

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ.Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА**

**ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА  
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ**

ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА СТРУКТУРАТА НА  
СЪНЯ ПРИ ОСТРИ НАРУШЕНИЯ НА МОЗЪЧНОТО  
КРЪВООБРАЩЕНИЕ

Д-р Филип Киров

Научни ръководители:

Проф.Д-р Димитър Минчев, ДМ

Доц. Д-р Ара Капрелян, ДМ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И  
НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”

по научна специалност:03.01.19 неврология

Варна, 2012

## СЪДЪРЖАНИЕ

1. Литературен обзор.	4
1.1. Епидемиологични данни за ОНМК.	4
1.2. Медицина на съня.	5
1.2.1. История на медицината на съня.	5
1.2.2. физиология на съня.	8
1.2.3. Методологични стандарти на съвременната полисомнография.	18
1.2.4. Изследванията на съня при ОНМК	33
2. Цел и задачи.	58
3. Материал и методи.	59
4. Резултати.	71
5. Обсъждане.	100
6. Заключение.	108
7. Изводи.	110
8. Приноси.	111
9. Обобщение.	112

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

CPAP – continuous positive air pressure  
NIHSS – National Institute of Health and Stroke scale  
NREM сън – стадий  
OSA- obstructive sleep apnea  
REM – rapid eye movements  
REM сън – rapid eye movements сън, парадоксален сън  
RERA – respiratory effort-related arousal  
SWS – slow wave sleep, /бавновълнов сън/  
TST – total Sleep Time – общо време на съня, включващо всички стадии  
WASO – wakefulness after sleep onset  
БМИ – боди мас индекс  
БС – бавновълнов сън  
ЕЕГ – електроенцефалография  
ЕМГ – електромиография  
ЕОГ – електро-окулографски  
ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт  
КТ – компютър томография  
МИ – мозъчен инсулт  
МСБ – мозъчно-съдова болест  
ОНМК – остро нарушение на мозъчното кръвообращение  
ОСА – обструктивна сънна апнея  
ПС – парадоксален сън  
ПСГ – полисомнография  
РФ – ретикуларна формация

## **1. Литературен обзор.**

### **1.1 Епидемиологични данни за мозъчните инсулти**

Мозъчно-съдовата болест (МСБ) и мозъчните инсулти (МИ) са сред първите причини за преждевременна смърт и инвалидизация. Заболяемостта, която макар и да варира значително според изследваните популации, е чувствително по-висока в сравнение с честотата на другите болести, засягащи нервната система. Така, според данните от популациите MONICA, годишната заболяемост за възрастта 35-64 год. е между 50 и 170 на 100 000 за жените и 100 и 230 на 100 000 за мъжете [Thorvaldsen et al. 1997]. Добре известно е мястото на България сред първите в тъжната статистика на МСБ [Bonita et al., 1990, 1992, Global status report on noncommunicable diseases, 2010].

Независимо от опитите за първична профилактика на популационно ниво от последните десетилетия, въпреки въведената в практиката терапия с тромболиза с rtPa, мащабността и високата социална цена на заболяването, го поставят в приоритетите на фундаментални, експериментални, изследователски и клинични проучвания. Ентузиазмът от невропротекторните агенти през края на 90-те отстъпи на прагматичното решение за идеална логистика и

ранна реканализация. Заедно с това въпросите за възможностите за стимулиране на неврорепаративните функции на мозъка след мозъчен удар през последните пет години стават изключително актуални с откриването експериментално на гени, стимулиращи аксоналната невропролиферация и пластичност на мозъка след мозъчен инфаркт.

Към този спектър се добавят и постоянните опити за подобряване качеството на живот на преживелите мозъчен инсулт с наблюдения върху емоционалното и поведенческо отражение на заболяването. Откриването на вредата от сънната апнеа при остри нарушения на мозъчното кръвообращение (ОНМК), лошото и бавно възстановяване на депресивно болни с безсъние след ОНМК, показват необходимостта от комплексна оценка на състоянието на болните с ОНМК, в това число и степента на 'физиологичност' на съня им.

## **1.2. Медицина на съня.**

### **1.2.1 История на медицината на съня.**

Електрофизиологичните методи се оказват най-полезните средства за обективизация на съня и неговите нарушения. След демонстрацията на електрическата активност на нервната система от Galvani в края на XVIII век Richard Caton през 1875 г. демонстрира акционни потенциали на мозък

на животни, което е важна стъпка към разработването на електроенцефалографа. През 1929 г. Johannes Berger, първият направил запис на електрическата активност на човешки мозък, демонстрира разликата между активността при бодърстване и сън. Откритието на Berger допринася за развитието на електроенцефалографията като клиничен метод за диагностициране заболяванията на мозъка [Todman 2005]. През 1937 г. Alfred L. Loomis, E. Newton Harvey и Garet Hobart правят електроенцефалографското диференциране на съня на пет стадия – от А до Е [Harvey et al., 1937].

Сънуването по време на сън се описва като стадий от Eugene Aserinsky и Nathaniel Kleitman, които през 1953 г. демонстрират и появата на бързи очни движения (REM) през този период, като така дават името REM-сън. През 1957 г. Kleitman и William Dement откриват повтарящ се патерн на REM-сън и не-REM-сън по време на целонощен запис – откритие, което окончателно отхвърля тезата за съня като хомогенно състояние. През 1968 г. Allan Rechtschaffen и Anthony Kales разработват ръководство за стажирание на съня: 'A Manual of Standardised Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', което става стандарт в тази област. Първото съобщение за ефективно измерване на дневното състояние на будност е на Gary Richardson и кол.

през 1978 г. Това проучване сравнява нарколептици със здрави контроли, прилагайки Multiple Sleep Latency Test (MSLT), (Множествен тест за латентно време на заспиване), който по-късно е доразвит и въведен от Mary Carskadon заедно с William Dement в Станфордския Университет. През 1992 г. са публикувани правилата за определяне на феномените на пробуждане (EEG arousal), а през 1993 г. правилата за регистриране и определяне на движенията на краката по време на сън. Натрупалите се с времето познания и опит естествено доведоха до издаването през 2007 г. (39 год. след публикацията Rechtschaffen и Kales) на "Ръководство за стажирание на съня и съпътстващите съня явления" на Американската Академия по Медицина на Съня, чиито правила влизат в сила от 2008 г.

Изследванията върху електрофизиологията на съня след мозъчен инсулт започват още в първите години след откриване на електроенцефалографията, преди да са определени сънните стадии. През 1946г. Erna Gibbs разглежда локализационната роля на ЕЕГ по време на сън [Gibs E et al., 1946]. През 1948 г. Charles Cress и Erna Gibbs публикуват в 'Diseases of the nervous system' свое наблюдение върху електроенцефалографска асиметрия по време на сън

на 31 пациенти със ,съдова и травматична хемиплегия' [Cress C et al., 1948].

Полисомнографските записи на клинични случаи с мозъчен инсулт започват своята история едва през 60-те години на този век. През 1967 г. Rosadini публикува своите наблюдения върху структурата на съня при апалиен синдром, а през 1969 екипът на Popoviciu дава едни от първите си резултати върху полисомнографските изследвания на болни с мозъчен инсулт. В следващите години, в контраст с плетората от публикации върху съня като цяло, работите, посветени на съня при мозъчен инсулт, остават ограничени, като хронологично могат да се споменат тези на Popoviciu, Gafurov, Autret, Dyken et Bassetti и Миланова и Минчев и кол. в България. В този смисъл може да се обобщи, че младостта на профила медицина на съня е причина за малкия брой разработки, която обаче не може да се приеме като единствена поради големия обем от изследвания върху съня през тези години.

### **1.2.2. Физиология на съня.**

Разбирането значението на направената по-долу тематична класификация налага кратък преглед на основните принципи, приети във физиологията на съня.

Невронни системи, генериращи състоянието на сън и бодърстване.



### 1.2.2.1 Активиращата система.

#### **Определяне на Активиращата система.**

В началото на XX век много физиолози, в това число най-вече Kleitman, смятат, че бодърстването и съзнанието се поддържат от постоянно сензорно дразнене на мозъка. През 1930г. експерименти с тотална трансекция на мозъчния ствол показват, че отделянето на мозъка от мозъчния ствол и гръбначния мозък ( 'cerveau isole' ), по които минават сетивните пътища, предизвиква състояние, неразлично от физиологичния сън с бавновълнова активност и миотични зеници.

През 1940г. Moruzzi и Magoun демонстрират, че електрическата стимулация на стволната ретикуларна формация, а не на сетивните пътища, предизвиква продължителна генерализирана кортикална активност на иначе спящи модели. Лезии на ретикуларната формация (РФ), а не на сетивните пътища, предизвикват загуба на кортикална активация, заместена от кортикална бавновълнова активност и пълна неподвижност, което наподобява кома при човека [Moruzzi et al., 1940]. С най-изявен ефект са лезиите в по-ростралните части на РФ, оралната част на моста и средномозъчния тегментум, достигащи до задния хипоталамус и субталамус, където асцендиращите импулси от РФ преминават към предния мозък. Първо чрез електрофизиологични методи, а по-

късно и невроанатомично, бе определено, че невроните на РФ получават колатерални сигнали от висцералните, соматични и специални сензорни системи, като изпращат възходящи сигнали до предния мозък чрез дорзални пътища до неспецифични таламични ядра и чрез вентрални пътища до хипоталамус, субталамус и вентрален таламус до нивото на базалния преден мозък. Така "асцендиращата ретикуларна активираща система" е определена като невронна система, разположена в сърцевината на мозъчния ствол, даваща ирадиации до предния мозък, което е необходимо и достатъчно за тоничното поддържане на кортикална активация и бодърстване.

При клинични наблюдения през IX век са отбелязани случаи на сомнолентност и кома, дължащи се на лезия на средния мозък и задния диенцефалон. В началото на XX век von Economo внимателно изучава анатомичните корелации на симптомите при летаргичния енцефалит и заключава, че съществува 'сън - регулиращ център', разположен в средния мозък и диенцефалона. Той смята, че този център се състои от анатагонистични части за бодърстване и сън. На базата на локализиране на лезиите при случаи със сомнолентност той заключава, че центърът за бодърстване се намира в ростралната част на тегментума на средния мозък и каудалния

диенцефалон. След тези първи проучвания множество изследвания на болни в сомнолентност, сопор и кома, водещи до загуба на съзнание, определят връзката на тези състояния с лезии на оралния мостов и средномозъчен тегментум и/или задния хипоталамус и субталамус.

Както при животни, така и при хората, случаите на сомнолентност или кома, дисоциацията на кортикалната активация и процесите на събуждане и бодърстване са резултат на множество локализирани лезии. Така при животните лезиите на централния тегментум на средния мозък водят до недостатъчност на кортикалната активация, без да се нарушава поведенческият отговор на сетивни стимули. От друга страна, лезиите на вентралния тегментум и хипоталамус водят до състояние на сънливост и липса на отговор, без да е загубена кортикалната активация и бодърстване. Подобни клинични симптоми при пациенти се определят като акинетичен мутизъм. Следователно се оформят две системи, които контролират респективно кортикалната активация и поведенческото състояние на бодърстване.

Между 1940 и 1950 множество проучвания потвърждават оригиналната концепция за съществуването на кортикална активираща система при много видове, макар че по-късни изследвания през 60-те и 70-те показват, че при хронични състояния стволовата РФ не е абсолютно

необходима за бодърстването, тъй като кортикалната активация може да се възстанови известно време след лезията или трансекцията. За разлика от едноактната тотална лезия на РФ в ствола, при която настъпва продължителна кома, при последователно (на стадии) осъществяване на лезията следва бързо пълно възстановяване. Това може да се обясни с известна степен на регенерация и пластичност, които са характерни за ЦНС. Друго обяснение е наличието на друга активираща система в предния мозък. До това заключение стига през 1965г. Vilablanca като приема, че ЕЕГ десинхронизацията е автохтонен феномен на предния мозък [Vilablanca et al., 1965].

Резултатите от електрофизиологични проучвания показват, че системите на предния мозък, инервирани от РФ, имат проекции до мозъчната кора и следователно могат да пренасят тоничното активиращо влияние на РФ до нея. В таламуса – вентромедиалното, интраламинарното и срединно ядра имат широки проекции до кората, като чрез високо честотни електрически стимулации е доказано, че те могат да активират цялата кора. Все пак тази неспецифична таламична система е зависима от тоничното провеждане от РФ. Аблацията на таламуса трябва да води до временна загуба на кортикална активност, макар че при хронични състояния тази

активност се възстановява. Нещо повече, кортикална десинхронизация може да се предизвика чрез стимулация на средномозъчната РФ веднага след таламична аблация, което показва, че съществува друг, алтерниращ екстраталамичен път, провеждащ до мозъчната кора. Макар и очевиден от електрофизиологична гледна точка още преди 35 год., този път бе невроанатомично установен съвсем наскоро. Той произхожда от неврони, локализирани в задния хипоталамус, субталамус и базалния преден мозък (*substantia innominata* на Meynert, ядра на диагоналната лента и септума), които имат проекции до цялата корова обвивка [de Andrés et al., 2011]. Високо честотни електрически стимули в тези области могат да предизвикат обширна корова активация. В по-ранни проучвания е установено, че електролизата или трансекцията, разрушаваща клетките и влакната в задния хипоталамус и субталамус, води до дълбока кома, което се обяснявало тогава с деструкция на възходящите ретикуларни пътища. Nauta, както Ranson и Hess отдават голямо значение на задния хипоталамус като ортосимпатиков център на бодърстването и дори разглеждат възможността за директни проекции до кората от хипоталамичните неврони [Nauta et al., 1946]. При скорешни изследвания невротоксичната лезия само на клетъчното тяло на невроните при запазени нервни влакна в задния хипоталамус се установи, че води

до понижаване на бодростта. Лезии на клетките в базалния преден мозък, които имат проекции до кората, също водят до загуба на кортикална активация на бодърстването. Така активиращата система може да се разшири, като включи РФ на мозъчния ствол от една страна, и задния хипоталамус и субталамус и базалния преден мозък от друга, които получават асцендиращи импулси от РФ, като ги проектират от своя страна до мозъчната кора и са в състояние да поддържат кортикалната активация на предния мозък при продължителна липса на сигнали от стволната РФ.

**Невронна активност при бодърстване.** Записът на невронната активност показва, че повечето неврони са по-активни през бодърстването, отколкото по време на бавновълновия сън. Невроните в средномозъчната РФ, които имат проекции към предния мозък, имат висока степен на разряд във връзка с кортикалната активация и намалена активност в началото на коровия бавновълнов сън. Тези неврони са свързани с неспецифичните таламични неврони, които се активират от тях. Таламичните неврони също имат висока степен на разряд по време на бодърстването, като по широка мрежа от окончания към коровите области активират кортикалните неврони. Последните от своя страна също показват

по-висока активност по време на бодърстването спрямо съня.

#### **1.2.2.2 Сън генериращи ситеми.**

##### **Определяне на сън генериращите системи.**

Приемайки през 40-те и 50-те год. съществуването на активиращата система, много физиолози са смятали, че сънят настъпва в резултат на умора и намаляване активността на тази система, т. нар. пасивна деактивация. При експериментални проучвания с трансекция на мозъчния ствол се установява, че сънят може да бъде намален, което предполага съществуването на сън-предизвикващи структури. Moruzzi и колеги показват, че трансекциите на ствола пред оралния мостов тегментум водят до безсъние [Moruzzi et al., 1949]. Тези резултати определят локализацията на сън генериращите структури в долната част на ствола.

При хората лезиите в областта на моста или продълговатия мозък, за разлика от тези в средния мозък и задния диенцефалон, се свързват с ЕЕГ активност на будност ( доминиращ алфаритъм ), въпреки липсата на поведенческа активност и реакции. В такива случаи бавновълновият сън е намален до липсващ.

В медулата бавновълнови електрически стимули на РФ и то в дорзалната част и nucleus tractus solitarii у будни животни водят до корова

синхронизация, съответна на бавновълнов сън. Обратно, лезиите на дорзалната РФ и на nucleus tractus solitarii предизвиква ЕЕГ десинхронизация у спящи животни. Тези резултати предполагат съществуването на неврони в дорзалната част на медуларната РФ и nucleus tractus solitarii, които могат да генерират сън. Предполагаемият механизъм се свързва с инхибицията на роstralно разположените неврони от асцендиращата активизираща система, като се допуска и директно синхроногенно въздействие към предномозъчните системи.

Каудалният nucleus tractus solitarii получава аферентни влакна от n.vagus и n.glossopharyngeus. Асцендиращи проекции от nucleus tractus solitarii и дорзолатералната медуларна РФ достигат до латералния и дорзален тегментум и перивентрикуларното сиво вещество до нивото на роstralния мост и средния мозък. Тук влакната основно завършват в областта на парабрахиалните ядра, които на свой ред излъчват влакна роstralно до таламус, хипоталамус, преоптичната област, легловидното ядро на стрия терминалис, амигдала, както и директно до фронталния кортекс и области от висцеро-лимбичната част на предния мозък. При скорошни изследвания бе установена директна проекция от nucleus tractus solitarii до всички гореизброени предномозъчни структури без кората. От това



следва, че влиянието на nucleus tractus solitarii е по-скоро чрез лимбичните предномозъчни структури, отколкото чрез ретикуларната активираща система и е както върху генерирането на съня, така и върху вегетативната регулация[de Andrés et al., 2011].

От оригиналните опити на Bremer със "cerveau isole" става известно, че синхроногенни структури се намират и в предния мозък: при внезапно премахване на стволото влияние коровата синхронизация продължава. Такава синхронизация може да се поддържа и от нискочестотна електрическа стимулация на срединния таламус. Hess и колеги показват, че такава стимулация води и до поведенчески и ЕЕГ сън при животни с вживени електроди, което кара Hess да предположи, че таламусът е главният ганглион на съня. От друга страна, опитите с лезия до пълна аблация на таламуса демонстрират, че той не е абсолютно необходим за възникването на бавновълнов и поведенчески сън.

При някои случаи на 'encephalitis lethargica', при които безсънието е водещ симптом, von Economo установява лезии на предния хипоталамус, където според него се намира 'сън-улесняващ център'. Този център се предполага да бъде в противоположност и в баланс със сън - подтискащия център на бодърстването, разположен в задния хипоталамус. По-късно Nauta

експериментално потвърждава чрез срезове наличието на подобен 'сън-улесняващ център' в предния хипоталамус и преоптичната област. Hess демонстрира, че електрическата стимулация на тази област може да предизвика поведенческо потискане. Невроните в тази предна област имат инхибиращо влияние върху невроните от асцендиращата активираща система на РФ.

През 60-те Serman и Clemente показват, че електрическата стимулация на преоптичната област и базалния преден мозък (включвайки и ядрото на диагоналната лента) води до дрямка, поведенчески и ЕЕГ сън. Обратно, те установяват, че лезиите на базалния преден мозък, включвайки преоптичната област, substantia innominata и ядрото на хоризонталната устна на диагоналната лента, водят до липса или намаляване на съня, както и нарушаване на сънния цикъл.

### **1.2.3. Методологични стандарти на съвременната полисомнография.**

Въпреки че от първото публикувано ръководство за определяне терминологията и етапите на съня са минали 40 години, независимо от съвременните хардуерни въведения и софтуерни приложения в полисомнографията, правилата за качествен монтаж и за визуално стажирание на съня

си остават в основата на диагностиката на разстройствата на съня.

За определяне на стадите на съня е необходима информация от три източника: ЕЕГ канал за описание на всички стадии освен стадия на парадоксален сън, за който е нужна информация за движенията на очните ябълки и следене промяната на мускулния тонус.

### **ЕЕГ отвеждания**

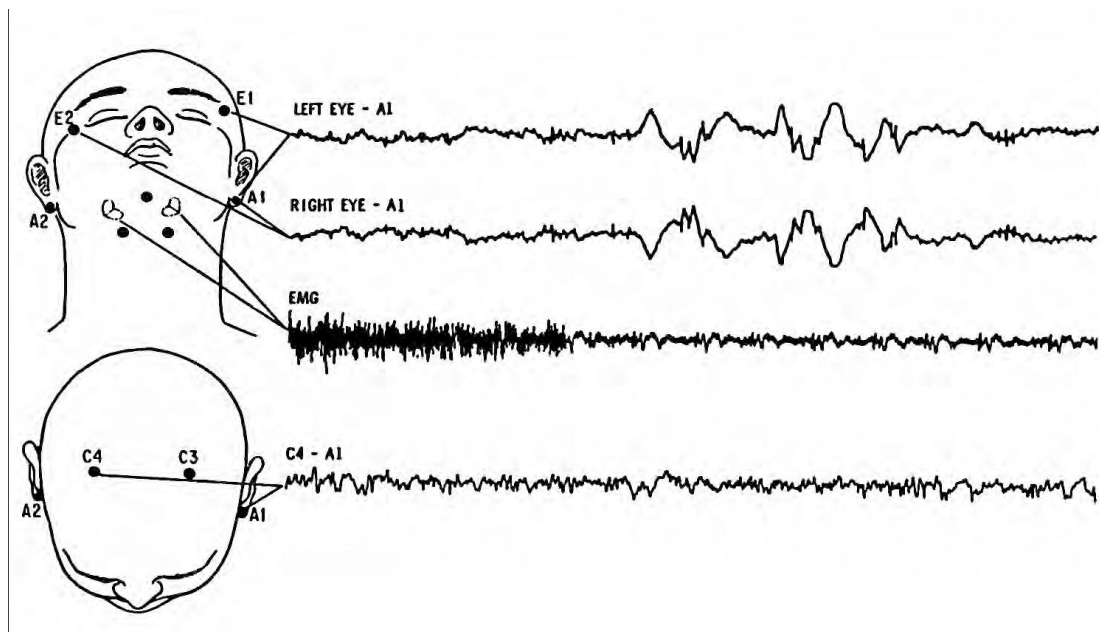
Основният подход при стажирането на съня е предоставяне на сравними данни, а те са сравними, когато са стандартизирани. Ето защо минималният брой стандартни отвеждания за стажиране са две: C4/A1, C3/A2. От тези отвеждания най-добре се регистрират сънни вретена, K комплекси и вертексни остри вълни. Окципиталните отвеждания дават най-добър алфа ритъм и също могат да се добавят, но и без тях, алфа ритъмът от C3 и C4 позволява определяне началото на съня. Използването на срещуположни мастоидни израстъци A2 и A1 за референтен електрод дава две предимства: еднакви референтни електроди с Електро Окуло Графските канали (ЕОГ) и максимално междуелектродно разстояние (Фиг.1).

### **ЕОГ отвеждания**

Трябва да бъдат поне два и да имат общ референтен електрод. В норма очните движения са синхронни и бинокулярни. При този монтаж очните движения ще дадат отклонения извън фаза. Артефактите от референтния електрод ще дадат отклонения във фаза, а артефактите от монтажа ще дадат отклонение само в единия канал. Това позволява лесно разпознаване на очните движения от артефакти (Фиг.1). От друга страна, опростяването пропуска различни други очни движения, особено при налична патология. За стандартна полисомнография монтажът е достатъчен, в други случаи се прави специален монтаж.

### **ЕМГ отвеждане**

Използва се запис на ЕМГ от менталната или субментална област. Монтажът трябва да бъде много качествен, тъй като ЕМГ се ползва за определяне на стадия на парадоксален сън (Фиг.1).



Фиг.1. Разположение на монтажа при полисомнография по Rechtschaffen и Kales.

Промяната от "Ръководство за стажирание на съня и съпътстващите съня явления" на Американската Академия по Медицина на Съня е показана на Табл. 1:

Табл. 1 Промени в монтажите за полисомнография според "Ръководство за стажирание на съня и съпътстващите съня явления" от 2007 год.

<b>ЕЕГ монтаж:</b>
Препоръчан монтаж с три отвеждания, като е включено окципитално отвеждане:
F4 -M1
C4 -M1
O2 -M1
Резервни отвеждания:
F3 -M2
C3 -M2
O1 -M2
Алтернативен вариант на монтаж:
Fz-Cz

Cz-Oz C4 -M1 Резервни отвеждания : FPz-C3 C3 -O1 C4 -M2
<b>ЕОГ</b>
Класически монтаж или алтернативен вариант: E1 - FPZ, (E1 е 1 см над и 1 см латерално на външния кантус на ляво око) E2 - FPZ (E2 е 1 см под и 1 см латерално на външния кантус на дясно око)
<b>ЕМГ</b>
Предложен е монтаж с три ЕМГ електрода: един по средата на брадичката, на 1 см над долния ръб и по един от ляво и от дясно на 2см от средната линия и на 2 см под долния ръб

### **Правила за определяне стадията на съня**

Класическият подход е определяне на стадията епоха по епоха в зависимост от правилата на Allan Rechtschaffen и Athony Kales. Препоръчителна дължина на една епоха е 30 сек. От 1968 год. насам наименованието на стадията е: W (от 'wakefulness') за будно състояние, stage 1, 2, 3, 4, Stage NREM (стадии 1 до 4), Stage REM- парадоксален сън. От 2008 г. Американската Академия по Медицина на Съня въвежда ново обозначаване - съответно : W, N1, N2, N3 и R. Стадията 3 и 4 се сливат и се обозначават като N3.

**Будно състояние (W) :** алфа ритъм или нисковолтажна смесена активност, заемащи повече от 51 % от епохата; относително висока тонична ЕМГ активност; чести бързи очни движения, придружени от мигане.

**Движение (Movement Time, MT) :** когато епоха, предшества и следвана от епоха на сън, е затруднена за преценка поради артефакти от движение, заемащи повече от половината от епохата, то тя се определя като епоха Движение и не се включва в стажирането. Такова класифициране трябва да стане само при невъзможност та се определи стадия на съня, а не при всяко движение на тялото. Ако подобна епоха се предшества или следва от епоха на будно състояние, тя се определя като будно състояние, а не движение.

**Movement Time** трябва да се разграничава от наблюдаваните нередко краткотрайни промени в ЕЕГ и ЕМГ амплитудата, които от 1992 г. се категоризират от Американската Асоциация по разстройства на съня като EEG arousal (ЕЕГ пробуждане). Клиничното значение на диференцирането е голямо, тъй като EEG arousals се срещат при редица разстройства на съня, водейки до фрагментиран, а не скъсен сън. Доказано е, че фрагментирането на съня също води до повишена дневна сънливост.

**От 2008 год. определянето на Movement Time отпада.** Вместо това се въвеждат правила за стажирание на епохи с големи движения на тялото (Major Body Movements) – когато артефактите закриват повече от 50% от епохата и стадият не може да бъде определен. Ако в епохата се среща алфа ритъм ( без значение с каква продължителност), тя се определя като будно състояние – W. Ако няма алфа ритъм, но предходната или следващата епохи са W, то тя се определя като будно състояние. В останалите случаи епохата се стажира както следващата по ред.

**Стадий 1 (N1) :** относително нисковолтажна смесена активност с доминиране на честота 2-7 Hz. Ако има по-бърза честота, то нейният волтаж е по-малък. Липса на K- комплекси и сънни вретена. Наблюдават се бавни очни движения и вертексни остри вълни. Вертексната остра вълна представлява остра негативна, следвана от остра позитивна дефлексия, с продължителност по-малка или равна на 0.5 сек и амплитуда до 200  $\mu$ V. Обикновено се срещат към края на **N1**.

Преходът от ниско-волтажен ритъм на бодъртване към Стадий 1 се съпътства от общо забавяне на ЕЕГ. Постепенно честотата и амплитудата намаляват и когато в епохата алфа ритъмът с нисък волтаж стане под 50% и се измести от



предимно ниско волтажна смесена активност, тогава се определя стадий **N1**.

**Стадий 2 (N2)** : характерен с наличие на сънни вретена и/или К- комплекси; липсва високо амплитудната бавно вълнова активност на стадиите 3 и 4.

Тъй като сънните вретена и К-коомплексите са преходни прояви, значителни по продължителност участъци от записа между тях остават да бъдат определени. По правилото за трите минути на Rechtschaffen и Kales, ако записът между два патерна на стадий 2 е по-малък от 3 мин и е с характеристика на стадий 1, той се стажира като стадий 2 при липса на промяна в другите канали. Ако продължителността е над 3 мин, то той се стажира като стадий 1. Ако феномени на движение и разбуждане се появят в подобен интервал, то участъкът преди първия от тях се определя като стадий 2, а този след това като стадий 1.

**От 2008 г.** това правило се опростява, както следва: за начало на **N2** се смята, когато през първата половина на епохата или през втората половина на предната епоха се срещат един или повече К комплекси или сънни вретена. Втори стадий продължава, докато има смесена ЕЕГ активност без К комплекси и сънни вретена, при положение че е предшестван от един или повече К комплекси, несвързани с пробуждане, и/или едно

или повече сънни вретена. За край на **N2** се смята преход в будно състояние, пробуждане, движение, съчетано с бавни очни движения, преход в трети стадий или парадоксален сън.

**Стадий 3 (N3)** : Наличие на бавни вълни от 2 Hz и повече, с амплитуда над  $75\mu V$ , заемащи между 20% и 50 % от епохата.

**Стадий 4** : Наличие на бавни вълни от 2 Hz и повече, с амплитуда над  $75\mu V$  , заемащи повече от 50 % от епохата. От 2008 год. Стадиите 3 и 4 се сливат в един - **N3**.

**Стадий на бързите очни движения** (Стадий REM, наричан още Парадоксален сън), (**R**) : съчетаване на относително нисковолтажна смесена активност с епизодични бързи очни движения (REMs). Характерни за стадий REM са саблезъбите вълни, които могат да се видят във вертексните и челни области, свързани с появата на бързи очни движения. Кардинален критерий е липсата на ЕМГ активност. Наличието на относително изявена ЕМГ активност в субменталните отвеждания изключва стадий REM. Изключения правят преходни, краткотрайни промени в активността, най-често при залпове от бързи очни движения.

Важно значение за стажирането е коректното определяне на началото и края, както и начинът на

стажиране при смесване на стадий REM със сънни вретена. Правилата за това са подробно описани от Allan Rechtschaffen и Athony Kales.

Стадий R продължава да се стажира, дори и да няма бързи очни движения, стига да е налице ниско волтажна смесена активност без K комплекси, сънни вретена и при нисък тонус на ЕМГ.

Прекъсването на парадоксалния сън може да се определи при преход в будно състояние, или трети стадий, при нарастване на тонуса на ЕМГ и наличие на критерии за първи стадий, наличие на пробуждане, последвано от нисковолтажна смесена активност с бавни очни движения, или движение на тялото, последвано от нисковолтажна бавновълнова активност, бавни очни движения, K комплекси или сънни вретена.

### **Правила за определяне на ЕЕГ пробуждане**

Редица разстройства на съня се съпровождат от кратки епизоди на рязка промяна в ЕЕГ честотата, наподобяващи събуждане, без да е налице истинско събуждане от сън. В крайна сметка тези промени водят до разпокъсване на съня, без да го скъсяват, което води до повишена дневна сънливост. Поради своята обратимост и малка продължителност, те са били дълго време пренебрегвани или описвани по различен начин, до 1992 г. когато комисия към Американската

Асоциация по Разстройства на Съня публикува в списанието Sleep правилата за тяхното определяне (EEG Arousals : Scoring Rules and Examples, 1992). Определянето на EEG arousals става независимо от правилата на Rechtschaffen & Kales, като пациентът трябва да е заспал и да са изминали поне 10 сек и повече в произволен стадий на съня. Интервалът между два епизода на пробуждане трябва да бъде поне 10 сек. EEG честотата трябва да е повече от 3 сек, за да се класира като EEG arousal. Пробуждането през NREM сън не изисква задължителна промяна в ЕМГ, докато в парадоксален сън ЕМГ промяната е необходимо условие. От друга страна, промяната само в тонуса на ЕМГ не е достатъчен критерий за пробуждане. Артефакти, К комплекси или делта вълни могат да се приемат за EEG пробуждане, само ако са последвани от промяна в честотата по критериите за 3 сек. Всяка една промяна в EEG и ЕМГ, дори и често срещана, но не достигаща критерия за продължителност от 3 сек., не може да се определи като EEG arousal. Ако е налице фрагмент от 3 сек от алфа ритъм, то той може да се определи като епизод на EEG пробуждане, само ако е предшестван от поне 10 сек., свободен от алфа ритъм интервал.

EEG пробужданията се срещат при редица разстройства на съня като сънна апнея,

периодични движения на краката, безсъние, болка, или като идиопатична форма.

### **Критерии за определяне на периодични движения на крайниците по време на сън.**

Минималната продължителност на движението е 0.5 сек, а максималната – 10 сек., при минимум 8  $\mu V$  промяна в амплитудата на ЕМГ спрямо ЕМГ в покой. Движението не се отчита, ако е предхождано или следвано от апнея или хипопнея с интервал, по-малък от 0.5 сек. Пробуждане (arousal), съчетано с периодично движение, може да се отчете, ако интервалът между тях е по-малък от 0.5 сек.

### **Критерии за регистрация на дихателни нарушения по време на сън.**

Определяне на **апнея**: Апнея трябва да се регистрира, когато са изпълнени следните условия: спадане на пика на термосензора за въздушен поток на повече от 90 % от основната линия за повече от 10 сек, като през поне 90 % от времето амплитудният спад отговаря на критериите за апнея.

Определяне на **обструктивна апнея** при възрастни. Обструктивна апнея при възрастни се определя, когато е налице събитие, отговарящо на критериите за апнея, съчетано с продължително

или нарастващо инспираторно усилие за целия период с липсващ въздушен поток.

Определяне на **централна апнея** при възрастни. Централна апнея при възрастни се определя, когато е налице събитие, отговарящо на критериите за апнея, съчетано с липсващо инспираторно усилие за целия период без липсващ въздушен поток.

Определяне на **смесена апнея** при възрастни. Смесена апнея при възрастни се определя, когато е налице събитие, отговарящо на критериите за апнея, съчетано с липсващо инспираторно усилие през началния период без липсващ въздушен поток, последван от поява на инспираторно усилие през втората половина. Десатурацията не е критерий за определяне на апнея.

Определяне на **хипопнея**. Хипопнея се определя, когато е налице спадане на повече от 30 % от основната линия на сигнала за назален въздушен поток за повече от 10 сек, като поне 90 % от времето на събитието отговаря на амплитудния критерий за хипопнея, при наличие на десатурация от повече от 4 %.

Правило за определяне на пробуждане свързано с дихателното усилие (**RERA**, Respiratory Effort-

Related Arousal). **RERA** се определя, когато има поредица от вдишвания с продължителност поне 10 сек, с нарастващо дихателно усилие, или липсващ назален въздушен поток, довели до пробуждане, при положение че няма налични критерии за апнея или хипопнея.

Необходимо е въпреки това да се отбележи, че 'качествените' записи на съня при пациенти с мозъчен инсулт изискват допълнителен специфичен методичен подход.

На **първо място** са: изборът на пациенти според възраст, стадий на болестта, ниво на нарушение на съзнанието, степен на неврологичен, функционален и когнитивен дефицит, и ,разбира се, прецизна верификация на топографията на лезията с Ядрено Магнитен Резонанс (ЯМР) или Компютър Томографско (КТ) изследване. Целият този набор от изисквания за определяне на клиничния контингент редуцира силно потенциалния брой на изследваните.

На **второ място**, необходимостта от поддържане на относително констатни условия на запис за всички, в това число и за контролната група, е един от главните източници на грешка и/или невъзможност за провеждане на проучването.

На **трето място** е необходимостта от полиграфски запис в строго определен етап от инсулта: първите дни, до края на първите три седмици, и/или три и/или шест месеца по-късно.

Тази особеност има изключително значение за анализа на резултатите, както ще стане ясно в литературния преглед. Само по себе си това е източник на голямо ограничение на изследването поради две причини: първо - рязко спада броят на пациентите, които са съгласни или достъпни за изследване през дефинирания интервал, и второ - количеството натрупани данни, независимо дали се използва дигитално преобразуване или не, става огромно и трудно за анализ.

Изброените изисквания, заедно с необходимостта от по-голям брой изследвани случаи, поставят такива проучвания в приоритета на университетски центрове, с достатъчно средства за създаване и поддръжка на сънна лаборатория с клинично-изследвателски профил. Това е може би най-важното ограничение, което обяснява по-малкия брой разработки в тази област, както и тяхното концентриране през годините в няколко авторски колектива.



#### **1.2.4. Изследванията на съня при ОНМК.**

Повечето публикации върху структурата на съня след МИ имат за основна цел топографска и прогностична корелация. Малко от тях се фокусират върху ОНМК. Сред тях се отличават изследванията на нарушенията в структурата на съня и/или дишането по време на сън при лезии на мозъчния ствол, таламуса и голямомозъчните хемисфери. При втората група публикации се разглежда ролята на сънните апнеи в етиопатогенезата на ОНМК. Въпреки че третата група изследвания не се различава методично съществено от останалите, тя заслужава специално внимание. Става въпрос за разработки, започнати през 90-те години, при които е подчертана ролята на нарушенията по време на сън след ОНМК по отношение на функционалния дефицит и прогноза.

В заключение, изследванията на структурата на съня след мозъчен инсулт са един от актуалните подходи, допълващи оценката на прогнозата и планирането на индивидуална програма за възстановяване. От друга страна,

младостта на целия профил медицина на съня, високата цена на такива проучвания, както и сложността на методиката и хетерогенността на тематичните подходи, са причина за недостатъчния обем от данни, натрупани в това направление. В този смисъл всяко ново изследване има своята стойност.

За прегледност са разгледани основните студии в няколко категории. На първо място са опитите за корелация между топографията на инсульта и промените в съня. На второ място, но с най-голямо клинично значение, са студиите върху дихателните нарушения по време на сън при ОНМК. На трето място са опитите за прогностична оценка на полисомнографските записи при ОНМК, което е основната цел на настоящата работа.

***Класификация на публикациите върху изследванията на съня при ОНМК.***

1.0 Клинични синдроми.

2.0 Топографски корелации.

2.1.1 Нарушения на съня след МИ със стволова локализация.

2.1.2 Нарушения на съня при МИ със таламична локализация

2.1.3 Нарушения на съня след хемисферни МИ.

2.2. Нарушения на дишането по време на сън при ОНМК.

2.2.1 Дишане тип Cheyne - Stokes.

2.2.2 Сънни апнеи.

3.0 Прогностична роля на полисомнографията при ОНМК

### **Клинични синдроми с разстройства на съня след мозъчен удар.**

#### **Хиперсомния.**

Хиперсомнични състояния след мозъчен удар могат да настъпят в резултат на недостатъчност на възбудните системи ('пасивна хиперсомния'), повишена активност на сън генериращите системи ('активна хиперсомния'), или при проява и на двете [Bassetti et al., 1996]. При пациенти с инсулт, засягащ ретикуларната формация, или парамедианния таламус, епизоди на хиперсомния могат да се редуват с инсомния, което предполага ролята на тези области не само за будното състояние, но и за контрола на цикличността на съня и бодърстването. Хиперсомния може да настъпи и при билатерални и унилатерални инсулти в мезенцефалона, парамедианен таламус, особено при ангажиране на дорзомедиалното ядро,

интраламинарните ядра или центромедианното ядро. В подобни случаи дебютът е с коматозно състояние или обратно – маниен делириум, свръхвъзбудимост и безсъние преди настъпването на хиперсомнията. Други области, чиито лезии са описани, че водят до хиперсомния, са нуклеус каудатус, тегментален понс, медианни части на медулата, както и при обширни хемисферни лезии.

Пациенти с билатерални парамедианни таламични инфаркти могат да развият псевдохиперсомния, която се състои в повишен поведенчески, отколкото електрофизиологичен сън [Castman-Berrevoets CE et al., 1988, Guilleminault C et al., 1993]. Такива пациенти като че ли спят по 20 часа на ден, прозяват се, заемат спяща позиция, лежат със затворени очи, постоянно съобщават за желание за сън и задрямват при покой. Въпреки това, някои могат да преодоляват волево желанието за сън при адекватен стимул. Други имат компулсивно поведение, с демонстративно лягане на пода при опит да бъдат изправени от леглото. Полисомнографските изследвания показват липса на NREM и REM сън, освен през нощта. При парамедианни таламични инфаркти се среща и вертикална погледна пареза и Корсаков-подобен синдром с амнезия и конфабулации; в съчетание с хиперсомния се обуславя така наречената диенцефална триада. Допълнителни клинични

находки са нестабилност на походката, синдром на Хорнер, хипогеузия-хипоосмия. Други вегетативни прояви на таламичните инсулти са хиперфагия, сексуална дезинхибиция, и промяна в настроението. Засягането и на мезенцефалона се проявява с пареза на погледа надолу, пареза на III ЧМН, двигателен дефицит. Хиперсомнията може да продължи месеци и дори години, като накрая се обособи таламична деменция с апатия, психомоторна мудност, дефицит на вниманието и депресия [Bassetti et al., 1996]. В своя студия върху 12 пациента с таламични инсулти Bassetti и кол. съобщават за хиперсомния, продължила повече от осем месеца при трима болни с билатерални таламични лезии и при един с унилатерална лезия. Лечението на таламичната хиперсомния е трудно, като има съобщения за известно повлияване с леводопа, бромокриптин, метилфенидат, модафинил и мазиндол [Castman-Berrevoets CE et al., 1988, Bastuji N et al., 1994]. Хиперсомния с хиперфагия, наподобяващи синдрома на Клайн-Левин, е описана при болна с множествени инфаркти с челна и подкорова локализация [Miles E et al., 1987]. Хиперсомния, като част от класическата тетрада за нарколепсия, е описана при болен със сърдечен арест и понтинен инсулт, при липса на HLA-DR2 хаплотип [Rivera VM et al., 1986]. Клиничен случай на 'симптомна нарколепсия' с пристъпи на хиперсомния е описан

при пациент с вертебробазиларна недостатъчност [Niedermeyer PK et al., 1979].

### **Безсъние .**

Леко до умерено безсъние се среща често след ОНМК, без да е специфично за заболяването. Нощни събуждания, трудно заспиване, могат да бъдат свързани със съпътстващи състояния като сърдечна недостатъчност, ХОББ и др. Безсънието, причинено от структурна лезия на мозъка, наричано още „агрипния“, се среща доста рядко, понякога с инверсия на съня при таламични, таламо-мезенцефални и обширни базално-тегментни понсови лезии [Van Bogaert M, 1926]. През 1962 г. Girard P и кол. публикуват подробно описан клинично-анатомичен случай на обширна понсова лезия и безсъние, продължило шест месеца при пациент с locked-in синдром [Girard P et al., 1962].

### **Парасомнии , халюцинации .**

Поведенческите нарушения през REM съня са по-скоро характерни за невродегенеративните заболявания. Редки описания в литературата посочват тегментово понтинни и лакунарни инсулти, но наличието на невродегенеративно заболяване не е било отхвърлено [Culebras A et al., 1989].

Халюцинаторни състояния след ОНМК има при понтomezенцефални лезии или на мезенцефалния

тегментум. Описана е така наречената педункуларна халюциноза на Лермит, която се състои от комплексни, често цветни, подобно на съновидения зрителни халюцинации, появяващи се вечер или преди заспиване [Geler TJet al., 1987]. Намаляване или спиране на съновиденията настъпва при синдрома на Charcot-Wilbrand, понякога с липса само на зрителната компонента на съновидението, както оригинално е описано от Charcot в '*Le progrès médical*' през 1883 [Charcot M, 1883]. Оказва се, че такъв синдром може да се наблюдава при парието-окципитални, окципитални или дълбоко челно разположени инсулти, като най-често лезиите са билатерални [Bischof M et al., 1998, Solms et al., 1997].

## **Топографски корелации.**

### **Нарушения на съня след МИ със стволова локализация.**

През 1983 год. Tamura и кол., изследвайки шест пациента със стволови инсулти, заключават, че острият стадий се характеризира с нарастване на времето, прекарано в будно състояние, липса на Парадоксален сън (ПС) и малко или липсващ Бавновълнов Сън (БС) [Tamura K et al., 1983]. Патофизиологичните обяснения на този феномен остават до момента неясни. Предполага се ролята на мозъчния оток и неговото влияние върху невромедиаторната система.

При изследвания, правени в катедрата, бе установена липса на ПС след 21-я ден при пациенти с инсулт с понсова локализация. Известни са резултатите от експерименталните изследвания върху животни, показващи ролята на малка област в латералната част на nucleus reticularis pontis oralis и на областта непосредствено вентрално на locus coeruleus за генерирането на ПС. Siegel отбелязва, че билатералната понтинна лезия при човека може да доведе до липса на ПС [Siegel JM et al., 1994]. От друга страна, Autret и кол. описват четири случая на медиален тегментален унилатерален понтинен инсулт и редукция на ПС [Autret et al., 1988] . От наши предварителни резултати може да



се предположи също, че медианната понтинна локализация на инсулта е свързана с редукция на ПС. При медиалните медуларни синдроми засягането на ПС е рядко описвано в литературата, като идва в потвърждение на изследванията върху котки на Jouvét и кол., които поддържат тезата за ролята на сложни реципрочни връзки между понс и медула за генериране на ПС [Jouvét et al., 1995].

Редукцията на Дълбокия БС - фази III и IV при понтинни инсулти се потвърждава от работите на Freeman [Freeman et al., 1974].

### **Нарушения на съня след хемисферни ОНМК.**

През последните десетилетия се смяташе, че сънят зависи основно от механизми в мозъчния ствол и че настъпва хомогенно по целите хемисфери. Няколко публикации обаче предполагат роля и на главния мозък в регулацията на съня и съществуването на фокални различия в ЕЕГ корелациите на съня при хемисферите. Първо, налице са регионални различия в ЕЕГ спектъра по време на сън на макро ЕЕГ ниво със свързани със стадия на съня честотно-специфични разлики [Werth et al., 1996, 1997]. Второ, интрацелуларни записи показват, че дискретни невронални популации допринасят за генерирането на съня [Steriade et al., 1998]. Ретикуларното ядро на

таламуса е пейс-мейкъра на сънните вретена, церебралният кортекс е необходим за генерирането на К-комплекси и делта активност  $< 1$  Hz. [Amzica et al.1997], а таламо-кортико-таламичните мрежи – за делта активността  $> 1$  Hz [Amzica et al.1998]. От друга страна, генерирането на парадоксалният сън (REM сън) зависи от интегритета на медио-латералния и понто-мезенцефален тегментум [Shouse et al.1992, Siegel et al., 1994]. Трето, аблацията на фронталния кортекс при котки води до намаляване както REM, така и на не-REM съня [Villablanca et al.1976]. Четвърто, редица проучвания показват топографски различия в активността на определени области от хемисферите през различни стадии на съня [Hofle et al.1997, Braun et al. 1997, Maquet et al. 1996].

Повечето от публикациите, засягащи въпроса за промените в съня при мозъчна увреда, се спират на стволови или таламични лезии [Autret et al., 1988, 1990, Basrttuji et al., 1994, Bassetti et al., 1996, Cummings et al., 1977, Facon et al., 1958, Freemon et al., 1974, Guilleminault et al., 1982]. При хемисферни инсулти Cress и Gibbs описват през 1948 г. редукция на сънните вретена над засегнатата хемисфера [Cress et al., 1948]. През 1970 г. Nachinski и кол. съобщават за редукция на сънните вретена и бавно-вълновия сън при пациенти

с обширен инсулт и лоша прогноза. Редукция на REM съня е описан и при пациенти със тежки хемисферни лезии [Korner et al., 1986]. Ефектът на страната на лезията, нейната топография върху архитектурата на съня, са анализирани по-рядко и с противоречиви резултати [Korner et al., 1986, Giubilei et al., 1992].

Изследванията на сънна ЕЕГ при хемисферни инсулти имат доста ограничения. Първо, нито сънната апнея – представена при 50% от болните с инсулт, нито периодичните движения на крайниците са били оценявани, а те сериозно променят архитектурата на съня. Второ, данните за клиничната тежест на инсулта и точната топография на лезиите са или липсващи, или крайно ограничени. Трето, контролните групи са често от амбулаторно болни, което също оказва влияние на структурата на съня.

В свое изследване на 24 пациента с хемисферни инфаркти, доказани на МРТ, Claudio Bassetti и Michael Aldrich [Bassetti C et al. 2001], установяват изразена редукция на индекса за ефективност на съня, с намаляне на NREM и REM съня спрямо известните норми. Техните резултати подкрепят хипотезата, че фокалните хемисферни лезии нарушават архитектурата на съня. Докато намаляването на общото време на съня и индексът на ефективност при инсулт, се описват в много публикации, измененията на NREM и REM съня са

противоречиви. Количеството на стадий 2 и бавно вълнов сън са сигнификантно намалени в трудовете на Nachinski [Nachinski et al. 1978] и Sumra [Sumra et al.1972]. Други автори съобщават за увеличаване количеството на бавно-вълнов сън след хемисферен инсулт [Giubilei et al.,1992, Körner et al., 1986, Culebras et al. 1986]. Много са различията, които биха обяснили резултатите - различен монтаж (моно- спрямо биполарен), анализ от засегнатата спрямо здравата хемисфера, възрастта на пациента, големината на инсулта. Действително, по-обширни инсулти могат понякога да допринесат за нарастване на бавно-вълновата активност, както в будно състояние, така и по време на сън, както от засегнатата, така и от здравата хемисфера [Culebras et al. 1986, Yokohama et al. 1996]. Намаляване на NREM съня е наблюдавано и при експериментални хемисферни лезии [Villablanca et al., 1972, Sainio et al., 1975], при 'диенцефални' котки с премахнат неокортекс и стриатум. Такава нарушена възможност за консолидиране на NREM съня може би се дължи на нарушаване на кортико-таламо-кортикални и интракортикални механизми, които се оказват необходими за генериране на сънни вретена и бавно-вълнов сън [Steriade et al. 1998, Amzica et al. 1998].

Докато публикациите за NREM сън промените при ОНМК се разминават в резултатите, повечето

проучвания единодушно посочват намаляването на REM съня, особено в първите дни на острата фаза [Giubilei et al.,1992]. Тази редукция остава независимо от тежестта на инсулта.

Потвърждаване на ролята на мозъчните хемисфери в регулацията на съня е направено в студията на Gottselig [Gottselig JM et al.,2002]. В нея авторите представят резултатите от анализ на полисомнографски данни от 30 пациента с мозъчен удар в остър стадий. Освен стандартното стажирание е направен анализ на мощност и кохерентност на честотата на сънните вретена, като резултатите са сравнени с контроли. Отново, при болните с мозъчен удар индексът на ефективност на съня е нисък, както и по-големият брой събуждания по време на сън. За сметка на това, продължителността на стадията на REM и NREM съня не се различават от тези при контроли. Спектралният анализ показва значимо намаляване на мощността на сънни вретена ипсилатерално на лезиите. Интересно е наблюдението в динамика, което показва сигнификантно нарастване на мощността и кохерентността на сънните вретена от засегнатата страна през прехода от остър към хроничен стадий. Това дава основание на авторите да потвърдят съществуването на механизми на пластичност на мозъка, позволяващи неговото възстановяване. Студията дава нови аргументи в

полза на ролята на мозъчните хемисфери в генерирането на кохерентни сънни вретена при човека. Това идва в подкрепа на емпиричните и теоретични доказателства, че кортико-таламичните проекции модулират генерирането на синхронизирани осцилации на сънни вретена. Смята се, че те имат роля в блокирането на входящите сензорни сигнали към кората по време на сън. В този смисъл блокирането на тези осцилации при хемисферни лезии допринася за нарушената цялост на съня.

Спектралният анализ допълва резултатите от конвенционалната хипнограма. Така през 1996 год. Yokohama и кол. публикуват изследването си върху връзката между активността делта по време на сън и фоновата активност по време на бодърстване при пациенти с хемисферни инсулти, като показват, че активността делта по време на сън може да се свърже с дисфункцията на мозъчната кора [Yokohama E et al., 1996].

**Редукция на ПС.** Намаляването на ПС през острата фаза на инсулта е обсъждана от повечето автори, между които Korner, Giubilei, Nachinski, като се смята за лош прогностичен белег. От друга страна, според последните публикации на Bassetti ПС при хемисферни инсулти не се различава съществено от този на контролите.

Публикацията на Korner и кол. от 1986 год. дава резултати в подкрепа на топографската специфичност на нарушенията на съня, като изтъква ролята на дясната хемисфера за ПС и на лявата за дълбокия бавновълнов сън. За съжаление тези резултати не са потвърдени в последващите публикации и въпросът остава открит. Според Giubilei Korner не се е съобразил с топографското разпределение в дълбочина, като вероятно повечето случаи с дяснохемисферна локализация са ангажирали предимно дълбоките територии на средна мозъчна артерия. Така от своя страна Giubilei се опитва да обърне внимание на своите резултати, търсейки връзка в посока корова лезия / лезия на бяло вещество.

В заключение, нарушенията в структурата на съня в острия стадий на мозъчния инсулт нямат специфичен характер и се изразяват в редуцията на стадии II, III и IV, както и на ПС. В хроничния стадий полисомнографският профил е доминиран от редуцията на дълбокия сън и понякога на стадий II. Въпросът за връзката между топографията на лезията и структурата на съня остава открит, като с повишен интерес са изследванията в посока мозъчна кора / бяло вещество.

**Нарушения на дишането по време на сън при ОНМК.**

Един от кардиналните проблеми на работите, публикувани през 80-те години, е липсата на симултанен запис по време на сън на дихателните параметри. На практика изследванията на съня при инсулти са били чрез регистрация на сънна ЕЕГ, а не на полисомнографски запис. От тази гледна точка резултатите от работите на Korner и Giubilei, които са използвали холтерната система Medilog, са критикуеми, тъй като не могат да отчетат ефекта върху структурата на съня на вероятни дихателни нарушения. Както се оказва в по-късни разработки, смущения в дишането по време на сън се срещат при около една втора от изследваните болни, преживели мозъчен инсулт. Въпреки че разстройствата на дишането след МИ не са обект на тази тема, тяхното разглеждане в най-общ план е задължително, тъй като от една страна те влияят върху структурата на съня, а от друга - имат важно значение за прогнозата на заболяването.

Общоприето е схващането, че контролът на дишането се осъществява посредством взаимодействието на два механизма: поведенчески, ангажиращ кората и кортикоспиналните пътища, и автоматизиран - вегетативен и метаболитен, ангажиращ йеархичните системи на мозъчния ствол. По време на прехода от бодърстване в сън поведенческият контрол отстъпва място на метаболитния, който контролира основно дишането



по време на съня. В действителност зад тази опростена схема на дихателния контрол се крият сложни взаимоотношения между различни структури, включени в един динамичен модел, зависещ от множество вътрешни и външни фактори и състояния.

В най-голям обем и изчерпателно дихателните нарушения по време на сън при ОНМК са описани в серия студии на Bassetti, Миланова et al. При изследване на 152 пациента с ОНМК [Bassetti CL, Milanova M, 2006], нарушения на дишането по време на сън се срещат при 58%, като в тежка степен (апнея-хипопнея индекс >30) – в 17 % от пациентите. Лечение със СРАР е започнато при половината пациенти. Авторите обобщават изключително важни за практиката изводи: 1. Нарушенията на дишането по време на сън следва да се очакват при пациенти със захарен диабет, инсулт, свързан със съня, макронгиопатия; 2. Поставянето на диагнозата може да се осъществи и с авто СРАР; 3. Сънната апнея показва подобрене с излизане от острия стадий на инсулта; 4. Сънната апнея е свързана с дългосрочно по-голяма смъртност.

**Централно периодично дишане** по време на сън при ОНМК е описано в редки случаи. То се характеризира с циклична флукутация на дихателния контрол с хиперпнеи, алтерниращи с апнеи или хипопнеи (дишане от типа Чейн-Стокс).

То се среща при болни със сърдечна недостатъчност – около 50% от случаите. Свързва се с претоварен отговор на хеморецепторите на CO<sub>2</sub>, провокиран от повишена симпатikusова активност и повишено циркулаторно време. При увреждане на мозъка централно периодично дишане е описано предимно при билатерални инсулти с нарушение на съзнанието. Но има описани и случаи при пациенти в съзнание. В студията на Hermann, Kirov et Bassetti, 2007 г. са анализирани 31 пациента с ОНМК. Централно периодично дишане е установено при трима (9.7%). Лезиите са с различна топография: в левия цингуларен кортекс, лява инсула и десен парамедианен таламус. При нито един от болните няма сърдечна недостатъчност, нарушение на съзнанието или друга причина, обясняваща дихателното нарушение. При нито един от тях не се установява дихателно нарушение в будно състояние. Авторите заключават, че различната топография се свързва с увредата на различни невронни мрежи, участващи в дихателния контрол – вегетативна – инсуларния кортекс и волева – суплементарна моторна кора и таламус.

В обобщение на публикуваните изследвания нарушенията на дишането по време на сън след ОНМК могат да бъдат: обструктивни или смесени сънни апнеи, и централно периодично дишане. При болни в тежко състояние в редки случаи са

описани атаксично дишане, неврогенна хипервентиляция и недостатъчност на автоматичното дишане.

### **Прогностична роля на полисомнографията при ОНМК**

Доказването на прогностичната роля на една методика винаги е била втората главна цел, след диагностиката, за нейното клинично утвърждаване. В този смисъл, почти всички публикувани материали, свързани с полисомнографски данни при ОНМК, правят някакъв опит за прогноза каква ще е съдбата на пациента.

Засега единствено студиите върху обструктивната сънна апнея при ОНМК на Bassetti и Миланова дадоха конкретен прогностичен профил, но само в контекста на дихателните нарушения при ОНМК.

Главен аргумент в полза на прогностичната роля на полисомнографските данни при ОНМК, извън дихателните нарушения по време на сън, дават експерименталните работи върху животни, публикувани през последните пет години.

Известно е, че след настъпване на исхемичен мозъчен удар се отключва каскада от събития, включващи недостатъчност на енергията за нервните клетки, екситотоксичност, образуване на свободни радикали и възпаление [Dirnagl U. et al., 1999, Durukan A. et al., 2007]. Експериментални данни за срив на енергийния

метаболизъм на мозъка, невротрансмитерната активност и продукцията на про-инфламаторни молекули, има и от опитите за депривация на съня [Kong J. et al., 2002, Stickgold R. Et al., 2005, Vyazovsky VV. Et al., 2008, Dash MB et al., 2009]. След исхемичен мозъчен инсулт настъпват и процеси на екстензивна невронална реорганизация и създаване на нови синаптични връзки [Nudo RJ et al., 1996, Traversa R et al., 1997]. Активира се система за възстановяване с основно екстензивно аксонално пролифериране в периинфарктната зона. Контролът на този процес става от установен набор гени, свързани с растежа, които участват в иницирането, поддръжката, и спирането на след инсултния аксонален растеж, който продължава няколко дена след инсулта [Carmichael ST et al., 2005, 2002]. От друга страна стана известно, че гама хидроксibuтират засяга експресивния профил на гените свързани с невропластичността и така ускорява възстановяването от мозъчен инсулт [Gao B, et al, 2008]. Това предполага възможността сънят да модулира слединсултната пластичност на мозъка на молекулярно ниво. След като стана ясно, че сънната депривация при животни променя експресията на някои гени, свързани с пластичността на мозъка, много е вероятно нарушенията на съня след ОНМК също да засегнат експресията на гените за аксонална пролиферация

и да нарушат невро-пластичните процеси след инсульта.

Доказателство за това дава студията на Bo Gao et al., от 2010. В нея изследователите наблюдават ефекта от експериментално предизвикано нарушение на съня върху степента на мозъчна увреда и експресията на аксон-пролифериращи гени след експериментално предизвикана фокална исхемия при мишки. Изследването доказва, че в ранния стадий на ОНМК нарушението на съня задълбочава мозъчната увреда и увеличава експресията на гени, които потискат аксоналната пролиферация. В този смисъл авторите предполагат, че предпазването от нарушения на съня и подобряване качеството на съня може да е нов терапевтичен подход за по-добър изход от заболяването.

Посочените сериозни аргументи от експерименталната неврофизиология и генетика в полза на важното влияние на съня върху невропластичността налагат нов поглед върху публикуваните до сега студии на структурата на съня след ОНМК. От съществено значение стават анализите за нарушена структура и ефективност на съня в първите дни от инцидента и тяхната корелация с изхода от заболяването и тежестта на неврологичната симптоматика. Това изисква търсене на следните критерии: 1. ПСГ до 72 часа от инцидента с определяне на болните с други

разстройства на съня като сънна апнея и синдром на неспокойните крака, 2. Скала за тежест на неврологичния дефицит - NIHSS, 3. Скала за функционална независимост Rankin и Barthel, проследена в динамика до 3 или 6 месеца.

При направения обзор се оказва, че всички публикувани студии на изследвания на съня при ОНМК, преди тези на Bassetti et al. от 2000 г., не диференцират нарушенията на съня, дължащи се на сънна апнея, записите не се провеждат през първите 3-4 дни, а в рамките на месец. Не се разглежда промяната в структурата на съня през острия период спрямо подострия, а резултатите се обобщават като промени след мозъчен удар. Това включва и промените в съня, дължащи се и на депресия, която също е много често срещана след инсулт.

В своята студия за промени в структурата на съня при инсулти с хемисферна локализация Bassetti et col, 2001 съобщават за проведена полисомнография при 24 пациента със супратенториални екстра-таламични инсулти. Само при девет ПСГ е направена до четвъртия ден. Няма отделяне на пациентите със сънна апнея и синдром на неспокойните крака. Проследяване след три месеца не е съобщено.

Опит за по-конкретен поглед върху прогнозата от ОНМК правят Terzoudi et al., през 2009 г. с

публикувани резултати от полисомнографско изследване при инсулт на 62 пациента. Данните са сравнени с изследванията при 16 контроли, съответни по пол и възраст. Структурата на съня е анализирана съобразно топографията на лезията, тежестта на инсулта (NIHSS), изхода от заболяването (Barthel index). Установява се нарушаване на структурата на съня независимо от наличието на сънна апнея. При пациентите без сънна апнея е налице намаляване на общото време на съня, индекса за ефективност на съня, стадий II, и бавновълнов сън, увеличено време на будно състояние по време на сън, и увеличено латентно време на заспиване. Парадоксалният сън е намален при наличие на дихателни нарушения. По отношение на топографията, при малкомозъчна локализация има запазване на парадоксалния сън. Стадиите I и REM сън са негативно свързани с тежестта на инсулта, а латентното време на парадоксалния сън е позитивно свързано с добър изход. За съжаление, авторите залагат в методиката изследване на съня между шестия и десетия ден от началото на симптомите, което е доста късно спрямо данните за начало на невропролиферацията през първите три-четири дни. По този начин не става ясно каква е причинно-следствената връзка между установените нарушения и изхода от заболяването.

## **Обобщение от литературния обзор**

В най-общ план ОНМК са свързани с разнообразни и значителни промени в структурата на съня и дишането по време на сън. Разнообразието е свързано и с различните методики, използвани с различна цел по различно време.

Установената топографска значимост на сънните промени има относително значение в клиничен аспект, тъй като е специфична само при тежки стволови лезии, които са с известен изход.

По-съществени в клиничен план са дихателните нарушения по време на сън при ОНМК с доказаната необходимост от лечение.

С малки изключения, в студиите за изследване на съня при мозъчен инсулт доминира модата за анатоמו-физиологична корелация, което ограничава значението на полисомнографията като изследователски метод. В клиничната практика, така поставено, изследването няма клинично приложение.

Фокусирането върху невропластичните възможности на мозъка след ОНМК поставя въпроса за сериозната вреда от нарушения сън, без значение по каква причина, върху възстановяването на мозъка. Това налага преразглеждане на полисомнографските изследвания като клинично необходими с цел диагностициране на онези пациенти, които се нуждаят от



повлияване на нарушенията на съня в първите дни след ОНМК. До момента няма публикувани резултати от полисомнографски изследвания до третия ден от началото на ОНМК при пациенти без сънна апнея и проследяване на функционалната независимост през следващите три месеца.

Прогностичната роля на промените в съня при ОНМК е необходимо да бъде уточнена.

## 2. Цел и задачи

**ЦЕЛ** : Да се проучат промените в структурата на съня при ОНМК, като се изследва тяхното прогностично значение за функционалното възстановяване на пациента.

### Задачи:

1. Да се определят критериите за полисомнография при пациенти с ОНМК.
2. Да се разкрият особеностите в структурата на съня при ОНМК според локализацията на лезията, независимо от наличието на сънна апнея и синдром на неспокойните крака.
3. Да се оцени връзката между наблюдаваните промени в съня и динамиката на тежестта на неврологичната симптоматика и функционалната независимост на пациентите след три месеца.
4. Да се посочат макро и микроструктурните промени на съня при ОНМК с най-голямо значение за прогнозата.
5. Чрез комплексен анализ на получените резултати да се направят обобщения за приложението на полисомнографията при оценка на прогнозата при ОНМК.

### **3.0. Материал и методи.**

За постигане задачите на проучването възприехме следните два изследователски подхода:

- ✓ Доказването и оценката на промените в структурата на съня, които настъпват при пациенти с ОНМК, е осъществена чрез „случай-контрола“ дизайн.
- ✓ Прогностичното значение на промените в съня е анализирано въз основа на резултатите от лонгитудинално проспективно проследяване на случаите с ОНМК и оценка на функционалния дефицит им в края на третия месец от възникването на ОНМК.

#### **3.1 Дизайн на случай-контрола проучването:**

**Подбор на случаите:** В групата проспективно са включени 157 пациенти с първи в живота епизод на ОНМК, постъпили за лечение във Втора клиника по нервни болести на УМБАЛ „Света Марина“ - Варна в периода 2005-2011 г. На всички случаи е направено компютър-томографско изследване за обективизиране на ОНМК. Анамнестично е потвърдено, че се касае за първи случай в живота.

**3.1.1. Критерии за подбор на случаите:** От решаващо значение е изключването или контролът на всички известни причини или състояния извън ОНМК, които биха могли да способстват за

специфични или неспецифични промени в структурата на съня.

Първи важен фактор, имащ значение за структурата на съня, е възрастта. От представения обзор става ясно, че сънят претърпява физиологични промени с нарастване на възрастта. Например физиологичният сън на седемдесетгодишен човек е гранично нормален за петдесетгодишен. Това означава, че голямо вариране на възрастта на случаите би довело до голямо 'физиологично' вариране на параметрите на съня. Този проблем може да се разреши или чрез ограничаване на възрастовите граници при пациентите, или чрез абсолютно увеличаване на броя на изследваните пациенти. С оглед постигане на ефективност на проучването избрахме първия подход и ограничихме възрастта на участниците от 40 до 69г.

Втори важен фактор за структурата на съня е съществуващият коморбидитет. Всички патологични състояния имат отражение върху структурата на съня, но на първо място стоят мозъчните увреждания – данни за предходни инсулти, данни от невроизобразяването за наличие на стари лезии или тежка корова атрофия, мултинфарктна енцефалопатия, не могат да не влияят на структурата на съня и следва да бъдат избегнати. Към коморбидитета задължително се включва наличието на дементен синдром, както и на минала

анамнеза за разстройства на съня и бодърстването. Това наложи към критериите за включване на пациенти в групата на случаите да заложим липса на:

- когнитивни нарушения
- анамнеза за инсомния, сънна апнея, нарколепсия, синдром на неспокойните крака.

Поради необходимостта от минимализиране на риска от усложнения, изразен мозъчен оток, както и на лоша прогноза, като критерий за включване в групата е приета горна граница на тежестта на неврологичния дефицит NIHSS < 22.

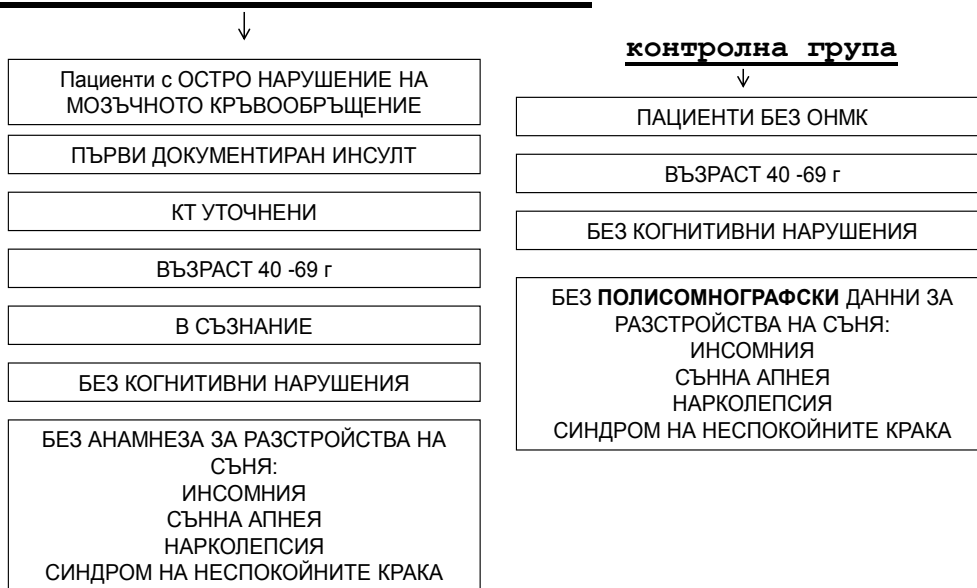
Друг важен включващ критерий е пълната функционална независимост преди настъпването на инсульта (BI=100, Rankin=0).

**3.1.2. Подбор на контролите:** В контролната група са включени 32-ма пациенти (18 мъже и 14 жени) от същата неврологична клиника. Контролите са в същата възрастова граница (40-69г.), клинично здрави без неврологична или друга симптоматика, засягаща функционалната им независимост и с нормална структура на съня от полисомнографския запис.

При всички участници се избягва приемането на седативни, анксиолитици и антидепресанти преди и по време на изследването.

На фиг. 3.1 е представен схематично принципът на подбор, критериите за включване и основните изследвания на клиничните случаи и контролната група.

## **ОБЕКТ НА ИЗСЛЕДВАНЕ**



*...прогностично значение на структурата на съня при ОНМК...*

Фиг. 3.1. Критерии за подбор на клиничните случаи.

### **3.2 Използвани методи и инструментариум за измерване**

За да се изпълнят поставените задачи, са избрани общоприети и утвърдени както в клиничната практика, така и с добър научно-изследователски профил инструменти за измерване.

### **3.2.1 Полисомнография.**

Основната част в протокола на случай-контрола проучването се състои в оценка на параметрите на съня при пациентите със и без ОНМК. Това е постигнато с полисомнографско изследване, проведено с холтерната система Medilog симултанно, с регистрацията на дишането и сатурацията с монитор Nellige или чрез системата Неврон-Спект. Монтажът е направен според приетите международни стандарти за ПСГ, описани в глава 1. Както вече бе разгледано в литературния обзор, от решаващо значение е полисомнографските записи да се провеждат до третия ден от началото на инсульта, поради което полисомнографски записи след 72-ия час не са включени в настоящия анализ.

Полисомнографският анализ е осъществен чрез визуално стажирание на епохите съгласно "Ръководство за стажирание на съня и съпътстващите съня явления" от 2007 год.

Оценени са следните полисомнографски параметри, представени в глава 1:

- Общо време на съня (Total sleep time - TST) в минути.
- Продължителност на стадии 1,2 и бавновълнов сън - N1, N2, N3, в минути.
- Продължителност на парадоксален сън (ПС или REM сън) в минути.

- Стадии N1, N2, N3 и REM- сън като дял от цялото време на съня ( в проценти) .
- Латентно време на заспиване - Slat (sleep latency), в минути.
- Будно състояние след заспиване (wakefulness after sleep onset - WASO) .
- Индекс на ефективност на съня (sleep efficiency) .
- Микроструктурни феномени - (ЕЕГ arousal) - микросъбуждания по време на сън - в абсолютен брой и като брой на час сън.

Пациенти с данни за нарушение на дишането по време на сън (апнея/хипопнея индекс > 10), както и такива със синдром на неспокойните крака, са изключени от анализа.

**3.2.2. Антропометрия:** На всеки участник от групата на случаите и контролите са направени измервания на ръст с точност до 0,1см. Телесното тегло е отчетено на портативна калибрирана везна, като пациентите са без обувки и с леко облекло до 0,1 кг. Изчислен е индекс на телесна маса по стандартната формула:

$$\text{ИТМ} = \text{тегло (кг)} / \text{ръст}^2 (\text{м}^2)$$

**3.2.3. Измерване на артериално налягане:** Артериалното налягане е измерено в седнало



положение на дясна ръка след 10 мин. покой на пациента. За целта е използван калибриран сфигмоманометър на Korotkoff.

**3.2.4. Лабораторни измервания:** Изследванията са проведени сутрин на гладно от еднократно взета венозна кръв. Биохимичните показатели - кръвна захар и общ холестерол - са изследвани в клиничната лаборатория посредством стандартни методики.

### **3.3 Лонгитудинално проспективно изследване на случаите с ОНМК.**

Всички пациенти с ОНМК, включени в „случай-контрола“ проучването, са проследени към ден 90-ти за оценка на функционалната им независимост и способност да се справят в ежедневието. За целта е приложен анкетен метод.

**3.3.1 Анкетен метод:** информацията за функционалната независимост на пациентите е събрана чрез структурирано телефонно интервю, основаващо се на стандартизиран въпросник. То позволява определяне на Бартел индекс и приложение на модифицираната скала на Ранкин.

**3.3.2 Оценка на неврологичен дефицит.** Неврологичният дефицит е измерен по добре известната скала за инсулти на National

Institute of Health (National Institute of Health Stroke Scale - NIHSS).

### **3.4 Статистически методи**

При определяне на изследвания брой лица от решаващо значение е фактът, че провеждането на полисомнографски запис е трудоемка и сложна методика, изискваща значително време за анализ.

Ето защо бе заложено общият брой на достатъчните за проучването случаи да е 100. Поради очакваното отпадане на пациенти заради трудностите с монтажа и качествено регистриране на записите бе предвидено началният брой на включените пациенти да бъде 150, което да гарантира провеждане на статистически анализ с достатъчна мощност.

Освен от практически ограничения при провеждане на полисомнографските измерванията, необходимият брой изследвани лица зависи още от:

- желаната мощност на статистическия тест,
- нивото на доверителност  $\alpha$ ,
- големината на разликата между двете сравнявани групи, представена като „стандартна разлика“ (разликата/стандартното отклонение).

По нормограмата на Алтман, при мощност 80% и  $\alpha=0.05$ , и стандартна разлика от 0,7 минималният брой на изследваните лица следва да бъде 60, което се удовлетворява от предвидената първоначална бройка.

### **3.4.1 Описателни методи в зависимост от вида на изследваните признаци:**

- Категорийните променливи: демографски показатели като разпределение по пол, вида и локализацията на инсулта, разпределението според оценката на функционалната независимост, честота на артериална хипертония, захарен диабет, хиперхолестеролемия, абсолютна аритмия са представени като проценти;
- Количествените променливи (с нормално разпределение) – възраст, индекс на телесна маса, показателите за структурата на съня – са представени чрез средна аритметична величина и стандартно отклонение; Количествени променливи с разпределение, отклоняващо се от нормалното, са представени с медиана и обхват.
- Графичен метод – използвани са линейни и стълбчести диаграми за сравнение между двете групи (случаи и контроли);
- Статистическото оценяване е извършено чрез представяне на 95% интервали на доверителност;

### 3.4.2 Методи за проверка на хипотези:

- Сравненията между случаите и контролите по отношение честотата на коморбидни състояния (категорийни променливи) са направени чрез непараметричния тест -  $\chi^2$ .
- Сравненията между случаите и контролите по отношение на показателите на съня (количествени): общо време на съня; продължителност на стадии N1, N2, N3; продължителност на парадоксален сън; стадии N1, N2, N3 и REM-сън като дял от цялото време на съня; латентно време на заспиване; будно състояние след заспиване; индекс на ефективност на съня (sleep efficiency); микроструктурни феномени се осъществява чрез t-тест за независими извадки.
- Прогностична роля на параметрите на съня за функционалната независимост към третия месец след инсульта.
  - Корелационен анализ на Спearман - изследване на корелациите между неврологичен дефицит и функционална независимост в деня на полисомнографията и след три месеца;

Необходимостта от този анализ, като и на регресионния модел, се налага от логичния факт,

че функционалната независимост е следствие на неврологичния дефицит от инсулта;

- Оценка на регресионен модел, включващ същите параметри, с определяне на регресионен коефициент;
- Сравнение на параметрите на съня с NIHSS, индекс на Бартел, и модифицирана скала на Ранкин от деня на полисомнографското изследване; корелационен анализ;
- Корелационен анализ на параметрите на съня с индекс на Бартел след три месеца;
- Регресионен анализ – последователен регресионен анализ за тестване на модел от параметри на съня, имащи определяща роля за индекса на Бартел към третия месец; включване в модела и на скалата за неврологичен дефицит;
- Изследване на ролята на параметрите на съня за определяне скалата на Ранкин към третия месец от инсулта; Вариационен анализ;
- Ординарен регресионен анализ на предиктивността на избрани параметри на съня за скалата на Ранкин към третия месец;

Прогностичната роля на промените в съня за функционалната независимост в края на третия месец от ОНМК е оценена чрез регресионен анализ.

В регресионния модел индексът на Бартел, измерен към третия месец, е независима променлива, а като зависими променливи в модела са включени онези параметри на съня, за които е установена връзка с функционалната независимост при корелационния анализ. Приложен е стъпков регресионен анализ, като в модела е включена и оценката за неврологичен дефицит. Направен е и ординарен регресионен анализ за оценка предиктивността на избрани параметри на съня, като оценката на функционалната независимост с модифицираната скала на Ранкин към третия месец е независима променлива.

При всички анализи  $p < 0,05$  се приема за статистически значимо. Данните са обработени със статистическия софтуерен пакет SPSS 17.0.

#### 4.0. Резултати.

##### Демографски данни, рискови фактори, локализация и оценка на неврологичния и функционален дефицит.

Анализирани са полисомнографските записи на 157 пациенти, отговарящи на зададените включващи и изключващи критерии. От направените анализи на съня са отпаднали 42-ма пациенти, от които 30 поради наличие на сънна апнея, пет – със синдром на неспокойните крака, и седем – поради липса на качествен запис. Окончателен анализ е направен върху 115 пациента. На таблица 4.1 е представено разпределението по пол, средната възраст и рискови фактори на изследваните пациенти.

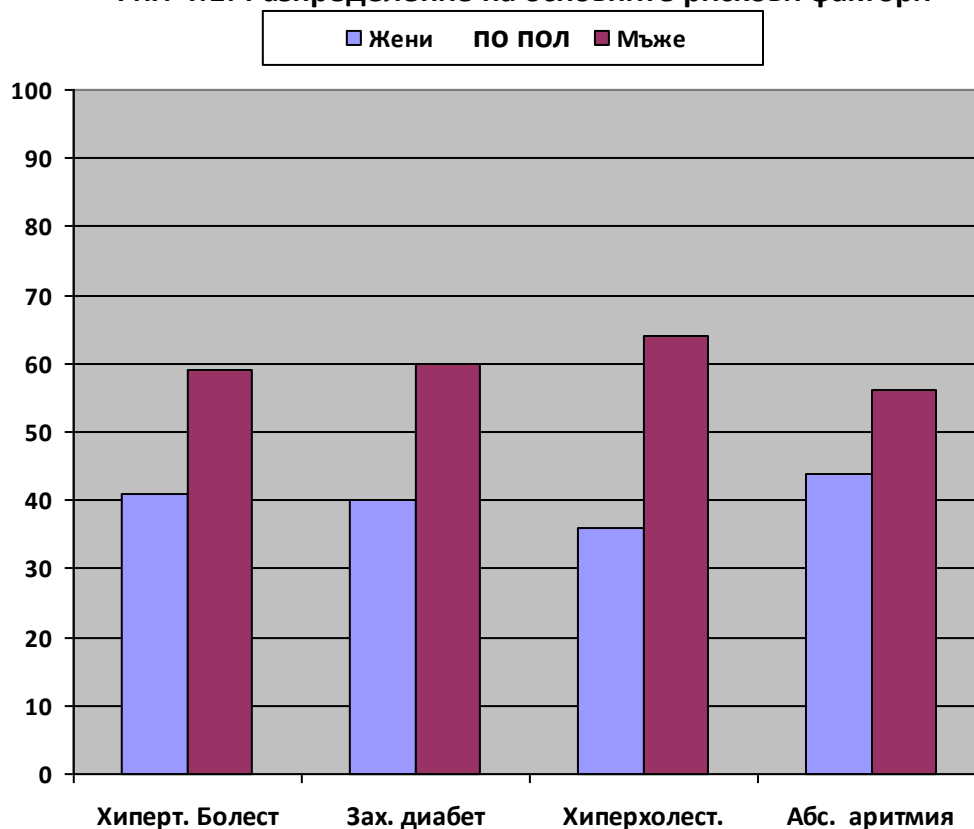
Параметри	Брой (%)
Мъже	66 (57)
Жени	49 (43)
Възраст (mean)	61.03 ±6.2
БМИ (mean)	23.8 ±2.8
Хипертонична болест	111 (97)
Захарен диабет	38 (33)
Хиперхолестеролемия	64 (56)
Абсолютна аритмия	39 (34)

Табл. 4.1. Разпределение по пол, възраст и рискови фактори на изследвания контингент.

Петдесет и седем процента от пациентите са мъже, а 43 % - жени. Средната възраст за целия контингент е  $61 \pm 6$  г. Средната стойност на Боди мас индекс е  $23.8 \pm 2.8$ .

Рисковите фактори, определени по данните от епикризите на болните, са както следва: хипертонична болест при 97% (от тях 59 % са мъже, 41% - жени), захарен диабет при 33% (60% - мъже, 40% - жени), хиперхолестеролемия при 56% (64% - мъже, 34% - жени), и абсолютна аритмия при 34% (56% - мъже, 44% - жени). Представени са на фигура 4.1.

**Фиг. 4.1. Разпределение на основните рискови фактори**





По механизъм на настъпване на ОНМК половината (54%) от изследвания контингент е с тромботичен механизъм, а останалите 46% – с емболичен механизъм. Разпределението според локализацията на инсульта, оценката на неврологичния дефицит със скалата NIHSS, както и функционалната независимост чрез модифицираната скала на Ранкин и индекса на Бартел, са представени на таблица 4.2.

Параметри	Брой (%)
Тромботичен	37 (54)
Емболичен	31 (46)
Хемисферен	107 (93)
Повърхностна/дълбока локализация	49/60 (43/53)
Лява/дясна хемисфера	55/54 (48/47)
Стволов и таламичен	8 (7)
NIHSS при изследването	12,4 ± 4.3
Barthel index при изследването	35 ± 16
Barthel index към ден 90	73 ± 16.6
Rankin при изследването	2.3 ± 0.6
Rankin към ден 90	1.6± 0.8

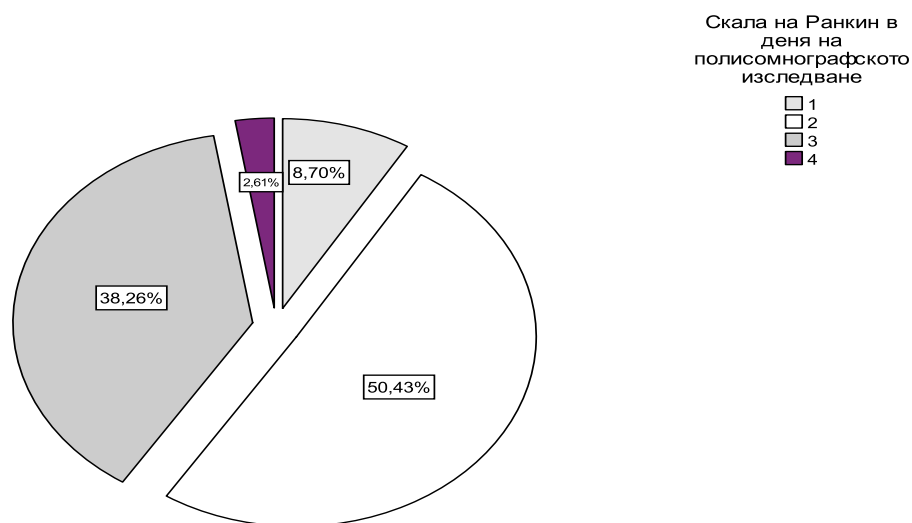
Таблица 4.2. Разпределение на изследвания контингент според локализацията на инсульта, оценката на неврологичния дефицит със скалата

NIHSS, както и функционалната независимост чрез модифицираната скала на Ранкин и индекса на Бартел.

Основна част от пациентите са с исхемичен мозъчен инсулт със супратенториална локализация – 93 %. Разпределението лява/дясна хемисфера и повърхностна/дълбока локализация е както следва: 49/60 и 55/54. Средната стойност на неврологичния дефицит, оценен по скалата NIHSS в деня на полисомнографското изследване, е  $12,4 \pm 4.3$ . Функционалната независимост е оценена чрез модифицираната скала на Ранкин ( $2.3 \pm 0.6$ ) и индекса на Бартел ( $35 \pm 16$ ). На фигура 4.2 е показано разпределението на пациентите според оценката на функционалния дефицит по скалата на Ранкин в деня на полисомнографското изследване.

Фигура 4.2.

**Оценка на функционалния дефицит по скалата на Ранкин - разпределение в проценти**

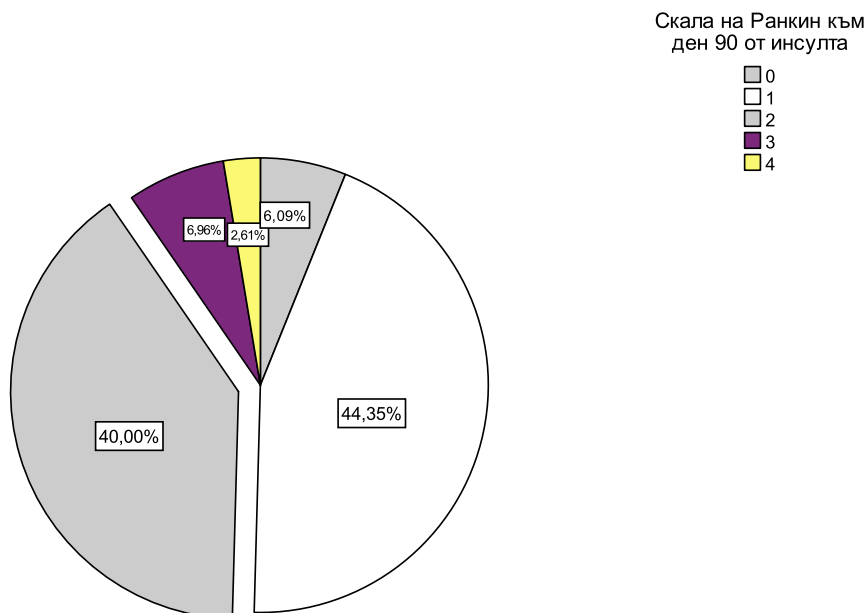


Половината (50.4%) от изследваните пациенти са с оценка по скалата на Ранкин=2, 38% - с оценка 1 и 11% са с оценка над 2.

Разпределението на пациентите според оценката на функционалния дефицит по скалата на Ранкин към ден 90-ти от началото на инсулта е показано на фигура 4.3.

Фигура 4.3.

**Оценка на функционалния дефицит по скалата на Ранкин към ден 90 от инсулта - разпределение в проценти**



### **Контролна група**

Особеностите на контролната група са представени на Табл.4.3. Контролната група се състои от 18 мъже и 14 жени, средна възраст  $56 \pm$

7.8. Пациентите са клинично здрави и нямат неврологична или друга симптоматика, засягаща функционалната им независимост.

Параметри Контролна група	Брой (%)
Мъже	18 (56)
Жени	14 (44)
Възраст	56 ± 7.8
БМИ	21.8 ± 2.3
NIHSS при изследването	0
Barthel index при изследването	100
Rankin при изследването	0

Табл.4.3. Контролна група, разпределение по пол, средни стойности на възраст и Боди мас индекс. Илюстративно са показани максималните стойности на скалите за неврологичен дефицит (NIHSS = 0) и функционална независимост (Индекс на Бартел = 100, модифицирана скала на Ранкин = 0).

## **Изследване структурата на съня.**

### **Сравнение структурата на съня на пациенти и контролна група.**

На таблица 4.4 са представени резултатите от някои от основните параметри, свързани със структурата на съня при пациенти и контроли. Общото време на съня (Total sleep time) е със средни стойности  $251.5 \pm 31.9$  мин., което е статистически значимо по-малко от това на контролната група ( $295.4 \pm 56.7$ ) мин (Непараметричен t-тест за независими извадки  $p=0,0237$ ). За удобство при сравняване на данните с други автори на таблицата са представени стадиите на съня в проценти като дял от SPT (Sleep period time). Всички описани параметри при пациентите с инсулт показват статистически значима разлика спрямо контролите: удължено латентно време на заспиване, увеличен дял на будно състояние след заспиване, увеличен дял на стадий N1, по-малко общо време на съня в минути, намалена ефективност на съня, намалени бавновълнов и парадоксален сън (като дялове от SPT).

Параметри на съня	Пациенти	Контроли
Общо време на съня (мин)	251.5 ± 31.9*	295.4 ± 56.7
Латентно време на заспиване (мин)	36.5 ± 23.7 *	25.9 ± 9.4
Ефективност на съня (%)	78.2 ± 10.3 *	91.9 ± 3.1
Стадий N1 (% от SPT)	15.1 ± 9.2 *	9.9 ± 3.1
Стадий N2	44.4 ± 8.6	52.3 ± 7.2
Бавновълнов сън (N3)	5.7 ± 4.1 *	12.4 ± 4.5
Парадоксален сън	9.9 ± 3.9 *	17.2 ± 5
Будно състояние след заспиване	21.6 ± 10.3 *	8.1 ± 3

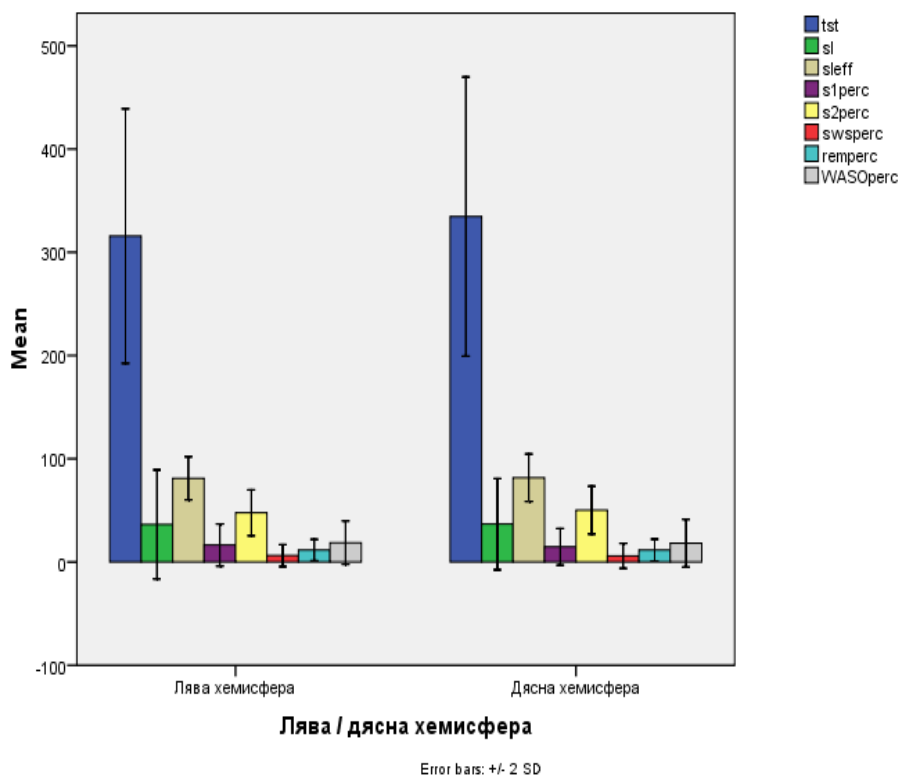
Табл.4.4. Средни стойности на параметрите на съня сравнени с контроли.

\* - статистически значима разлика  $p < 0.05$ .

**Сравнение на структурата на съня според локализацията на инсулта.**

Структурата на съня бе анализирана и според локализацията на лезията, като бяха сравнени параметрите при лезии в лява спрямо дясна хемисфера и дълбока спрямо повърхностна локализация. Използван бе t-тест за независими

извадки. На Фигура 4.4 са показани параметрите на съня при лезии в лява и дясна хемисфери. Не са установени статистически значими различия в параметрите при локализация на лезията в лява и дясна хемисфера.



Фиг. 4.4. Сравнение на структурата на съня при пациенти с мозъчен инсулт според локализацията на лезията в лява и дясна хемисфера.

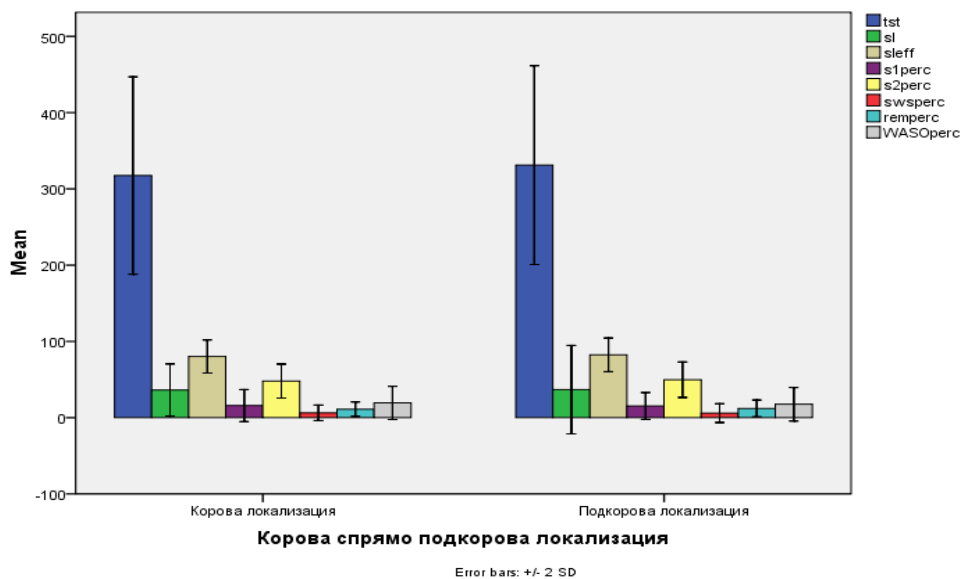
Числовият вид на сравнението е показано на таблица 4.5. В крайната дясна колона са показани стойностите на  $p$  за всяко сравнение. При всички топографски сравнения, параметрите свързани с микроструктурата на съня не са включени в анализите.

Параметри	Лява хемисфера	Дясна хемисфера	p
Общо време на съня (мин)	247.0 ± 30.2	255.1 ± 34.2	0,543
Латентно време на заспиване (мин)	36.0 ± 26.4	36.7 ± 22.1	0,300
Ефективност на съня (%)	77.9 ± 10.0	78.5 ± 10.9	0,407
Стадий N1 (% от SPT)	18.7 ± 9.2	17.6 ± 9.1	0,497
Стадий N2	43.4 ± 8.8	45.2 ± 8.7	0,191
Бавновълнов сън (N3)	6.2 ± 4.1	5.5 ± 4.2	0,951
Парадоксален сън	9.7 ± 3.8	10.2 ± 4.1	0,792
Будно състояние след заспиване (мин)	73.6 ± 43.2	72.1 ± 43.9	0,852

Табл.4.5. Сравнение на параметрите на съня при локализация на инсульта в лява и дясна хемисфера.

На фигура 4.5 е показано сравнение на параметрите на съня при дълбока спрямо повърхностна локализация на инсульта. Прави впечатление почти пълната симетрия на графиките с параметрите на съня, в това число и на стандартните отклонения.





Фиг. 4.5. Сравнение на параметрите на съня при дълбока спрямо повърхностна локализация на инсульта.

Тази липса на различие е показана в числов вид в таблица 4.6.

Параметри	Дълбока	Повърхностна	p
Общо време на съня (мин)	247.0 ± 30.2	255.1 ± 34.2	0,87
Латентно време на заспиване (мин)	36.0 ± 26.4	36.7 ± 22.1	0,52
Ефективност на съня (%)	77.9 ± 10.0	78.5 ± 10.9	0,51
Стадий N1 (% от SPT)	18.7 ± 9.2	17.6 ± 9.1	0,29
Стадий N2	43.4 ± 8.8	45.2 ± 8.7	0,95
Бавновълнов сън (N3)	6.2 ± 4.1	5.5 ± 4.2	0,91
Парадоксален сън	9.7 ± 3.8	10.2 ± 4.1	0,56
Будно състояние след заспиване (мин)	73.6 ± 43.2	72.1 ± 43.9	0,42

Табл.4.6. Сравнение на параметрите на съня при дълбока спрямо повърхностна локализация на инсульта

Поради много малкия брой случаи със стволова и таламична локализация на инсулта, те са представени дескриптивно на табл. 4.7.

Локализация	N1 %spt	N2 %spt	N3 %spt	REM %spt	TST min	Slat min	Rlat min	WASO min	Sleep effic.
Прод. мозък	18,1	48,2	1,0	3,9	220,0	47,0	94,7	89,0	71,2
Прод. мозък	17,0	46,6	6,2	6,5	260,0	43,0	201	81,0	76,2
Прод. мозък	13,7	59,3	1,0	14,0	264,0	34,0	42,3	27,0	88,0
Понс	20,7	45,9	0,0	12,2	278,0	39,0	92,7	75,0	78,8
Понс	17,6	36,5	1,9	10,4	242,0	25,0	60,7	122,0	66,5
Мезенцефалон	12,6	48,9	8,7	8,7	289,0	26,0	75,3	77,0	79,0
Таламус	5,8	55,0	0,8	5,8	163,0	31,0	53,7	79,0	67,4
Таламус	24,5	40,4	5,7	4,4	288,0	23,0	46,7	96,0	75,0

Табл. 4.7. Основни параметри на съня при пациентите със стволова и таламична локализация на исхемичния инсулт.

N1, N2, N3 – стадии 1,2 и бавновълнов сън; REM – парадоксален сън, TST – общо време на съня, Slat – латентно време на заспиване, Rlat – латентно време до поява на парадоксалния сън, WASO – будно състояние след заспиване, sleep effic. – индекс на ефективност на съня.

### **Структура на съня, неврологичен дефицит и функционална независимост.**

Направена е оценка на връзката между неврологичен дефицит и функционална независимост

с корелационен анализ на Спиърман. На таблица 4.8 са показани корелационните коефициенти.

<b>В деня на изследване на съня</b>	<b>Rankin след три месеца</b>	<b>Индекс на Barthel след три месеца</b>
<b>NIHSS</b>	0,225*	<b>-0,629**</b>
<b>Rankin</b>	<b>0,693**</b>	0,058
<b>Индекс на Barthel</b>	-0,082	0,541**

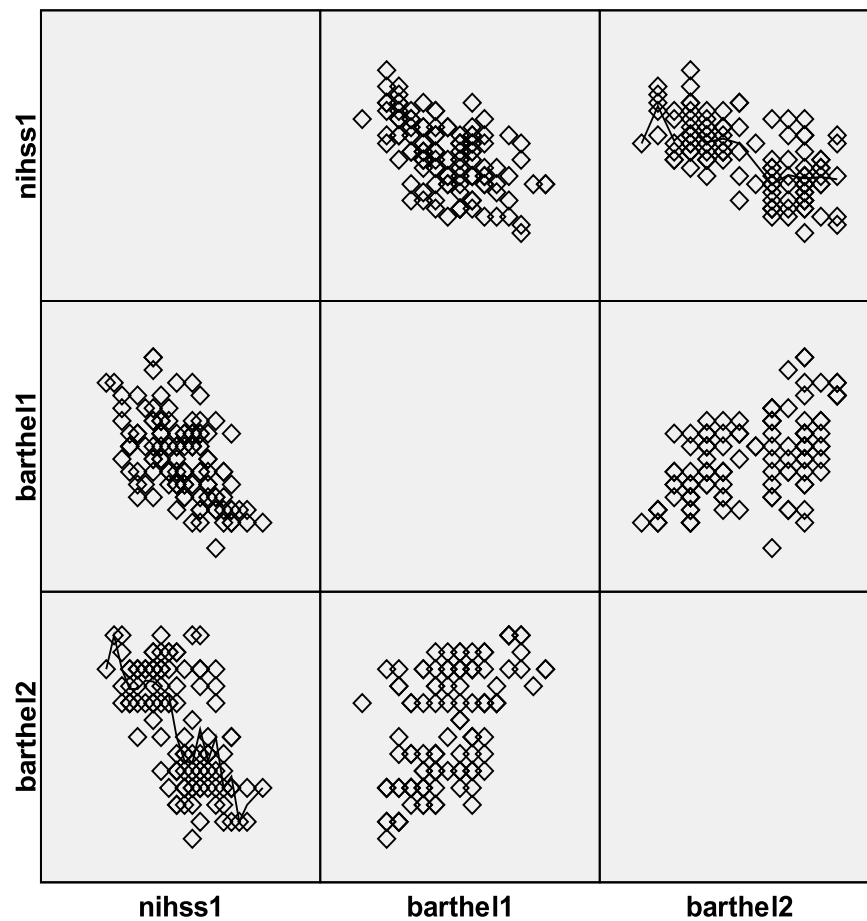
\*\* . Корелацията е статистически значима при ниво на доверителност 0.01 .

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Табл. 4.8. Корелационни коефициенти на връзката между неврологичен дефицит и функционална независимост при изследването на съня и след три месеца .

Умерена по степен негативна статистически значима корелация се установява между скалата за неврологичен дефицит (NIHSS) и Индекс на Бартел на третия месец (- 0.6) , както и очакваните корелации между стойностите на скалата на Ранкин и индекса на Бартел в динамика .

Разпределението на данните между скалата за неврологичен дефицит (NIHSS) и Индекс на Бартел в динамика е илюстрирано на фигура 4.6.



Фиг.4.6. Матрица на разпределяне на параметрите скалата за неврологичен дефицит (NIHSS) и Индекс на Бартел в динамика.

Поради доказване на очакваната корелационна връзка между скалата за неврологичен дефицит (NIHSS) и Индекс на Бартел на третия месец, бе направен регресионен анализ за оценка на ролята на неврологичния дефицит за предсказване на функционалната независимост към третия месец. В модела бяха добавени и началните стойности (от деня на изследване на съня) на скалата на Rankin и индекс на Barthel. При този модел се получават

преизчислен (adjusted) R square = 0.438, F = 30,6, p < 0.005.

Стойностите от модела на регресионен анализ са представени на Таблица 4.9

	Стандартизиран коэффициент Beta	p
NIHSS	-0,485*	0,001**
Rankin1	-0,071	0,325
Barthel1	0,281	0,001

Таблица 4.9. Резултати от регресионен анализ за определяне на влиянието на неврологичния дефицит и функционалната независимост по време на изследването върху индекс на Barthel към третия месец.

Променливите, включени в този модел, предопределят 44% (почти половината) от варирането на независимата променлива – индекс на Barthel към третия месец, като този резултат е статистически значим. При преизчисляване на модела ролята на скалата на Ранкин и индекса на Бартел в началото (по време на изследването на съня) губят своето значение за предсказване на функционалната независимост след три месеца.

Оценката на връзката между параметрите на съня и неврологичния и функционален дефицит по време на полисомнографското изследване е

представена на Табл.4.10 под формата на корелационни коефициенти. Единствената гранична зависимост със статистическа значимост е тази между скалата за неврологичен дефицит и будното състояние след заспиване и индекса за ефективност на съня.

	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>REM</b>	<b>TST</b>	<b>Slat</b>	<b>WASO</b>	<b>Sleep</b>
	<b>%spt</b>	<b>%spt</b>	<b>%spt</b>	<b>%spt</b>	<b>min</b>	<b>min</b>	<b>min</b>	<b>effic</b>
NIHSS	-0,05	-0,27**	-0,14*	-0,32**	-0,09	0,19**	<b><u>0,53**</u></b>	<b><u>0,50**</u></b>
Rankin1	0,04	-0,04	0,12	0,08	-0,02	0,11	-0,05	0,04
Barthel1	0,08	0,13*	0,04	0,21**	0,001	-0,10	-0,33**	0,32**

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed);

Табл.4.10. Корелационна зависимост между скалата за неврологичен дефицит, индекс на Бартел и скалата на Ранкин в деня на полисомнографското изследване и получените параметри на съня.

N1, N2, N3 - стадии 1,2 и бавновълнов сън; REM - парадоксален сън, TST - общо време на съня, Slat - латентно време на заспиване, WASO - будно състояние след заспиване, sleep effic. - индекс на ефективност на съня.

При следващата стъпка от анализа бе направена оценка на вероятните предиктори от параметрите на съня за функционалната независимост към третия месец от инсулта.

Корелационната връзка между параметрите на съня и Индекс на Бартел към третия месец е показана на Табл.4.11.

	<b>N1 %spt</b>	<b>N2 %spt</b>	<b>N3 %spt</b>	<b>REM %spt</b>	<b>TST min</b>	<b>WASO min</b>	<b>Sleep effic</b>	<b>Sleep latency</b>
Pearson'	0,05	0,45**	0,19*	<b>0,67**</b>	0,18*	<b>-0,73**</b>	<b>0,75**</b>	-0,18
p	0,59	0,001	0,05	0,001	0,05	0,002	0,002	0,05

Табл.4.11. Корелационен коефициент на Пийърсън и р при корелационен анализ на параметрите на съня и Индекс на Бартел към месец три.

След направените предварителни корелационни анализи се пристъпи към тестване на няколко модела за прогнозиране на функционалната независимост към третия месец от инсульта.

Моделите за оценка прогностичната роля на параметрите на съня са представени на Таблица 4.12.

Модели	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0,754 <sup>a</sup>	0,568	0,564	11,007
2	0,785 <sup>b</sup>	0,617	0,610	10,415
3	0,800 <sup>c</sup>	0,640	0,630	10,144
4	0,811 <sup>d</sup>	0,657	0,645	9,937
5	0,821 <sup>e</sup>	0,675	0,660	9,723
6	0,830 <sup>f</sup>	0,688	0,661	9,565
<b>7</b>	<b>0,826<sup>g</sup></b>	<b>0,683</b>	<b>0,668</b>	<b>9,604</b>

а. Предиктори: Будно състояние след заспиване като част от SPT

- b. Предиктори: Будно състояние след заспиване като част от SPT, Парадоксален сън, като част от SPT,
- c. Предиктори: Будно състояние след заспиване като част от SPT, Парадоксален сън, като част от SPT, общо време на съня.
- d. Предиктори: Будно състояние след заспиване като част от SPT, Парадоксален сън, като част от SPT, общо време на съня, брой микросъбуждания.
- e. Предиктори: Будно състояние след заспиване като част от SPT, Будно състояние след заспиване в мин, Парадоксален сън, като част от SPT, общо време на съня, брой микросъбуждания
- f. Предиктори: Будно състояние след заспиване като част от SPT, Будно състояние след заспиване в мин Латентно време на заспиване, общо време на съня, микросъбуждания, като част от общото време на съня.
- g. Предиктори: Будно състояние след заспиване като част от SPT, Будно състояние след заспиване в мин, Латентно време на заспиване, брой микросъбуждания, микросъбуждания, като част от общото време на съня, индекс на ефективност на съня.**

Таблица 4.12. Класиране по Adjusted R Square на седем вариационни модела, изследващи влиянието на параметрите на съня върху индекса на Бартел към третия месец.

От изследваните седем модела този, включващ параметрите: Будно състояние след заспиване като част от SPT, Будно състояние след заспиване в мин, Латентно време на заспиване, брой микросъбуждания, микросъбуждания, като част от общото време на съня, индекс на ефективност на съня, обуславя най-голям дял (67%) от варирането на независимата променлива - индекса на Бартел към третия месец, което го определя като модела с най-голямо предсказващо значение.

Коефициентът бета е представен на Таблица 4.13, при статистическа значимост  $P < 0,05$ .



Параметри на съня	Beta	P
Будно състояние след заспиване като част от SPT	-1,539	$P < 0,05$
Латентно време на заспиване	0,274	$P < 0,05$
Брой микросъбуждания	-1,498	$P < 0,05$
Будно състояние след заспиване в мин	1,050	$P < 0,05$
Микросъбуждания, като част от общото време на съня	1,441	$P < 0,05$
Индекс на ефективност на съня	0,944	$P < 0,05$

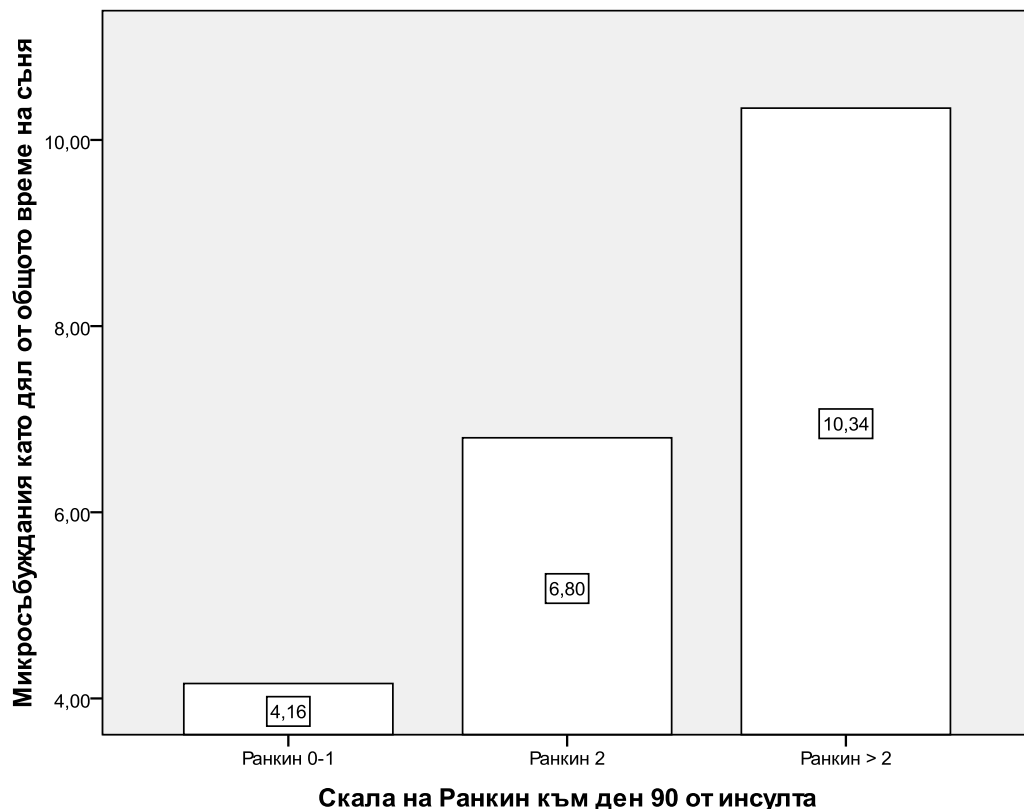
Табл.4.13. Стандартизиран коефициент бета на всеки от параметрите в регресионния модел.

След установяване на параметрите на съня с най-голям принос за модела, прогнозиращ до 67% индекса на Бартел към третия месец, бе анализиран нов модел с мултирегресионен анализ, включващ и скалата за неврологичен дефицит NIHSS. При този модел Adjusted R Square е 0,63,  $F = 29,558$  при висока значимост ( $P < 0,0005$ ).

При анализа на връзките с показателя скала на Ранкин към ден 90-ти резултатите от скалата бяха прегрупирани в три категории: много добра функционална независимост с липсващи или функционално незначими неврологични симптоми за стойности на скалата 0 - 1, добра функционална

независимост с налични функционално значими неврологични симптоми за стойности на Ранкин = 2, налична функционална зависимост при стойности на Ранкин над 2.

Ролята на микросъбужданията за функционалната независимост към ден 90-ти по скалата на Ранкин е показана на фигура 4.7.

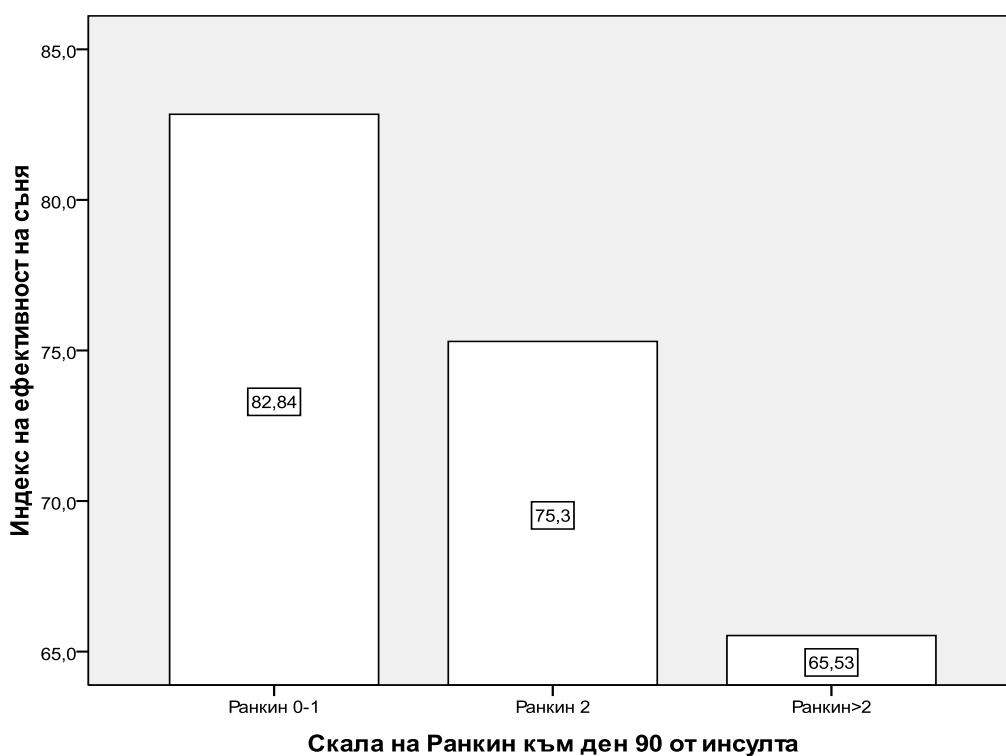


Фигура 4.7. Микросъбуждания и функционална независимост към ден 90-ти по скалата на Ранкин средни стойности.

Пациентите с най-малко микросъбуждания по време на изследването на съня са с много добро функционално възстановяване, за разлика от тези

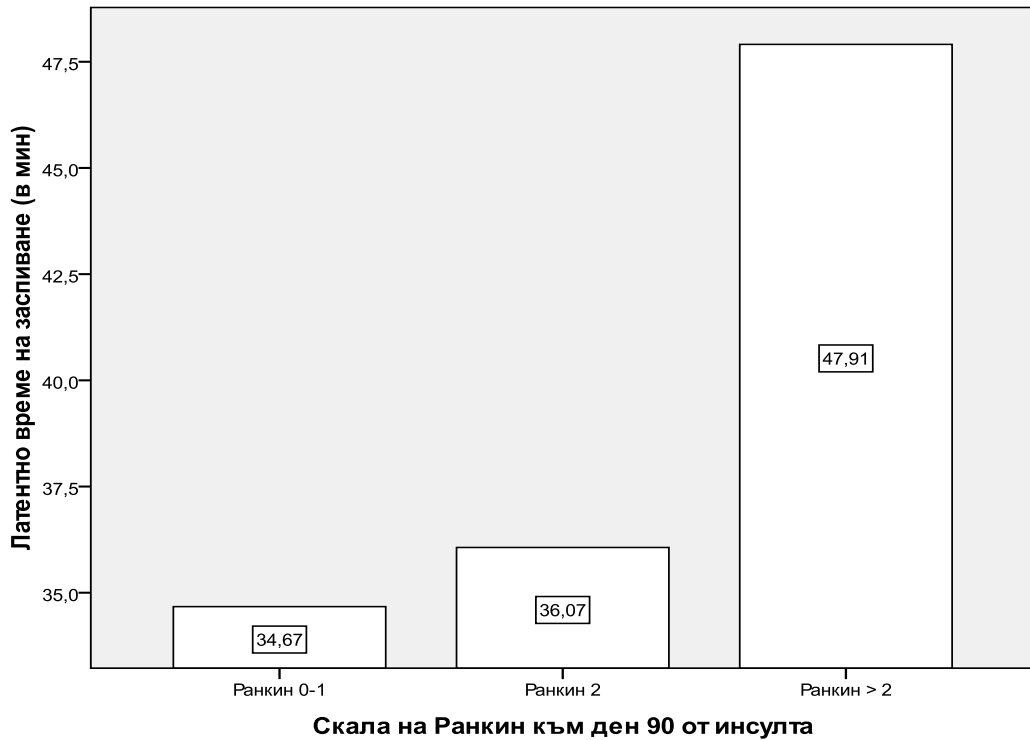
с Ранкин >2 към ден 90. При тях средният брой микросъбуждания е 10.34.

При сравняване на индекса на ефективност на съня се наблюдават най-високи средни стойности – до 83 – при пациентите с най-добро възстановяване по Ранкин (0-1), почти близки стойности (75) при леко нарушение на функционалната независимост (Ранкин = 2) и най-ниска ефективност – за пациенти с Ранкин > 2 (Фиг. 4.8).



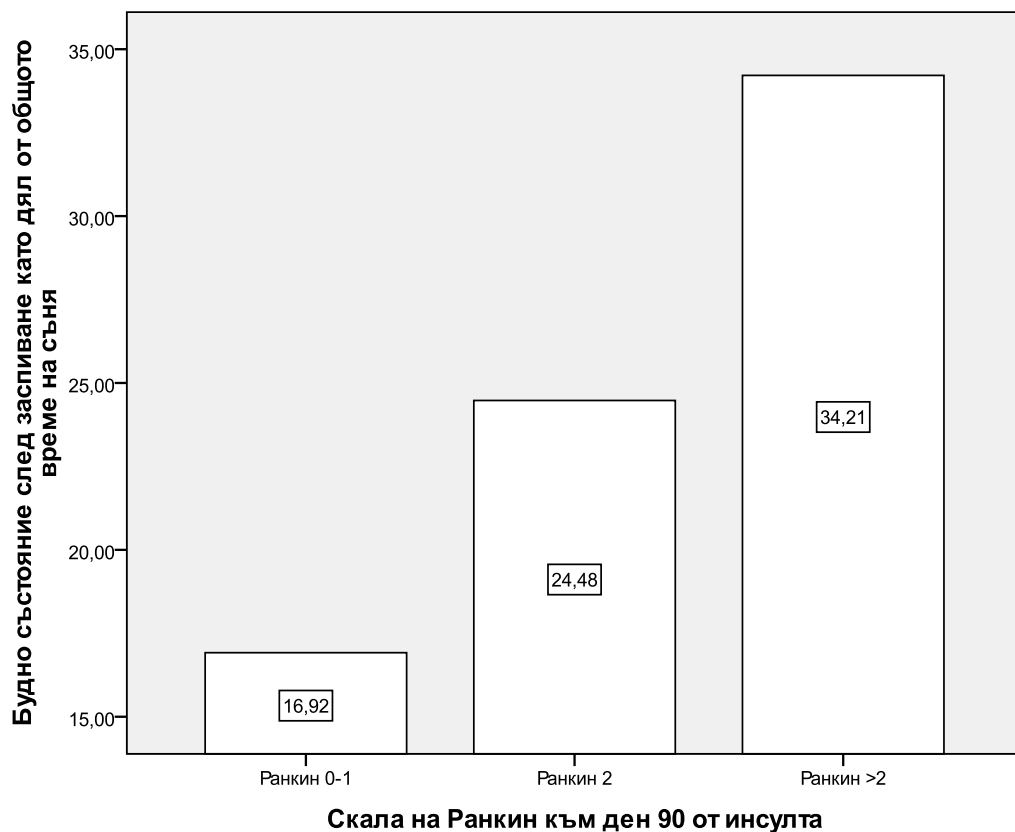
Фигура 4.8. Индекс на ефективност на съня и функционална независимост към ден 90 по скалата на Ранкин /средни стойности/.

Латентното време за заспиване е удължено значително (48 мин) при пациентите с по-лошо възстановяване – Ранкин > 2, в сравнение с тези с Ранкин 2 и по-малко Фиг.4.9.



Фигура 4.9. Латентно време на заспиване и функционална независимост към ден 90 по скалата на Ранкин /средни стойности/.

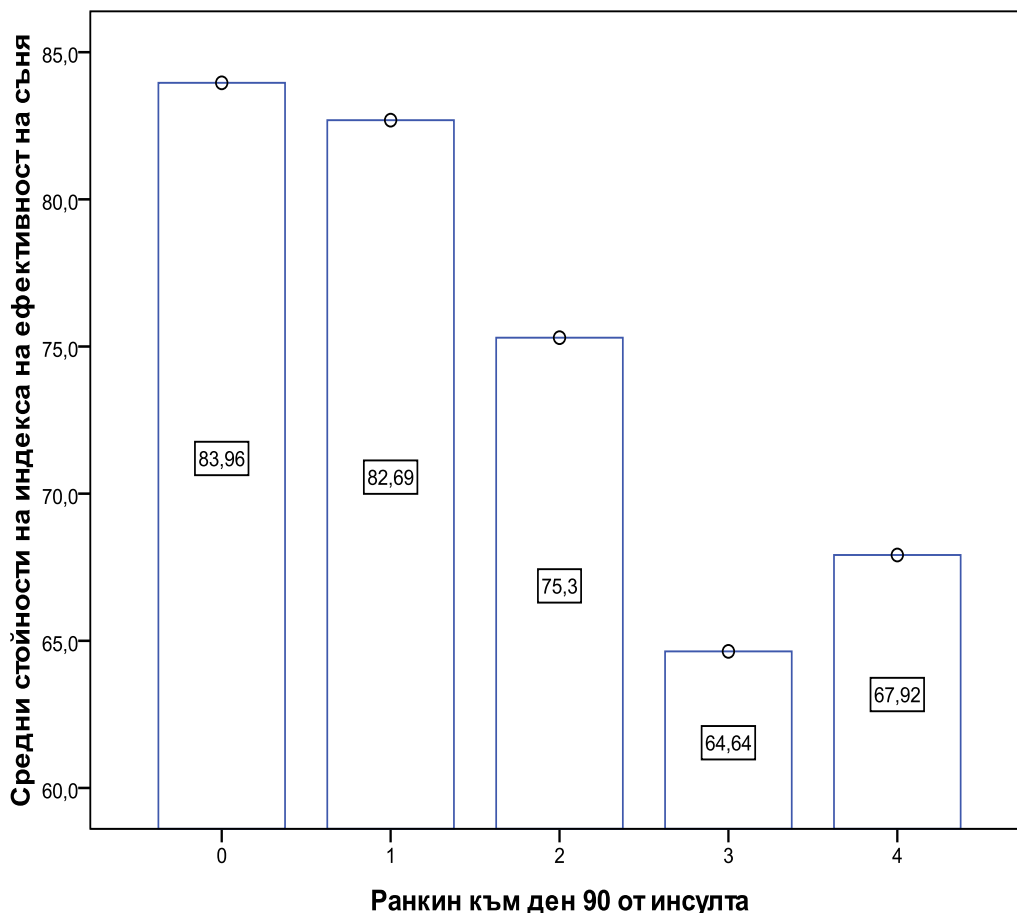
На фигура 4.10 са показани средните стойности на друг показател, свързан с качеството на съня – будното състояние след заспиване. Времето, прекарано в будно състояние след заспиване, е два пъти по-малко при пациентите с много добро възстановяване към ден 90 от инсульта спрямо тези с Ранкин >2.



Фигура 4.10. Будно състояние след заспиване и функционална независимост към ден 90 по скалата на Ранкин /средни стойности/.

При подготовката на регресионния анализ за търсене на наличието на функционална зависимост между скалата на Ранкин и параметрите на съня, бе избран като най-комплексен параметърът индекс на ефективност на съня. Причината е, че в изчисляването на индекса се включват и повечето от останалите изследвани параметри на съня. Като втори параметър, неучастващ в изчислението на индекса на съня, бе определен броят на микросъбужданията след заспиване. На фигура 4.11 е представено разпределението на средните

стойности на индекса според оценката по Ранкин към ден 90 от инсулта.

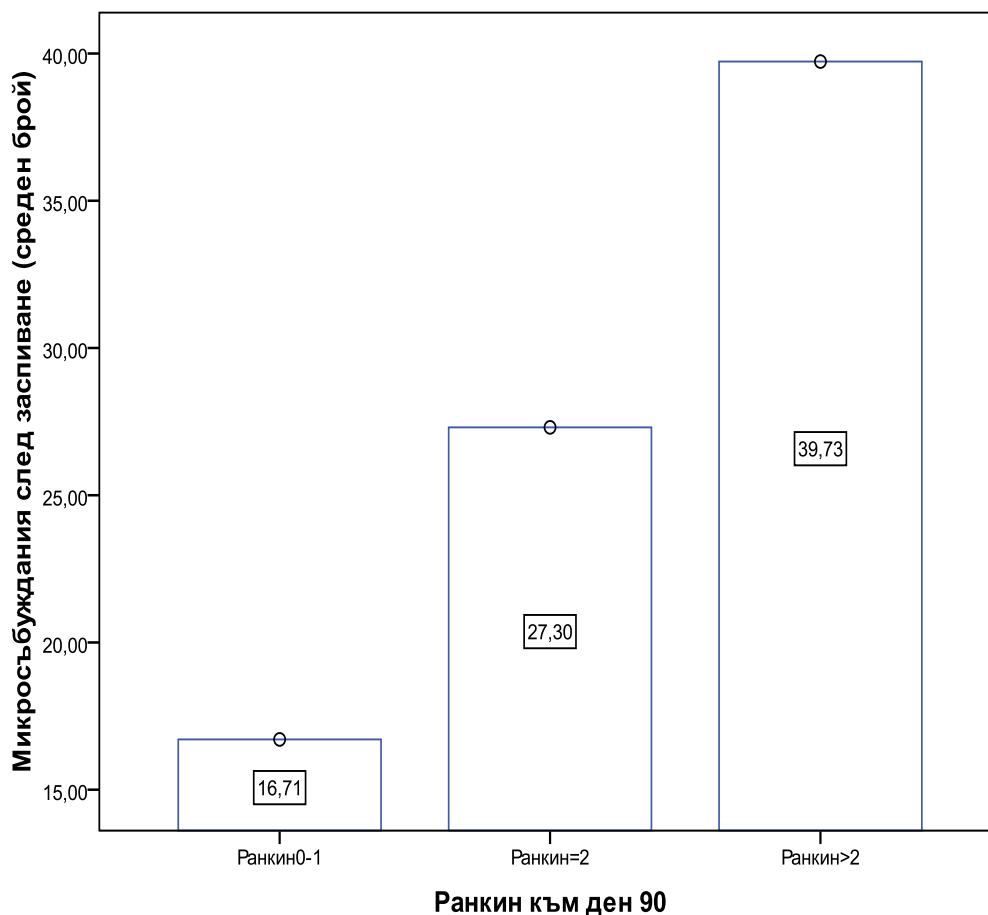


Фиг.4.11. Разпределение на средните стойности на индекса на ефективност на съня според оценката по скалата на Ранкин.

Поради сходни стойности за Ранкин 0-1 и Ранкин 3-4, данните бяха прегрупирани в три категории, като отново бяха сравнени средните стойности с вариационен анализ (ANOVA). Тестът за хомогенност на вариациите бе сигнификантен ( $p=0.025$ ), като нулевата хипотеза за еднаквост на вариациите бе отхвърлена и от тестовете за еднаквост на средните стойности на Welch Brown-

Forsythe ( $p < 0.05$ ). Получената крайна стойност бе  $F = 21.8$ ,  $p < 0.05$ . При направения пост-хок анализ на резултатите независимо от статистическата значимост между всички групи, се очертава тенденцията по-добрата ефективност на съня да се свързва с по-добра функционална независимост по скалата на Ранкин.

Анализ ANOVA бе приложен и за средните стойности на броя микросъбуждания след заспиване спрямо скалата на Ранкин към ден 90 (Фиг. 4.12).



Фиг. 4.12. Разпределение на средните стойности на микросъбужданията след заспиване спрямо оценката по скалата на Ранкин към ден 90.

Тестът за хомогенност на вариациите бе сигнификантен ( $p < 0.005$ ), като нулевата хипотеза за еднаквост на вариациите бе отхвърлена и от тестовете за еднаквост на средните стойности на Welch Brown-Forsythe ( $p < 0.05$ ). Получената крайна стойност бе  $F=19.7$ ,  $p < 0.05$ . При направения пост-хок анализ на резултатите независимо от статистическата значимост между всички групи се очертава тенденцията за по-малко микросъбуждания при групите с по-добра функционална независимост по скалата на Ранкин.

Приложен бе ординарен регресионен анализ. При този модел бе разгледана предиктивната роля на показателя ефективност на съня, преобразуван в три категории според границите на средните стойности спрямо трите основни категории на скалата на Ранкин. При тестване на модела (Logit функция) нулевата хипотеза, че моделът без предиктора ефективност на съня е също толкова добър като модела с него, отпадна, с Chi-Square 34.5 и сигнификантност  $p < 0.005$ . Част от резултатите от анализа са представени на таблица 4.14.



		Регресионен коэффициент	Сигнификантност
Функционален дефицит по скалата на Ранкин към ден 90	<b>Пълно</b> възстановяване	-1,630	p < 0,005
	<b>Добро</b> възстановяване с минимални неврологични симптоми	1,134	p = 0,006
Индекс на ефективност на съня	<b>Висока</b> ефективност	-2,756	p < 0,005
	Средна ефективност на съня	-,914	p = 0,085
	Ниска ефективност на съня	0 <sup>a</sup>	.

а. Този параметър е изключен от анализа

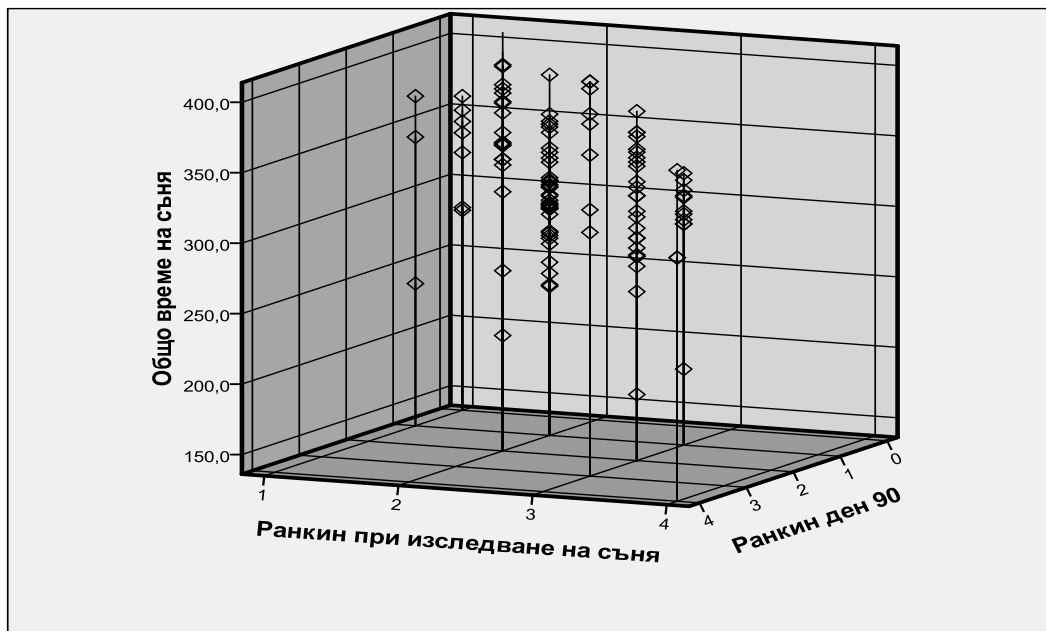
Таблица 4.14. Регресионен анализ на предиктивната роля на индекса за ефективност на съня за функционалния дефицит към ден 90 от инсульта по скалата на Ранкин.

От представеното на таблица 4.14 е видно, че този регресионен модел утвърждава значението на високата ефективност на съня за формиране на 'пълно' възстановяване от инсульта (по скалата на Ранкин). При 'доброто' възстановяване индексът на ефективност на съня има роля, но тя не е статистически значима. Лошата ефективност на съня и слабото функционално възстановяване не подлежат на интерпретация.

Обобщено графично представяне на разпределението на данните по основните наблюдавани и анализирани параметри е представено на фигурите 4.13-4.16.

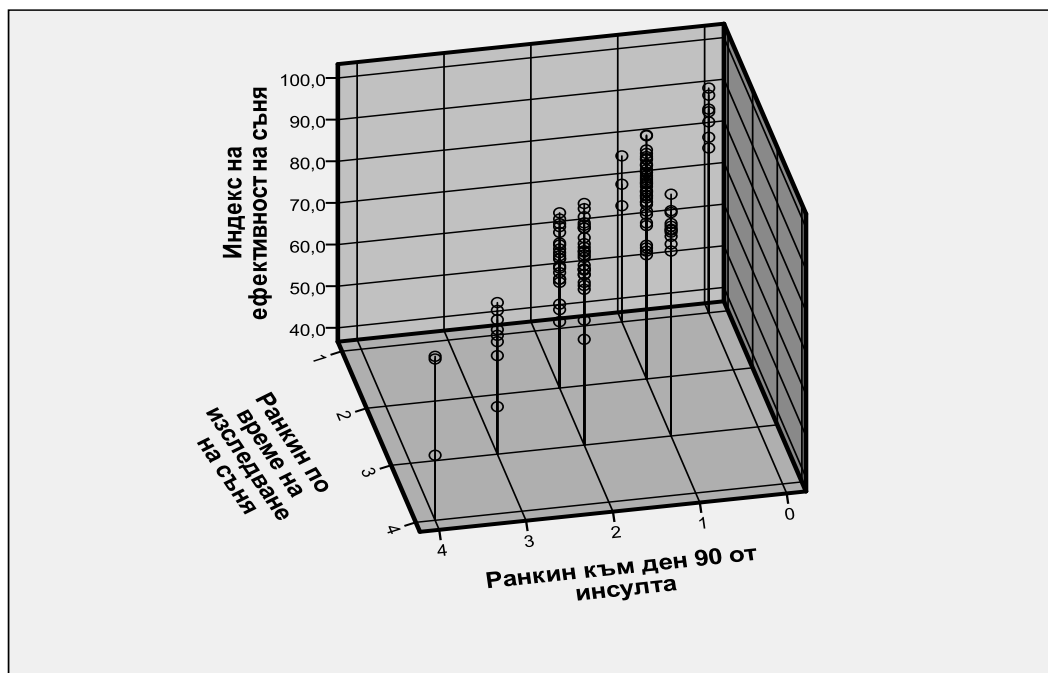
Фигура 4.13

Триизмерно представяне на разпределението на общото време на съня спрямо оценката на функционалния дефицит по време на изследване на съня и към ден 90 от инсулта.



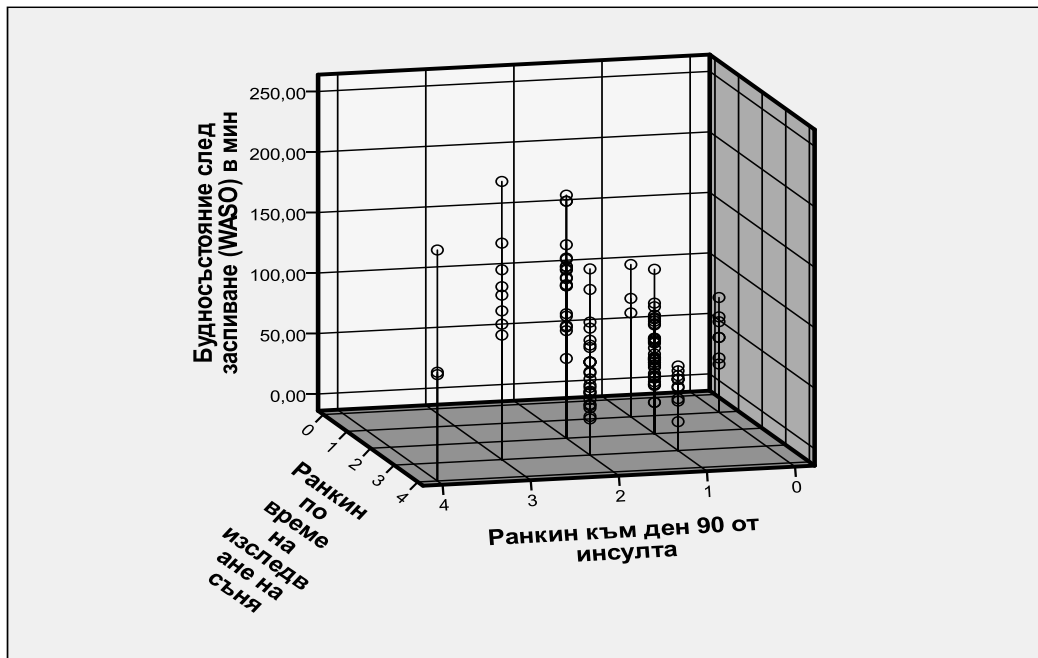
Фигура 4.14

Триизмерно представяне на разпределението на индекса на ефективност на съня, спрямо оценката на функционалния дефицит по време на изследване на съня и към ден 90 от инсулта.



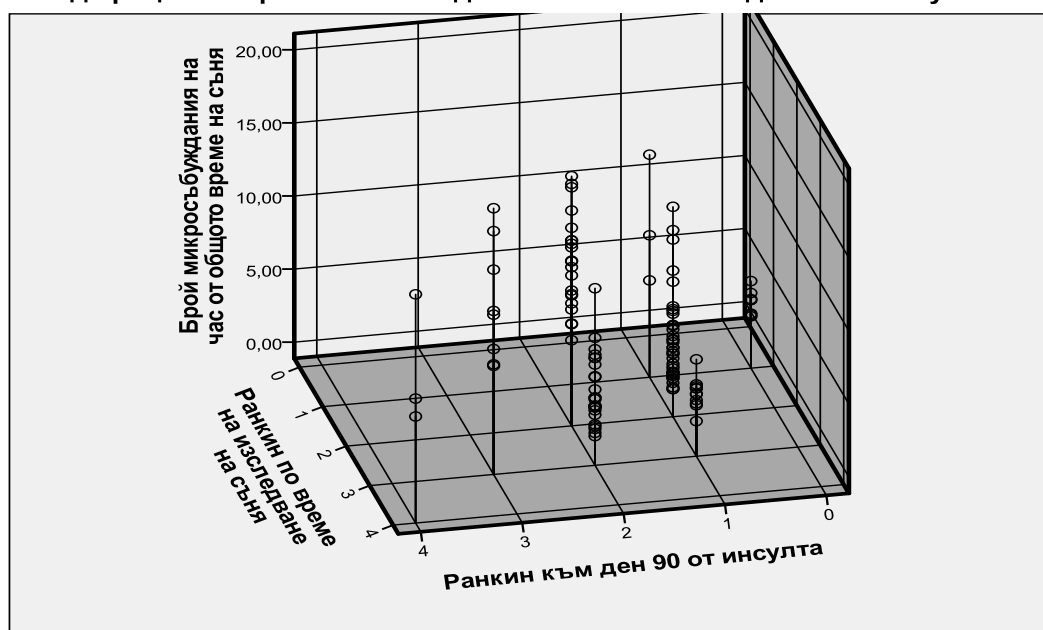
Фигура 4.15.

Триизмерно представяне на разпределението на времето в будно състояние след заспиване, спрямо оценката на функционалния дефицит по време на изследване на съня и към ден 90 от инсулта.



Фигура 4.16

Триизмерно представяне на разпределението на брой микросъбуждания на час от общото време на съня, спрямо оценката на функционалния дефицит по време на изследване на съня и към ден 90 от инсулта.



## 5. Обсъждане

Резултатите потвърждават тези от студиите на Bassetti и кол. за липсата на клинична значимост на топографски определените промени на съня при мозъчен инсулт със супратенториална локализация. За разлика от предходните публикации, при това изследване не се взема под внимание обемът на лезията. Причината е първо в целта на проучването - да изследва прогностичния характер на променените полисомнографски параметри, а не причината за тяхната промяна. Както става ясно и от студиите на Bassetti и кол., промените в структурата на съня при инсулт са неспецифични, тъй като такива се описват и при други остри състояния. Второ, при толкова ранно изследване на съня - до 72 часа, обемът на лезията може да бъде изчислен само при МРТ изследване, което поставя изискването всички пациенти да са били изследвани с МРТ на глава до 72-я час преди полисомнографията. Това изискване, освен че е технически трудно осъществимо, е и методично излишно при така поставените цел и задачи.

От съществено методично значение в настоящата студия е ранното наблюдение на параметрите на съня - до 72-я час от началото на инсулта. Освен че е логистично предизвикателство, такива ранни изследвания има публикувани много малко. Повечето наблюдения са до седмия ден. В този смисъл резултатите са несравними с тези на

публикуваните до сега. В същото време, за разлика от повечето публикации върху сън при инсулти, пациентите са без сънна апнея, синдром на неспокойните крака или изобщо на каквото и да било друго разстройство на съня и бодърстването. Това означава, че получените сигнификантно различни параметри на съня спрямо контролната група, отразяват 'повече' ефекта на инсулта върху структурата на съня. Вероятно се наблюдава сумарният ефект на акутното състояние 'инсулт', като тук могат да се включат самата хоспитализация, психологическият ефект на осъзнаването на диагнозата, престоят в интензивно отделение, правенето на манипулации, и много други фактори, заедно със самата мозъчна лезия. Ето защо не е възможно да се определят специфични промени в структурата на съня при дадена локализация на инсулта. Изключение от тази теза са описаните в литературата билатерални таламични инфаркти водещи до хиперсомния и аментивен синдром.

В настоящата студия за първи път разглеждаме наличието на връзка между промените в съня през първите 72 часа при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт и тяхното функционално възстановяване. Подобна прогностична теза е многократно обсъждана в студиите на Bassetti и кол., а напоследък на Terzoudi и кол. В работата на Terzoudi се твърди, че се търси

прогностичната роля на променените параметри на съня при инсулт по отношение на индекса на Бартел, оценен в началото и след три месеца от инцидента. Полисомнографският запис в тази студия е правен между шестия и десетия ден. Приложен е регресионен и каноничен анализ, установяващ ролята на удълженото латентно време на парадоксалния сън за по-лош индекс на Бартел. Въпреки твърдението на авторите, че резултатите изключват ролята на сънната апнея, в публикуваните данни се вижда, че от общо 58 изследвани случая само 24 са без нарушение на дишането по време на сън. Провеждането на регресионен анализ върху контингент от 24 случая при наблюдавани повече от пет параметъра поставя въпросът дали са изпълнени изискванията за минимален необходим брой случаи. Освен това възрастовите граници са между 23 и 80 години, което практически прави несравними пациентите в двете крайни възрасти поради физиологично различния нормален сън при 20 и 80 годишните. След всички тези методични проблеми авторите посочват, че удълженото латентно време на парадоксалния сън има 82.9% прогностично значение за дългосрочния изход (в смисъл индекс на Бартел на третия месец).

В настоящата работа за първи път доказваме ролята на пълноценния сън през първите три дни от остър исхемичен мозъчен инсулт за

функционално по-доброто възстановяване към третия месец на пациентите. Това става независимо от фактори като сънна апнея и тежест на неврологичния дефицит. Изборът на времето за полисомнография се базира на данните на Гао и кол. за синтез на невропролиферативни гени, който започва веднага след настъпване на исхемичния инсулт, продължава около 72 часа и се супресира от нарушение на структурата на съня по същото време. При избора на контингент стриктно е спазено правилото за липса на сънна апнея или други нарушения на съня и бодърстването. За оценка на функционалната независимост към индекса на Бартел в анализа е добавена и модифицираната скала на Ранкин. Бяха разгледани и логически очакваните взаимовръзки в алтернативни модели. Така например скалата за неврологичен дефицит, NIHSS, по подразбиране се свързва с функционалната независимост. В регресионния модел, заедно с индекса на Бартел и скалата на Ранкин от деня на изследване на съня се вижда, че предиктивността на модела определя до 43.8% от вариабилността на тези променливи. При друг модел, включващ някои от параметрите на съня заедно със скалата NIHSS, тази предиктивност стига до 62%. С най-голямо значение за функционалното състояние по индекс на Бартел са следните показатели: Будно състояние след заспиване като част от SPT, Будно

състояние след заспиване в мин, Латентно време на заспиване, брой микросъбуждания, микросъбуждания, като част от общото време на съня, индекс на ефективност на съня. Всички останали параметри на съня имат също влияние върху функционалното състояние, но с много по-малки регресионни коефициенти. Определените параметри от най-предиктивния модел могат да се обобщат като маркери за лошо качество на съня, с трудно заспиване, чести събуждания, като и на микроструктурно ниво, това се показва с повишения брой микросъбуждания. Подобно състояние на съня се среща при редица ситуации, патологични и/или физиологични, и най-лесно би могло да се опише с термина 'стрес'. Сънят на пациента с мозъчен инсулт е с влошено качество, защото пациентът е поставен в състояние на стрес: рязка промяна в ендогенната среда - внезапна поява на деструкция на съществени структурни елементи от невроналната мрежа, свързана със сън генериращите, фасилитиращи и поддържащи системи, в съчетание с рязка промяна в екзогенната среда - настаняване в интензивно отделение с непознати хора и непознат ред, и режим на сън и бодърстване. Стресовият отговор е различен и индивидуален, от там идват и различията в промените на съня, които се оказват независими от обема, и локализацията на лезията. В настоящата студия тази реакция на стреса



показва влошаване на адаптивните способности с по-ниски резултати по отношение на функционалната независимост изследвана три месеца след инсульта.

В практически аспект постоянната оценка на модел от шест числови параметъра на съня поставя трудности при анализа на ординерни променливи, каквато е скалата на Ранкин. Това наложи редуциране на избраните параметри на съня до два – един, обобщаващ сънните промени – индексът на ефективност, и един, описващ количествено микроструктурните промени – броят микросъбуждания по време на сън. При така опростен модел бе направен ординерен регресионен анализ, който отново потвърждава предиктивната роля на тези параметри и то за по-добрите резултати от модифицираната скала на Ранкин към третия месец от инсульта.

Обяснението на предиктивната роля на промените в съня след инсулт тепърва предстои да се изследва. От една страна стоят студиите на експериментално предизвикани инсулти и изследван невропролиферативен капацитет при нормален и при некачествен сън, от друга страна са множеството описателни студии на по-лошо възстановяване при акутно болни на интензивно лечение с прояви на безсъние, безспокойство и психомоторна възбуда. Към това следва да се посочи и емпирично утвърдената практика в невроинтензивната

медицина да се прилага лека до умерена седация при невроинтензивно болните.

В своята студия за съня на пациенти в интензивното отделение, Kimerly Hardin [Hardin et al., 2009] посочва, че оплаквания от безсъние, лесно събуждане, най-вече от шум, се срещат сред 60% от анкетиранияте пациенти от интензивно отделение. Полисомнографски изследвания в интензивни отделения при различна патология също показват по-малко общо време на съня, удължено време на заспиване, множество събуждания след заспиване, увеличаване на стадий 1, намаляване на бавновълновия сън [Hilton et al, 1976], [Richards et al. 1988], [Buckle et al, 1992], [Krachman et al., 1995].

Ефектът на нарушения сън върху възстановяването на пациентите в интензивните отделения не е системно анализиран. От една страна се представят данни за негативен ефект върху патофизиологичните процеси в най-общ план – намален глюкозен толеранс [Speigel et al., 1999], увеличена сърдечна честота [Zhong et al., 2005], високи нива на кортизол, смутена терморегулация и стомашно-чревна секреция [Scrimshaw et al., 1966], увеличени нива на възпалителни цитокини и ц-реактивен протеин [Osturk et al., 1999], [Speigel et al., 2002]. От друга страна се показват резултати с намалено качество на живот сред пациентите лекувани в

интензивно отделение имали смущения в съня [Bourne et al., 2007].

При мозъчен инсулт, както вече бе посочено, ролята на сънната апнея за по-лошата функционална независимост е детайлно описана. В тези случаи лечението на сънната апнея води до по-добро функционално възстановяване.

Дали терапевтичното повлияване на съня в острия стадий на исхемичен мозъчен инсулт би променил функционалната независимост на пациентите остава все още неизвестно. Необходими са повече проучвания върху функционалното възстановяване след мозъчен инсулт след прилагане комплексни, стабилизиращи съня терапевтични и поведенчески подходи.

## 6.0. Заключение:

- Разстойствата в структурата на съня след мозъчен инсулт се откриват при две трети от изследваните случаи.
- Те се изразяват в редукция на стадияте II, III и IV и на парадоксалния сън в острия период на заболяването.
- При пациентите с по-ниска степен на възстановяване по Ранкин 3-4 и Бартел < 90, сънят е с по-нисък индекс на ефективност, времето в будно състояние след заспиване е повече
- При същата група пациенти има повече микро-събуждания
- Описаните промени са независими от дихателните нарушения по време на сън.
- Тежестта на промените не корелира със степента на неврологичния и функционален дефицит през първите 72 часа.

В общ план топографията на лезията няма сигнификантно значение за типа на нарушенията на съня с изключение на:

- липса на ПС при медианни или билатерални понтинни лезии;
- редукция или липса на дълбок бавновълнов сън при предимно корови лезии;

- редукция или липса на стадий II и / или ПС при лезии на бялото вещество

Високата честота на нарушенията на структурата на съня след мозъчен инсулт поставят въпроса за наличието на синдром на дисфункция на сън генериращите и сън поддържащи системи като част от клиничния профил на мозъчния инсулт. Тяхната корелация с тежестта на неврологичния и функционален дефицит интегрира този синдром в комплексната оценка на прогнозата на заболяването, което обуславя необходимостта от изследване ефекта на терапевтичното повлияване на нарушенията на съня в бъдещи проучвания.

## 7.0. ИЗВОДИ

1. Полисомнографско изследване при пациенти с ОНМК трябва да се предвижда следните случаи:
  - при липса на анамнеза за разстройства на съня или на сънна апнея;
  - при млади пациенти с първи инсулт, без когнитивни нарушения;
  - Изследването има значение ако се проведе до 72 часа от началото на инсулта
2. Структурата на съня при ОНМК е нарушена с наличие на редукция на стадите II, III и IV и на парадоксалния сън. Той е с намалена ефективност и чести събуждания. Тези промени не зависят сигнификантно от локализацията на инсулта, както и от наличието на сънна апнея и синдром на неспокойните крака.
3. Някои от наблюдаваните промени като по-нисък индекс на ефективност, удължено време в будно състояние след заспиване, са свързани с тежестта на функционалната независимост на пациентите след 3 месеца, но не и с неврологичната симптоматика.
4. Броят на микросъбужданията, честата смяна на стадите, по-ниският индекс на ефективност, както и удълженото време в будно състояние след заспиване, са с най-голямо значение за прогнозата.

## 8. ПРИНОСИ:

### **ПРИНОСИ с научно-теоретичен характер**

1. Проучването подкрепя хипотезата, че още в първите часове след церебрална исхемия започва активиране на невровъзстановителни механизми и сънят вероятно има значение за тяхното развитие.
2. Установява се **нов рисков фактор** за прогнозата при определени пациенти с ОНМК, какъвто е нарушението на ефективността и качеството на съня, независимо от класическите разстройства на съня.

### **ПРИНОСИ с научно-приложен и методологичен характер**

1. Проучването поставя полисомнографското изследване като важен **допълващ метод** за мониториране някои пациенти с ОНМК.
2. Проучването определя **критериите** за полисомнография при някои пациенти с ОНМК.
3. Резултатите ни поставят въпроса за **организацията** на работа в 24-часов режим на отделенията за ОНМК с оглед осигуряване на условия на нормален физиологичен сън.

## 9.Обобщение

- Нарушената структура на съня през първите 72 часа от ОНМК се свързва с по-неблагоприятна прогноза по отношение на функционалното възстановяване след третия месец.
- Тази връзка е независима от степента на неврологичен дефицит оценяван с NIHSS.
- Осигуряването на нормално структуриран пълноценен сън в първите дни на ОНМК може да се окаже ключов фактор за по-добро възстановяване заедно с нормотермията, нормогликемията и стабилната хемодинамика
- Организацията на работа на отделенията за лечение на ОНМК трябва да предвижда създаване на условия за пълноценен сън на пациентите.



## БИБЛИОГРАФИЯ

1. *AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.* Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
2. AASM Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults. Recommendations for Syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999;22:667-689.
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35-41.
4. Agency for Health Care Policy and Research. Polysomnography and sleep disorder centers. AHCPH Publications No. 92-0027. Health Technol Assess Rep 1991;4:1-22.
5. American Medical Association. Physicians' current procedural terminology, 4th ed. Chicago: American Medical Association, 1994;625-9.

6. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of laser-assisted uvulopalatoplasty. *Sleep* 1994;17:744-8.
7. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 1995;18:511-3.
8. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the treatment of obstructive sleep apnea in adults: the efficacy of surgical modifications of the upper airway. *Sleep* 1996;19:152-5.
9. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1994;17:372-7.
10. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of polysomnography in the evaluation of insomnia. *Sleep*, 1995;18:55-7.
11. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of actigraphy in the clinical assessment of sleep disorders. *Sleep* 95;18:285-7.
12. American Sleep Disorders Association. The clinical use of the

- multiple sleep latency test. *Sleep* 1992;15:268-76.
13. Amzica F, Steriade M. Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroenceph Neurophysiol* 1998;107:69-83.
  14. Amzica F, Steriade M. The K-complex: its slow (,1 Hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology* 1997;49:952-959.
  15. Arousal Scoring ASDA Report. Bonnet M, Carley D, Carskadon M, et al. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep*. 1992;15:173-184.
  16. Askenasy JJ, Goldhammer I. Sleep apnea as a feature of bulbar stroke. *Stroke* 1988 May;19(5):637-639
  17. Autret A , Laffont F, de Toffol B, Cathala HP. A syndrome of REM and non-REM sleep reduction and lateral gaze paresis after medial tegmental pontine stroke. Computed tomographic scans and anatomical correlations in four patients; *Arch-Neurol*. 1988 Nov; 45(11): 1236-42.
  18. Autret A .Clinique Neurologique, CHU Bretonneau, Tours: Sleep in neurologic diseases. Le sommeil lors des maladies

- neurologiques. Presse Medicale - Paris.  
19(40):1833-7, 1990 Nov 28. {\*}
19. Basrtuji H, Nighoghossian N, Salord F et al. Mesodiencephalic infarct with hypersomnia: sleep recording in two cases. Journal of Sleep Research 1994;3: 16.
  20. Bassetti C, Aldrich M, Chervin R, Quint D. Sleep apnea in the acute phase of TIA and Stroke. Neurology 1996 ; 47 : 1167-1173.
  21. Bassetti C, Aldrich M, Quint D. Sleep abnormalities following supratentorial stroke. Neurology 1997 ;48 : A278.
  22. Bassetti C, Aldrich M, Quint D. Sleep abnormalities in hemispheric stroke. Sleep Research 1997 ;26 : 320.
  23. Bassetti C, Aldrich M. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases. Final report on 128 patients. Sleep 1999;22:217-223.
  24. Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes. a prospective study of 39 patients. Stroke 1997 Sep;28(9):1765-1772

25. Bassetti C, M.S. Aldrich / Sleep Medicine 194 2 (2001) 185-194.
26. Bassetti C, Mathis J, Gugger M, LoÈvblad K, Hess CW. Hypersomnia following thalamic stroke. Ann Neurol 1996;39:471-480.
27. Bonita R and al. International Trends in Stroke Mortality:1970-1985. Stroke 1990; 21: 989-992.
28. Bonita R. Epidemiology of Stroke. Lancet 1992;339: 342-7.
29. Bourne RS, Minelli C, Mills GH, Kandler R.; Clinical review: Sleep measurement in critical care patients: research and clinical implications. Crit Care. 2007;11(4):226.
30. Bowler JV, Wade JP, Jones BE, Nijran K, Steiner TJ. Single-photon emission computed tomography using hexamethylpropyleneamine oxime in the prognosis of acute cerebral infarction. Stroke 1996 Jan;27(1):82-86
31. Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, Carson RE, et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2150 study. Brain 1997;120:1173-1197.
32. Broughton R, Baron R. Sleep patterns in the intensive care unit and on the

- ward after acute myocardial infarction. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1978;45:348-360.
33. Buckle P, Pouliot Z, Millar T; et al. Polysomnography in acutely ill intensive care unit patients., *Chest* 1992 102 288-291.
34. Caplan LR, Schmahmann JD, Kase CS, et al Caudate infarcts. *Archives of Neurology* 1990; 47:133-143.
35. Collin C, Wade DT, Davies S, Harne V. Barthel ADL Index: A reliability study. *Int. Disabil. Studies* 10: 61-63, 1988.
36. Cress CH, Gibbs EL. Electroencephalographic asymmetry during sleep. *Dis Nerv Syst* 1948;9:327-329.
37. Culebras A, Miller M. Absence of sleep-related elevation of growth hormone level in patients with stroke. *Arch Neurol* 1983;40:283-286.
38. Cummings JL, Greenberg R. Sleep patterns in the 'Locked-in' syndrome. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1977;43:270-271.
39. de Andrés I, Garzón M, Reinoso-Suárez F Functional Anatomy of Non-REM

Sleep. *Front Neurol.* 2011; 2:70. Epub 2011 Nov 15.

40. Department of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland. Mechanism of sleep-induced periodic breathing in convalescing stroke patients and healthy elderly subjects. *Chest.* 104(5):1503-10, 1993 Nov.
41. Department of Psychiatry and Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore. Are depressive symptoms nonspecific in patients with acute stroke?. *American Journal of Psychiatry.* 148(9):1172-6, 1991 Sep.
42. Drake ME. Kleine-Levine syndrome after multiple cerebral infarctions. *Psychosomatics. Archives of Neurology* 1976; 33: 453-454.
43. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996 Mar;27(3):401-407
44. Facon E, M Steriade, N Wertheim. Hypersomnie prolongee engendree par del lesions bilaterales du systeme activateur medial. Le syndrome

thrombotique de la bifurcation du tronc basilaire. Revue Neurologique 1958;98: 117-133.

45. Freemon FR, Salinas-Garcia RF, Ward JW: Sleep patterns in a patient with a brain stem infarction involving the raphe nucleus. EEG Clin Neurophysiology 36:657,1974.
46. Gafurov BG. Busakov BS. Status of the nonspecific systems of the brain in initial manifestations of insufficiency of cerebral blood supply and circulatory encephalopathy. [Russian] Sostoianie nespetsificheskikh sistem mozga pri nachal'nykh proiavleniakh nedostatochnosti krovosnabzheniia mozga i distsirkuliarnoi entsefalopatii. Zhurnal Nevropatologii i Psikhatrii Imeni S - S - Korsakova. 92(1):38-40, 1992.
47. Giaquinto S, Cobianchi A, Macera F, Nolfe G. EEG recordings in the course of recovery from stroke. Stroke 1994;25:2204-2209.
48. Giubilei F, Iannilli M, Vitale A, Pierallini A, et al. Sleep patterns in acute ischemic stroke. Acta Neurol Scand 1992;86:567-±571.



49. Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization. ISBN 978 92 4 156422 9.
50. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996 Feb;27(2):252-259
51. Greenberg JH. Sleep and the cerebral circulation. In: *Physiology in sleep*. NY: Academic Press, 1980:57-95.
52. Greenberg R. Cerebral cortex lesions: The dream process and sleep spindles. *Cortex* 1966;2: 357-366.
53. Guilleminault C, ed. *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo Park, Calif: Addison-Wesley; 1982.
54. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Goldberg MP. Pseudo-hypersomnia and pre-sleep behaviour with bilateral paramedian thalamic lesions. *Brain* 1993; 116: 1549-1563.
55. Hachinski V, Mamelak M, Norris JW. Clinical recovery and sleep architecture degradation. *Can J Neurol Sci* 1990;17:332-335.

56. Hachinski V, Mamelak M, Norris JW. Prognostic value of sleep morphology in cerebral infarction. Amsterdam: Excerpta Medica, 1978.
57. Hachinski V, Mamelak M, Norris JW. Sleep morphology and prognosis in acute cerebrovascular lesions. Amsterdam: Excerpta Medica, 1977.
58. Harvey EN, Loomis AL, Hobart GA. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. Science 1937; 85: 443-444.
59. Hilton BA; Quantity and quality of patients' sleep and sleep disturbing factors in a respiratory intensive care unit., J Adv Nurs 1976 1 453-468e.
60. Hofl̄e N, Paus T, Reutens D, Fiset P, et al. Regional cerebral blood fl̄ow changes as a function of delta and spindle activity during slow wave sleep in humans. J. Neurosci. 1997;17:4800-4808.
61. Hudgel DW, et al. Mechanism of sleep-induced periodic breathing in convalescing stroke patients and healthy elderly subjects. Chest 1993;104:1503-1510

62. Hudgel DW. Devadatta P. Quadri M. Sioson ER. Hamilton H.
63. Jankel WR, Niedermeyer E. Sleep spindles. *J Clin Neurophysiol* 1985;2:1-35.
64. Jouviet M. Les mecanismes du cycle veille-sommeil-reve. *La Lettre du Pharmacologue* 1995;9 suppl.no 8: 5-12.
65. Kapen S, Park A, Goldberg J, et al. The incidence and severity of obstructive sleep apnea in ischemic cerebrovascular disease (abstract). *Neurology* 1991;41 (suppl 1):125
66. Karacan I, Hirschkowitz M, Tamura K, et al. Prognostic indicators of sleep EEG patterns in cerebrovascular disease. Part II. Relationship of clinical outcome to microsleep parameters. *Sleep Research* 1979 ;8 : 231
67. Korner E, Flooh E, Reinhart B, Wolf R, Ott E, Krenn W, Lechner H. Sleep alterations in ischemic stroke. *Eur Neurol* 1986;25 Suppl 2:104-110.
68. Krachman S, D'Alonzo G, Criner G; Sleep in the intensive care unit., *Chest* 1995 107 1713-1720.
69. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. third edition. Principles and

practice of sleep medicine,  
Philadelphia: W.B.

70. Kushida CA, Rye DB, et al. Cortical assymetry of REM sleep EEG following unilateral pontine hemorrhage. *Neurology* 1991;41:598-601.
71. Laloux P, Richelle F, Jamart J, De Coster P, Laterre C. Comparative correlations of hmpao spect indices, neurological score, and stroke subtypes with clinical outcome in acute carotid infarcts. *Stroke* 1995 May;26(5):816-821
72. Landolt HP, Dijk DJ, Achermann P, Borbély AA. Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Res* 1996;738:205-212.
73. Lee MC, Klassen AC, Resch JA. Respiratory pattern disturbances in ischemic cerebral vascular disease. *Stroke* 1974 ;5 :612-616
74. Lee S. Chow CC. Ho KW. Chiu H. Chen CN. Department of Psychiatry, Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, N T. Sleep apnoea presenting as severe hypertension and silent occipital haemorrhage. *Singapore Medical Journal*. 31(4):397-9, 1990 Aug.

75. Mahoney F and Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. MD Starte Stroke Med J 14: 61-65, 1965.
76. Mahowald MK, Schenck CH. Dissociated states of wakefulness and sleep. Neurology 1992;42 (Suppl6): 44-52.
77. Maquet P, Peeters JM, Aerts J, Deloore G, et al. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. Nature 1996;383:163-166.
78. Markand ON, Dyken ML. Sleep abnormalities in patients with brainstem lesions. Neurology 1976;26: 769-776.
79. Martin R, Bogouslavsky J, Regli F. Striatocapsular infarction and 'release' visual hallucinations. Cerebrovascular Disease 1992;2: 111-113.
80. Minchev D., I. Iliev, P. Kirov, S. Tzekov "Automated sleep stage scoring", European journal of Neurology, vol. 3, suppl. 5, 1996, p189, 71.
81. Minchev D., Ph. Kirov, S. Tzekov, S. Kovachev "Polysomnographic recordings in patients with brainstem stroke", First congress of the European Federation of Neurological Societies, 9-14 sept., Marseille, 1995, S5, 20.

82. Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. Arch Phys Med Rehabil 1995 Jan;76(1):71-76
83. Moruzzi G, Magoun H, Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroenceph Clin Neurophysiol 1949; 1: 455-473.
84. Nachtmann A, Sieber M, Rose G, Sitzer M, Steinmetz H. Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. Neurology. 1995 ;45 : 820-821
85. Nauta, W. J. H. (1946). Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. J. Neurophysiol. 9, 285-316.
86. Osturk L, Pelin Z, Van Cauter E; Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile., Sleep Res Online 1999 2 107-111.
87. PLMS ASDA Report. Bonnet M, Carley D, Carskadon M, et al. Recording and scoring leg movements. *Sleep*. 1993;16:748-759.
88. Plum F, AG Swanson. Central neurogenic hyperventilation in man. Archives of Neurology and Psychiatry 1959;81: 535-549.

89. Polysomnography Task Force, Chesson AL, Chairman. American Sleep Disorders Association. The indications for polysomnography. *Sleep* 1997;20:423-487.
90. Popoviciu I, Pascu I, Asgian B, Sipos C. Polygraphic investigations of sleep in patients with ischemic cerebrovascular disease.i. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969 Sep;27(7):656.
91. Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1968. NIH Publication No. 204.
92. Rechtschaffen A, Kales A. manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA UCLA Brain Information Service: Brain Research Institute, 1968.
93. Reeves A, Klass DW. Frequency asymmetry of sleep spindles associated with focal pathology. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1998;106:84-86.
94. Ribeiro Pinto L, Baptistas Silva A, Tufik S. Rapid eye movements density in patients with stroke. American Sleep Disorders Association. 1994.

95. Richards KC, Bairnsfather L; A description of night sleep patterns in the critical care unit., Heart Lung 1988 17 35-42.
96. Robinson RG. Differential behavioural and biochemical effects of right and left hemispheric cerebral infarction in the rat. Science 1979;205: 707-710.
97. Rosadini G, Gentilomo A. EEG patterns in sleep in the apallic syndrome. Riv Neurol 1967 Sep;37(5):469-476.
98. Sainio K, Putokonen PTS. Sleep-waking cycle in rabbits after cerebral ischemia. Electroenceph. clin Neurophysiol 1975:39.
99. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol. Stroke 1985;16:885-890.
100. Schafer D, Bianchi O, Greulich W, Schafer C, Schafer T, Schlafke ME. [Sleep and breathing disorders in patients with brain stem lesions]. Wien Med Wochenschr 1996;146(13-14):296-298
101. Scrimshaw NS, Habicht JP, Pellet P; et al. Effects of sleep deprivation and reversal of diurnal



- activity on protein metabolism of young men., Am J Clin Nutr 1966 19 313-319.
102. Shepard JW. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. Clin Chest Med 1992;13(3):437-58.
103. Shiromani-PJ; Siegel-JM; Tomaszewski-KS; McGinty-DJ: Alterations in blood pressure and REM sleep after pontine carbachol microinfusion.; Exp-Neurol. 1986 Feb; 91(2): 285-92.
104. Shouse MN, Siegel JM. Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculo-pontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. Brain Res 1992;571:50-±63.
105. Siegel JM. Brainstem mechanisms generating REM sleep. In Kryger MH, Roth T, Dement WC: Principles and practice of sleep medicine. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: W.B.Saunders company, 1994: 125-144.
106. Sleep Disorders Atlas Task Force. EEG arousals: scoring rules and examples. Sleep 1992;15:173-84.
107. Snyder F, Hobson JA, et al. Changes in respiration, heart rate and systolic

- blood pressure in human sleep. J Appl Physiol 1964;19:417-422.
108. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E; Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function., Lancet 1999 354 1435-1439.
109. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E; Effect of sleep deprivation on response to immunization., JAMA 2002 288 1471-1472.
110. Steriade M, Amzica F. Coalescence of sleep rhythms and their chronology in corticothalamic networks. SOL 1998;1:1-±10.
111. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science 1993;262: 679-685.
112. Stern RA. Bachman DL. Department of Neurology, Department of Veterans Affairs Medical Center, Boston, Mass. Depressive symptoms following stroke. American Journal of Psychiatry. 148(3):351-6, 1991 Mar.
113. Sumra RS, Pathak SN, Singh N, Singh B. Polygraphic sleep studies in cerebrovascular accidents. Neurol India 1972;20:1-± 7.

114. Tamura -K; Karacan-I; Williams-RL; Meyer-JSSO: Disturbances of the sleep-waking cycle in patients with vascular brain stem lesions. Clin-Electroencephalogr. 1983 Jan; 14(1): 35-46.
115. Thorvaldsen P, et al. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke. 1995 Mar; 26(3): 361-367.
116. Thorvaldsen P, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Rastenyte D, Sarti C, Wilhelmsen L. Stroke trends in the WHO MONICA project. Stroke. 1997 Mar;28(3):500-6.
117. Todman D. A History Of Sleep Medicine. The Internet Journal of Neurology. 2008 Volume 9 Number 2. DOI: 10.5580/146b.
118. Valatx Jean-Louis. Sommeils et insomnies. Pour la science 1998;no 243: 80-87.
119. Valldeoriola F, Santamaria J, Graus F, Tolosa E. Absence of REM sleep, altered NREM sleep and supranuclear horizontal gaze palsy caused by a lesion

- of the pontine tegmentum. Sleep 1993;16: 184-188.
120. Vanni-Mercier-G; Sakai-K; Lin-JS; Jouvét-MAD: Carbachol microinjections in the mediodorsal pontine tegmentum are unable to induce paradoxical sleep after caudal pontine and prebulbar transections in the cat. CNRS URA 1195, INSERM U 52, Département de Médecine Expérimentale, Université Claude Bernard, Lyon, France. SO: Neurosci-Lett. 1991 Sep 2; 130(1): 41-5.
121. Villablanca J, Marcus R, Sleep-wakefulness EEG. and behavioural studies of chronic cats without neocortex and striatum: The 'diencephalic' cat. Arch It Biol 1972;110:383.
122. Villablanca JR, Marcus RJ, Olmstead CE. Effect of caudate nuclei or frontal cortex ablations in cats. II. Sleep-wakefulness, EEG, and motor activity. Exp Neurol 1976;53:31-50.
123. Villablanca, J. R. (1965). The electrocorticogram in the chronic "cerveau isolé" of the cat. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 19, 576-586.

124. Weiller C, Ramsay SC, Wise RJS, Friston KJ, et al. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 1993;33:181± - 189.
125. Werth E, Achermann P, Borbély A, Fronto-occipital EEG. *NeuroReport* 1997;11:121-127.
126. Werth E, Achermann P, Borbély AA. Brain topography of the human sleep EEG: antero-posterior shifts of spectral power. *NeuroReport* 1996;8:123-127.
127. Williams RL, Karacan I, Hirsch CJ. *Electroencephalography (EEG) of human sleep: clinical applications*. New York: Wiley, 1974.
128. Yamada A. Kamoda M. Ikezoe K. Tsukaguchi M. Katanaka J. Deguchi K. Miki H. Takeuchi H. Third Department of Internal Medicine, Kagawa Medical School, Japan. A case of central alveolar hypoventilation syndrome associated with cerebral infarction. *No to Shinkei - Brain & Nerve* 1993 Mar. 45(3):273-6, 1993 Mar.
129. Yokohama E, Nagata K, Hirata Y, et al. Correlation of EEG activities between slow-wave sleep and wakefulness

in patients with supratentorial stroke.  
Brain Topography 1996;8:269-±273.

130. Yoon BW, Morillo CA, Cechetto DF, Hachinski V. Cerebral hemispheric lateralization in cardiac autonomic control. Archives of Neurology 1997; 54: 741-744.

131. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ; et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation., J Appl Physiol 2005; 98: 2024-2032.