκε ως το άθροισμα των αφυπνίσεων και εγρήγορσης ανά ώρα ύπνου. Οι αποφρακτικές άπνοιες ορίστηκαν ως η απουσία ροής αέρα, βασιζόμενη στον πνευμοταχογράφο, για 10 ή περισσότερα δευτερόλεπτα που συμβαίνει παρουσία αναπνευστικής προσπάθειας κατά τη διάρκεια του γεγονότος. Οι κεντρικές άπνοιες ορίστηκαν ως η απουσία ροής αέρα, βασιζόμενη στον πνευμοταχογράφο, για 10 ή περισσότερα δευτερόλεπτα που συμβαίνει σε απουσία ανιχνεύσιμης αναπνευστικής προσπάθειας στην αναπνευστική επαγωγική πληθυσμογραφία. Ο απνοϊκός-υποαπνοϊκός δείκτης ορίστηκε ως ο αριθμός των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου, επιβεβαιωμένων με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.

#### Δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας [46,51-53]

Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα μετρήθηκε χρησιμοποιώντας σωματική πληθυσμογραφία (MasterLab; 2.12, Jaeger, Wuertzburg, Germany). Δύο υποκατηγορίες της ζωτικής χωρητικότητας, η εισπνευστική χωρητικότητα και ο εκπνευστικός εφεδρικός όγκος, μετρήθηκαν προκειμένου να υπολογιστεί η ολική πνευμονική χωρητικότητα και ο υπολειπόμενος όγκος. Η τεχνική της μονής αναπνοής (single breath) χρησιμοποιήθηκε, για να μετρήσει την πρόσληψη μονοξειδίου του άνθρακα ως δείκτη διαχυτικής ικανότητας του πνεύμονα. Οι μέγιστες εισπνευστικές

και εκπνευστικές τεχνικές έναντι ενός κλειστού αεραγωγού σε λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα χρησιμοποιήθηκαν, για να μετρήσουμε τις μέγιστες εισπνευστικές και εκπνευστικές πιέσεις των μυών αντίστοιχα.

#### Ηλεκτροδιαγνωστικές δοκιμασίες [48,49]

Όλες οι ηλεκτροδιαγνωστικές δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το Nihon Kohden Neuropack 2 MEM-7102 σύστημα ηλεκτρομυογραφήματος.

*Μελέτες νευρικής αγωγιμότητας.* Οι μελέτες νευρικής αγωγιμότητας πραγματοποιήθηκαν σε όλους τους ασθενείς χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδια επιφανείας για τη διέγερση και την καταγραφή, σύμφωνα με τις πρότυπες τεχνικές. Πραγματοποιήσαμε μελέτες κινητικής αγωγιμότητας στα περνιαία, κνημιαία, μέσα και ωλένια νεύρα και μελέτες αισθητικής αγωγιμότητας στα γαστροκνήμια, μέσα και ωλένια νεύρα. Για να περιορίσουμε πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες από διαφορές ανάμεσα στις δύο πλευρές του σώματος, προσπαθήσαμε να έχουμε καταγραφές και από την αριστερή και τη δεξιά πλευρά, αν ήταν εφικτό. Σε περιπτώσεις οιδήματος γύρω από τις θέσεις καταγραφής ή διέγερσης, εφαρμόσαμε μια ελαφρά πίεση για να μειώσουμε το οίδημα, και πραγματοποιήσαμε τις καταγραφές αμέσως μετά την απελευθέρωση της πίεσης. Σε όλες τις περιπτώσεις φροντίζαμε ώστε η θερμοκρασία του μέλους να διατηρείται πάνω από 32°C.

Για τις μελέτες κινητικής νευρικής αγωγιμότητας, τα νεύρα διεγείρονταν με διπολικό διεγέρτη (διάρκεια διέγερσης 0,5ms). Τα σύνθετα δυναμικά κινητικής δραστηριότητας μετρούνταν από το βασικό μέχρι το μέγιστο αρνητικό εύρος. Τα σύνθετα δυναμικά κινητικής δραστηριότητας για το περνιαίο νεύρο προέκυπταν από τον βραχύ εκτεινόντα μυ τους δακτύλους με το ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετημένο στη βάση του πέμπτου δακτύλου. Το περνιαίο νεύρο διεγείρονταν σε 3 σταθερές θέσεις, τον αστράγαλο, κάτω και πάνω από την περνιαία κεφαλή. Τα σύνθετα δυναμικά κινητικής δραστηριότητας από το κνημιαίο νεύρο προέκυπταν από τον απαγωγέα μυ του μεγάλου δακτύλου με το ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετημένο στην έσω πλευρά του μύος. Το κνημιαίο νεύρο διεγείρονταν πίσω από το έσω σφυρό και στον ιγνυακό βόθρο. Τα σύνθετα δυναμικά κινητικής δραστηριότητας του μέσου νεύρου καταγράφονταν από τον βραχύ απαγωγό μυ του αντίχειρα με το ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετημένο στην 1<sup>η</sup> φάλαγγα του αντίχειρα. Το μέσο νεύρο διεγείρονταν στον καρπό και πάνω από τον αγκώνα. Τα σύνθετα δυναμικά κινητικής δραστηριότητας του ωλένιου νεύρου καταγράφονταν από τον απαγωγό μυ του μικρού δακτύλου με το ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετημένο στην εγγύς μεσοφαλαγγική άρθρωση του μικρού δακτύλου. Το ωλένιο νεύρο διεγείρονταν σε τρεις σταθερές θέσεις διέγερσης: τον καρπό, κάτω και πάνω από τον αγκώνα.

Για τις μελέτες αισθητικής νευρικής αγωγιμότητας, το δυναμικό αισθητικής νευρικής δραστηριότητας του γαστροκνημίου νεύρου καταγράφονταν με το ενεργό ηλεκτρόδιο τοποθετημένο πάνω στο έξω σφυρό και το ηλεκτρόδιο αναφοράς πάνω στο έξω όριο του άκρου ποδός. Το γαστροκνήμιο νεύρο διεγείρονταν αντίδρομα στη γαστροκνημία, 14 εκ πάνω από το σημείο

καταγραφής. Τα δυναμικά αισθητικής νευρικής δραστηριότητας του μέσου νεύρου καταγράφονταν με το ενεργό ηλεκτρόδιο τοποθετημένο ανάμεσα στους τένοντες του κερκιδικού καμπτήρα του καρπού μύς και του μακρού παλαμικού μύς, εγγύς στην πτυχή του καρπού. Τα δυναμικά αισθητικής νευρικής δραστηριότητας του ωλένιου νεύρου καταγράφονταν με το ενεργό ηλεκτρόδιο τοποθετημένο κοντά στον τένοντα του ωλένιου καμπτήρα του καρπού μύς στον καρπό. Και στις δύο περιπτώσεις, τα ηλεκτρόδια αναφοράς τοποθετούνταν πάνω στον βραχίονα, 4 εκ εγγύς των ενεργών ηλεκτροδίων. Και τα δύο νεύρα διεγείρονταν ορθόδρομα με ηλεκτρόδια δακτυλίου στο 2<sup>ο</sup> και 5<sup>ο</sup> δάκτυλο αντίστοιχα.

*Ηλεκτρομυογράφημα.* Το ηλεκτρομυογράφημα πραγματοποιούνταν χρησιμοποιώντας συγκεντρικά ηλεκτρόδια βελόνης με μια περιοχή καταγραφής των 0,07 mm<sup>2</sup> με ρυθμίσεις φίλτρου (20Hz-10KHz). Πριν το ηλεκτρομυογράφημα, πραγματοποιούνταν λεπτομερής νευρολογική εξέταση, για να καθοριστεί τυχόν αδύναμος μυς. Σε όλες τις περιπτώσεις, δείγματα κινητικών μονάδων λαμβάνονταν από τουλάχιστον 4 διαφορετικές θέσεις βελόνης στους πρόσθιο κνημιαίο, βραχύ περνιαίο και δελτοειδή μύς. Δείγματα κινητικών μονάδων λαμβάνονταν επίσης από τον γενειογλωσσικό μυ, αν οι ασθενείς δεν ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή. Τα δείγματα κινητικών μονάδων αναλύονταν οπτικά για την παρουσία δυναμικών απονεύρωσης, πολυφασικών δυναμικών και το πρότυπο ταξινομούσαν ως νευρογενές ή μυοπαθητικό.

Τα ευρήματα συγκρίνονταν με τις φυσιολογικές τιμές ελέγχου του εργαστηρίου μας και θεωρούνταν παθολογικά, όταν βρίσκονταν εκτός των 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης.

### **Στατιστική ανάλυση**

Οι συνεχείς μεταβλητές αναφέρονται ως διάμεσοι και διατεταρτημοριακά εύρη (IQR). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά και συγκρίνονται χρησιμοποιώντας το Fisher's exact test. Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν με τα Wilcoxon και Man-Whitney τεστ, ανάλογα με την περίπτωση. Ανάλυση παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την ελάχιστη τετραγωνική μέθοδο. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική λογιστικές αναλύσεις παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν, για να εκτιμήσουν τις σχέσεις ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές και στους δείκτες ποιότητας του ύπνου. Επιπρόσθετα, μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές γραμμικές αναλύσεις παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκαν με τον AHI ως την εξαρτημένη μεταβλητή. Μία p-value με δύο ουρές <0,05 θεωρήθηκε σημαντική. Για τη στατιστική ανάλυση, χρησιμοποιήθηκε το IBM SPSS-Statistics for Windows v.22(Armonk, NY, USA).



### Αποτελέσματα

36 ασθενείς μελετήθηκαν προοπτικά εντός 10 ημερών από την έξοδο από το νοσοκομείο. Μετά την πρώτη εκτίμηση, 7 ασθενείς αρνήθηκαν να έρθουν για επανεξέταση κι έτσι η δεύτερη εκτίμηση, που πραγματοποιήθηκε στους 6 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, αφορά σε 29 ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών (75%) είχαν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) είτε ως διάγνωση εισόδου είτε κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 7 και 8.

**Πίνακας 7.** Χαρακτηριστικά των ασθενών (n=36)

Φύλο (άνδρας/ γυναίκα)	20/16
Ηλικία, έτη	54.5 (39.3 – 65.5)
BMI, Kg.m <sup>-2</sup>	27.5 (24.8-31.0)
APACHE II στην εισαγωγή	16.5 (12.8-22.0)
Συνοσηρότητες, ναι/όχι	25/11
Διάγνωση (%)	
<i>ARDS</i>	27 (75.0)
<i>Λοίμωξη/Σήψη</i>	6 (16.6)
<i>Πολυτραυματίας</i>	6 (16.6)
<i>Καρδιαγγειακό νόσημα</i>	6 (16.6)
<i>Νευρολογικές/νευροχειρουργικές νόσοι</i>	11 (30.5)
<i>Αιμορραγία πεπτικού</i>	1 (2.7)
<i>Γενικό χειρουργείο</i>	2 (5.5)
<i>Ασθμα/ΧΑΠ</i>	2 (5.5)
Ημέρες στον μηχανικό αερισμό	9.5 (4.0-18.3)
ICU LOS, ήμερες	11.5 (7.8-22.0)
Νοσοκομείο LOS, ήμερες	31.5 (21.8-50.5)
Νοσοκομείο LOS μετά την έξοδο από ICU, ήμερες	11.5 (8.8-28.5)

Οι τιμές είναι διάμεσοι (διατεταρτημοριακό εύρος) ή αριθμός ασθενών (%)

*APACHE II* Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, *BMI* δείκτης μάζας σώματος, *ARDS*

Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας, *ΧΑΠ* Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, *ICU* ΜΕΘ, *IQR*

25th–75th διατεταρτημοριακό εύρος 25° -75° , *LOS* διάρκεια παραμονής

**Πίνακας 8.** Αναλυτικά χαρακτηριστικά ασθενών (n=36)

αρ. Ασθ	ηλικία	φύλο	APACHE II	Διάγνωση εισαγωγής	Ημέρες σε MV	ΜΕΘ LOS	Νοσοκομείο LOS	Ημέρες στο νοσοκομείο μετά την έξοδο από ΜΕΘ
1 <sup>β</sup>	41	A	11	H1N1/ARDS <sup>α</sup>	20	23	34	11
2	18	A	23	Πολυτραυματίας/ ARDS <sup>α</sup>	25	38	48	10
3	58	A	17	Ρήξη ανευρύσματος/ ARDS <sup>α</sup>	43	54	70	16
4	55	A	16	Πολυτραυματίας/ ARDS <sup>α</sup>	35	38	45	7
5	65	Γ	8	ARDS <sup>α</sup>	3	6	20	14
6	56	Γ	17	CABG/ARDS <sup>α</sup>	17	20	54	34
7 <sup>β</sup>	33	A	19	Πολυτραυματίας/ ARDS <sup>α</sup>	13	15	45	30
8	67	Γ	11	ARDS <sup>α</sup>	24	31	43	12
9	34	A	18	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση/ARDS <sup>α</sup>	17	22	55	33
10	30	Γ	24	Πολυτραυματίας/ ARDS <sup>α</sup>	19	22	83	61
11	67	A	21	Αιμορραγία πεπτικού/ ARDS <sup>α</sup>	21	24	73	45
12	46	Γ	20	H1N1/ARDS <sup>α</sup>	51	60	88	28
13 <sup>β</sup>	57	A	11	Διαχωρισμός αορτής/ARDS <sup>α</sup>	6	11	16	5
14	59	Γ	12	Εγκεφαλική βλάβη/ Μτχ	4	6	79	55
15	23	Γ	13	Επιληπτική κατάσταση/ Εκλαμψία	8	11	22	11
16	64	A	14	Αορτομηριαία παράκαμψη/ ARDS <sup>α</sup>	11	16	36	16
17	65	Γ	13	Εγκεφαλική βλάβη/ Μτχ	5	7	29	12
18	21	A	13	Πολυτραυματίας/ ARDS <sup>α</sup>	4	7	44	37
19 <sup>β</sup>	46	Γ	15	Ειλεός λόγω συμφύσεων/ ARDS <sup>α</sup>	11	21	27	6
20	42	Γ	7	Τραύμα/ARDS <sup>α</sup>	3	6	20	11

21	44	Γ	6	Όγκος εγκεφάλου/Μτχ	4	5	67	9
22	50	A	10	Πολυτραυματίας	3	9	19	10
23	52	A	4	Υπογλωττιδική στένωση/μτχ	4	6	27	8
24 <sup>β</sup>	44	Γ	21	Σήψη/Οξεία νεφρική βλάβη/ARDS <sup>α</sup>	6	9	16	6
25	54	Γ	37	Σύνδρομο μετά ανακοπή/ARDS <sup>α</sup>	4	9	27	17
26	69	A	13	Χ/θεν αδένωμα υπόφυσης/ARDS <sup>α</sup>	4	9	50	35
27	69	A	31	Πνευμονία/Σηπτικό σοκ/ARDS <sup>α</sup>	12	15	22	7
28	78	A	29	Παρόξυνση ΧΑΠ	10	12	21	9
29	61	Γ	22	Status asthmaticus	5	7	10	3
30	69	A	14	Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής/μτχ/ARDS <sup>α</sup>	5	8	14	5
31 <sup>β</sup>	77	Γ	22	Ισχαιμικό εγκεφαλικό /ARDS <sup>α</sup>	8	11	18	7
32	19	A	24	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση/ARDS <sup>α</sup>	33	34	52	18
33 <sup>β</sup>	23	A	14	Επιληψία	4	7	28	21
34	26	Γ	19	Βλάβη ΚΝΣ	18	18	50	32
35	67	A	44	Λοίμωξη Αναπνευστικού σήψη/ARDS <sup>α</sup>	9	11	23	11
36	71	A	23	H3N2/ARDS <sup>α</sup>	10	12	23	10

APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ARDS σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, CABG αορτοστεφανιαία παράκαμψη, LOS διάρκεια παραμονής, MV μηχανικός αερισμός, A άνδρας, αρ ασθ αριθμός ασθενή, Γ γυναίκα, ΚΝΣ κεντρικό νευρικό σύστημα, ΜΕΘ μονάδα εντατικής θεραπείας, μτχ μετεγχειρητικά,

ΧΑΠ χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

<sup>α</sup> ARDS ή ως διάγνωση εισαγωγής ή κατά τη παραμονή στη ΜΕΘ

<sup>β</sup>Χάθηκαν στο follow up

1<sup>η</sup> εκτίμηση (n=36)

Κατά την πρώτη εκτίμηση, η αρχιτεκτονική του ύπνου χαρακτηρίστηκε από φυσιολογική αποδοτικότητα ύπνου, υψηλά ποσοστά του N1, χαμηλά ποσοστά των N3 και REM σταδίων και υψηλό δείκτη αφύπνισης (κατακερματισμός ύπνου, SFI) καθώς και υποαπνοϊκό δείκτη (AHI) (Πίνακας 9)

**Πίνακας 9.** Μελέτες ύπνου και ποιότητα ζωής στην 1<sup>η</sup> εκτίμηση(n=36)

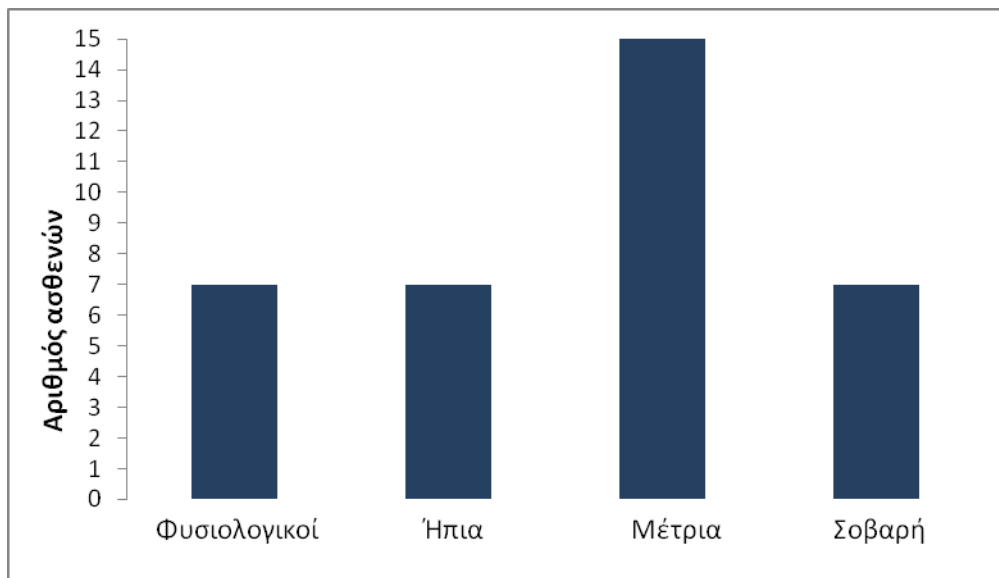
	Όλοι οι ασθενείς	AHI≥15	AHI<15	Τιμή p
Χρόνος καταγραφής (λεπτά)	376 (334-401)	391 (361-415)	361 (307-377)	0.77
SE, % του TST	70.4 (51.1-79.7)	75.2 (55.5-85.9)	64.5 (46.2-70.4)	0.12
N1, % του TST	27.3 (18.7-51.9)	28.7 (19.3-59.5)	24.8 (18.3-34.4)	0.36
N2, % τTST	47.4 (38.9-61.8)	45.1 (31.7-66.9)	50.1 (45.4-57.5)	0.43
N3, % of TST	4.8 (0.0-14.3)	2.9 (0.0-7.7)	7.9 (4.4-15.9)	0.11
REM, % του TST	7.6 (0.8-15.9)	2.3 (0.0-12.7)	13.5 (6.0-16.2)	0.12
SFI, γεγονότα/ώρα	9.0 (5.1-15.5)	12.7 (9.1-21.8)	6.4 (3.8-8.2)*	<0.01
AHI, γεγονότα/ώρα	18.5 (6.0-27.8)	25.5 (20.2-30.2)	5.0 (3.3-6.3)*	<0.0001
SaO <sub>2</sub> <90%, λεπτά	1.1 (0.0-19.5)	6.2 (0.7-37)	0.0 (0.0-1.9)*	0.01
Ελάχιστο SaO <sub>2</sub> , %	88 (79-91)	82 (73-89)	91 (86-94)	<0.01
ESS	5.0 (3.0-8.0)	5.5 (3.0-8.0)	4.5 (2.0-6.0)	0.21
PC του SF36	37.6 (28.6-50.8)	31.5 (22.4-39.8)	47.4 (38.1-61.5)*	0.01
MC του SF36	45.0 (32.1-65.5)	40.6 (32.9-54.2)	60.9 (33.3-72.3)	0.17

Οι τιμές είναι διάμεσοι (διατεταρτημοριακό εύρος)

AHI υποαπνοϊκός δείκτης, ESS Κλίμακα Ημερήσιας Υπνηλίας Erworth, MC ψυχική σύνθετη βαθμολογία, PC σωματική σύνθετη βαθμολογία, REM στάδιο ταχέων οφθαλμικών κινήσεων, SaO<sub>2</sub> κορεσμός O<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα, SE αποτελεσματικότητα ύπνου, SF-36 short form 36-Item Health Survey, SFI δείκτης κατακερματισμού του ύπνου, TST συνολικός χρόνος ύπνου

\*Στατιστικά σημαντική διαφορά από AHI $\geq$ 15 γεγονότα/ώρα ( $p < 0.05$ )

29 από τους 36 ασθενείς (80,6%) επέδειξαν AHI πάνω από 5 γεγονότα ανά ώρα ύπνου, ενώ στους 22 από αυτούς, παρατηρήθηκε AHI  $\geq$ 15 γεγονότα/ώρα. (εικόνα 15). Μεικτά ή αμιγώς αποφρακτικά γεγονότα συνέβησαν σε 28 ασθενείς, ενώ σε ένα ασθενή, μόνο κεντρικές άπνοιες παρατηρήθηκαν (no 6 στον Πίνακα 8). Στους ασθενείς με AHI  $\geq$ 15 γεγονότα/ώρα, ο SFI ήταν σημαντικά μεγαλύτερος από ό,τι στους ασθενείς με AHI  $<$ 15 γεγονότα/ώρα (πίνακας 9). Επίσης στους ασθενείς με AHI $\geq$ 15 γεγονότα/ώρα, η διάρκεια ύπνου με SaO<sub>2</sub>  $<$ 90% ήταν σημαντικά μακρύτερη και ο ελάχιστος SaO<sub>2</sub> ήταν χαμηλότερος από τις αντίστοιχες τιμές στους ασθενείς με AHI  $<$ 15 γεγονότα/ώρα (πίνακας 9). Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών, οι ημέρες μηχανικού αερισμού, η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο και τα τεστ πνευμονικής λειτουργίας δεν διέφεραν ανάμεσα στους ασθενείς με AHI  $\geq$ 15 και  $<$ 15 γεγονότα/ώρα (πίνακας 10). Η πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης αποκάλυψε το Acute Physiology & Chronic Health Evaluation II (APACHE II) ως τη μόνη μεταβλητή που σχετίστηκε αρνητικά με την αποδοτικότητα του ύπνου. Η λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι κανένα από τα χαρακτηριστικά των ασθενών δεν προέβλεψε την ύπαρξη του AHI $\geq$  15 γεγονότα/ώρα εντός 10 ημερών από την έξοδο από το νοσοκομείο.



**Εικόνα 15.** Αριθμός ασθενών ταξινομημένος με βάση τον υποαπνοϊκό δείκτη (AHI) ως φυσιολογικοί (AHI $<$ 5 γεγονότα/ώρα) ή επιδεικνύοντας ήπια (AHI  $\geq$ 5 και  $<$ 15 γεγονότα/ώρα), μέτρια (AHI  $\geq$ 15 και  $<$ 30 γεγονότα/ώρα) και σοβαρή (AHI  $\geq$ 30 γεγονότα/ώρα) υπνική άπνοια (διαταραχή αναπνοής κατά τον ύπνο).

**Πίνακας 10.** Βασικά χαρακτηριστικά και δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας στην 1<sup>η</sup> εκτίμηση

	Όλοι οι ασθενείς	AHI≥15	AHI<15	Τιμή p
Ηλικία, έτη	54.5 (39.3-65.5)	58.5 (47.0-66.5)	44.0 (23.8-53.5)	0.06
Άνδρας/Γυναίκα	20/16	14/8	6/8	0.31
BMI, Kg.m <sup>-2</sup>	27.5 (24.8-31.0)	28.5 (25.3-31.0)	25.5 (24.0-30.5)	0.22
APACHE II	16.5 (12.8-22.0)	15.0 (12.3-20.8)	19.0 (13.3-22.8)	0.49
Συνοσηρότητες, ναι/όχι	25/11	16/6	8/6	0.15
Ημέρες στον μηχανικό αερισμό	9.5 (4.0-18.3)	9.5 (4.3-18.5)	9.0 (4.5-16.8)	0.88
Παραμονή στη ΜΕΘ, ημέρες	11.5 (7.8-22.0)	11.5 (7.3-22)	11.5 (9.0-20.3)	0.96
Παραμονή στο νοσοκομείο, ημέρες	31.5 (21.8-50.5)	35.0 (20.5-54.8)	27.5 (23.3-47.3)	0.65
Παραμονή στο νοσοκομείο μετά τη ΜΕΘ, ημέρες	11.5 (8.8-28.5)	13.0 (10.0-33.8)	10.5 (8.3-17.8)	0.30
<sup>a</sup> FEV1, % προβλ	80 (60-94)	77 (58-97)	81 (66-97)	0.73
<sup>a</sup> FVC, % προβλ	82 (74-100)	78 (74-103)	86 (75-100)	0.82
<sup>a</sup> FEV1/FVC	78 (71-83)	77 (67-80)	82 (78-84)	0.19
<sup>a</sup> TLC, % προβλ	89 (83-102)	89 (82-94)	92 (86-103)	0.57
<sup>a</sup> RV, % προβλ	103 (77-123)	105 (76-128)	100 (79-122)	0.86
<sup>a</sup> FRC, % προβλ	91 (87-111)	91 (81-107)	98 (89-113)	0.36
<sup>a</sup> MIP, % προβλ	56 (43-64)	57 (53-65)	51 (32-64)	0.64
<sup>a</sup> MEP, % προβλ	45 (38-51)	43 (39-61)	46 (36-50)	0.72
<sup>a</sup> TLCO, % προβλ	77 (51-84)	76 (46-84)	79 (61-84)	0.56

Οι τιμές είναι διάμεσοι (διατεταρτημοριακό εύρος)

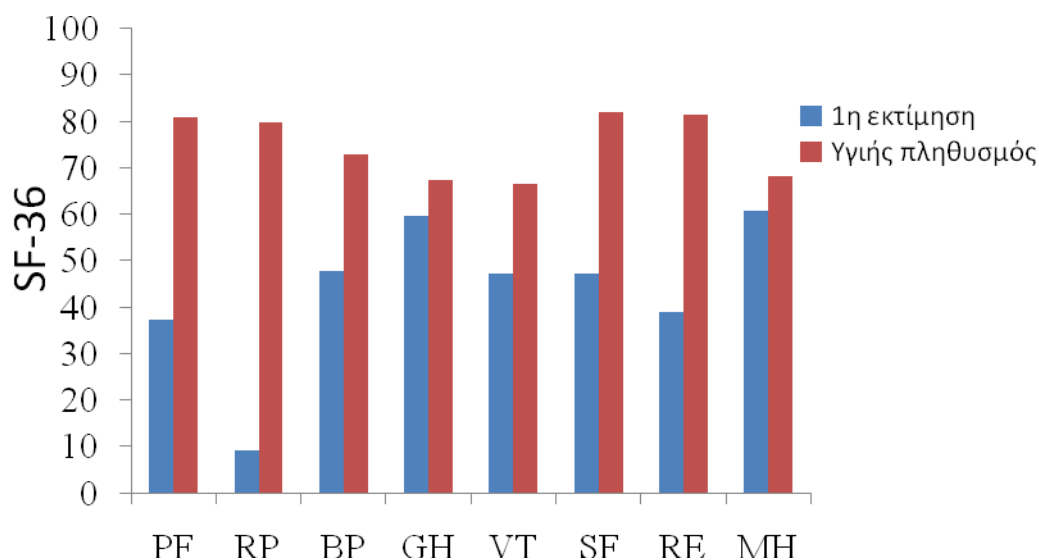
AIH υποαπνικός δείκτης, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BMI δείκτης μάζας σώματος, ICU ΜΕΘ, FEV1 δυναμικός εκπνευστικός όγκος σε 1 δευτερόλεπτο, FVC δυναμική

ζωτική χωρητικότητα, *FRC* λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, *MEP* μέγιστη εκπνευστική πίεση, *MIP* μέγιστη εισπνευστική πίεση, *προβλ. προβλεπομένου*, *RV* υπολειπόμενος όγκος, *TLC* ολική ζωτική χωρητικότητα, *TLCO* διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα για το μονοξείδιο του άνθρακα

<sup>α</sup>Οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας αναφέρονται σε 24 ασθενείς

\*στατιστικά σημαντική διαφορά από την πρώτη μελέτη ύπνου

Το SF-36 αποκάλυψε ότι τα προφίλ υγείας των σκορ των οχτώ υποκλιμάκων ήταν σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα του φυσιολογικού πληθυσμού (εικόνα 16). Η σωματική και ψυχική σύνθετη βαθμολογία του SF-36 (μέσος όρος των βαθμολογιών των 4 υποκλιμάκων των σωματικών και νοητικών συνιστωσών, αντίστοιχα) ήταν χαμηλότερες στους ασθενείς με AHI  $\geq 15$  γεγονότα/ώρα από ό,τι στους ασθενείς με AHI  $< 15$  γεγονότα/ώρα, η διαφορά να είναι σημαντική μόνο για τη σωματική συνιστώσα (πίνακας 9). Καμία σχέση δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στους δείκτες οξυγόνωσης κατά τον ύπνο (SaO<sub>2</sub> < 90% και τον ελάχιστο SaO<sub>2</sub>) και στη σωματική και ψυχική σύνθετη βαθμολογία του SF-36.



**Εικόνα 16.** SF-36 στην 1<sup>η</sup> εκτίμηση συγκριτικά με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Το προφίλ υγείας των σκορ από τις 8 υποκατηγορίες ήταν σημαντικά χαμηλότερο από ό,τι στον φυσιολογικό πληθυσμό..

*BP* σωματικός πόνος, *GH* γενική υγεία, *MH* ψυχική υγεία, *PF* σωματική λειτουργία, *RE* συναισθηματικός ρόλος, *RP* σωματικός ρόλος, *VT* ζωτικότητα, *SF* κοινωνική λειτουργία, *SF-36* short form 36-Item Health Survey

**Πίνακας 11.** Ηλεκτροδιαγνωστικά (ED) τεστ και υποαπνοϊκός δείκτης στη 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> εκτίμηση (N=11)

Αρ Ασθ	Ηλεκτροδιαγνωστικά τεστ (1)	Ηλεκτροδιαγνωστικά τεστ(2)	AHI (1)	AHI (2)
13 <sup>α</sup>	+	+	36.3	-
23	-	Δεν έγιναν	13.7	4.6
25	-	Δεν έγιναν	4.6	8.6
27	+	+	25.4	19.6
29 <sup>β</sup>	+	+	18.7	20.6
31 <sup>γ</sup>	+	Δεν έγιναν	6	-
32	+	-	4.8	3.9
33 <sup>δ</sup>	-	Δεν έγιναν	4.6	-
34	+	+	2.4	0
35	+	+	45.9	61.1
36	+	+	32.5	6.7

AHI υποαπνοϊκός δείκτης, + θετικά ευρήματα για μυοπάθεια και/ή πολυνευροπάθεια του βαρέως, - φυσιολογικά ηλεκτροδιαγνωστικά τεστ, δεν έγιναν· είτε επειδή τα πρώτα ηλεκτροδιαγνωστικά τεστ ήταν φυσιολογικά είτε γιατί χάθηκαν στο follow

<sup>α</sup>αρνήθηκε τη 2<sup>η</sup> μελέτη ύπνου

<sup>β</sup>ασθενής με παθολογική λειτουργία του γενειογλωσσικού στην πρώτη εκτίμηση και φυσιολογική στη 2<sup>η</sup> εκτίμηση

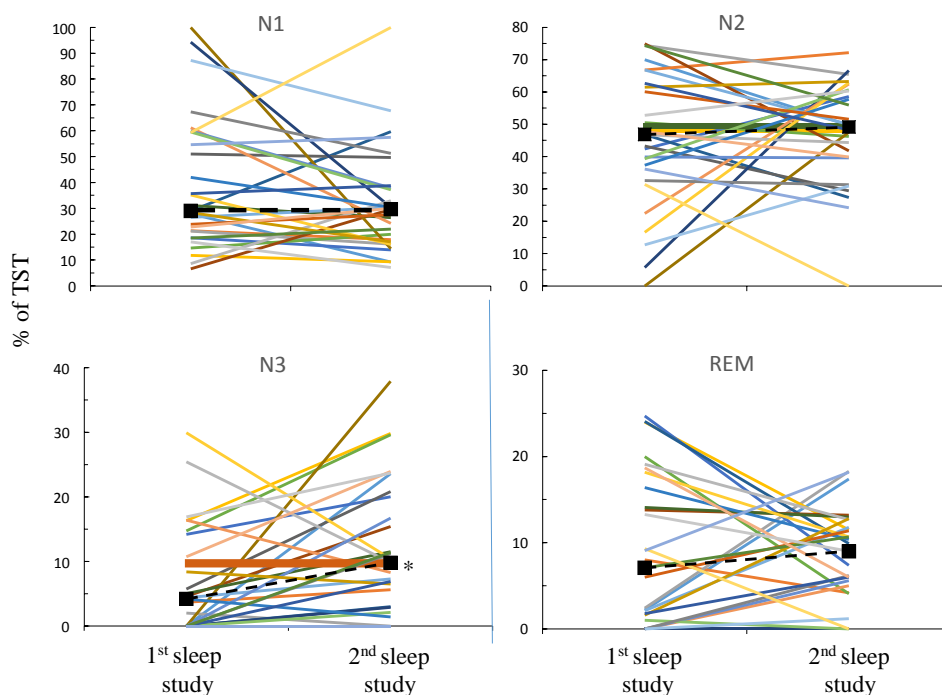
<sup>γ</sup>χάθηκε στο follow up

Τα ηλεκτροφυσιολογικά τεστ πραγματοποιήθηκαν σε 11 ασθενείς και στους 8 από αυτούς (73%) παρατηρήθηκαν ευρήματα συμβατά με πολυνευροπάθεια και/ή μυοπάθεια (Πίνακας 11). Ο γενειογλωσσικός μυς εξετάστηκε μόνο σε 5 ασθενείς επειδή οι υπόλοιποι 6 είχαν σχετική αντένδειξη για το τεστ και σε έναν από αυτούς βρέθηκε παθολογικό (20%).



## Δεύτερη εκτίμηση (n=29)

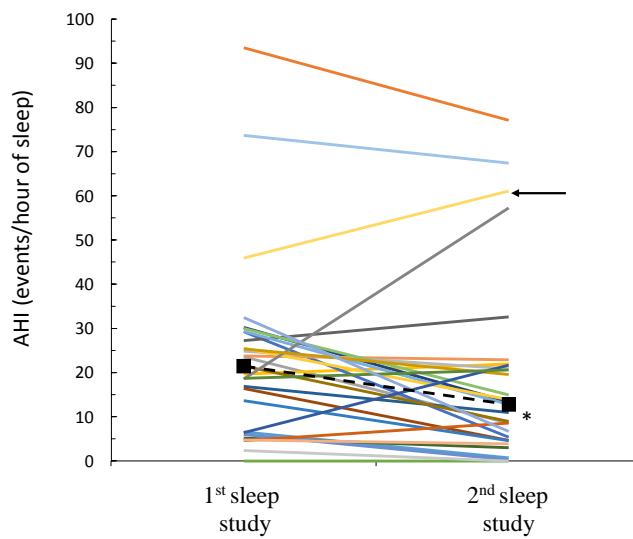
Συγκριτικά με την πρώτη μελέτη ύπνου, 6 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, η αρχιτεκτονική του ύπνου είχε βελτιωθεί, όπως αναδεικνύεται από τη σημαντική αύξηση του σταδίου N3 και τη μείωση του AHI (Εικόνα 17 και 18, πίνακας 12). Αν και οι δείκτες οξυγόνωσης βελτιώθηκαν, η διαφορά δεν ήταν σημαντική. Όμως, παρόμοια με την πρώτη εκτίμηση, ο ύπνος χαρακτηρίστηκε από σχετικά υψηλό N1 και χαμηλό REM στάδια. Οι SE και SFI δεν άλλαξαν ανάμεσα στις δύο μελέτες ύπνου (πίνακας 12). Υπήρχε μια αρκετά σημαντική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στον AHI στην πρώτη και 2<sup>η</sup> μελέτη ύπνου (Εικόνα 19). Ο ασθενής που επέδειξε κεντρικές άπνοιες κατά την πρώτη μελέτη ύπνου θεωρήθηκε φυσιολογικός 6 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Από τους 20 ανάμεσα στους 29 ασθενείς (69%) που εμφάνισαν  $AHI \geq 15$  γεγονότα/ώρα στη πρώτη μελέτη ύπνου, οι 9 ταξινομήθηκαν ως φυσιολογικοί ή με ήπια SDB 6 μήνες αργότερα ( $p=0,001$ ) (Σχήμα 20). Από τους 9 ασθενείς που είχαν ήπια SDB ( $AHI < 15$  γεγονότα/ώρα) στην πρώτη εκτίμηση, οι 7 ταξινομήθηκαν ως φυσιολογικοί ( $AHI < 5$  γεγονότα/ώρα) στη δεύτερη εκτίμηση ( $p=0,015$ ) (Εικόνα 20). Όλοι οι ασθενείς που είχαν  $ESS \geq 10$  στη πρώτη εκτίμηση είχαν αποτέλεσμα κάτω από 10 στη δεύτερη (Πίνακας 12, Εικόνα 21). Παρόλα αυτά, δεν υπήρχε καμία σχέση ανάμεσα στην αλλαγή στις μεταβλητές του ύπνου και εκείνης της ESS.



**Εικόνα 17.** Ατομικά δεδομένα της αρχιτεκτονικής του ύπνου στη 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μελέτη ύπνου. Κάθε χρωματισμένη γραμμή δηλώνει ένα ξεχωριστό ασθενή. Οι διάμεσες ομαδικές τιμές απεικονίζονται με μαύρα τετράγωνα.

TST συνολικός χρόνος ύπνου, Sleep study μελέτη ύπνου, REM στάδιο ταχέων οφθαλμικών κινήσεων

\*Στατιστικά σημαντική διαφορά από την πρώτη μελέτη ύπνου



**Εικόνα 18.** Ατομικά δεδομένα του υποαπνοϊκού δείκτη στη 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μελέτη ύπνου. Κάθε χρωματισμένη γραμμή δηλώνει ένα ξεχωριστό ασθενή. Οι διάμεσες ομαδικές τιμές απεικονίζονται με μαύρα τετράγωνα.

*AHI* υποαπνοϊκός δείκτης, *events/hour of sleep* γεγονότα/ώρα ύπνου, *Sleep study* μελέτη ύπνου,

\*Στατιστικά σημαντική διαφορά από την πρώτη μελέτη ύπνου

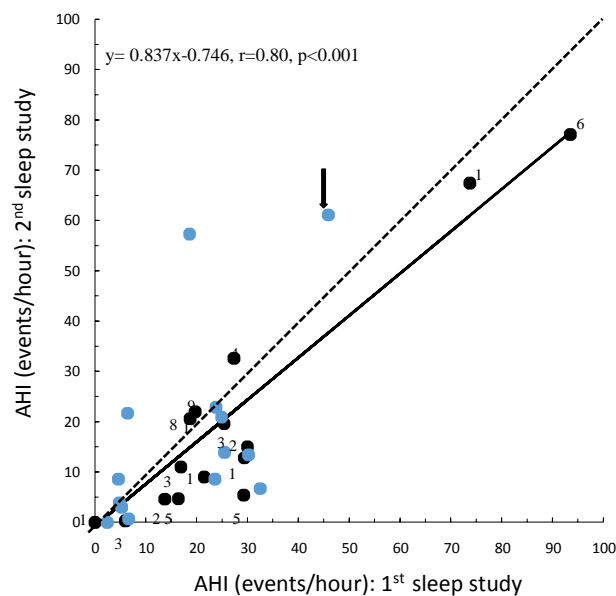
**Πίνακας 12.** Μελέτες ύπνου και ποιότητα ζωής στην 1<sup>η</sup> και 2η εκτίμηση(N=29)

	1 <sup>η</sup> εκτίμηση	2 <sup>η</sup> εκτίμηση	Τιμή p
Χρόνος καταγραφής (λεπτά)	379 (327-406)	353 (386-409)	0.06
SE, % του TST	70.3 (46.8-78.9)	63.5 (54.7-77.7)	0.36
N1, % του TST	29.0 (20.0-59.5)	29.7 (16.7-60.5)	0.15
N2, % του TST	46.9 (34.4-62.1)	49.2 (39.9-57.5)	0.96
N3, % του TST	4.2 (0.0-12.5)	9.8 (3.0-20.4)*	0.01
REM, % του TST	7.1 (0.5-17.3)	9.0 (4.2-12.3)	0.68
SFI, γεγονότα/ώρα	9.8 (7.7-21.2)	13.7 (9.5-18.7)	0.63

AHI, γεγονότα/ώρα	21.5 (6.5-29.4)	12.8 (4.7-21.9)*	0.01
SaO2 <90%, λεπτά	3.2 (0.0-31.7)	1.6 (0.0-12.9)	0.32
Ελάχιστο SaO2, %	84 (77-91)	88 (83-91)	0.07
ESS	5.0 (3.0-8.0)	4.0 (3.0-6.0)	0.05
PC του SF36	35.5 (19.4-48.9)	54.0 (29.6-79.8)*	<0.001
MC του SF36	43.5 (28.7-63.3)	54.3 (40.3-87.3)*	<0.01
BMI	28.0 (24.5-31.0)	29.0 (26.0-32.0)*	0.02

AHI υποαπνοϊκός δείκτης, ESS Κλίμακα Ημερήσιας Υπνηλίας Erworth, MC ψυχική σύνθετη βαθμολογία, PC σωματική σύνθετη βαθμολογία, REM στάδιο ταχέων οφθαλμικών κινήσεων, SaO2 κορεσμός O2 στο αρτηριακό αίμα, SE αποτελεσματικότητα ύπνου, SF-36 short form 36-Item Health Survey, SFI δείκτης κατακερματισμού του ύπνου, TST συνολικός χρόνος ύπνου

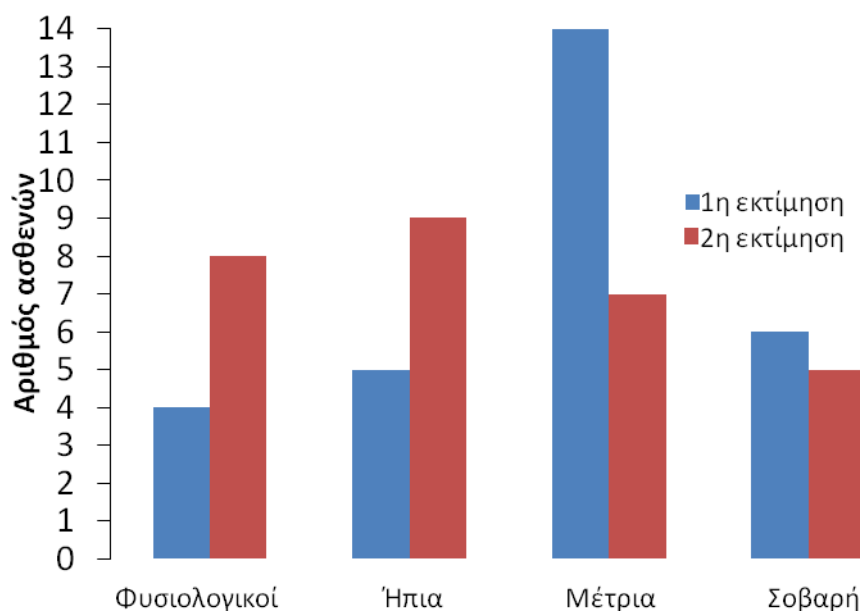
\*Στατιστικά σημαντική διαφορά από 1<sup>η</sup> εκτίμηση



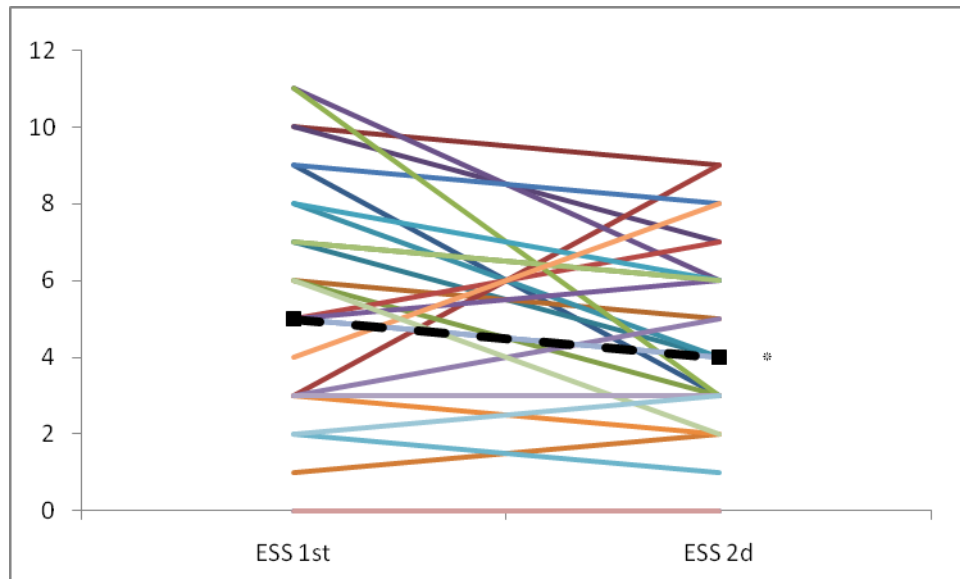
**Εικόνα 19.** Σχέση ανάμεσα στον υποαπνοϊκό δείκτη που προέκυψε στη 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μελέτη ύπνου. Οι μαύροι κύκλοι δηλώνουν ασθενείς στους οποίους ο δείκτης μάζας σώματος αυξήθηκε από τη 1<sup>η</sup> στη

2<sup>η</sup> μελέτη ύπνου [τα νούμερα δείχνουν την αύξηση στο δείκτη μάζας σώματος σε κάθε ασθενή, διάμεση τιμή αύξησης 3(2-5) kg/ m<sup>2</sup>]. Συνεχής γραμμή; γραμμή παλινδρόμησης. Διακεκομμένη γραμμή; γραμμή ταυτοποίησης. Το βέλος υποδεικνύει ένα ασθενή με πολύ χαμηλή αποτελεσματικότητα ύπνου κατά τη 2<sup>η</sup> μελέτη ύπνου (6,8% του συνολικού χρόνου ύπνου, 28 λεπτά) καθιστώντας τον υπολογισμό του υποαπνοϊκού δείκτη σε αυτό τον ασθενή αναξιόπιστο.

AHI υποαπνοϊκός δείκτης, *events/hour of sleep* γεγονότα/ώρα ύπνου, *Sleep study* μελέτη ύπνου



**Εικόνα 20.** Αριθμός ασθενών (συνολικά 29) που ταξινομήθηκαν με βάση τον υποαπνοϊκό δείκτη (AHI) ως φυσιολογικοί (AHI < 5 γεγονότα/ώρα) ή επιδεικνύοντας ήπια (AHI ≥ 5 και < 15 γεγονότα/ώρα), μέτρια (AHI ≥ 15 και < 30 γεγονότα/ώρα) και σοβαρή (AHI ≥ 30 γεγονότα/ώρα) υπνική άπνοια (διαταραχή αναπνοής κατά τον ύπνο) στη 1<sup>η</sup> και τη 2<sup>η</sup> εκτίμηση.



**Εικόνα 21.** Κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας κατά Erworth (ESS) των ασθενών στη 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> εκτίμηση. Κάθε χρωματισμένη γραμμή δηλώνει ένα ξεχωριστό ασθενή. Οι διάμεσες ομαδικές τιμές απεικονίζονται με μαύρα τετράγωνα.

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά από τη 1<sup>η</sup> μελέτη ύπνου

Αν και η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε σημαντικά, έμεινε κάτω από το φυσιολογικό σε όλα τα επίπεδα (πίνακας 13). Δεν υπήρχε καμία σχέση ανάμεσα στην αλλαγή στη ποιότητα ζωής από τη 1<sup>η</sup> στη 2<sup>η</sup> εκτίμηση και εκείνης της αρχιτεκτονικής ύπνου, συμπεριλαμβανομένων των δεικτών οξυγόνωσης κατά τον ύπνο.

**Πίνακας 13.** SF-36 στη 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> εκτίμηση(n=29)

N=29	1 <sup>η</sup> εκτίμηση	2 <sup>η</sup> εκτίμηση	Τιμή p
PF	30 (10-50)	55 (25-80)*	<0.01
RP	0	50 (0-100)*	<0.0001
BP	41 (21-64)	72 (41-100)*	<0.01
GH	57 (45-67)	55 (37-67)	0.20
VT	45 (35-65)	55 (45-80)	0.12
SF	38 (25-63)	63 (50-100)*	0.02
RE	0 (0-100)	67 (0-100)	0.09
MH	56 (48-76)	72 (52-80)	0.08
PC	36 (19-49)	54 (30-80)*	<0.001
MC	44 (29-63)	54 (40-87)*	<0.01

*BP* σωματικός πόνος, *GH* γενική υγεία, *MC* ψυχική σύνθετη βαθμολογία του SF-36, *MH* ψυχική υγεία, *PC* σωματική σύνθετη συνιστώσα του SF-36, *PF* σωματική λειτουργία, *RE* συναισθηματικός ρόλος, *RP* σωματικός ρόλος, *VT* ζωτικότητα, *SF* κοινωνική λειτουργία, *SF-36* short form 36-Item Health Survey

\* Στατιστικά σημαντική διαφορά από τη 1<sup>η</sup> εκτίμηση

Τα τεστ πνευμονικής λειτουργίας εκτιμήθηκαν στους 19 από τους 24 ασθενείς στους 6 μήνες. Συγκριτικά με την πρώτη εκτίμηση, η μέγιστη εισπνευστική πίεση (MIP) και η μέγιστη εκπνευστική πίεση (MEP) είχαν αυξηθεί σημαντικά στους 6 μήνες, παραμένοντας όμως κάτω από το προβλεπόμενο φυσιολογικό (Πίνακας 14). Συνολικά στους 6 μήνες, ο πνευμονικός όγκος είχε αυξηθεί με τη μεταβολή να σημειώνεται ως σημαντική μόνο για την ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC). (Πίνακας 14). Δεν υπήρχε καμία σχέση ανάμεσα στην αλλαγή στις μεταβλητές των τεστ πνευμονικής λειτουργίας και εκείνης της αρχιτεκτονικής ύπνου.

**Πίνακας 14.** Δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας στη 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> εκτίμηση (n=19)

N=19	1 <sup>η</sup> εκτίμηση	2 <sup>η</sup> εκτίμηση	Τιμή P
FEV1, % προβλ.	77 (57.5-87.5)	78 (64-102.5)	0.09
FVC, % προβλ.	77 (73.5-93.5)	85 (72-106)	0.14
FEV1/FVC	77 (68.5-83.5)	77 (69.5-81)	0.09
RV, % προβλ.	105 (77-123)	111 (83-133.8)	0.18
TLC, % προβλ.	89 (83-102)	98.5 (84.5-107.3) *	0.02
FRC, % προβλ.	91 (87-107)	97.5 (79-122.3)	0.76
VCmax, % προβλ.	82 (77-91)	83 (74.3-108.3)	0.28
TLCOc, % προβλ.	77 (48-94)	80 (63-105)	0.06
KCOc, % προβλ.	92 (73.5-107)	96 (84-118)	0.22
MIP, % προβλ.	55 (34.3-63.8)	73 (53.5-81.5) *	<0.01
MEP, % προβλ.	42.5 (38.3-50)	55 (41-64.5) *	0.02

Οι τιμές είναι διάμεσοι (διατεταρτημοριακό εύρος)

*FEV1* δυναμικός εκπνευστικός όγκος σε 1 δευτερόλεπτο, *FVC* δυναμική ζωτική χωρητικότητα, *FRC* λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, *KCO* συντελεστής μεταφοράς για το μονοξείδιο του άνθρακα, *MEP* μέγιστη εκπνευστική πίεση, *MIP* μέγιστη εισπνευστική πίεση, *RV* υπολειπόμενος όγκος, *TLC* ολική ζωτική χωρητικότητα, *TLCO* διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα για το μονοξείδιο του άνθρακα

*προβλ. προβλεπομένου*

\*στατιστικά σημαντική διαφορά από την πρώτη μελέτη ύπνου

Σε ένα από τους 8 ασθενείς που είχαν παθολογικά ηλεκτροφυσιολογικά τεστ στην πρώτη εκτίμηση, εξέταση επανεκτίμησης δεν πραγματοποιήθηκε (χάθηκε στην παρακολούθηση) (Πίνακας 11). Στη

δεύτερη εκτίμηση τα ηλεκτροφυσιολογικά τεστ συνέχισαν να είναι παθολογικά σε 6 από τους 7 ασθενείς που μελετήθηκαν, ενώ σε ένα ασθενή οι ανωμαλίες αποκαταστάθηκαν πλήρως. Αν και παρατηρήθηκε πλήρης ανάκτηση της λειτουργίας του γενειογλωσσικού μυ στον ασθενή που θεωρήθηκε παθολογική στην πρώτη εκτίμηση, ο AHI παρέμεινε πάνω από 15 γεγονότα/ώρα (Πίνακας 11). Αυτός ο ασθενής αύξησε το δείκτη μάζας σώματος (BMI) κατά  $8\text{kg}/\text{m}^2$ , πληρώντας τα κριτήρια για νοσογόνο παχυσαρκία στη δεύτερη εκτίμηση.

### **Συζήτηση**

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης μας είναι τα ακόλουθα: 1) στους επιζήσαντες από βαριά νόσο χωρίς υπερκαπνία και υποξυγοναιμία, εντός 10 ημερών από την έξοδο από το νοσοκομείο, η ποιότητα του ύπνου ήταν φτωχή χαρακτηριζόμενη από σοβαρή διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου και εκσεσημασμένη διαταραχή αναπνοής κατά τον ύπνο, κυρίως αποφρακτικού τύπου που σε 61% των ασθενών ταξινομήθηκε ως μέτρια ή σοβαρή ( $\text{AHI} \geq 15$  γεγονότα/ώρα). 2) Αν και στους 6 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο η ποιότητα του ύπνου παρέμεινε σχετικά φτωχή, συγκριτικά με την πρώτη μελέτη ύπνου, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στο στάδιο N3 και στον AHI, με αποτέλεσμα σημαντικά περισσότεροι ασθενείς να ταξινομηθούν ως φυσιολογικοί ή με ήπια SDB. 3) αν και η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε στους 6 μήνες, συνέχισε να είναι κατώτερη από το φυσιολογικό. 4) Δεν υπήρχε καμία σχέση ανάμεσα στην αλλαγή στην ποιότητα ζωής και εκείνης των διαταραχών ύπνου.

Η φτωχή ποιότητα ύπνου κατά την έξοδο από το νοσοκομείο στους ασθενείς μας παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε μη κατασταλμένους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, με την κύρια διαφορά να είναι η χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ύπνου και η κατάργηση του κικκάδιου ρυθμού κατά τη βαριά νόσο [54,55]. Αν και στους 6 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, το N3 στάδιο αυξήθηκε σημαντικά, η ποιότητα του ύπνου παρέμεινε φτωχή με υψηλό ποσοστό του N1 και χαμηλό του REM σταδίου. Συνεπάγεται ότι οι επιζήσαντες από βαριά νόσο επιδεικνύουν παρατεταμένη μακροπρόθεσμα φτωχή ποιότητα ύπνου. Εφόσον το REM είναι το πιο αποκαταστατικό στάδιο ύπνου [56], υπεύθυνο μαζί με άλλες ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες για το σχηματισμό της μνήμης, η φτωχή ποιότητα ύπνου ίσως συνεισφέρει στη μακροπρόθεσμη γνωσιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Το εύρημα μας ότι η μεγάλη πλειοψηφία των επιζησάντων από βαριά νόσο που χρειάστηκαν διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό για την υποστήριξη του αναπνευστικού συστήματος για τουλάχιστον 48 ώρες κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ παρουσιάζουν αποφρακτική SDB εντός 10 ημερών από την έξοδο από το νοσοκομείο, αν και καινούργιο, δεν είναι απροσδόκητο. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τέσσερις παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, λειτουργώντας μόνοι ή σε συνδυασμό, οδηγούν σε αποφρακτικά γεγονότα [12,57]. Αυτοί είναι οι ακόλουθοι: 1) αυξημένη



διατασιμότητα του ανώτερου αεραγωγού (αυξημένη παθητική κριτική πίεση σύγκλεισης των ανώτερων αεραγωγών [58], 2) υψηλό χημικό loop gain (αυξημένη ευαισθησία του αερισμού στα χημικά ερεθίσματα) [57], 3) χαμηλός ουδός αφύπνισης (αφύπνιση συμβαίνει σε χαμηλότερη εισπνευστική προσπάθεια) [59] και 4) χαμηλή απάντηση των διαστολέων μυών του φάρυγγα (κυρίως του γενειογλωσσικού μυος) σε αρνητική πίεση του φάρυγγα [60]. Η βαριά νόσος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά όλους αυτούς τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς για διάφορους λόγους. Πρώτον, η μορφολογία και οι παθητικές ιδιότητες των ανώτερων αεραγωγών μπορούν να τροποποιηθούν λόγω της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, του οιδήματος των ιστών και των χαμηλών πνευμονικών όγκων. Δεύτερον, η διέγερση διάφορων πνευμονικών υποδοχέων λόγω της επιδιορθωτικής διαδικασίας από τον τραυματισμό του πνεύμονα, σε συνδυασμό με το διάμεσο πνευμονικό οίδημα και τους χαμηλούς πνευμονικούς όγκους μπορούν να αυξήσουν το χημικό loop gain προκαλώντας ασταθή αναπνοή, έναν καλά αναγνωρισμένο μηχανισμό για τα αποφρακτικά και κεντρικά σχετιζόμενα με τον ύπνο γεγονότα. Τρίτον, η φτωχή ποιότητα ύπνου των ασθενών μας χαρακτηριζόμενη από πολύ υψηλά ποσοστά του N1 σταδίου θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον ουδό αφύπνισης. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο ουδός αφύπνισης είναι 37% χαμηλότερος στο N1 συγκρινόμενος με τα N2 και N3 στάδια και αυτή η μείωση μπορεί να συμβάλλει στην αυξημένη επίπτωση SDB [61]. Τέλος, η ύπαρξη αδυναμίας σχετιζόμενης με τη MEΘ μπορεί να επηρεάσει τους διαστολείς μύες του φάρυγγα, συγκεκριμένα το γενειογλωσσικό, μειώνοντας την απόκριση των μυών στην αρνητική ενδοαυλική πίεση των αεραγωγών [62]. Παρατηρήσαμε ότι σε ένα από τους πέντε ασθενείς που εξετάστηκαν, η σύσπαση του γενειογλωσσικού μυ ήταν μειωμένη ενώ σε 8 από τους 11 ασθενείς φάνηκαν ευρήματα συμβατά με πολυνευρομυοπάθεια. Επιπλέον, οι μειωμένες MIP και MEP καταδεικνύουν επίσης μυϊκή αδυναμία σχετιζόμενη με τη MEΘ. Αν και ο αριθμός των ασθενών στους οποίους πραγματοποιήθηκαν ED τεστ είναι μικρός για μια αξιοσημείωτη στατιστική ανάλυση, στην πρώτη εκτίμηση πέντε από τους οχτώ ασθενείς με ευρήματα συμβατά με πολυνευρομυοπάθεια επέδειξαν μέτρια (n=2) ή σοβαρή (n=3) αποφρακτική SDB. Από την άλλη μεριά τρεις ασθενείς με φυσιολογικά ηλεκτροφυσιολογικά τεστ ταξινομήθηκαν ως φυσιολογικοί (n=2) ή με ήπια SDB (n=1). Η δραστηριότητα των διαστολέων μυών μπορεί επίσης να επηρεαστεί αρνητικά από τον χαμηλό ουδό αφύπνισης. Σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο έχει καταδειχθεί ότι οι φλοϊκές αφυπνίσεις αναστέλλουν την εμμένουσα ενεργοποίηση του γενειογλωσσικού μυ πέρα από τη φάση απόφραξης (αναφέρεται ως after-discharge), προωθώντας δυνητικά ως εκ τούτου την υποτροπή της απόφραξης [63]. Εφόσον η ανάρρωση από τη μυϊκή αδυναμία σχετιζόμενη με την MEΘ μπορεί να είναι ατελής ακόμη και 5 έτη μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, αυτός ο μηχανισμός ίσως εξηγεί γιατί αρκετοί ασθενείς συνέχισαν να επιδεικνύουν αποφρακτική SDB στους 6 μήνες από την έξοδο από το νοσοκομείο [64]. Ειδικές ποιοτικές μελέτες που να εξετάζουν τη λειτουργία των διαστολέων μυών των ανώτερων αεραγωγών ίσως διευκρινίσουν το ρόλο της μυϊκής αδυναμίας σχετιζόμενης με τη MEΘ στον ύπνο. Τέλος, η αμφοτερόπλευρη ή μονόπλευρη βλάβη του υπογλώσσου νεύρου μετά τη διασωλήνωση έχει αναφερθεί και αυτό μπορεί να επηρεάσει τη SDB [65]. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες που να

χρησιμοποιούν ειδική μεθοδολογική προσέγγιση [12] για να διευκρινίσουν την έκταση στην οποία αυτοί οι μηχανισμοί συμβάλλουν στη SDB.

Ο ρόλος της συμπαθητικής δραστηριότητας ως δυνητικού παράγοντα που συμβάλλει στη φτωχή ποιότητα ύπνου αξίζει ορισμένα σχόλια. Η βαριά νόσος είναι ισχυρό ερέθισμα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [66] και αυτό μπορεί να συμβάλλει σε μειωμένο στάδιο N3[67,68] κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Η σημαντική αύξηση στο N3 στάδιο 6 μήνες αργότερα θα μπορούσε να οφείλεται μερικώς σε μειωμένη συμπαθητική νευρική δραστηριότητα. Παρόλα αυτά η συμπαθητική δραστηριότητα δεν μετρήθηκε στη μελέτη μας κι έτσι ο ρόλος αυτού του παράγοντα στα ευρήματα μας είναι άγνωστος.

Παρόμοια με προηγούμενες μελέτες [28,37,38], παρατηρήσαμε ότι οι επιζήσαντες από βαριά νόσο εξέφρασαν μακροπρόθεσμα χαμηλή ποιότητα ζωής. Παρόλα αυτά, αντίθετα με άλλες μελέτες[28], ούτε η σωματική ούτε η ψυχική σύνθετη βαθμολογία του SF-36 σχετίστηκε με τις διαταραχές ύπνου. Επίσης, το μέγεθος της βελτίωσης της ποιότητας ζωής στους 6 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο δε σχετίστηκε με την παρατηρούμενη ποιότητα ύπνου. Αν και οι διαφορετικοί σχεδιασμοί μελετών μπορούν να εξηγήσουν τη διαφορά ανάμεσα στις μελέτες, η υποκειμενική φύση του SF-36 θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για αυτά τα ποικίλα αποτελέσματα. Παρόμοια ευρήματα αποκτήθηκαν με την ESS, καταδεικνύοντας ότι τουλάχιστον σε αυτούς τους ασθενείς, η SDB μπορεί να μη σχετίζεται με υποκειμενική υπνηλία.

Από όσο γνωρίζουμε πρόκειται για την πρώτη μελέτη που προοπτικά συλλέγει δεδομένα όσον αφορά την ποιότητα του ύπνου των επιζήσαντων από βαριά νόσο κατά την έξοδο από το νοσοκομείο και 6 μήνες αργότερα. Η υψηλή επίπτωση SDB σε αυτά τα δύο χρονικά σημεία είναι σε ασυμφωνία με τις μελέτες των Lee και συν. και Dhooria και συν, που δείχνουν χαμηλή επίπτωση SDB σε επιζήσαντες από ARDS που μελετήθηκαν εντός 6 μηνών και 1 μήνα μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ αντίστοιχα [32,33]. Η επιλογή του πληθυσμού μελέτης ίσως εξηγεί αυτές τις διαφορές. Οι Lee και συν μελέτησαν ασθενείς που ανέφεραν δυσκολίες με τον ύπνο, ενώ οι Dhooria και συν μελέτησαν νέους ασθενείς [διάμεση ηλικία 24(IQR 22-28)] με πολύ λίγες ή καθόλου συνοσπρότητες, φυσιολογικό/χαμηλό BMI και οξεία τροπική νόσο με πολυσυστηματική οργανική ανεπάρκεια ως την αιτία του ARDS. Από την άλλη πλευρά, μια πρόσφατη προκαταρκτική μελέτη εξέτασε προοπτικά τον επιπολασμό της υπνικής άπνοιας στους 3 μήνες από την έξοδο από το νοσοκομείο σε 35 ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ με οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. 20% αυτών των ασθενών είχαν γνωστή υποκείμενη διάγνωση OSA και 17% ήταν ήδη σε κατ' οίκον μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (NIV) [34]. Όμως, από αυτή την ομάδα μόνο 16 ασθενείς μελετήθηκαν και ο επιπολασμός σοβαρής υπνικής άπνοιας ( $\geq 30$  γεγονότων/ώρα) ήταν 56% [34]. Επειδή εμείς μελετήσαμε μόνο ασθενείς χωρίς υπερκαπνία και υποξαιμία σε αέρα δωματίου, άμεση συσχέτιση ανάμεσα στις μελέτες δεν είναι εφικτή. Οι Solverson και συν χρησιμοποιώντας ακτιγραφία και ερωτηματολόγια, βρήκαν μειωμένη ποιότητα ύπνου μετά τη βαριά νόσο, που συσχετίστηκε με

φτωχή ποιότητα ζωής σχετιζόμενης με την υγεία [31]. Προφανώς σε αυτή τη μελέτη, η αρχιτεκτονική του ύπνου και η SDB δεν εξετάστηκαν.

Η μελέτη μας έχει κάποιους περιορισμούς. Πρώτον, αν και μελετήσαμε ασθενείς χωρίς υπερκαπνία και υποξαιμία και αποκλείσαμε ασθενείς με προϋπάρχουσες διαταραχές ύπνου ή νοσήματα που σχετίζονται με υψηλή επίπτωση διαταραχών του ύπνου (πνευμονική ίνωση, νευρομυϊκά νοσήματα κτλ), είναι πιθανό ότι κάποιοι από τους ασθενείς μας είχαν αδιάγνωστο σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, δεδομένης της υψηλής επίπτωσης αυτής της νόσου στους γηριατρικούς πληθυσμούς, ειδικά σε εκείνους με αυξημένο BMI. Ο επιπολασμός του AHI $\geq$ 15 γεγονότα/ώρα (μέτριο προς σοβαρό SDB) στο γενικό πληθυσμό ποικίλει ανάμεσα σε 5 έως 16% στους άνδρες και 1,2 έως 20% στις γυναίκες [4]. Στη μελέτη μας, σοβαρή SDB παρατηρήθηκε στο 70% των ανδρών και στο 50% των γυναικών, πολύ υψηλότερα από ότι στο γενικό πληθυσμό. Παρόλα αυτά, στη μελέτη μας, η σοβαρότητα της SDB δε σχετίστηκε ούτε με την ηλικία ούτε με το BMI. Επιπλέον, η σημαντική μείωση του AHI που παρατηρήθηκε στους 6 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο ξεκάθαρα καταδεικνύει ότι αναστρέψιμοι παράγοντες που σχετίζονται με τη βαριά νόσο, όπως η μυϊκή αδυναμία που σχετίζεται με τη ΜΕΘ, η μεταβολή στους πνευμονικούς όγκους, το ιστικό οίδημα των ανώτερων αεραγωγών και η διαμόρφωση των μηχανισμών ελέγχου του αερισμού, μπορεί να συμμετέχουν στις διαταραχές αναπνοής σχετιζόμενες με τον ύπνο. Δεύτερον, η συμβολή καθενός από τους τέσσερις παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στην αποφρακτική υπνική άπνοια στους ασθενείς μας δεν εξετάστηκε. Τρίτον, τα ED τεστ πραγματοποιήθηκαν μόνο σε 11 ασθενείς, λόγω διαφόρων παραγόντων (μη διαθεσιμότητα του ειδικού τεστ όταν ήταν προγραμματισμένο, απροθυμία των ασθενών). Όμως πιστεύουμε ότι εξαιτίας της υψηλής επίπτωσης παθολογικών τεστ που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που εξετάστηκαν (8 στους 11), ο ρόλος της μυϊκής αδυναμίας σχετιζόμενης με τη ΜΕΘ στη SDB θα πρέπει να διερευνηθεί ειδικά σε αυτήν την ομάδα του πληθυσμού. Τέλος, δεν υπήρχε νοσηλευόμενη ομάδα ασθενών εκτός ΜΕΘ που να επιτρέπει για συγκρίσεις.

### **Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, έχουμε καταδείξει ότι η πλειοψηφία των επιζησάντων από βαριά νόσο που χρειάστηκαν διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό για την υποστήριξη του αναπνευστικού συστήματος για τουλάχιστον 48 ώρες κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, επέδειξαν φτωχή ποιότητα ύπνου και μέτρια προς σοβαρή αποφρακτική διαταραχή αναπνοής κατά τον ύπνο με την έξοδο από το νοσοκομείο. Αν και στους 6 μήνες η ποιότητα του ύπνου παρέμεινε φτωχή, η αρχιτεκτονική του ύπνου βελτιώθηκε, υποδεικνύοντας ότι αναστρέψιμοι παράγοντες που σχετίζονται με τη βαριά νόσο είναι μερικώς υπεύθυνοι για τις διαταραχές του ύπνου. Μελλοντική έρευνα απαιτείται για να διερευνηθεί τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε διαταραχές ύπνου μετά τη βαριά νόσο.

## **Abstract**

**Purpose:** There is limited data regarding the sleep quality in survivors of critical illness, while the time course of the sleep abnormalities observed after ICU discharge is not known. The aim of this study was to assess sleep quality and the time course of sleep abnormalities in survivors of critical illness.

**Methods:** Eligible survivors of critical illness without hypercapnia and hypoxemia were evaluated within 10 days (1st evaluation, n = 36) and at 6 months after hospital discharge (2nd evaluation, n = 29). At each visit, all patients underwent an overnight full polysomnography and completed health-related quality of life questionnaires (HRQL). Lung function and electro-diagnostic tests (ED) were performed in 24 and 11 patients, respectively.

**Results:** At 1st evaluation, sleep quality and HRQL were poor. Sleep was characterised by high percentages of N1, low of N3 and REM stages, and high apnea–hypopnea index (AHI, events/h). Twenty-two out of 36 patients (61%) exhibited AHI  $\geq$  15 (21 obstructive, 1 central). None of the patients' characteristics, including HRQL and lung function, predicted the occurrence of AHI  $\geq$  15. At 6 months, although sleep quality remained poor (high percentages of N1 and low of REM), sleep architecture had improved as indicated by the significant increase in N3 [4.2% (0–12.5) vs. 9.8% (3.0–20.4)] and decrease in AHI [21.5 (6.5– 29.4) vs. 12.8 (4.7–20.4)]. HRQL improved slightly but significantly at 6 months. Neither the changes in HRQL nor in lung function tests were related to these of sleep architecture. Six out of eight patients with abnormal ED at 1st evaluation continued to exhibit abnormal results at 6 months.

**Discussion:** Our study resulted in the following findings: (1) in survivors of critical illness without gas exchange abnormalities, within 10 days of hospital discharge, sleep quality was poor characterised by severe disruption of sleep architecture and excessive sleep-disordered breathing, mainly of the obstructive type. (2) at 6 months after hospital discharge sleep quality remained relatively poor, in comparison to the 1st sleep study, however significant improvement in N3 stage and AHI was observed, resulting in significantly more patients being classified as normal or with mild SDB. (3) quality of life improved at 6 months, however continued to be abnormal. (4) the change in quality of life and that of sleep disturbances had no relationship between each other.

The demonstration of obstructive events could be explained by four pathophysiologic mechanisms which are the following: (1) increased upper airway collapsibility, (2) high chemical loop gain, (3) low arousal threshold and (4) poor responsiveness of pharyngeal dilators (mainly the genioglossus muscle) to negative pharyngeal pressure. Although our study has some limitations, it is to our knowledge the first one to prospectively collect data regarding the sleep quality of survivors of critical illness at hospital discharge and 6 months later.

Conclusions: Survivors of critical illness exhibited a high prevalence of obstructive sleep-disordered breathing and poor sleep architecture at hospital discharge, which slightly improved 6 months later, indicating that reversible factors are partly responsible for these abnormalities.

### Περίληψη

Σκοπός: Στη βιβλιογραφία υπάρχουν περιορισμένες μελέτες όσον αφορά την ποιότητα του ύπνου στους ασθενείς που επιβιώνουν έπειτα από νοσηλεία στη ΜΕΘ ενώ δεν έχει διερευνηθεί το πως εξελίσσονται οι διαταραχές ύπνου στο χρόνο στην ομάδα αυτή των ασθενών.

Μέθοδοι: οι επιζήσαντες από βαριά νόσο χωρίς υπερκαπνία και υποξυγοναιμία που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής στη μελέτη εκτιμήθηκαν εντός 10 ημερών (1<sup>η</sup> εκτίμηση, N=36) και εντός εξαμήνου μετά την έξοδο από το νοσοκομείο (2<sup>η</sup> εκτίμηση, N=29). Σε κάθε επίσκεψη οι ασθενείς υποβάλλονταν σε πολυσωματοκαταγραφική μελέτη και συμπλήρωναν ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής. Πλήρης λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού συστήματος πραγματοποιήθηκε σε 24 ασθενείς και ηλεκτροδιαγνωστικά τεστ έγιναν σε 11 ασθενείς.

Αποτελέσματα: Στην πρώτη εκτίμηση τόσο η ποιότητα του ύπνου όσο και η ποιότητα ζωής των ασθενών ήταν φτωχές. Ο ύπνος χαρακτηριζόταν από υψηλό ποσοστό N1 σταδίου, χαμηλό ποσοστό N3 και REM σταδίου και υψηλό υποαπνοϊκό δείκτη. Οι 22 από τους 36 ασθενείς (61%) είχαν AHI  $\geq 15$  (21 αποφρακτικού και 1 μεικτού τύπου). Κανένα από τα χαρακτηριστικά των ασθενών συμπεριλαμβανομένων των ερωτηματολογίων ποιότητας ζωής και της πνευμονικής λειτουργίας δεν πρόέβλεψε την εμφάνιση AHI $\geq 15$ . Στους 6 μήνες, παρόλο που η ποιότητα ύπνου παρέμεινε φτωχή (υψηλό ποσοστό N1 σταδίου και χαμηλό ποσοστό REM), η αρχιτεκτονική του ύπνου βελτιώθηκε όπως καταδεικνύεται από τη σημαντική αύξηση του N3 σταδίου [4,2% (0-12,5) vs 9,8% (3,0-20,4)] και τη μείωση του AHI [21,5 (6,5-29,4) vs 12,8 (4,7-20,4)]. Τα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής βελτιώθηκαν σημαντικά στους 6 μήνες. Ούτε η αλλαγή στη ποιότητα ζωής ούτε στη πνευμονική λειτουργία συσχετίστηκε με τις αλλαγές στην αρχιτεκτονική του ύπνου. Όσον αφορά τα ηλεκτροδιαγνωστικά τεστ 6 από τους οχτώ ασθενείς που είχαν παθολογικά τεστ στη πρώτη εκτίμηση συνέχισαν να έχουν παθολογικά ευρήματα στους 6 μήνες.

Συμπεράσματα: Οι επιζήσαντες από βαριά νόσο παρουσίασαν υψηλό επιπολασμό αποφρακτικών διαταραχών αναπνοής στον ύπνο και φτωχή αρχιτεκτονική ύπνου κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, τα οποία βελτιώθηκαν ελαφρώς 6 μήνες αργότερα, καταδεικνύοντας ότι αναστρέψιμοι παράγοντες είναι μερικώς υπεύθυνοι για αυτές τις διαταραχές.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Rechtschaffen A, Kales A, eds (1968) A Manual of Standardised Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute
- 2) Malhotra RK, Avidan AY (2014) Atlas of Sleep Medicine. Chapter 3. Sleep Stages and Scoring Technique pp. 77-99
- 3) Gupta RK, Chandra A, Verma AK, Kumar S (2010) Obstructive Sleep Apnea: A Clinical Review. JAPI 58:438-441
- 4) Franklin KA, Lindberg E (2015) Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population- a review on the epidemiology of sleep apnea. J Thorac Dis 7(8):1311–1322
- 5) Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G (2015) Obstructive Sleep Apnea Syndrome and its management. Ther Adv Chronic Dis 6(5): 273-285
- 6) Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ (2018) Obstructive Sleep Apnea: Current Perspectives. Nature and Science of Sleep 10:21-34
- 7) Lim DC, Pack AI (2017) Obstructive Sleep Apnea: Update and future. Annu. Rev. Med 68:99-112
- 8) Park JG, Ramar K, Olson EJ (2011) Updates on definition, consequences and management of obstructive sleep apnea. Mayo Clin Proc 86(6):549-555
- 9) Greenstone M, Hack M (2014) Obstructive Sleep Apnea. BMJ 348:1-8
- 10) Jun JC, Chopra S, Schwart AR (2016) Sleep Apnea. Eur Respir Rev 25:12-18
- 11) Strollo P, Soose R, Maurer J, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson R, Padhya T, Steward D, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning P, Goetting M, Vanderveken O, Feldman N, Knaack L, Strohl K (2014) Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med 370:139-149
- 12) Wellman A, Edwards BA, Sands SA, Owens RL, Nemati S, Butles J, Passaglia CL, Jackson AC, Malhotra A, White DP (2013) A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. J Appl Physiol 114:911–922
- 13) Bonsignore M, Suarez Giron M, Marrone O, Castrogiovanni A, Montserrat J (2017) Personalised medicine in sleep respiratory disorders: focus on obstructive sleep apnoea diagnosis and treatment. Eur Respir Rev 26:170069
- 14) Dempsey J, Veasey S, Morgan B, O'Donnell C (2010) Pathophysiology of Sleep Apnea. Physiol Rev 90:47-112
- 15) Bosi M, De Vito A, Kotecha B, Viglietta B, Braghiroli A, Steier J, Pengo M, Sorrenti G, Gobbi R, Vicini C, Poletti V (2018) Phenotyping the pathophysiology of obstructive sleep apnea using polygraphy/polysomnography: a review of the literature. Sleep and Breathing

- 16) Burgess K (2012) New insights from the measurement of loop gain in obstructive sleep apnea. *J Physiol* 590.8:1781-1782
- 17) Edwards B, White D (2011) Control of the pharyngeal musculature during wakefulness and sleep: implications in normal controls and sleep apnea. *Head Neck* 33(Suppl 1):S37-S45
- 18) Pisani M, Friese R, Gehlbach B, Schwab R, Weinhouse G, Jones SF (2015) Sleep in the intensive care unit. Concise clinical review *Am J Respir Crit Care Med* 7:731–738
- 19) Berry R, Budhiraja R, Gottlieb D, Gozal D, Iber C, Kapur V, Marcus C, Mehra R, Parthasarathy S, Quan S, Redline S, Strohl K, Ward S, Tangredi M (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 8(5):597-619
- 20) Bijwadia J, Ejaz M (2009) Sleep and critical care. *Current opinion in critical care* 15:25-29
- 21) Carley D, Farabi S (2016) Physiology of sleep. *From Research to Practice* 29(1): 5-9
- 22) Elliot R, McKinley S, Cistulli P, Fien M (2013) Characterisation of sleep in intensive care using 24-h polysomnography: an observational study. *Crit Care* 17:R46
- 23) Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ (1999) Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1155–1162
- 24) Little A, Ethier C, Ayas N, Thanachayanont T, Jiang D, Mehta S (2012) A patient survey of sleep quality in the intensive care unit. *Minerva Anestesiologica* 78:406–414
- 25) Kamdar BB, Needham DM, Collop NA (2012) Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *Intensive Care Med* 27(2):97–111
- 26) Delaney L, Van Haren F, Lopez V (2015) Sleeping on a problem: the impact of disturbance on intensive care patients- a clinical review. *Annals of Intensive Care* 5:3
- 27) Salas R, Gamaldo C (2008) Adverse effects of sleep deprivation in the ICU. *Crit Care Clin* 461-476
- 28) Orwelius L, Nordlund A, Nordlund P, Edell-Gustafsson U, Sjöberg F (2008) Prevalence of sleep disturbances and long-term reduced health-related quality of life after critical care: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care* 12:R97
- 29) McKinley S, Aitken LM, Alison JA, King M, Leslie G, Burmeister E, Elliot D (2012) Sleep and other factors associated with mental health and psychological distress after intensive care for critical illness. *Intensive Care Med* 38:627–633
- 30) Parsons E, Kross E, Caldwell E, Kapur V, McCurry S, Vitiello M, Hough C (2012) Post discharge insomnia symptoms are associated with quality of life impairment among survivors of acute lung injury. *Sleep Med.* 13(8)1106-1109
- 31) Solverson KJ, Easton PA, Doig CJ (2016) Assessment of sleep quality post-hospital discharge in survivors of critical illness. *Respir Med* 114:97–102
- 32) Lee CM, Herridge MS, Gabor JY, Tansey CM, Andrea M, Hanly PJ (2009) Chronic sleep disorders in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 35:314–320

- 33) Dhooria S, Seghal IS, Agrawal AK, Agarwal R, Aggarwal AN, Behera D (2016) Sleep after critical illness: study of survivors of acute respiratory distress syndrome and systematic review of literature. *Indian J Crit Care Med* 20(6):323–331
- 34) Thille AW, Cordoba-Izquierdo A, Maitre B, Boyer L, Brochard L, Drouot X (2018) High prevalence of sleep apnea syndrome in patients admitted to ICU for acute hypercapnic respiratory failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 44(2):267–269
- 35) Wilcox ME, Lim AS, Pinto R, Black S, McAndrews MP, Rubinfeld G (2018) Sleep on the ward in intensive care unit survivors: a case series of polysomnography. *Intern Med J* 48(7): 795-802
- 36) Altman MT, Knauert MP, Pisani MA (2017) Sleep disturbance after hospitalization and critical illness: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 14(9):1457-1468
- 37) Hurel D, Loirat P, Saulnier F, Nicolas F, Brivet F (1997) Quality of life 6 months after intensive care: results of a prospective multicenter study using a generic health status scale and a satisfaction scale. *Intensive Care Med* 23:331–337
- 38) Dowdy DW, Eid MP, Dennison CR, Mendez-Tellez PA, Herridge MS, Guallar E, Pronovost PJ, Needham DM (2006) Quality of life after acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 32:1115–1124
- 39) Adler D, Pepin JL, Dupuis-Lozeron E, Espa-Cervena K, Merlet- Violet R, Muller H, Janssens JP, Brochard L (2017) Comorbidities and subgroups of patients surviving severe acute hypercapnic respiratory failure in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 196(2):200–207
- 40) Chishti A, Batchelor AM, Bullock RE, Fulton M, Gascoigne AD, Baudouin SV (2000) Sleep-related breathing disorders following discharge from intensive care. *Intensive Care Med* 26:426–433
- 41) White DP, Younes MK (2012) Obstructive sleep apnea. *Compr Physiol* 2(4):2541–2594
- 42) Anagnostopoulos F, Niakas D, Pappa E (2005) Construct validation of the Greek SF-36 health survey. *Qual Life Res* 14:1959–1965
- 43) Tsara V, Serasli E, Amfilochiou A, Constantinidis T, Christaki P (2004) Greek version of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath* 8(2):91–95
- 44) Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF (2007) The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine, Westchester
- 45) Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson SL, Tangredi MM (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med* 8(5): 597–619
- 46) Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D,



- Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J (2005) General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 26:153–161
- 47) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J (2005) Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 26:948–968
- 48) Preston DC, Shapiro B (2005) *Electromyography and neuromuscular disorders: clinical electrophysiologic correlations*, 2nd edn. Elsevier, Philadelphia, pp 117–160
- 49) Ameridou I Neurophysiological investigation of the innervation of the 1st dorsal interosseous muscle of the foot & hand and of the extensor digitorumbrevis muscle. National Archive of PhD Theses. <http://www.openarchives.gr/archive/47>. Last updated 2014–07-29
- 50) Kushida CA (2007) *Obstructive Sleep Apnea. Diagnosis and treatment*. 1<sup>st</sup> edition p. 1-60
- 51) Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G (2005) Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 26:511–522
- 52) MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J (2005) Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 26: 720–735
- 53) American Thoracic Society/European Respiratory Society (2002) ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 166:518–624
- 54) Boyko Y, Holst R, Jennum P, Oerding H, Nikolic M, Toft P (2017) Melatonin secretion pattern in critically ill patients: a pilot descriptive study. *Critical Care Research and Practice* 2017:1–8
- 55) Korompeli A, Muurlink O, Kavrochorianou N, Katsoulas T, Fildissis G, Baltopoulos G (2017) Circadian disruption of ICU patients: a review of pathways, expression, and interventions. *J Crit Care* 38:269–277
- 56) Casey SJ, Solomons LC, Steier J, Kabra N, Burnside A, Pengo MF, Moxham J, Goldstein LH, Kopelman MD (2016) Slow wave and REM sleep deprivation effects on explicit and implicit memory during sleep. *Neuropsychology* 30(8):931–945

- 57) Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel AB, Katz ES, Schory K, Edwards JK, White DP (2004) Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 170(11):1225–1232
- 58) Malhotra A, Pillar G, Fogel B, Beauregard J, Edwards J, White DP (2001) Upper-airway collapsibility. measurements and sleep effects. *Chest* 120:156–161
- 59) Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A (2013) Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea: identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 188:996–1004
- 60) Eckert DJ, Lo YL, Saboisky JP, Jordan AS, White DP, Malhotra A (2011) Sensorimotor function of the upper-airway muscles and respiratory sensory processing in untreated obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 111:1644–1653
- 61) Sforza E, Krieger J, Petiau C (1999) Arousal threshold to respiratory stimuli in OSA patients: evidence for a sleep-dependent temporal rhythm. *Sleep* 22(1):69–75
- 62) Jordan AS, White DP, Owens RL, Eckert DJ, Rahangdale S, Yim-Yeh S, Malhotra A (2010) The effect of increased genioglossus activity and endexpiratory lung volume on pharyngeal collapse. *J Appl Physiol* 109:469–475
- 63) Younes M, Loewen A, Ostrowski M, Hanly P (2014) Short-term potentiation in the control of pharyngeal muscles in obstructive apnea patients. *Sleep* 37(11):1833–1849
- 64) Hermans G, Van den Berghe G (2015) Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care* 19:274
- 65) Shah AC, Barnes C, Spiekerman CF, Bollag LA (2015) Hypoglossal nerve palsy after airway management for general anesthesia: an analysis of 69 patients. *Anesth Analg* 120(1):105–120
- 66) Dünser MW, Hasibeder WR (2009) Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med* 24(5):293–316
- 67) Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM (1993) Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 328:303–307
- 68) Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG (1991) Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain* 114:1281–1295

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### Προσωπικά στοιχεία

**Όνοματεπώνυμο:** Μαρία Μπολάκη

**Ημερομηνία γέννησης:** 3 Μαΐου 1989

**Οικογενειακή κατάσταση:** Έγγαμη, ένα παιδί

**Παρούσα επαγγελματική κατάσταση:** ειδικευόμενη Πνευμονολογίας, Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη, Ελλάδα

**Διεύθυνση:** Σίβα Ηρακλείου

Κρήτη, 70011

Ελλάδα

**Τηλέφωνο:** +30 6936013198

**Ηλεκτρονική Διεύθυνση:** maria\_mpolaki@yahoo.gr

### Εκπαίδευση-Εργασία

- 2007: απολυτήριο από το 2<sup>ο</sup> Γενικό Λύκειο Ηρακλείου, Κρήτη (βαθμός 19.8/20)
- 2007-2013: φοιτήτρια Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ελλάδα (βαθμός 8.94/10)
- 31/10/2009: BLS/AED provider course
- 18/03/2013-09/06/2013: Karolinska Institutet, Στοκχόλμη, Σουηδία: Πρόγραμμα Erasmus
- 10/2013-05/2014: Εθελοντική Εργασία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ελλάδα
- 21/10/2014-σήμερα: Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη, Ελλάδα
- 5/2/2014-σήμερα: Υποψήφια Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Κρήτης
- 25/06/2016-26/06/2016: ALS provider course
- 30/06/2016: Εκπαιδευτικό Σεμινάριο σε: Πρόοδος στη Μεθοδολογία και στις τεχνικές της καταγραφής ύπνου
- 4/11/2017: Κλινικό φροντιστήριο στη διάγνωση και σταδιοποίηση καρκίνου του Πνεύμονα

### **Βραβεία/Υποτροφίες**

- 07/2013: Υποτροφία της εταιρείας Glaxo Smith Kline για Μεταπτυχιακές Σπουδές (1<sup>η</sup> απόφοιτη Ιατρικής Σχολής)

### **Παρουσιάσεις σε Συνέδρια**

- 2011: Ελεύθερη Ανακοίνωση «Κάπνισμα: Νέο-γυναίκες», 17<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας
- 2012: Ελεύθερη ανακοίνωση «Επείγοντα στο αγροτικό ιατρείο: Αναφυλακτικό Σοκ», 18<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας
- 2012: Αναρτημένη Ανακοίνωση «Μεταβολικές διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας στους ασθενείς στο τμήμα επειγόντων περιστατικών», 18<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας
- 30/6/2016-3/7/2016: Ελεύθερη Ανακοίνωση στο 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Έρευνας του Ύπνου, Αθήνα
- 13/09/2016-16/09/2016: Αναρτημένη Ανακοίνωση "Poster presentation "Sleep related breathing disorders in ICU survivors", 23rd Congress of the European Sleep Research Society
- 20/07/2017-22/07/2017: Προφορική παρουσίαση Περιστατικού, member of the faculty of the Cretan Summer School of Respiratory Department, Faculty of Medicine, University of Crete "Interstitial Lung Diseases (ILDs) Course, From bench to bedside" held in Heraklion, Crete
- 09/11/2017-12/11/2017: Αναρτημένη ανακοίνωση «ο ρόλος του υπερηχογραφήματος πνεύμονα στην εκτίμηση ασθενών με διάμεσες πνευμονοπάθειες, μια προοπτική μελέτη», 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα
- 09/11/2017-12/11/2017: Αναρτημένη Ανακοίνωση «Επαγόμενη από rituximab διάμεση Πνευμονοπάθεια», 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα

- 09/11/2017-12/11/2017: Αναρτημένη Ανακοίνωση «Σχετιζόμενη με ANCA αγγειίτιδα με εντόπιση στον πνεύμονα», 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα
- 01/12/2017-02/12/2017: Προφορική παρουσίαση περιστατικού, Διάμεσες Πνευμονοπάθειες, 5<sup>ο</sup> Ετήσιο Σεμινάριο, Θεσσαλονίκη
- 07/06/2018-09/06/2018: Αναρτημένη ανακοίνωση “Lung ultrasonography performance in patients with fibrotic interstitial lung diseases: a preliminary study”, International Conference on Sarcoidosis & Interstitial Lung Diseases, WASOG 2018
- 07/06/2018-09/06/2018: Αναρτημένη ανακοίνωση “Cases of extrapulmonary sarcoidosis”, International Conference on Sarcoidosis & Interstitial Lung Diseases, WASOG 2018
- 15/09/2018-19/09/2018: Αναρτημένη ανακοίνωση “A prospective evaluation of lung ultrasonography in patients with fibrotic interstitial lung diseases; preliminary results” ERS 2018
- 13/12/2018-16/12/2018: Ελεύθερη ανακοίνωση «Χαμηλή δόση βαρενικλίνης στη διακοπή καπνίσματος: η εμπειρία ενός κέντρου», 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα
- 13/12/2018-16/12/2018: Αναρτημένη ανακοίνωση «Υπερηχογράφημα πνεύμονα: προοπτική μελέτη για την εκτίμηση ασθενών με πνευμονική ίνωση- προκαταρκτικά αποτελέσματα», 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα
- 13/12/2018-16/12/2018: Αναρτημένη Ανακοίνωση «Ενδιαφέρουσα περίπτωση επαγώμενης από την άσκηση πνευμονικής υπέρτασης μετά τη σύγκλιση μεσοκολπικής επικοινωνίας», 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα
- 13/12/2018-16/12/2018: Αναρτημένη ανακοίνωση «περίπτωση οικογενούς πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης: ασυνήθης εξέλιξη», 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα

### Συμμετοχή σε Συνέδρια

- 08/05/2010: Πανελλήνιο Συμπόσιο Αλκοολισμού «Πρόληψη της υποτροπής του αλκοολισμού»
- 20/10/2011-22/10/2011: 5<sup>ο</sup> Συνέδριο Παθολογίας «Σύγχρονες τάσεις στη Παθολογία»
- 22/3/2014: «Σεμινάριο στην απεικόνιση του πνεύμονα, μια αναμνηστική δόση», Ηράκλειο
- 02/07/2015-04/07/2015: ERS School Course “Smoking cessation using innovative techniques”
- 04/11/2015: Επιστημονική ημερίδα «Νέοι ορίζοντες στην αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης», Ηράκλειο, Κρήτη
- 26/11/2015-29/11/2015: 24<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, Αθήνα
- 9/06/2017-11/06/2017: 1<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Πνευμονικής Υπέρτασης, Αθήνα

### Δημοσιεύσεις και συγγραφικό έργο

- Christina Alexopoulou, M.D., Eumorfia Kondili, M.D., Eleni Diamantaki, M.D., Charalambos Psarologakis, M.D., Sofia Kokkini, M.D., Maria Bolaki, M.D., Dimitris Georgopoulos, M.D., Ph.D. “Effects of Dexmedetomidine on Sleep Quality in Critically Ill Patients, *A Pilot Study*” *Anesthesiology*2014; 121:801-7
- Maria Bolaki, Gerasimos Lekatsas, Georgios Pitsidianakis, Sofia Schiza “Multi-drug resistant pulmonary tuberculosis in a 40 year old patient with STEMI” *PNEUMON*, vol 28, n 4, October-December 2015
- Maria Bolaki, Aikaterini Giannadaki, Anastasios Koutsopoulos, Dimitrios Georgopoulos, Christina Alexopoulou “Lentil aspiration pneumonia in a young patient” *PNEUMON* vol 30, n 2, April-June 2017
- Bolaki M, Fanaridis M, Pediaditis E, Mitrouska I and Georgopoulos D “Ortner’s Syndrome as First Clinical Presentation of Severe Pulmonar Arterial Hypertension” *J Pulm Respir Med* 2017, 7:1
- Maria Bolaki, Vassilis Amargianitakis, Dimitris Georgopoulos, Christophe Guervilly and Laurent Papazian “Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in

moderate to severe acute respiratory distress syndrome” Intensive Care Med 2017 DOI  
10.1007/s00134-017-4707-2

- Katerina Antoniou MD, PhD, Elyse E. Lower MD, George Margaritopoulos, MD, PhD, Eleni Bibaki, MD, Maria Bolaki, MD, Robert P. Baughman MD “The Future in Interstitial Lung Disease” UPDATES ON PULMONARY DISEASES, chapter 02, ASYOD, 2017
- Ch Alexopoulou , M Bolaki, E Akoumianaki, S Erimaki , E Kondili, P Mitsias, D Georgopoulos “Sleep quality in survivors of critical illness” Sleep and Breathing 2018  
doi.org/10.1007/s11325-018-1701-z
- M Bolaki, Ch Alexopoulou, D Georgopoulos “Sleep quality in survivors of critical illness: practical shortcomings resolved” Sleep and Breathing 2018 doi.org/10.1007/s11325-018-1721-8

#### **Φαρμακευτικά πρωτόκολλα**

- 2016: Συνερευνητής σε παρεμβατική κλινικής δοκιμή με κωδικό A1481324 και τίτλο: «Μια πολυεθνική, πολυκεντρική μελέτη για την αξιολόγηση των επιδράσεων της από του στόματος χορηγούμενης Σιλденаφίλης στη θνησιμότητα ενηλίκων με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)», της εταιρίας Pfizer Hellas Inc.
- 2018: Συνερευνητής στην Exposure Study για την Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση

#### **Συμμετοχή σε επιστημονικές ομάδες**

- Μέλος της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας
- Μέλος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας

#### **Ξένες Γλώσσες & Η/Υ**

- Αγγλικά: Certificate of Proficiency in English
- Γαλλικά: DELF B1
- European Computer Driving Licence (ECDL)

### Εθελοντική Εργασία

- 2007-2013: Πρόγραμμα φοιτητών Ιατρικής HeIMSIC
- 10/2013-05/2014: Εθελοντική Εργασία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ελλάδα





# Sleep quality in survivors of critical illness

Ch. Alexopoulou<sup>1,2</sup> & M. Bolaki<sup>3</sup> & E. Akoumianaki<sup>1</sup> & S. Erimaki<sup>4</sup> & E. Kondili<sup>1,2</sup> & P. Mitsias<sup>4</sup> & D. Georgopoulos<sup>1,2</sup>

Received: 28 April 2018 / Revised: 24 June 2018 / Accepted: 12 July 2018  
# Springer Nature Switzerland AG 2018

## Abstract

**Purpose** There is limited data regarding the sleep quality in survivors of critical illness, while the time course of the sleep abnormalities observed after ICU discharge is not known. The aim of this study was to assess sleep quality and the time course of sleep abnormalities in survivors of critical illness.

**Methods** Eligible survivors of critical illness without hypercapnia and hypoxemia were evaluated within 10 days (1st evaluation,  $n = 36$ ) and at 6 months after hospital discharge (2nd evaluation,  $n = 29$ ). At each visit, all patients underwent an overnight full polysomnography and completed health-related quality of life questionnaires (HRQL). Lung function and electro-diagnostic tests (ED) were performed in 24 and 11 patients, respectively.

**Results** At 1st evaluation, sleep quality and HRQL were poor. Sleep was characterised by high percentages of N1, low of N3 and REM stages, and high apnea-hypopnea index (AHI, events/h). Twenty-two out of 36 patients (61%) exhibited  $AHI \geq 15$  (21 obstructive, 1 central). None of the patients' characteristics, including HRQL and lung function, predicted the occurrence of  $AHI \geq 15$ . At 6 months, although sleep quality remained poor (high percentages of N1 and low of REM), sleep architecture had improved as indicated by the significant increase in N3 [4.2% (0–12.5) vs. 9.8% (3.0–20.4)] and decrease in AHI [21.5 (6.5–29.4) vs. 12.8 (4.7–20.4)]. HRQL improved slightly but significantly at 6 months. Neither the changes in HRQL nor in lung function tests were related to these of sleep architecture. Six out of eight patients with abnormal ED at 1st evaluation continued to exhibit abnormal results at 6 months.

**Conclusions** Survivors of critical illness exhibited a high prevalence of obstructive sleep-disordered breathing and poor sleep architecture at hospital discharge, which slightly improved 6 months later, indicating that reversible factors are partly responsible for these abnormalities.

**Keywords** Mechanical ventilation · Intensive care unit · Hospital discharge · Quality of life · Polysomnography · Sleep architecture

---

Ch. Alexopoulou and M. Bolaki contributed equally to this work.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11325-018-1701-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

\* D. Georgopoulos  
georgopd@uoc.gr

<sup>1</sup> Intensive Care Medicine Department, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece

<sup>2</sup> Sleep Laboratory, Intensive Care Medicine Department, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece

<sup>3</sup> Department of Pulmonary Medicine, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece

<sup>4</sup> Neurology Department, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece

## Background

Sleep abnormalities are extremely common in critically ill patients [1]. These patients exhibit a reduction in rapid eye movement (REM) and N3 stages of sleep (slow-wave sleep), sleep disruption and numerous hypopneas or apneas (sleep-disordered breathing, SDB). Thus, although the total sleep time may be normal or even increased, the quality of sleep is poor [2]. Several factors such as the intensive care unit (ICU) environment, illness severity, acute illness that precipitated the ICU admission and the process of mechanical ventilation may contribute to these sleep abnormalities [3–5].

Studies have shown that ICU survivors exhibit long-term neurocognitive impairment and a perceived reduction in the quality of life after ICU discharge [6–9]. Persistent sleep abnormalities acquired during the course of the critical illness may contribute to this poor quality of life. Although sleep quality after ICU discharge has been evaluated by several

studies, the results are rather conflicting [10–14]. This is probably due to patients' selection bias [10–12] and the use of methods other than a full polysomnography to assess sleep [13, 14]. It is worth mentioning that none of these studies have examined the time course of the sleep abnormalities observed after ICU discharge.

The primary aim of our study was to assess sleep-disordered breathing and sleep architecture in survivors of critical illness without hypercapnia and hypoxemia within a 10-day time frame, and at 6 months after hospital discharge. A secondary aim was to examine if sleep abnormalities influence quality of life. For this purpose, health-related quality of life (HRQL) was reported during these periods using standard questionnaires.

## Materials and methods

### Patients

The study was performed in the sleep laboratory of the Department of Intensive Care Medicine of the University Hospital of Heraklion. Survivors of critical illness were screened for eligibility. Inclusion criteria were (1) age > 18 years and < 80 years, (2) the necessity of intubation and mechanical ventilation to support the respiratory system for at least 48 h, (3) Glasgow coma scale of 15 at the time of hospital discharge and (4) life expectancy > 1 year. Patients with a history of sleep-disordered breathing (i.e. sleep apnea syndrome), chronic neuromuscular disorder, chronic restrictive lung disease (i.e. lung fibrosis) and/or psychiatric disease, as well as patients with hypercapnia ( $\text{PaCO}_2 \geq 45$  mmHg) and/or hypoxemia ( $\text{PaO}_2 \leq 60$  mmHg) on room air at hospital discharge, were excluded. The study was approved by the Human Studies Subcommittee and informed consent was obtained from patients.

### Study design

Eligible patients were approached and informed about the study's design well before hospital discharge. If the patients agreed to participate in the study, they would be evaluated in an ambulatory sleep laboratory within 10 days (1st evaluation) and at 6 months (2nd evaluation) after hospital discharge. At each evaluation, the patients underwent clinical examinations and completed HRQL questionnaires, followed by an overnight full polysomnography (PSG). After the first 12 patients, the protocol was modified by performing complete lung function tests. Moreover, since upper airways muscle function plays a key role in sleep quality [15], a subgroup of patients underwent electro-diagnostic (ED) tests with the aim of examining the presence of critical illness myopathy and/or polyneuropathy.

### Measurements

The HRQL questionnaires were (1) the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) to measure medical outcomes and (2) Epworth sleepiness scale (ESS). The SF-36 survey has 36 questions and generates a health profile of 8 subscale scores: physical functioning, role limitations caused by physical problems, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role limitations due to emotional problems and mental health. The scores on all subscales are transformed to a scale ranging from 0 (the worst score) to 100 (best score). The ESS is used to determine the level of daytime sleepiness. A score greater than 9 indicates significant daytime sleepiness. Both questionnaires have been validated for the Greek population [16, 17].

PSG studies were performed using current standard recording (Alice; Respironics, Pittsburgh, PA, USA) and scoring techniques (see Online Resource 1) [18, 19]. The lung function tests included measurements of static and dynamic lung volumes, diffusion lung capacity and maximum inspiratory and expiratory mouth pressures (MasterLab; 2.12, Jaeger, Wuerzburg, Germany) according to the ATS/ERS Pulmonary Function Tests Task Force Standardisation guidelines [20, 21]. ED tests, consisting of nerve conduction studies (NCS) and electromyography (EMG), were performed according to standard techniques (Nihon Kohden Neuropack 2 MEM-7102) (see Additional file 1) [22]. ED tests were carried out within 10 days of hospital discharge and repeated 6 months later, if the first ED tests were pathological [23].

### Statistical analysis

Continuous variables are reported as medians and interquartile ranges (IQR). Categorical variables are presented as percentages and compared using Fisher's exact test. Continuous variables were compared with Wilcoxon and Man-Whitney tests, as appropriate. Regression analysis was performed using the least square method. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to evaluate relationships between independent variables and indices of sleep quality. In addition, univariate and multivariate linear regression analyses were performed with AHI as the dependent variable. A two-tailed  $p$  value < 0.05 was considered significant. For the statistical analysis, IBM SPSS-Statistics for Windows v.22 (Armonk, NY, USA) was used.

### Results

Thirty-six patients were prospectively studied within 10 days of hospital discharge. After the 1st evaluation, seven patients refused to come for follow-up and thus the 2nd evaluation, performed at 6 months after hospital discharge, pertains to 29 patients. The majority of the patients (75%) had acute respiratory distress syndrome (ARDS) either as admission

diagnosis or during the ICU stay. Patients' characteristics are shown in Table 1 (see also Table S1, Online Resource 1).

### First evaluation ( $n = 36$ )

At the 1st evaluation, sleep architecture was characterised by normal sleep efficiency, high percentages of N1, low percentages of N3 and REM stages, and high arousal (sleep fragmentation, SFI) and apnea-hypopnea (AHI) indices (Table 2).

Twenty-nine out of 36 patients (80.6%) exhibited AHI more than five events per hour of sleep, while in 22 of them, AHI of  $\geq 15$  events/h was observed (Fig. S1, Online Resource 1). Mixed or pure obstructive events occurred in 28 patients, while in one patient, only central apneas were observed (no. 6 in Table S1, Online Resource 1). In patients with AHI  $\geq 15$  events/h, SFI was significantly higher than in patients with AHI  $< 15$  events/h (Table 2). Also in patients with AHI  $\geq 15$  events/h, the sleep time with SaO<sub>2</sub>  $< 90\%$  was significantly longer and minimum SaO<sub>2</sub> was lower than the corresponding values in patients with AHI  $< 15$  events/h (Table 2). Baseline patients' characteristics, days on mechanical ventilation, length of stay in ICU and hospital, and lung function tests did not differ between patients with AHI  $\geq 15$  and  $< 15$  events/h (Table 3). Multiple regression analysis revealed Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) as the only variable that was negatively related to sleep efficiency. Logistic regression analysis showed that

none of the patients' characteristics predicted the occurrence of AHI  $\geq 15$  events/h within 10 days of hospital discharge.

SF-36 revealed that the health profile of eight subscale scores were considerably lower than those of the normal population (Fig. S2, Online Resource 1). The physical and mental composite score of SF-36 (average of the 4 subscale score of the physical and mental components, respectively) were lower in patients with AHI  $\geq 15$  events/h than in patients with AHI  $< 15$  events/h, the difference being significant only for physical component (Table 2). No relationship was observed between oxygenation sleep indices (SaO<sub>2</sub>  $< 90\%$  and minimum SaO<sub>2</sub>) and physical and mental composite score of SF-36.

ED tests were performed in 11 patients and in eight of them (73%) findings consistent with polyneuropathy and/or myopathy were observed (Table S2, Online Resource 1). The genioglossus muscle was examined only in five patients because the other six had a relative contraindication for the test, and one of them was found to be abnormal (20%).

### Second evaluation ( $n = 29$ )

Compared to the 1st sleep study, 6 months after hospital discharge, sleep architecture had improved, as indicated by the significant increase in N3 stage and the decrease in AHI (Figs. 1 and 2, Table S3 Online Resource 1). Although oxygenation indices improved, the difference was not significant. However, similar to the 1st evaluation, sleep was characterised by relatively high N1 and low REM stages. SE and SFI did not change between the two sleep studies (Table S3, Online Resource 1). There was a highly significant linear relationship between AHI in the 1st and 2nd sleep study (Fig. 3). The patient who exhibited central apneas during the 1st sleep study was considered as normal at 6 months after hospital discharge. From 20 out of 29 patients (69.0%) who exhibited AHI  $\geq 15$  events/h in the 1st sleep study, nine were classified as normal, or with mild SDB, 6 months later ( $p = 0.001$ ) (Fig. S3 Additional file 1). From nine patients who had mild SDB (AHI  $< 15$  events/h) in the 1st evaluation, seven were classified as normal (AHI  $< 5$  events/h) in the 2nd evaluation ( $p = 0.015$ ) (Fig. S3, Online Resource 1). All patients who exhibited ESS  $\geq 10$  in the 1st evaluation scored less than 10 in the 2nd (Table S3, Fig. S4, Online Resource 1). However, there was no relationship between the change in sleep variables and that of ESS.

Although quality of life improved significantly, it remained below normal in all aspects (Table S4, Online Resource 1). There was no relationship between the change in quality of life from the 1st to the 2nd evaluation and that of sleep architecture, including sleep oxygenation indices.

Lung function tests were evaluated in 19 out of 24 patients at 6 months. Compared to the 1st evaluation, maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) had increased significantly at 6 months, remaining, however, lower than the predicted normal (Table S5, Online Resource

Table 1 Patients' characteristics ( $n = 36$ )

Gender (male/female)	20/16
Age, years	54.5 (39.3–65.5)
BMI, kg m <sup>-2</sup>	27.5 (24.8–31.0)
APACHE II at admission	16.5 (12.8–22.0)
Comorbidities, yes/no	25/11
Diagnosis (%)	
ARDS	27 (75.0)
Infection/sepsis	6 (16.6)
Multiple trauma	6 (16.6)
Cardiovascular disease	6 (16.6)
Neurological/neurosurgical disorders	11 (30.5)
Gastrointestinal bleeding	1 (2.7)
General surgery	2 (5.5)
Asthma/COPD	2 (5.5)
Days on MV	9.5 (4.0–18.3)
ICU LOS, days	11.5 (7.8–22.0)
Hospital LOS, days	31.5 (21.8–50.5)
Hospital LOS after ICU discharge, days	11.5 (8.8–28.5)

Values are median (interquartile range) or number of patients (%)

APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ARDS acute respiratory distress syndrome, COPD chronic obstructive pulmonary disease, ICU intensive care unit, IQR 25th–75th interquartile range, LOS length of stay, MV mechanical ventilation

Table 2 Sleep studies and quality of life at 1st evaluation ( $n = 36$ )

	All patients	AHI $\geq 15$	AHI $< 15$	$p$ value
Recording time (min)	376 (334–401)	391 (361–415)	361 (307–377)	0.77
SE, % of TST	70.4 (51.1–79.7)	75.2 (55.5–85.9)	64.5 (46.2–70.4)	0.12
N1, % of TST	27.3 (18.7–51.9)	28.7 (19.3–59.5)	24.8 (18.3–34.4)	0.36
N2, % of TST	47.4 (38.9–61.8)	45.1 (31.7–66.9)	50.1 (45.4–57.5)	0.43
N3, % of TST	4.8 (0.0–14.3)	2.9 (0.0–7.7)	7.9 (4.4–15.9)	0.11
REM, % of TST	7.6 (0.8–15.9)	2.3 (0.0–12.7)	13.5 (6.0–16.2)	0.12
SFI, events/h	9.0 (5.1–15.5)	12.7 (9.1–21.8)	6.4 (3.8–8.2)*	$< 0.01$
AHI, events/h	18.5 (6.0–27.8)	25.5 (20.2–30.2)	5.0 (3.3–6.3)*	$< 0.0001$
SaO <sub>2</sub> $< 90\%$ , min	1.1 (0.0–19.5)	6.2 (0.7–37)	0.0 (0.0–1.9)*	0.01
Minimum SaO <sub>2</sub> , %	88 (79–91)	82 (73–89)	91 (86–94)	$< 0.01$
ESS	5.0 (3.0–8.0)	5.5 (3.0–8.0)	4.5 (2.0–6.0)	0.21
PC of SF36	37.6 (28.6–50.8)	31.5 (22.4–39.8)	47.4 (38.1–61.5)*	0.01
MC of SF36	45.0 (32.1–65.5)	40.6 (32.9–54.2)	60.9 (33.3–72.3)	0.17

Values are median (interquartile range)

AHI apnea hypopnea index, ESS Epworth sleepiness scale, MC mental component, Min minutes, PC physical component, REM rapid eye movement, SaO<sub>2</sub> oxygen saturation, SE sleep efficiency, SF-36 short form 36-Item Health Survey, SFI sleep fragmentation index, TST total sleep time

\*Significant different from AHI  $\geq 15$  events/h ( $p < 0.05$ )

Table 3 Baseline characteristics and lung function tests at 1st evaluation

	All patients	AHI $\geq 15$	AHI $< 15$	$p$ value
Age, years	54.5 (39.3–65.5)	58.5 (47.0–66.5)	44.0 (23.8–53.5)	0.06
Male/female	20/16	14/8	6/8	0.31
BMI, kg m <sup>-2</sup>	27.5 (24.8–31.0)	28.5 (25.3–31.0)	25.5 (24.0–30.5)	0.22
APACHE II	16.5 (12.8–22.0)	15.0 (12.3–20.8)	19.0 (13.3–22.8)	0.49
Comorbidities, yes/no	25/11	16/6	8/6	0.15
Days on MV	9.5 (4.0–18.3)	9.5 (4.3–18.5)	9.0 (4.5–16.8)	0.88
ICU stay, days	11.5 (7.8–22.0)	11.5 (7.3–22)	11.5 (9.0–20.3)	0.96
HLS, days	31.5 (21.8–50.5)	35.0 (20.5–54.8)	27.5 (23.3–47.3)	0.65
HLS after ICU, days	11.5 (8.8–28.5)	13.0 (10.0–33.8)	10.5 (8.3–17.8)	0.30
<sup>a</sup> FEV1, % pred.	80 (60–94)	77 (58–97)	81 (66–97)	0.73
<sup>a</sup> FVC, % pred.	82 (74–100)	78 (74–103)	86 (75–100)	0.82
<sup>a</sup> FEV1/FVC	78 (71–83)	77 (67–80)	82 (78–84)	0.19
<sup>a</sup> TLC, % pred.	89 (83–102)	89 (82–94)	92 (86–103)	0.57
<sup>a</sup> RV, % pred.	103 (77–123)	105 (76–128)	100 (79–122)	0.86
<sup>a</sup> FRC, % pred.	91 (87–111)	91 (81–107)	98 (89–113)	0.36
<sup>a</sup> MIP, % pred.	56 (43–64)	57 (53–65)	51 (32–64)	0.64
<sup>a</sup> MEP, % pred.	45 (38–51)	43 (39–61)	46 (36–50)	0.72
<sup>a</sup> TLCO, % pred.	77 (51–84)	76 (46–84)	79 (61–84)	0.56

Values are median (interquartile range)

AHI apnea hypopnea index, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BMI body mass index, ICU intensive care unit, HLS hospital length of stay, MV mechanical ventilation, FEV1 forced expiratory volume in 1 s, FVC forced vital capacity, FRC functional residual capacity, MEP maximal expiratory pressure, MIP maximal inspiratory pressure, pred predicted, RV residual volume, TLC total lung capacity, TLCO transfer factor of the lung for carbon monoxide

<sup>a</sup>Lung function tests pertain to 24 patients

\*Significant difference from the 1st sleep study

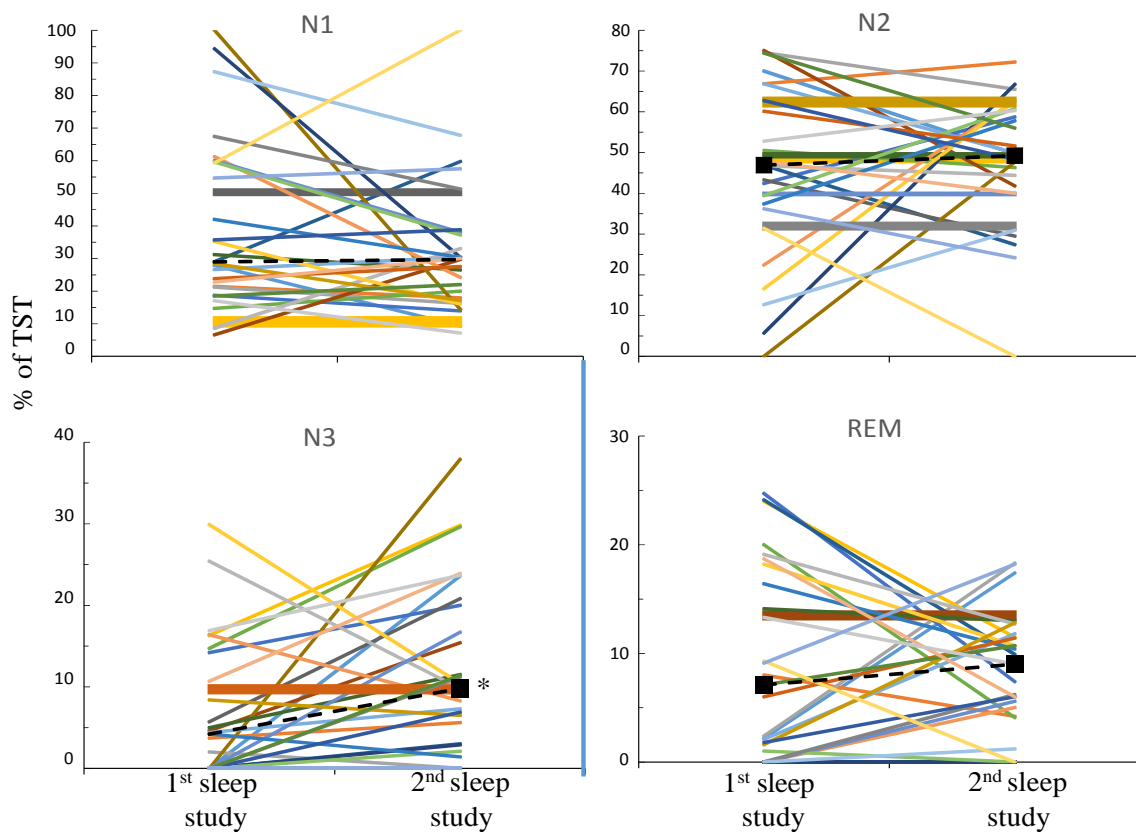


Fig. 1 Individual data of sleep architecture in the 1st and 2nd sleep study. Each coloured line denotes an individual patient. Median group values are shown by black squares. \*Significant difference from the 1st sleep study

1). Overall, at 6 months, lung volume had increased, with the change being noted as significant only for total lung capacity

(TLC) (Table S5, Online Resource 1). There was no relationship between the change in variables of lung function tests and that of sleep architecture.

In one out of eight patients who had abnormal ED tests at 1st evaluation, follow-up examination was not performed (lost to follow-up) (Table S2, Online Resource 1). At the 2nd evaluation the ED tests continued to be abnormal in six out of seven patients studied, while in one patient, the abnormalities were completely restored. Although full recovery of the genioglossus muscle function was observed in the patient deemed abnormal during the 1st examination, AHI remained above 15 events/h (Table S2, Online Resource 1). This patient increased body mass index (BMI) by 8 kg/m<sup>2</sup>, meeting the criteria for morbid obesity at the 2nd evaluation.

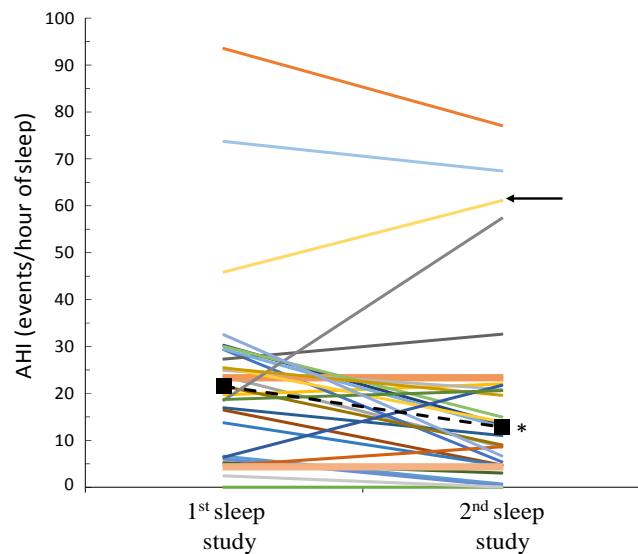


Fig. 2 Individual data of apnea-hypopnea index (AHI) in the 1st and 2nd sleep study. Each coloured line denotes an individual patient. Median group values are shown by black squares. \*Significant difference from the 1st sleep study. Arrow indicates one patient with very low sleep efficiency during the 2nd sleep study (6.8% of TST, 28 min) making the calculation of AHI in this patient unreliable

### Discussion

The main findings of our study are as follows: (1) in survivors of critical illness without hypercapnia and hypoxemia, within 10 days of hospital discharge, sleep quality was poor characterised by severe disruption of sleep architecture and excessive sleep-disordered breathing, mainly of the obstructive type which in 61% of patients was classified as moderate or severe (AHI ≥ 15 events/h). (2) Although at 6 months after

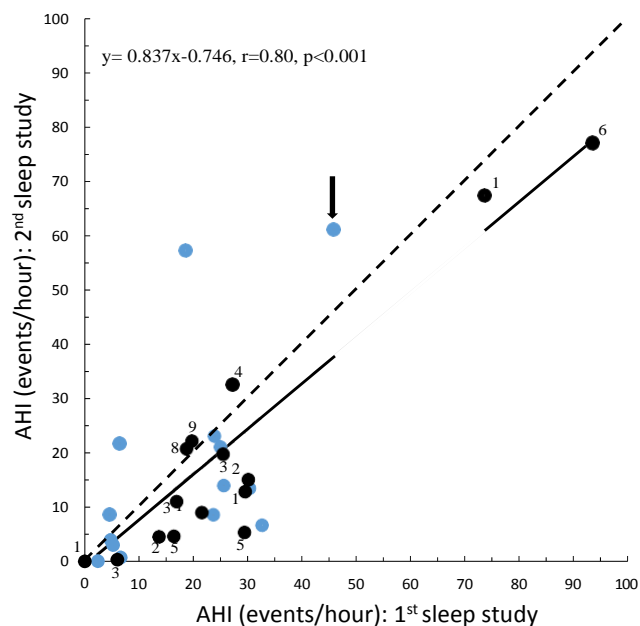


Fig. 3 Relationship between apnea-hypopnea index (AHI) obtained in the 1st and 2nd sleep studies. Black circles denote patients in whom body mass index increased from 1st to 2nd sleep study [the numbers show the increase in body mass index in each patient, median increase 3 (2–5) kg/m<sup>2</sup>]. Solid line—regression line. Dashed line—line of identity. Arrow indicates one patient with very low sleep efficiency during the 2nd sleep study (6.8% of TST, 28 min) making the calculation of AHI in this patient unreliable

hospital discharge sleep quality remained relatively poor, compared to the 1st sleep study, significant improvement in N3 stage and AHI was observed, resulting in significantly more patients being classified as normal or with mild SDB. (3) Even though quality of life improved at 6 months, continued to be lower than normal. (4) There was no relationship between the change in quality of life and that of sleep disturbances.

Poor sleep quality at hospital discharge in our patients presents many similarities to that observed in non-sedated critically ill patients, the main difference being the lower sleep efficiency and the abolition of the circadian rhythm during critical illness [24, 25]. Although at 6 months after hospital discharge, N3 stage was significantly increased, sleep quality remained poor with a high percentage of N1 and low percentages of REM stages. It follows that survivors of critical illness exhibit sustained long-term poor sleep quality. Since REM is the most restorative sleep stage responsible, along with other high brain functions, for memory formation [26], poor sleep quality might contribute to long-term cognitive dysfunction observed in these patients.

Our finding that the vast majority of survivors of critical illness who needed intubation and mechanical ventilation to support the respiratory system for at least 48 h during the ICU stay exhibit obstructive SDB within 10 days of hospital

discharge, although novel, is not unexpected. Current studies have shown that four pathophysiologic mechanisms, operating alone or in combination, lead to obstructive events [27, 28]. These are the following: (1) increased upper airway collapsibility (increased passive critical closing pressure of upper airways) [29], (2) high chemical loop gain (increased ventilatory sensitivity to chemical stimuli) [28], (3) low arousal threshold (arousal occurs at low inspiratory effort) [30] and (4) poor responsiveness of pharyngeal dilators (mainly the genioglossus muscle) to negative pharyngeal pressure [31]. Critical illness may adversely affect all these pathophysiologic mechanisms for various reasons. Firstly, the morphology and passive properties of upper airways may be modified due to endotracheal intubation, tissue edema and low lung volumes. Secondly, stimulation of various lung receptors due to the repair process of the lung injury, combined with interstitial lung edema and low lung volumes may increase the chemical loop gain causing unstable breathing, a well-known mechanism for obstructive and central sleep-related events. Thirdly, poor sleep quality in our patients characterised by very high percentages of N1 stage, could affect the arousal threshold. Studies have shown that the arousal threshold is 37% lower in N1 compared with N2 or N3 stages, and this decrease might contribute to the increased incidence of SDB [32]. Finally, the occurrence of ICU-acquired weakness may affect the pharyngeal dilators, particularly the genioglossus, by reducing the muscles responsiveness to negative intraluminal airway pressure [33]. We observed that in one out of the five patients tested, genioglossus contraction was reduced, while in eight out of 11 patients, findings consistent with polyneuromyopathy were evident. In addition, the reduced MIP and MEP also indicate ICU-acquired muscle weakness. Although the number of patients in whom ED tests were performed is small for a meaningful statistical analysis, at 1st evaluation, five out of eight patients with findings consistent with polyneuromyopathy exhibited moderate ( $n = 2$ ) or severe ( $n = 3$ ) obstructive SDB. On the other hand, three patients with normal ED tests were classified as normal ( $n = 2$ ) or with mild SDB ( $n = 1$ ). The activity of the dilators may also be adversely affected by the low arousal threshold. It has been shown in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) that cortical arousals inhibit the sustained activation beyond the obstructive phase of the genioglossus muscle (referred to as after-discharge), thereby potentially promoting recurrence of obstruction [34]. Since recovery from ICU-acquired weakness may be incomplete even 5 years after ICU discharge, this mechanism may explain why several patients continued to exhibit obstructive SDB at 6 months after hospital discharge [35]. Specific quantitative studies examining the function of dilators of upper airways may clarify the role of ICU-acquired muscle weakness on sleep. Finally, bilateral or unilateral

hypoglossal nerve damage following intubation has been reported and this might affect SDB [36]. Further studies, using a specific methodological approach [27], are needed to clarify the extent to which these mechanisms contribute to SDB.

The role of sympathetic activity as a potential contributing factor to poor sleep quality deserves some comments. Critical illness is a potent stimulus of the sympathetic nervous system [37] and this might contribute to reduced N3 stage [38, 39] at hospital discharge. The significant increase in N3 stage 6 months later could be partly due to decreased sympathetic nerve activity. Nevertheless, sympathetic activity was not measured in our study and thus the role of this factor in our findings is unknown.

Similar to previous studies [6, 8, 9], we observed that survivors of critical illness expressed long-term low quality of life. Nevertheless, contrary to other studies [6], neither the physical nor the mental composite score of SF-36 was related to sleep disturbances. Also, the magnitude of improvement of the quality of life at 6 months after hospital discharge was not related to the observed sleep quality. Although different study designs might explain the discrepancy among studies, the subjective nature of SF-36 could be responsible for these variable results. Similar findings were obtained with ESS, indicating that at least in these patients, SDB may not be associated with subjective sleepiness.

To our knowledge, this is the first study to prospectively collect data regarding the sleep quality of survivors of critical illness at hospital discharge and 6 months later. The high incidence of SDB at these two time points is in discordance with the studies of Lee et al. and Dhooria et al., demonstrating a low incidence of SDB in ARDS survivors studied within 6 months and at 1 month after ICU discharge, respectively [10, 11]. Selection of the studied population may explain these differences. Lee et al. studied patients who reported sleeping difficulties, while Dhooria et al. studied young patients [median age 24 (IQR 22–28)] with very few or no comorbidities, normal/low BMI and acute tropical illness with multiple system organ failure as the cause of ARDS. On the other hand, a recent preliminary study prospectively examined the prevalence of sleep apnea at 3 months of hospital discharge in 35 patients admitted in ICU with acute hypercapnic respiratory failure. Twenty percent of these patients had known underlying diagnosis of OSA, and 17% were already on home non-invasive ventilation (NIV) [40]. However, from this group, only 16 patients were studied and the prevalence of severe sleep apnea ( $\geq 30$  events/h) was 56% [40]. Because we studied only patients without hypercapnia and hypoxemia on room air, a direct comparison between studies is not feasible. Solverson et al., using actigraphy and questionnaires, found reduced sleep quality following critical illness, which was associated with poor health-related quality of life [13].

Obviously in this study, sleep architecture and SDB were not examined.

Our study has some limitations. Firstly, although we studied patients without hypercapnia and hypoxemia and we excluded patients with pre-existing sleep disorders or diseases that are associated with high incidences of sleep abnormalities (lung fibrosis, neuromuscular disorders etc.), it is possible that some of our patients had undiagnosed obstructive sleep apnea syndrome, given the high incidence of this disease in ageing populations, particularly those with increased BMI. The prevalence of AHI  $\geq 15$  events/h (moderate to severe SDB) in the general population ranges between 5 to 16% in men and 1.2 to 20% in women [see ref. [41] for review]. In our study, severe SDB was observed in 70% of men and 50% of women, much higher than in the general population. Nevertheless, in our study, the severity of SDB was not related to either age or to BMI. Furthermore, the significant decrease of AHI observed at 6 months after hospital discharge clearly points out that reversible factors related to critical illness, such as ICU-acquired muscle weakness, alteration in lung volumes, tissue edema of upper airways and modulation of ventilatory control mechanisms, might be involved in sleep-related breathing disorders. Secondly, the contribution of each of the four pathophysiological mechanisms to obstructive sleep apnea in our patients was not examined. Thirdly, ED tests were only performed on 11 patients, due to different factors (unavailability of the specific test when scheduled, patients' unwillingness). However, we believe that due to the high incidence of abnormal tests observed in examined patients (eight out of 11), the role of ICU-acquired muscle weakness in SDB should be specifically investigated in this patient population. Finally, there was not a non-ICU hospitalised group to allow for comparisons.

## Conclusions

In conclusion, we have demonstrated that the majority of survivors of critical illness who needed intubation and mechanical ventilation to support the respiratory system for at least 48 h during ICU stay, exhibited poor sleep quality and moderate to severe obstructive sleep-disordered breathing at hospital discharge. Although, at 6 months, sleep quality remained poor, sleep architecture improved, indicating that reversible factors linked to critical illness are partly responsible for sleep abnormalities. Future research is required to investigate the pathophysiological mechanisms leading to sleep disturbances following critical illness.

**Acknowledgements** The authors would like to thank the nursing teams of the sleep, lung function tests and electro-diagnostic tests laboratories of the University Hospital of Heraklion.

## Compliance with ethical standards

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Abbreviations** HRQL, health-related quality of life; ED, electro-diagnostic tests; AHI, apnea-hypopnea index; REM, rapid eye movement; SDB, sleep-disordered breathing; ICU, intensive care unit; PSG, polysomnography; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; ESS, Epworth sleepiness scale; NCS, nerve conduction studies; EMG, electromyography; IQR, interquartile ranges; ARDS, acute respiratory distress syndrome; SFI, sleep fragmentation index; SaO<sub>2</sub>, oxygen saturation; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; MIP, maximal inspiratory pressure; MEP, maximal expiratory pressure; TLC, total lung capacity; BMI, body mass index; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; NIV, non-invasive ventilation; CPAP, continuous positive airway pressure

## References

1. Elliot R, McKinley S, Cistulli P, Fien M (2013) Characterisation of sleep in intensive care using 24-h polysomnography: an observational study. *Crit Care* 17:R46
2. Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse JL, Jones SF (2015) Sleep in the intensive care unit concise clinical review. *Am J Respir Crit Care Med* 7:731–738
3. Kamdar BB, Needham DM, Collop NA (2012) Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med* 27(2):97–111
4. Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ (1999) Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1155–1162
5. Little A, Ethier C, Ayas N, Thanachayanont T, Jiang D, Mehta S (2012) A patient survey of sleep quality in the intensive care unit. *Minerva Anesthesiol* 78:406–414
6. Orwelius L, Nordlund A, Nordlund P, Edell-Gustafsson U, Sjöberg F (2008) Prevalence of sleep disturbances and long-term reduced health-related quality of life after critical care: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care* 12:R97
7. McKinley S, Aitken LM, Alison JA, King M, Leslie G, Burmeister E, Elliot D (2012) Sleep and other factors associated with mental health and psychological distress after intensive care for critical illness. *Intensive Care Med* 38:627–633
8. Hurel D, Loirat P, Saulnier F, Nicolas F, Brivet F (1997) Quality of life 6 months after intensive care: results of a prospective multicenter study using a generic health status scale and a satisfaction scale. *Intensive Care Med* 23:331–337
9. Dowdy DW, Eid MP, Dennison CR, Mendez-Tellez PA, Herridge MS, Guallar E, Pronovost PJ, Needham DM (2006) Quality of life after acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 32:1115–1124
10. Lee CM, Herridge MS, Gabor JY, Tansey CM, Andrea M, Hanly PJ (2009) Chronic sleep disorders in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 35:314–320
11. Dhooria S, Seghal IS, Agrawal AK, Agarwal R, Aggarwal AN, Behera D (2016) Sleep after critical illness: study of survivors of acute respiratory distress syndrome and systematic review of literature. *Indian J Crit Care Med* 20(6):323–331
12. Adler D, Pepin JL, Dupuis-Lozeron E, Espa-Cervena K, Merlet-Violet R, Muller H, Janssens JP, Brochard L (2017) Comorbidities and subgroups of patients surviving severe acute hypercapnic respiratory failure in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 196(2):200–207
13. Solverson KJ, Easton PA, Doig CJ (2016) Assessment of sleep quality post-hospital discharge in survivors of critical illness. *Respir Med* 114:97–102
14. Chishti A, Batchelor AM, Bullock RE, Fulton M, Gascoigne AD, Baudouin SV (2000) Sleep-related breathing disorders following discharge from intensive care. *Intensive Care Med* 26:426–433
15. White DP, Younes MK (2012) Obstructive sleep apnea. *Compr Physiol* 2(4):2541–2594
16. Anagnostopoulos F, Niakas D, Pappa E (2005) Construct validation of the Greek SF-36 health survey. *Qual Life Res* 14:1959–1965
17. Tsara V, Serasli E, Amfilochiou A, Constantinidis T, Christaki P (2004) Greek version of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath* 8(2):91–95
18. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF (2007) The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine, Westchester
19. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson SL, Tangredi MM (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med* 8(5):597–619
20. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J (2005) General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 26:153–161
21. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J (2005) Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 26:948–968
22. Preston DC, Shapiro B (2005) Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations, 2nd edn. Elsevier, Philadelphia, pp 117–160
23. Ameridou I Neurophysiological investigation of the innervation of the 1st dorsal interosseous muscle of the foot & hand and of the extensor digitorum brevis muscle. National Archive of PhD Theses. <http://www.openarchives.gr/archive/47>. Last updated 2014-07-29
24. Boyko Y, Holst R, Jennum P, Oerding H, Nikolic M, Toft P (2017) Melatonin secretion pattern in critically ill patients: a pilot descriptive study. *Critical Care Research and Practice* 2017:1–8
25. Korompeli A, Muurlink O, Kavrochorianou N, Katsoulas T, Fildissis G, Baltopoulos G (2017) Circadian disruption of ICU patients: a review of pathways, expression, and interventions. *J Crit Care* 38:269–277
26. Casey SJ, Solomons LC, Steier J, Kabra N, Burnside A, Pengo MF, Moxham J, Goldstein LH, Kopelman MD (2016) Slow wave and REM sleep deprivation effects on explicit and implicit memory during sleep. *Neuropsychology* 30(8):931–945
27. Wellman A, Edwards BA, Sands SA, Owens RL, Nemati S, Butles J, Passaglia CL, Jackson AC, Malhotra A, White DP (2013) A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 114:911–922
28. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel AB, Katz ES, Schory K, Edwards JK, White DP (2004) Ventilatory control and airway



- anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 170(11):1225-1232
29. Malhotra A, Pillar G, Fogel B, Beauregard J, Edwards J, White DP (2001) Upper-airway collapsibility. measurements and sleep effects. *Chest* 120:156-161
  30. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A (2013) Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea: identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 188:996-1004
  31. Eckert DJ, Lo YL, Saboisky JP, Jordan AS, White DP, Malhotra A (2011) Sensorimotor function of the upper-airway muscles and respiratory sensory processing in untreated obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 111:1644-1653
  32. Sforza E, Krieger J, Petiau C (1999) Arousal threshold to respiratory stimuli in OSA patients: evidence for a sleep-dependent temporal rhythm. *Sleep* 22(1):69-75
  33. Jordan AS, White DP, Owens RL, Eckert DJ, Rahangdale S, Yim-Yeh S, Malhotra A (2010) The effect of increased genioglossus activity and endexpiratory lung volume on pharyngeal collapse. *J Appl Physiol* 109:469-475
  34. Younes M, Loewen A, Ostrowski M, Hanly P (2014) Short-term potentiation in the control of pharyngeal muscles in obstructive apnea patients. *Sleep* 37(11):1833-1849
  35. Hermans G, Van den Berghe G (2015) Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care* 19:274
  36. Shah AC, Barnes C, Spiekerman CF, Bollag LA (2015) Hypoglossal nerve palsy after airway management for general anesthesia: an analysis of 69 patients. *Anesth Analg* 120(1):105-120
  37. Dünser MW, Hasibeder WR (2009) Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med* 24(5):293-316
  38. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM (1993) Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 328:303-307
  39. Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG (1991) Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain* 114:1281-1295
  40. Thille AW, Cordoba-Izquierdo A, Maitre B, Boyer L, Brochard L, Drouot X (2018) High prevalence of sleep apnea syndrome in patients admitted to ICU for acute hypercapnic respiratory failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 44(2):267-269
  41. Franklin KA, Lindberg E (2015) Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population- a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis* 7(8):1311-1322



# Sleep quality in survivors of critical illness: practical shortcomings resolved

M. Bolaki<sup>1</sup> & Ch. Alexopoulou<sup>2,3</sup> & D. Georgopoulos<sup>2,3</sup>

Received: 28 August 2018 / Accepted: 6 September 2018  
# Springer Nature Switzerland AG 2018

Keywords Critical illness · ICU discharge · Sleep quality · Sleep-disordered breathing · ARDS

## Abbreviations

ICU Intensive care unit

ARDS Acute respiratory distress syndrome

SDB Sleep-disordered breathing

## To the Editor

We would like to thank El-Khatib and Esquinas for their valuable comments regarding our paper [2] and for giving us the opportunity to clarify some important issues.

We agree with El-Khatib and Esquinas that the effect of critical illness on sleep may be underestimated since the patients were studied several days/weeks after intensive care unit (ICU) discharge [2]. Obviously, sleep at ICU discharge should be severely influenced by abnormalities in gas exchange (almost all patients need supplementary oxygen for some time after ICU discharge) and other ICU-related factors, making both the performance and interpretation of sleep studies problematic. Nevertheless, the main aim of our study was to investigate sleep quality in ICU survivors with normal or near normal blood gases. Our study clearly showed that this patient population suffers from significant sleep disruption and sleep-

disordered breathing (SDB) of obstructive type, which improved slightly at 6 months [2]. We believe that these results point out that these patients need close follow-up and, possibly, diagnostic sleep procedures, both at hospital discharge and at least 6 months later.

The design of our study does not permit the identification of pathophysiologic mechanisms [3] which underline the observed SDB. We hope that our study will pave the way for future studies to further explore the mechanisms of SDB in this specific population of ICU survivors. In addition, the number of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) was relatively small, making the relationships between variables related to ARDS characteristics and management and sleep quality questionable. Moreover, few patients were classified as having severe ARDS (seven patients) and as a result the use of neuromuscular blocking agents and prone position was applied in a small number of patients (six and one patient respectively). This small number of patients precludes a meaningful statistical analysis. We certainly agree with El-Khatib and Esquinas that both the severity of ARDS and management strategies may affect our results. We also agree that intubation-related factors, by affecting either the genioglossus muscle or the passive properties of upper airways (i.e., mechanical damage), may influence our results [4]. However, to confirm the contribution of these factors to SDB, we must specifically examine the function of genioglossus muscle and upper airways' passive properties in all patients during sleep. This was not the aim of our study.

The issue of patient-ventilator dys-synchrony deserves some comments. Firstly, in this patient population, patient-ventilator dys-synchrony was not studied and, therefore, we cannot further comment on that issue. Nevertheless, the effect of patient-ventilator dys-synchrony on sleep during critical illness is controversial [5]. Secondly, we have shown that patient-ventilator dys-synchrony is not a constant phenomenon but tends to occur in clusters, making the identification of

---

This reply refers to the letter available at <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1719-2>.

\* D. Georgopoulos  
georgopd@uoc.gr

<sup>1</sup> Department of Pulmonary Medicine, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece

<sup>2</sup> Intensive Care Medicine Department, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece

<sup>3</sup> Sleep Laboratory, Intensive Care Medicine Department, University Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece

dys-synchrony very demanding [6]. This necessitates special equipment [6] and thus, different study design.

### Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

### References

1. El-Khatib MF, Esquinas AM (2018) Sleep quality in survivors of critical illness: practical shortcomings unresolved. *Sleep Breath* <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1719-2>
2. Alexopoulou C, Bolaki M, Akoumianaki E, Erimaki S, Kondili E, Mitsias P, Georgopoulos D (2018) Sleep quality in survivors of critical illness. *Sleep Breath*. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1701-z>
3. Wellman A, Edwards BA, Sands SA, Owens RL, Nemati S, Butles J, Passaglia CL, Jackson AC, Malhotra A, White DP (2013) A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 114:911–922
4. Shah AC, Barnes C, Spiekerman CF, Bollag LA (2015) Hypoglossal nerve palsy after airway management for general anesthesia: an analysis of 69 patients. *Anesth Analg* 120(1):105–120
5. Alexopoulou C, Kondili E, Plataki M, Georgopoulos D (2013) Patient–ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med* 39:1040–1047
6. Vaporiđi K, Lilitsis E, Kondili E, Amargianitakis V, Chouvarda I, Maglaveras N, Georgopoulos D (2017) Clusters of ineffective efforts during mechanical ventilation: impact on outcome. *Intensive Care Med* 43(2):184–191