

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

in Scienze Mediche Specialistiche

**Ciclo XXVIII, settore scientifico disciplinare di afferenza MED/26, settore concorsuale
D6/06**

**“Disturbi respiratori del sonno in pazienti con
stroke emorragico: prevalenza e impatto
sull’outcome”**

Dottorando: Dott. Livio Picchetto

Coordinatore Dottorato: Prof. Roberto Di Bartolomeo

Relatore: Prof. Giuseppe Plazzi

Correlatori: Prof. Paolo Frigio Nichelli

Dr. Fabio Pizza

Esame finale 8 Aprile 2016

A Coloro che mi hanno dato Molto..

SOMMARIO	p.3
1 INTRODUZIONE	p.6
1.1 I disturbi respiratori del sonno	p.6
1.1.1 Definizione	p.6
1.1.2 Prevalenza e fattori di rischio dell'OSAS	p.8
1.1.3 Trattamento dei disturbi respiratori del sonno	p.8
1.2 Disturbi respiratori del sonno e conseguenze: patologia sistemica?	p.9
1.2.1 OSAS e ipertensione arteriosa	p.10
1.2.2 OSAS e aterosclerosi	p.11
1.2.3 OSAS e sindrome metabolica	p.12
1.2.4 OSAS, aritmie e insufficienza cardiaca	p.13
1.2.5 OSAS, vasculopatia cerebrale e neuroimaging	p.15
1.3 Complicanze cerebrovascolari dei disturbi respiratori del sonno:	p.16
1.3.1 OSAS e ischemia cerebrale	p.16
1.3.2 OSAS e emorragia cerebrale	p.17
2 OBIETTIVI DELLO STUDIO	p.21
2.1 Outcome primario	p.21
2.2 Outcomes secondari	p.21
3 MATERIALI E METODI	p.22
3.1 Generalità	p.22

3.2 Pazienti con emorragia cerebrale vs pazienti con ischemia cerebrale vs controlli sani: metodologia di appaiamento e significato	p.22
3.3 Overview dei dati raccolti	p.23
3.4 Test di screening per OSAS:	p.23
A. Questionario di Berlino	p.25
B. Scala della sonnolenza di Epworth	p.27
3.5 Body Mass Index-BMI: definizione, influenza su disturbi respiratori del sonno e su comorbidità	p.27
3.6 Charlson Comorbidity Index-CCI: definizione e influenza su mortalità, malattie cerebrovascolari e malattie respiratorie del sonno	p.28
3.7 Caratterizzazione del profilo pressorio arterioso: dipper, non dipper, picchi pressori, ipertensione farmaco resistente	p.29
3.8 Neuroimaging: ICH score, ASPECT score, edema perilesionale, infarcimento della lesione ischemica, peggioramento T0-T1	p.31
3.9 National Institute of Health Stroke Scale: NIHSS	p.35
3.10 Modified Rankin Scale: mRS	p.37
4 CONSIDERAZIONI STATISTICHE	p.38
4.1 Dimensione del campione	p.38
5 RISULTATI	p.39
5.1 Caratteristiche anagrafiche e cliniche del campione	p.39
5.2 Caratteristiche del profilo pressorio, neuroradiologiche e delle variabili di outcome funzionale di pazienti emorragici e ischemici	p.40
5.3 Caratteristiche degli emorragici suddivisi in base alla positività al Berlin Questionnaire	p.43

5.4 Caratteristiche dei pazienti ischemici suddivisi in base alla positività al Berlin Questionnaire	p.45
5.5 Caratteristiche di tutti i pazienti suddivisi in base alla positività al Berlin Questionnaire	p.47
6 DISCUSSIONE	p.50
6.1 Prevalenza del disturbo del sonno	p.51
6.2 Impatto sull'outcome funzionale	
6.2.1 Disabilità: mRS ≥ 3	p.52
6.2.2 Mortalità: mRS 6	p.53
6.3 Disturbo del sonno e profilo pressorio	p.54
6.4 Disturbo del sonno e neuroimaging	p.57
6.5 Durata del ricovero	p.57
6.6 Limiti dello studio	p.58
6.7 Prospettive future	p.59
7 CONCLUSIONE	p.60
8 CONSIDERAZIONI ETICHE	p.62
9 ALLEGATI	p.71
• Allegato 1: Berlin Questionnaire-BQ	
• Allegato 2: Epworth Sleepiness Scale	
• Allegato 3: Charlson Comorbidity Index	
• Allegato 4: National Institute of Health Stroke Scale	
• Allegato 5: modified Rankin Scale	
10 BIBLIOGRAFIA	p.78
11 ABBREVIAZIONI	p.97
12 SOGGETTI PARTECIPANTI	p.98

1 INTRODUZIONE

1.1 I disturbi respiratori del sonno

1.1.1 Definizione

La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS) è un disturbo respiratorio del sonno caratterizzato da ostruzione delle vie aeree superiori parziale o completa durante la fase inspiratoria con conseguente riduzione (ipopnea) o cessazione completa (apnea) del flusso di aria con persistenza di movimenti respiratori toraco-diaframmatici. Una inadeguata ventilazione alveolare solitamente comporta una riduzione della saturazione di ossigeno del sangue arterioso (SaO₂) e, nel caso di sforzi prolungati, un graduale aumento della pressione arteriosa di anidride carbonica (PaCO₂). Questi eventi respiratori spesso terminano con un arousal. Nella tabelle 1 e 2 sono riportati i criteri diagnostici e di severità dell'OSAS secondo le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM) Task Force (1999). L'OSAS si verifica in presenza di 5 apnee o ipopnee per ora nel sonno (**apnea–hypopnea index, AHI**) in associazione con eccessiva sonnolenza diurna e sintomi di disfunzione cognitiva.

Tabella 1. Criteri diagnostici per l'OSAS (AASM Task Force, 1999)

Il paziente deve soddisfare il criterio A o B, oltre al criterio C	
A.	Eccessiva sonnolenza diurna non meglio spiegata da altri fattori
B.	Due o più dei seguenti elementi non meglio spiegati da altri fattori:
	-sensazione di soffocamento e respiro affannoso durante il sonno
	-frequenti risvegli dal sonno
	-sonno non ristoratore
	-stanchezza diurna
	-difficoltà di concentrazione
C.	Dimostrazione con il monitoraggio notturno di 5 o più eventi inspiratori ostruttivi per ora di sonno.

Tabella 2. Criteri di severità dell'OSAS (modificato da AASM Task Force, 1999)

A. Sonnolenza diurna	
1.	<u>Lieve</u> : sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono poca attenzione (e.g. guardare la televisione, leggere, viaggiare come passeggero). Minima compromissione del rendimento socio-lavorativo.
2.	<u>Moderata</u> : sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono un livello medio di attenzione (e.g. assistere ad un concerto, ad una rappresentazione teatrale, ad una conferenza). Moderata compromissione del rendimento socio-lavorativo.
3.	<u>Severa</u> : sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono molta attenzione (e.g. guidare, camminare, conversare). Marcata compromissione del rendimento socio-lavorativo.
B. Indice di Apnea-Ipopnea (Apnea-Hypopnea Index, AHI): eventi/ora sonno	
	Lieve: 5-15
	Moderata: 15-30
	Severa: >30

Nota: la severità dell'OSAS ha due componenti: sonnolenza diurna e numero di eventi respiratori notturni. Per entrambi i componenti va specificato il livello di severità. Per stabilire il grado di severità della sindrome ci si dovrebbe basare sulla componente più severa.

1.1.2 Prevalenza e fattori di rischio dell'OSAS

L'OSAS è una patologia frequente e spesso sottostimata, con notevole impatto sulla salute pubblica; interessa rispettivamente il 2% ed il 4% delle donne e degli uomini tra i 30 e i 60 anni (Young et al., 1993; Ferini-Strambi et al., 2004) e oltre il 42% dei soggetti di età superiore ai 65 anni (Ancoli-Israel et al., 1991). La prevalenza del disturbo è più alta fra gli Afro-Americani (Kripke et al., 1997, Redline et al., 1997). Nel bambino la prevalenza dell'OSAS è dell'1-3% (Ali e Stradling, 2000; Arens, 2000).

I principali fattori di rischio per l'OSAS nell'adulto sono l'obesità, la predisposizione genetica ed un alterato controllo neuro-muscolare stato dipendente (sonno-veglia) delle vie aeree superiori (Arens et al., 2000; Guilleminault, 1985; McNamara et al., 1994; Skatrud et al., 1999). Nel bambino, invece, il principale fattore di rischio è l'ipertrofia adeno-tonsillare associata ad un'aumentata collassabilità delle vie aeree superiori (Greene e Carroll, 1997; Owens, 1998). Dismorfismi cranio-facciali ed anomalie oro-faringee possono contribuire alla genesi del disturbo respiratorio notturno (Cistulli, 1996; Miles et al., 1996; Cakirer et al., 2001).

1.1.3 Trattamento dei disturbi respiratori del sonno

Nel paziente adulto con OSAS il trattamento di scelta è la ventilazione notturna con la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) che consiste nell'insufflazione continua di aria a pressione positiva nelle narici (Sullivan et al., 1981). Questo flusso di aria crea un "cuneo fisico" che, impedendo il collabimento delle vie aeree superiori, fa scomparire le apnee. Con la CPAP, il pattern ipnico si normalizza e la sonnolenza diurna si attenua o scompare. Dismorfismi facciali ed oro-faringei richiedono, spesso, uno specifico intervento chirurgico. L'eventuale "non compliance" dei pazienti alla CPAP può essere un'ulteriore indicazione alla correzione chirurgica del disturbo respiratorio notturno. Nel bambino, il trattamento di scelta è l'adeno-tonsillectomia e l'utilizzo della CPAP è ri-

servato a casi selezionati in cui la chirurgia è controindicata o inefficace (Owens, 1998). Rientra nella prevenzione e trattamento delle OSAS il calo ponderale (Douglas et al., 2012), in quanto una riduzione dell'adiposità perifaringeale e centrale diminuisce la collassabilità delle vie aeree superiori. I conducenti di automobili affetti da OSAS presentano un rischio aumentato di incidenti. La sonnolenza diurna migliora significativamente dopo una sola notte con CPAP e le performance alla guida migliorano di molto dopo 2-7 giorni di trattamento.

1.2 Disturbi respiratori del sonno e conseguenze: patologia sistemica?

I principali sintomi dell'OSAS sono diurni: eccessiva sonnolenza, disturbi del tono dell'umore (depressione, apatia, ansia, irritabilità) e deficit cognitivi soggettivi, con conseguente compromissione della qualità di vita (Day et al., 1999; Baldwin et al., 2001; Guilleminault e Bassiri, 2005). Questi sintomi migliorano drammaticamente dopo l'inizio del trattamento dell'OSAS con CPAP.

Le conseguenze fisiopatologiche notturne più immediate dell'OSAS sono la frammentazione del sonno, l'aumento dello sforzo respiratorio, l'ipossia e l'ipercapnia intermittenti. Queste alterazioni possono, a loro volta, condurre a una lunga serie di conseguenze cliniche, tra cui ipertensione arteriosa sistemica e polmonare, aumento di incidenza di patologia cardiovascolare e cerebrovascolare, aritmie cardiache e, nel bambino, ritardo di crescita (Bradley e Floras, 2000; Guilleminault et al., 1994; Marcus e Carroll, 1994; McNamara et al., 1994; Owens, 1998; Perkin, 1999). A questi fenomeni "OSAS correlati" si aggiungono alterata tolleranza glucidica, danno endoteliale, alterata vasoreattività arteriosa cerebrale, infiammazione cronica, ipercolesterolemia, obesità e quindi sindrome metabolica (Phillips et al., 2000).

1.2.1 OSAS e ipertensione arteriosa

L'ipertensione è il legame tra OSAS e malattie vascolari più studiato e documentato. Pazienti con OSA presentano oscillazioni della pressione sanguigna in base alle oscillazioni respiratorie con picchi di pressione che si verificano pochi secondi dopo ogni atto respiratorio, quando l'attività simpatica raggiunge il picco. Altri meccanismi sono la stimolazione dei chemocettori, la riduzione della sensibilità dei barocettori, l'attivazione del sistema renina-angiotensina, l'infiammazione sistemica e la disfunzione endoteliale. Diversi studi hanno mostrato un miglior controllo dei valori pressori dopo inizio di CPAP soprattutto nei pazienti con OSA severa, sonnolenza diurna e ipertensione mal controllata (Denker, 2014).

In studi epidemiologici prospettici, un aumento dell'indice apnea-ipopnea al baseline predice il rischio di ipertensione negli anni. I pazienti con OSA tendono a perdere il fisiologico calo notturno della pressione (non dippers), per cui la loro pressione notturna tende a rimanere su valori elevati (Viera et al., 2012). C'è anche un'alta incidenza di OSA non diagnosticata nei pazienti con ipertensione farmaco resistente. L'OSA deve essere considerata nei pazienti con ipertensione mal controllata e in quelli che appaiono "non dippers" al monitoraggio ambulatoriale.

Alcuni studi hanno messo in evidenza come gli eventi ischemici cardiaci e cerebrali siano più frequenti al risveglio e nelle prime ore del mattino, quando tipicamente si verifica un rialzo dei valori pressori (Fagard et al., 2008) e come il danno d'organo sia correlato alla frequenza dei picchi pressori nelle 24 ore (Ohkubo et al., 2002).

La relazione tra livelli pressori e incidenza di ictus è stata ben evidenziata da MacMahon (1990) in una metanalisi di sette studi osservazionali, per un totale di 405511 soggetti seguiti mediamente per 10 anni. Per valori di pressione diastolica compresi tra 80 e 109 mmHg e di sistolica tra 120 e 175 mmHg è presente una correlazione logaritmica-lineare, con il rischio di eventi cerebrovascolari.

Secondo uno studio di Baguet et al. (2005), il 42% circa dei pazienti con storia di apnee soffre di ipertensione, di questi il 58% presenta ipertensione diurna e il 76% notturna.

I valori pressori notturni correlano con l'“apnea-hypopnea index-AHI” (Lavie et al., 1993) e con l'età. Un altro studio ha evidenziato che il rapporto tra pressione notturna e diurna correla con la severità dell'OSAS (Pankow et al., 1997). Una relazione tra disturbi respiratori e ipertensione è stata comunque riscontrata principalmente nei pazienti non dipper e nei soggetti OSAS ipertesi (Suzuki et al., 1996). Tale relazione inoltre è significativa negli uomini, ma non nelle donne (Sforza et al., 1995).

L'ipossia e ipercapnia correlate all'OSAS, la frammentazione del sonno, l'aumento dell'attività simpatica, l'attivazione chemoreflessa e la pressione arteriosa notturna potrebbero essere coinvolti nell'aumento del tono vascolare periferico (ipertensione notturna) e di conseguenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti OSAS, come l'aumento dell'attivazione piastrinica, di cardiomiopatie ostruttive, aritmie cardiache, ischemia o infarto del miocardio e morte cardiaca improvvisa (Chan et al., 1991; Peled et al., 1999). L'OSAS può anche incrementare l'incidenza di stroke emorragici (Neau et al., 2002; Wierzbicka et al., 2010; J Physiol Pharmacol, 2006) e di conseguenza sequele neurologiche e deficit cognitivo (Gagnon et al., 2009; Hutchison et al., 2009).

1.2.2 OSAS e aterosclerosi

Uno studio di Arik e coll., condotto su 73 pazienti asintomatici per coronaropatia, ha mostrato una stretta associazione tra aterosclerosi, forme moderate/severe di OSAS e età avanzata. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a polisonnografia e TC coronarica con quantificazione dei depositi di calcio. Il gruppo con AHI più elevata correlava in maniera indipendente con coronaropatia e con livelli di deposito di calcio più elevati (Ark et al., 2013). La severità dell'OSA correla con aterosclerosi subclinica indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare, eccetto l'età: questo suggerisce che l'OSA potrebbe essere un marker di aterosclerosi subclinica e la cui severità correla con la gravità dell'OSAS (Sorajja et al., 2008).

Meccanismi importanti di aterosclerosi in tali pazienti sono l'infiammazione, che comporta disfunzione endoteliale seguita da accumulo di lipidi, richiamo di macrofagi e linfociti T, nonché la mi-

grazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce nella parete dei vasi (Phillips et al., 1999) e l'aumento di alcuni mediatori come la proteina C reattiva, marker di infiammazione sistemica, e l'endotelina-1, potente vasocostrittore (Shamsuzzaman et al., 2002). Inoltre, l'alternarsi di ipossia e riperfusione durante episodi ripetuti di apnea notturna potrebbe essere coinvolta nella genesi di radicali liberi dell'ossigeno che contribuiscono al danno alla parete vascolare nei meccanismi di ischemia-riperfusione, aumentando di conseguenza il rischio di aterosclerosi (Dean et al., 1993; Halliwell et al., 1993).

L'aterosclerosi dei vasi intra ed extracranici contribuisce a eventi ischemici correlati ad OSA insieme ad altri fattori come l'ipertensione, eventi trombo-embolici, fibrillazione atriale, embolismo paradossale attraverso shunt destro-sinistro da forame ovale pervio.

1.2.3 OSAS e sindrome metabolica

Diversi studi osservazionali e prospettici hanno riportato l'associazione tra disturbi del sonno e rischio metabolico, in particolare l'obesità e il diabete mellito di tipo 2 (Knutson et al., 2008; Patel e Hu, 2008).

Studi recenti hanno evidenziato che markers surrogati di rischio vascolare, come l'attivazione simpatica, l'infiammazione sistemica e la disfunzione endoteliale, sono significativamente più alti in pazienti OSA rispetto a quelli non affetti, suggerendo come l'OSA non sia semplicemente un epifenomeno dell'obesità. Inoltre, studi condotti su modelli animali e su pazienti con OSA hanno dimostrato come l'ipossia intermittente possa esacerbare la disfunzione metabolica nell'obesità, aumentando l'insulino-resistenza e la steatosi epatica non alcolica (Guastaldelli et al., 2009). Nei pazienti con sindrome metabolica, la prevalenza di OSA moderata-severa è molto alta (60%) ed è associata indipendentemente sia a iperglicemia e aumento dei trigliceridi, sia a ispessimento delle pareti arteriose e aterosclerosi (Luciano et al., 2013). Un recente studio randomizzato, controllato, ha mostrato che il trattamento dell'OSA con CPAP per 3 mesi riduce significativamente diversi elementi della

sindrome metabolica, come la pressione arteriosa, il livello dei trigliceridi e il grasso viscerale (Shama et al., 2011).

La frequenza di obesità tra i pazienti con apnee nel sonno è di circa il 60% (Strohl et al., 1996).

Una riduzione della durata del sonno (< 5 h per notte) aumenta di 1.5 volte la possibilità di raggiungere obesità con un incremento di BMI di 0.35 kg/m² per ogni ora di riduzione del sonno (Cappuccio et al., 2008). Altri studi hanno evidenziato un'associazione tra una lunga durata di sonno (> 8 ore) e obesità (Marshall et al., 2008; Knutson, 2010).

In uno studio longitudinale di Peppard et al., un aumento di peso del 10% era in grado di predire in maniera approssimativa un incremento di rischio del 32% di sviluppare apnee; al contrario, un calo di peso del 10% riduceva tale rischio del 26% (Peppard et al., 2000), suggerendo pertanto che l'incidenza di OSAS aumenta con l'aumentare dell'incidenza di obesità.

Questi risultati supportano il concetto che l'OSA aumenta il rischio cardiovascolare attribuito all'obesità e la sindrome metabolica. Il riconoscimento e trattamento precoce dell'OSA riduce il rischio cardiovascolare nei pazienti obesi.

1.2.4 OSAS, aritmie e insufficienza cardiaca

I pazienti con OSA presentano oscillazioni della frequenza cardiaca con bradicardia durante le apnee seguita da tachicardia con la ripresa della ventilazione. L'oscillazione della frequenza cardiaca riflette l'instabilità autonoma. Tra i pazienti con insufficienza cardiaca e con defibrillatore impiantato, la frequenza di una aritmia ventricolare fatale è più alta in presenza di disturbi respiratori del sonno e si verifica più frequentemente durante il sonno stesso (Hersi, 2010). Sebbene non si conosca il meccanismo preciso che correla l'OSA con le aritmie, si può ritenere che il collasso ripetuto della faringe durante il sonno, seguito da desaturazione e sforzo inspiratorio persistente, scatena una varietà di risposte autonome, neuroendocrine, umorali e emodinamiche

che conducono non solo alle aritmie cardiache, ma anche ad altre modificazioni delle funzioni cardiovascolari (Narkiewicz, 1998; Arias, 2007; Parish, 2004).

Battiti ectopici ventricolari e blocco atrio-ventricolare sono più frequenti nei pazienti con OSA rispetto ai controlli. Uno studio condotto su 121 pazienti sottoposti a bypass coronarico ha riscontrato una fibrillazione atriale (AF) nel 32% dei pazienti con apnea–hypopnea index (AHI) ≥ 5 e nel 18% con AHI < 5 e, inoltre, una AF del 39% in pazienti con oxygen desaturation index (ODI) ≥ 5 e 18% con ODI < 5 (Moore et al., 1996).

In uno studio, la ricomparsa di AF ad un anno dalla cardioversione elettrica è significativamente più bassa nei pazienti con OSA trattati con CPAP rispetto a quelli non trattati (42% vs 82%). Questo dato potrebbe suggerire che l'OSA contribuisce alla genesi della AF e che il trattamento delle OSA con CPAP riduce il rischio di incidenza di AF. Nella popolazione generale, il rischio di sviluppare una malattia coronarica acuta è più alto nelle prime ore del mattino e coincide con il picco di attività simpatica. In contrasto, l'OSA predispone ad angina notturna reversibile con CPAP. Tra i pazienti con coronaropatie, quelli affetti anche da OSA presentano una aterosclerosi coronaria più importante. L'OSA è un fattore di rischio indipendente per malattie coronariche subcliniche (Mehra, 2006). Diversi studi mostrano che l'OSA può condurre a cambiamenti strutturali cardiaci, come risposta adattativa a continui stress fisiologici (Otto et al., 2007; Usui et al., 2006) (fig. 1).

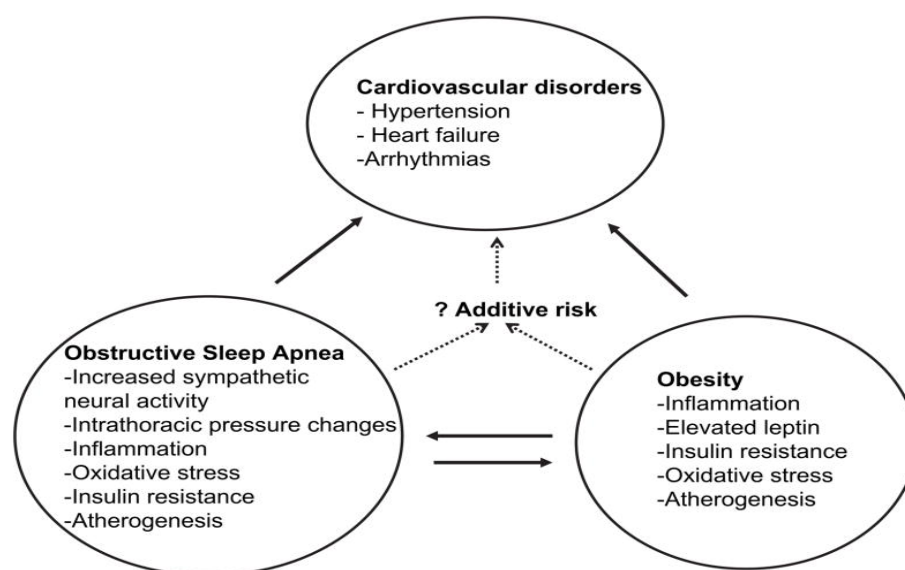


Fig 1: interazioni tra obesità, OSA e conseguenze cardiovascolari.

Nella popolazione affetta da OSA c'è un'alta percentuale di insufficienza cardiaca (IC) (tra il 40% e 50% circa). L'uso della CPAP riduce la mortalità nei pazienti affetti da IC. Nei pazienti con insufficienza diastolica, l'OSA può contribuire all'ipertensione e all'ipertrofia cardiaca (Marin et al., 2005; Wang et al., 2007).

1.2.5 OSAS, vasculopatia cerebrale e neuroimaging

Nei soggetti affetti da OSAS, studi di neuroimaging hanno evidenziato una perdita di volume di alcune zone della sostanza grigia così come alterazioni del metabolismo cerebrale in multiple aree. Perdita di sostanza grigia si evidenzia a livello del cingolo e corteccia insulare, corpi mamillari, ippocampo, nucleo caudato e talamo, aree cerebellari, regioni frontali, parietali e temporali (Joo et al., 2010; Kumar et al., 2008; Macey et al., 2002; Yaouhi et al., 2009) e alterazioni metaboliche si riscontrano a livello dell'ippocampo, corteccia parieto-occipitale, centro semiovale, aree frontali e temporali (Kamba et al., 2003; Morrell et al., 2003; Sarchielli et al., 2008; Tonon et al., 2007). Diversi autori recentemente si sono chiesti se le alterazioni tissutali si verificano all'inizio della malattia nei pazienti con OSA oppure se appaiono in fasi più avanzate. Studi di spettroscopia hanno evidenziato come alterazioni metaboliche e delle fibre nervose possano apparire precocemente, ma anche in fasi più tardive e come la perdita di volume cerebrale indichi una alterazione patologica ormai cronicizzata (Joo et al., 2010; Macey et al., 2002; Morrell et al., 2010).

L'associazione tra OSA e vasculopatia cerebrale cronica è stata evidenziata in diversi studi. In particolare, l'associazione è più stretta in presenza di OSA moderata-severa piuttosto che lieve, come effetto diretto di modificazioni della struttura cerebrale. Un aumentato rischio di aterosclerosi può essere determinato da meccanismi patofisiologici influenzati direttamente da modificazioni emodinamiche e ipossemia intermittente e da alterazioni vascolari che conducono direttamente a ipertensione e malattie cardiovascolari (Hyun et al., 2013). Per tale motivo, individuare e trattare precocemente l'OSA può ridurre il rischio di stroke o demenza vascolare.

1.3 Complicanze cerebrovascolari dei disturbi respiratori del sonno

1.3.1 OSAS e ischemia cerebrale

Ci sono molti meccanismi tramite i quali l'OSAS può contribuire a un aumentato rischio di patologia cardiovascolare e cerebrovascolare di tipo ischemico; tra questi l'aumentato rischio di ipertensione arteriosa (Nieto et al., 2000), le oscillazioni pressorie che avvengono durante gli eventi respiratori notturni, durante i quali sono state osservate alterazioni della capacità di adattamento vasomotorio cerebrale (Imadojemu et al., 2002) con aumento della pressione intracranica (Jennum e Borgeisen, 1989; Yokota et al., 1989), una maggiore incidenza e progressione dell'aterosclerosi dei vasi cerebro afferenti (Silvestrini et al., 2002), alterazioni della aggregabilità piastrinica e dei meccanismi coagulativi (Peled et al., 2008), un effetto predisponente diverse aritmie cardiache, tra cui la fibrillazione atriale (Gami et al., 2004), inoltre una maggiore incidenza di PFO di ampie dimensioni, di diabete insulino resistente indipendentemente dal BMI (Brooks et al., 1994; Sorkin et al., 2002), di ipercolesterolemia, di obesità e quindi di sindrome metabolica (Phillips et al., 2000); anche l'esposizione cronica a citochine circolanti (IL-1, IL-7, IL-8, TNF alpha), osservata nei pazienti con OSAS, è stata ipotizzata essere predisponente all'insorgere di uno stroke (Yokoe et al., 2003) tramite fenomeni trombotici correlati a meccanismi di danno endoteliale.

L'OSAS non è solo un fattore di rischio per lo stroke, ma può esacerbare il danno stesso provocato dallo stroke e aumentare il rischio di recidive (Cherkassky et al., 2003; Good et al., 1996).

Aumenta inoltre la durata dell'ospedalizzazione (Kaneko et al., 2003) e la probabilità di decesso a sei mesi, in maniera proporzionale alla lunghezza dell'apnea (Turkington et al., 2004).

Uno studio di Sahil e coll. su 132 pazienti colpiti da ictus, monitorati per 10 anni, ha evidenziato il rischio di morte a sei mesi rispetto alla presenza di OSA (17% dei pazienti) e di apnee centrali nel sonno (21%): l'OSA rappresenta un significativo fattore di rischio per morte, indipendentemente da età, sesso, BMI, tabagismo, ipertensione, diabete, fibrillazione atriale, decadimento cognitivo o di-

pendenza da caregiver. Dato molto interessante, le apnee centrali nel sonno non correlano con un rischio incrementato di morte (Sahlin et al., 2008).

1.3.2 OSAS e emorragia cerebrale

Le relazioni tra stroke emorragico e disturbi respiratori del sonno sono un argomento sottovalutato e oggetto solo di pochi studi, la maggior parte dei quali con ridotto campione.

Sia l'ictus ischemico che l'emorragia intracranica che l'emorragia subaracnoidea seguono un andamento circadiano bimodale, verificandosi in una percentuale considerevole nelle prime ore della giornata (Omama et al., 2006; Manfredini et al., 2005); in particolare, l'emorragia intracerebrale presenta un picco di incidenza mattutino maggiore rispetto a quello pomeridiano, a differenza dell'ischemia cerebrale e dell'emorragia subaracnoidea (ESA) (Omama et al., 2006). Questo andamento temporale è verosimilmente da attribuirsi alle variazioni circadiane del profilo di pressione arteriosa, del trattamento farmacologico, delle modificazioni posturali e dell'attività fisica (Wessendorf et al., 1999). Anche l'emorragia subaracnoidea presenta un picco mattutino più basso di quello pomeridiano (Omama et al., 2006), riscontrato anche nel sottogruppo di pazienti con ESA determinata da rottura di aneurisma cerebrale (Fogelholm et al., 1995).

È stato inoltre riscontrato che l'OSAS è altamente frequente nella fase acuta di emorragia intracranica e è correlata all'entità dell'edema periematoma (Pontes-Neto et al., 2010). Szucs et al. hanno riscontrato come l'OSAS, in pazienti con emorragia cerebrale intracranica, sia un fenomeno transitorio che migliora considerevolmente nel follow up a 3 mesi, in particolar modo nei pazienti con importanti miglioramenti dello status neurologico (Szücs et al., 2002), a differenza dell'ischemia cerebrale e dell'ESA, in cui il disturbo respiratorio nel sonno persiste ed è associato a un ridotto recupero funzionale e a una più bassa qualità di vita (Wouter et al., 2005).

Rispetto alla prognosi delle emorragie intracraniche, uno studio di Nagakane riporta un tasso di mortalità e un'estensione dell'ematoma maggiori nei pazienti con esordio durante il sonno rispetto a

quelli con esordio durante la veglia (Nagakane et al., 2006). Non sono invece presenti al momento lavori relativi alla prognosi di pazienti con emorragia intracerebrale o ESA sottoposti a ventilazione meccanica continua delle vie aeree a pressione positiva (CPAP-Continuous Positive Airway Pressure), qualora indicato, né alla definizione di pattern polisonnografici associati allo stroke emorragico. Relativamente all'ictus ischemico, sono stati invece eseguiti diversi lavori sul trattamento delle OSAS in fase acuta tramite CPAP, fornendo però risultati discordanti (Bassetti et al., 2006); la difficoltà a definire indicazioni terapeutiche e le possibili controindicazioni ad un trattamento con ventilazione a pressione positiva sono spiegabili dal fatto che il paziente con stroke in fase acuta presenta diversi elementi di estrema fragilità, correlati al rischio di infarcimento emorragico e di edema cerebrale, alle possibili complicazioni broncopneumoniche e soprattutto alla depressione respiratoria di origine centrale, che può determinare dei pattern respiratori di tipo misto (apnee sia centrali che ostruttive) che impongono una gestione della ventilazione possibile solo in laboratori del sonno di tipo avanzato (Hermann et al., 2007).

Inoltre, non è stato mai dimostrato un eventuale ruolo dei disturbi respiratori del sonno come fattore di rischio per emorragia cerebrale, fenomeno ormai largamente dimostrato negli studi eseguiti sia sull'ischemia cerebrale (Yaggi et al., 2005; Bassetti et al., 1996; Bassetti et al., 1999) che sulla cardiopatia ischemica (Shahar et al., 2001).

Tra i fattori di rischio per ischemia cerebrale sopra citati, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e l'esposizione a citochine infiammatorie, con conseguente danno endoteliale, rappresentano fenomeni OSA-correlati con potenziali ripercussioni sul rischio e la prognosi di un'emorragia cerebrale. Riguardo all'associazione tra OSAS e ipertensione arteriosa, che costituisce il principale fattore di rischio per emorragia cerebrale, è stato dimostrato come un elevato indice di apnea-ipopnea predice un rischio di ipertensione arteriosa negli anni secondo un rapporto dose dipendente (Lip et al., 1997; Turkington et al., 2004). Inoltre, i pazienti con disturbo respiratorio del sonno presentano una tipica alterazione circadiana del profilo pressorio, con mancato calo pressorio notturno (pazienti "non-dipper"), che è uno dei fattori più fortemente correlati alle complicanze cardio e cerebrovascolari

delle OSAS (Kario et al., 2001). Inoltre, in molti di questi pazienti è stato osservato un fenomeno di marcata resistenza alla terapia farmacologica, anche indipendentemente dall'alterazione del profilo circadiano (Lip et al., 1997). Un trattamento appropriato tramite CPAP riduce francamente tali alterazioni del controllo della pressione arteriosa (Lip et al., 1997).

Riguardo al diabete, mentre sono state osservate chiare correlazioni tra disturbi respiratori del sonno e insulino resistenza (Kent et al., 2015), vi sono dati discordanti riguardo al fatto se esso abbia un ruolo causale e/o prognostico negativo sull'emorragia cerebrale (Onda et al., 2015).

Infine, i pazienti con OSA presentano un'attivazione di neutrofili e monociti, un'aumentata espressione di molecole di adesione (intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1), di citochine circolanti (IL-1, IL-8, IL-7, TNF alfa) e PCR; di questa è stata descritta una significativa correlazione lineare con la gravità dell'OSAS e un franco miglioramento dopo trattamento con CPAP (Shamsuzzaman et al., 2002; Yokoe et al., 2003). In alcuni recenti studi di neuroimmunologia su pazienti con emorragia cerebrale, propongono un valore prognostico negativo di alcune di queste interleuchine, in particolare quelle correlate all'espressione di Nuclear Factor-kB (tra cui TNF-alpha, IL-1) (Zhang et al., 2015). Non si può escludere che quest'attivazione infiammatoria, oltre ad essere chiaramente correlata all'emorragia cerebrale in sé e alle sue complicazioni di fase acuta, sia anche correlabile a condizioni preesistenti, tra cui potenzialmente l'OSAS.

Queste osservazioni, e in particolare lo stretto legame tra OSAS e ipertensione arteriosa e tra ipertensione arteriosa e emorragia cerebrale, fanno ipotizzare che i disturbi respiratori del sonno possano giocare un ruolo rilevante, eventualmente correggibile, come fattore predisponente e favorente la progressione di una emorragia cerebrale.

Non esiste al momento letteratura disponibile sull'argomento. Tra le motivazioni, anche chiare difficoltà correlate al fatto che l'emorragia cerebrale, soprattutto in fase acuta, rappresenta di per sé una causa di disturbi respiratori del sonno; per questo motivo uno studio strumentale, eventualmente polisonnografico, sarebbe certamente e fortemente alterato. Questo costringe a un approccio pura-

mente anamnestico, anch'esso di difficile esecuzione per le condizioni cliniche spesso compromesse di questo tipo di pazienti.

2 OBIETTIVI DELLO STUDIO

2.1 Outcome primario

L'obiettivo principale è quello di confrontare la prevalenza del sospetto disturbo respiratorio del sonno in pazienti con emorragia intracranica, valutato tramite appositi questionari e scale, riferendosi al periodo precedente il motivo del ricovero, con controlli sani e con pazienti con stroke ischemico, tramite appaiamento per età, sesso, Body Mass Index (BMI) e Charlson Comorbidity Index (CCI).

2.2 Outcomes secondari

L'obiettivo secondario è quello di dimostrare un'eventuale correlazione con variabili cliniche di outcome funzionale (mRS-modified Rankin Scale), inclusa la mortalità, e di disabilità neurologica (NIHSS-National Institute of Health Stroke Scale), misurate a distanza di tre mesi e a una anno, oltre che con l'evoluzione delle lesioni alle neuroimmagini e la durata del ricovero in giorni. Tali dati supporterebbero l'ipotesi che i disturbi respiratori del sonno rappresentino non solo un fattore di rischio per emorragia cerebrale, ma anche un elemento di prognosi sfavorevole, come già dimostrato negli ischemici.

3 MATERIALI E METODI

3.1 Generalità

Si tratta di uno studio monocentrico, osservazionale, prospettico e retrospettivo, volto a valutare una serie continua di pazienti con emorragia cerebrale, non comatosi e non chirurgici, ricoverati presso la Stroke Unit e la degenza ordinaria di Neurologia di Modena, nel periodo intercorrente tra gennaio 2010 e dicembre 2016, confrontati con pazienti con ischemia cerebrale e controlli sani.

3.2 Pazienti con emorragia cerebrale vs pazienti con ischemia cerebrale vs controlli sani: metodologia di appaiamento e significato

I dati relativi ai pazienti emorragici sono stati appaiati a quelli relativi a pazienti con ischemia cerebrale ricoverati nello stesso periodo e ad ulteriori relativi a soggetti sani; questi ultimi sono stati reclutati tra i familiari dei pazienti e tra soggetti volontari. L'appaiamento è avvenuto non solo per età, sesso e BMI, che ha una stretta correlazione con la presenza di disturbo respiratorio del sonno, ma anche secondo il profilo di comorbidità, misurato tramite Charlson Comorbidity Index (CCI), allo scopo di valutare aspetti clinici e soprattutto prognostici dei pazienti in studio.

Il confronto tra i 3 gruppi permette di valutare la prevalenza del sospetto disturbo del sonno sia rispetto al paziente con ischemia generale, scenario in cui è già stata dimostrata una maggiore prevalenza rispetto ai sani e un'influenza sulla prognosi funzionale, sia con i soggetti sani, che rappresentano normalmente lo standard di riferimento.

Inoltre, il confronto con il paziente ischemico, che ha caratteristiche sotto molti aspetti sovrapponibili a quello emorragico, incluso il ricovero nella medesima unità operativa e l'utilizzo delle stesse scale neurologiche di valutazione, permette di considerare molte variabili cliniche.

La coorte di pazienti emorragici, ischemici e dei controlli sani sarà appaiata per:

- ✓ categorie di età (≤ 50 , 51-60, 61-70, 71-80, 81-85; > 86 anni),
- ✓ punteggio della CCI (0, 1, 2-3, ≥ 4),
- ✓ indice di BMI (< 18.5 ; 18.5-25; 25-30; 30-35; > 35).

3.3 Overview dei dati raccolti

Di ogni soggetto incluso, oltre ai dati relativi ai questionari specifici sui disturbi del sonno (Berlin Questionnaire-BQ; Epworth Sleepiness Scale-ESS), sono stati raccolti i seguenti dati clinici e demografici:

- età;
- sesso;
- peso e altezza, con calcolo del BMI (Body Mass Index);
- anamnesi patologica remota, con calcolo del profilo di comorbidità tramite C-CI (Charlson Comorbidity Index);
- profilo pressorio dei pazienti, quando disponibile;
- analisi delle neuroimmagini dei pazienti (TC e/o RMN encefalo) all'ingresso e dopo 10 +/- 7gg;
- valutazione del deficit neurologico, tramite NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), all'ingresso (T0) e alla dimissione (T1) (esclusi i soggetti sani);
- valutazione dell'outcome funzionale, tramite mRS (modified Rankin Scale) a 3 mesi e a un anno (esclusi i soggetti sani);

- durata del ricovero di fase acuta (Stroke Unit e/o Neurologia Ordinaria) e totale, in giorni (esclusi i soggetti sani).

Tali informazioni sono state ricavate direttamente dalla cartella clinica, dai referti delle valutazioni ambulatoriali successive o, in caso di dati mancanti (soprattutto riguardo alle valutazioni di follow up a 3 e 12 mesi), tramite interviste telefoniche.

3.4 Test di screening per OSAS: QUESTIONARIO DI BERLINO e SCALA DELLA SONNOLENZA DI EPWORTH

Il gold standard per la diagnosi di OSA è sicuramente la polisonnografia (Kushida et al., 2005), ma si tratta di un esame poco maneggevole e costoso. Inoltre, non essendo possibile effettuare una diagnosi strumentale di certezza per disturbi respiratori del sonno presenti precedentemente al ricovero, essendo sia l'emorragia che l'ischemia cerebrale di per sé una causa di disturbi respiratori del sonno, è necessario affidarsi ad un approccio puramente anamnestico, misurato tramite i 2 principali questionari semi-strutturati e validati sui disturbi respiratori del sonno (Berlin Questionnaire, BQ; Epworth Sleepiness Scale, ESS) (Abrishami et al., 2010). In pazienti di cui si sospetta un disturbo tipo OSA, il test di screening ideale dovrebbe avere una elevata sensibilità e una accettabile specificità, allo scopo di evitare casi non diagnosticati, poiché questa malattia può essere associata ad outcomes negativi (Shahar et al., 2001; Ahn et al., 2013).

Considerate le condizioni cliniche spesso gravemente compromesse di questo tipo di pazienti, tali questionari vengono frequentemente somministrati al bed partner, oltre che al paziente, quando possibile. Tale procedura è stata diffusamente utilizzata in molti studi sulla medicina del sonno, riguardanti pazienti gravi, e in alcuni di questi studi è stato ipotizzato un maggior valore predittivo positivo dei test somministrati al bed partner piuttosto che ai pazienti successivamente sottoposti a diagnosi tramite polisonnografia notturna (Sagaspe et al., 2010). Questo potrebbe essere dovuto ad una

migliore conoscenza di alcuni sintomi, tra cui il disturbo del russamento o l'eccessiva sonnolenza diurna da parte del bed partner.

La raccolta di questi dati, della durata di pochissimi minuti, permette di stratificare il rischio di disturbo respiratorio del sonno, definendone un sospetto diagnostico tramite il Berlin Questionnaire-BQ (**vedi allegato 1**) (Netzer et al., 1999); la gravità della sonnolenza diurna OSA-correlata viene valutata tramite la Epworth Sleepiness Scale (**vedi allegato 2**) (Yun Li et al., 2014; Johns, 1991).

Le domande si riferiscono al periodo immediatamente precedente il ricovero, convenzionalmente gli ultimi 3 mesi. I test soggettivi consistono in questionari che il paziente può compilare da solo (autosomministrato) o con l'assistenza di un sanitario o del partner.

A) QUESTIONARIO DI BERLINO (BQ)

Il *questionario di Berlino (BQ)* è il test di screening per OSA più comunemente usato. È un risultato della Conferenza "Sleep in Primary Care", tenutasi nell'Aprile del 1996 a Berlino, in Germania.

Diversi studi hanno dimostrato il valore predittivo positivo nell'identificare OSAS del BQ somministrato in pazienti successivamente sottoposti a polisonnografia (Sagaspe et al., 2010; Saengsuwan et al. 2014; Srijithesh et al., 2011).

Il valore predittivo del QB varia in base alla popolazione considerata: nei pazienti in cura primaria, la sensibilità e specificità è risultata essere del 86% e 77%, rispettivamente, considerando un basso indice di gravità delle apnee (apnea-hypopnea index, AHI), e del 54% e 97% per un indice più alto (> 15) (Sagaspe et al., 2010). In un gruppo di pazienti selezionati, con l'esclusione di quelli con sintomi tipici di OSA o altre comorbidità che potrebbero aumentare il rischio di avere OSA, una versione modificata del BQ ha portato a una sensibilità del 86% e specificità 96% per indici di gravità OSA medi (AHI > 15) (Sharma et al., 2006). In pazienti che afferiscono ad un centro del sonno, la sensibilità e specificità del QB era del 68% e 49%, rispettivamente, per un indice di disturbo respiratorio > 5; del 62% e 43% per indice > 10, e 57% e 43% per indice > 15 (Ahmadi et al., 2008). Uno studio condotto da Shapiro (Chung et al., 2008), volto a valutare il rischio di OSA mediante

questionari di screening su 177 pazienti candidati ad intervento chirurgico e sottoposti a polisomnografia, ha mostrato una sensibilità del QB variabile da 68.9% a un 78.6-87.2% per i pazienti con OSA moderata o severa (AHI > 15 e AHI > 30, rispettivamente).

Il BQ è strutturato in modo tale da permettere al bed partner o allo “stroke caregiver” di rispondere a domande oggettive relative ad eventuali disturbi del russare, ad esempio l’intensità e la frequenza del russamento.

Il questionario consiste di 10 domande organizzate in tre categorie, correlate al rischio di avere la sindrome da apnea nel sonno. I pazienti possono essere classificati ad ALTO RISCHIO o a BASSO RISCHIO in base alle loro risposte a singoli quesiti o ai punteggi complessivi delle tre categorie di sintomi (Netzer et al., 1999):

- ✓ **Categoria 1 (5 domande):** presenza, caratteristiche, frequenza del russare ed eventuali apnee nel sonno: è positiva se il punteggio totale è > 2.
- ✓ **Categoria 2 (4 domande):** sintomatologia di stanchezza e affaticamento al risveglio o durante il giorno e assopimento alla guida di auto: è positiva se il punteggio totale è > 2.
- ✓ **Categoria 3 (1 domanda):** presenza di ipertensione arteriosa e BMI: è positivo se la risposta al punto 10 è Sì (se il Body Mass Index del paziente è maggiore di 30 kg/m²). Il BMI deve essere calcolato; è definito come peso (kg) diviso altezza (m) al quadrato, vale a dire, kg/m².

Il paziente è ad **ALTO RISCHIO di apnea del sonno** se vi sono due o più CATEGORIE con punteggio positivo, mentre è a **BASSO RISCHIO** se non vi sono CATEGORIE o vi è una sola CATEGORIA con punteggio positivo.

Una metanalisi (Ramachandran e Josephs, 2009) ha evidenziato che, nella popolazione affetta da OSAS, le categorie più rappresentate sono la 1 e la 3, mentre la categoria 2 risulta meno rappresentata, in quanto potrebbe non riflettere direttamente la fatica diurna del paziente e il caregiver po-

trebbe non riportare sintomi soggettivi come la fatica, spesso considerati come “normali”, soprattutto tra le persone ancora in attività (Saengsuwan et al., 2014).

B) SCALA DELLA SONNOLENZA DI EPWORTH (ESS)

La *Epworth Sleepiness Scale (ESS)* (Johns, 1991; validazione italiana di Vignatelli et al., 2003) è un questionario auto-somministrato di rapida e semplice esecuzione, utilizzato per misurare la propensione all'addormentamento diurno. Il test presenta 8 comuni situazioni della vita diurna ed il paziente dovrà assegnare ad ognuna un punteggio indicativo della probabilità che egli avrebbe di addormentarsi, da 0, che indica “nessuna probabilità”, a 3, indicativo di “alta probabilità”. Il punteggio totale varierà da 0 a 24, ed un valore uguale o superiore a 10 sarà indicativo di un'anormale sonnolenza: score 11-15 = sonnolenza moderata; score 16-24 = sonnolenza marcata (Gottlieb et al., 1999). Alcuni studi hanno sottolineato l'importanza dell'uso della ESS nello screening di pazienti con apnea nel sonno: clinicamente, questo test rappresenta lo strumento più utilizzato dai medici di base per selezionare pazienti da sottoporre a valutazioni del sonno (Doghramji, 2008).

Per tale scala, tuttavia, diversi studi hanno evidenziato come il risultato del test possa essere influenzato da età, sesso, BMI ed etnia (Hesselbacher et al., 2012; Baldwin et al., 2010).

Onen et al. hanno evidenziato come circa il 60% della popolazione sopra i 65 anni sia incapace di rispondere ad almeno una delle domande dell'ESS. L'età e lo stato cognitivo sono correlati a differenti punteggi, così come pazienti con stroke potrebbero presentare queste limitazioni (Onen et al., 2012).

Il test effettuato al caregiver correla con quello autosomministrato, a volte con valori ancora più attendibili (Yun Li et al., 2003).

3.5 Body Mass Index-BMI: definizione, calcolo, influenza su disturbi respiratori del sonno e su comorbidità

L'indice di massa corporea (BMI, *body mass index*) è un dato biometrico, espresso come rapporto tra peso e quadrato dell'altezza di un individuo ed è utilizzato come un indicatore dello stato di peso forma. Questo indice non tiene conto di un fattore basilare come il sesso e di caratteristiche morfologiche di base, quali larghezza delle spalle, larghezza ossea del bacino, circonferenza cranica, rapporto tra lunghezza delle gambe e lunghezza del tronco, etc.

L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha fissato i nuovi criteri che permettono di classificare l'obesità in base al BMI e al rischio di comorbidità (WHO consultation, 2000) (tab. 3).

BMI (kg/m ²)	Classificazione	Rischio di malattia e mortalità
< 18.5	SOTTOPESO	Moderato (malattie apparato digerente e respiratorio)
18.5-24.9	NORMOPESO	Molto basso
25.0-29.9	SOVRAPPESO	Aumentato (malattie cardiovascolari, diabete, sindrome metabolica)
30.0-34.9	OBESITÀ I GRADO	Alto
35.0-39.9	OBESITÀ II GRADO	Severo
> 40.0	OBESITÀ III GRADO	Molto severo

TAB. 3: classificazione obesità in base al BMI e rischio di malattia e mortalità

Studi epidemiologici condotti in Europa e in Nord America hanno identificato nel peso corporeo il fattore di rischio più forte di OSAS. L'obesità può alterare la funzione respiratoria, potendo indurre il collasso delle vie aeree superiori durante il sonno (Ferretti et al., 2001).

3.6 Charlson Comorbidity Index-CCI: definizione e influenza su mortalità, malattie cerebrovascolari e malattie respiratorie del sonno

Il *Charlson Comorbidity Index (CCI)* è probabilmente l'indice più utilizzato per la misura della comorbidità. È stato elaborato da Mary Charlson e coll., che nel 1987 analizzarono la mortalità ad un anno in un reparto di medicina interna, in relazione a diverse combinazioni di comorbidità (Charlson et al., 1987). Il loro lavoro ha individuato una lista di 19 condizioni morbose (alcune delle quali rappresentano due gradi di severità della stessa condizione patologica) (**allegato 3**).

La presenza di ognuna di queste condizioni è stata pesata sulla base del rischio di mortalità a 1 anno che ognuna di esse era in grado di determinare:

- ✓ Rischio 1.2 e < 1.5: punteggio = 1;
- ✓ Rischio 1.5 e < 2.5: punteggio = 2;
- ✓ Rischio 2.5 e < 3.5: punteggio = 3;
- ✓ Rischio 3.5: punteggio = 6.

Esperienze valide in letteratura sono state realizzate in pazienti con K mammario, interventi di chirurgia del rachide, malattia cardiovascolare, lupus eritematoso sistemico, insufficienza renale acuta, trapianto renale, HIV, lesioni midollari, terapia intensiva, ictus, stroke, cancro, polmonite, amputazione arti inferiori, varie procedure chirurgiche, ecc. L'indice di Charlson ha evidenziato correlazione con mortalità, disabilità, ospedalizzazione, durata della degenza.

Un'associazione di comorbidità pre-stroke è stata individuata in diversi studi. La comorbidità misurata attraverso il CCI è un fattore prognostico indipendente della mRS a 60 giorni in giovani donne con stroke ischemico (Knutson, 2010). Singole comorbidità, come malattie cardiovascolari e diabete, sono associate con gli outcomes funzionali.

Un punteggio > 2 è associato con uno sfavorevole outcome in pazienti maschi colpiti da ictus ischemico, escludendo dal calcolo condizioni di emiplegia e pregresso stroke (Goldstein et al.,

2004). Allo stesso modo, la presenza di più comorbidità pre-evento correla con uno scarso mRS ad un anno in uno studio su pazienti della Mayo Clinic (Dombovy et al., 1987).

È ben nota l'influenza su OSAS di comorbidità legate principalmente a malattie cardiovascolari, malattie polmonari croniche, diabete, ma anche eventuale patologia neoplastica a carico delle alte vie respiratorie (Fusetti et al., 2012).

3.7 Caratterizzazione del profilo pressorio arterioso: dipper, non dipper, picchi pressori, ipertensione farmaco resistente

Generalmente, un paziente viene definito come “**Dipper**” se la sua pressione arteriosa si riduce di almeno il 10% passando dal giorno alla notte. Nei soggetti normali infatti, la pressione arteriosa nel sonno si riduce del 10-20%, rispetto alla condizione di veglia.

Viceversa, un inadeguato calo pressorio notturno definisce il paziente come “**non-Dipper**” (Viera et al., 2012). Numerosi autori hanno eseguito studi in grado di dimostrare e di spiegare l'associazione tra questo fenomeno e il rischio cardiovascolare. Bassi valori di calo pressorio notturno (soggetti non-dipper) determinano una più alta probabilità di sviluppare la deposizione di calcio a livello del microcircolo vascolare coronarico e cerebrale. Il profilo pressorio notturno di tipo non-dipper sembra essere associato, secondo numerosi studi clinici, ad un maggiore danno d'organo, come per esempio la ipertrofia ventricolare sinistra, e ad una prognosi più sfavorevole nell'iperteso (de la Sierra et al., 2009).

La differenza tra dipper e non dipper potrebbe essere correlata alle seguenti condizioni:

Alterazioni nella funzione nervosa autonoma;

Insufficienza cardiaca congestizia;

Malattie renali croniche;

OSAS.

Il profilo pressorio notturno descritto con Holter pressorio nelle 24 ore in pazienti OSAS è simile a quello dei pazienti ipertesi non dipper.

Anche i pazienti con eccessiva riduzione della pressione arteriosa dal giorno alla notte (definiti “**Dipper estremi**”) hanno una altrettanto alta probabilità di sviluppare lesioni calcifiche coronariche e cerebrali.

Si definisce “**reverse-dipper**” il paziente in cui la pressione sistolica media notturna si incrementa rispetto alla media diurna (perdendosi, dunque, il fisiologico ritmo circadiano della pressione arteriosa).

3.8 Neuroimaging: ICH score, ASPECT score, edema perilesionale, infarcimento della lesione ischemica, peggioramento T0-T1

Le neuroimmagini (TC e/o RMN encefalo) all'ingresso e dopo 10 ± 7 gg dei soggetti ischemici ed emorragici sono state valutate da personale medico esperto in neuroradiologia, considerando come criteri di peggioramento l'insieme delle caratteristiche sotto elencate.

Per i 111 pazienti emorragici è stato considerato:

- presenza di emorragia in sede tipica o atipica: l'emorragia cerebrale può essere in sede “tipica” o profonda oppure in sede “atipica” o lobare. La prima è ritenuta una complicanza dell'ipertensione arteriosa e si localizza, in ordine di frequenza, nelle seguenti sedi: striato (spesso putamen, o area putamino-capsulare); talamo; cervelletto; ponte; caudato. Nelle emorragie di grandi dimensioni possono essere coinvolte più strutture; nelle localizzazioni a livello dei nuclei della base è abitualmente coinvolta la capsula interna, in quelle talamiche è

molto frequente l'invasione del sistema ventricolare. L'emorragia a sede atipica o lobare colpisce in ordine di frequenza: lobo parietale; lobo occipitale; lobo frontale; lobo temporale. Anche in questo caso l'emorragia, se estesa, può colpire più lobi; frequente è l'invasione degli spazi sub-aracnoidei pericefalici. Le emorragie atipiche possono essere dovute a cause diverse dall'ipertensione: malformazioni vascolari (5%); angiopatia amiloide; tumori; trasformazione emorragica di un infarto cerebrale (il 30-40% di tutti gli infarti sopratentoriali non lacunari va incontro a infarcimento emorragico nei primi 3-10 giorni; nel 2-10% con trasformazione emorragica massiva spesso indistinguibile da una emorragia cerebrale) (Hemphill et al., 2015);

- ICH (IntraCerebral hemorrhage) score: si tratta di una scala di stratificazione del rischio di mortalità a 30 giorni che tiene conto di predittori indipendenti: *Glasgow Coma Scale score* (GCS), (2 punti per GCS 3-4, 1 punto per GCS 5-12, 0 punti per GCS 13-15); *età* (0 punti < 80 anni; 1 punto \geq 80 anni); *emorragia infratentoriale* (sì 1 punto, no 0 punti); *volume dell'emorragia* (< 30 cm³ 0 punti, \geq 30 cm³ 1 punto); *presenza di inondamento ventricolare* (sì 1 punto, no 0 punti). L'ICH score va da 0 a 5, con un rischio di mortalità a un mese pari a zero per score = 0; mortalità per gli score 1-2-3-4 pari a 13%, 26%, 72%, e 97%, rispettivamente (Hemphill et al., 2001). Da notare che nel nostro campione di pazienti emorragici non chirurgici e non comatosi abbiamo reclutato quasi esclusivamente pazienti con GCS \geq 8 all'esordio;
- emorragia con o senza inondamento ventricolare (indipendentemente dall'entità), considerando non solo la prima neuroimaging, ma anche le immagini dei controlli successivi entro 10-15 giorni;
- emorragia con o senza edema cerebrale (indipendentemente dall'entità), considerando non solo la prima neuroimaging, ma anche le immagini dei controlli successivi entro 10-15 giorni; in presenza di edema, è stata considerata anche la severità (0 assente, 1 grado lieve, 2

edema severo). L'edema periematoma è associato ad un outcome sfavorevole: un aumento dell'edema nelle prime 72 ore è associato con notevole peggioramento degli outcomes funzionali a 90 giorni (Rankin Scale score ≥ 3), in particolare nelle emorragie dei nuclei della base (Murthy et al., 2015);

- emorragia con o senza lesioni ischemiche pregresse, leucoaraiosi, encefalopatia multifocale e multilacunare (0 assente, 1 grado lieve, 2 grado severo). L'incidenza di ICH nel primo anno dopo un evento ischemico cerebrale è del 2% per anno, circa 15 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Il rischio è superiore nei primi 30 giorni dall'evento ischemico, nel sesso maschile e con l'età avanzata (Ögren et al., 2015). La leucoaraiosi è un fattore di rischio indipendente di mortalità, sia a 30 giorni che a lungo termine, e di disabilità, misurata attraverso la Rankin scale (Tveiten et al., 2013; Caprio et al., 2013);
- peggioramento generale delle immagini di esordio al controllo successivo, entro 10-15 giorni.

ICH score	Mortality
0	No mortality
1	13%
2	26%
3	72%
4	97%
5	100%
6	100%

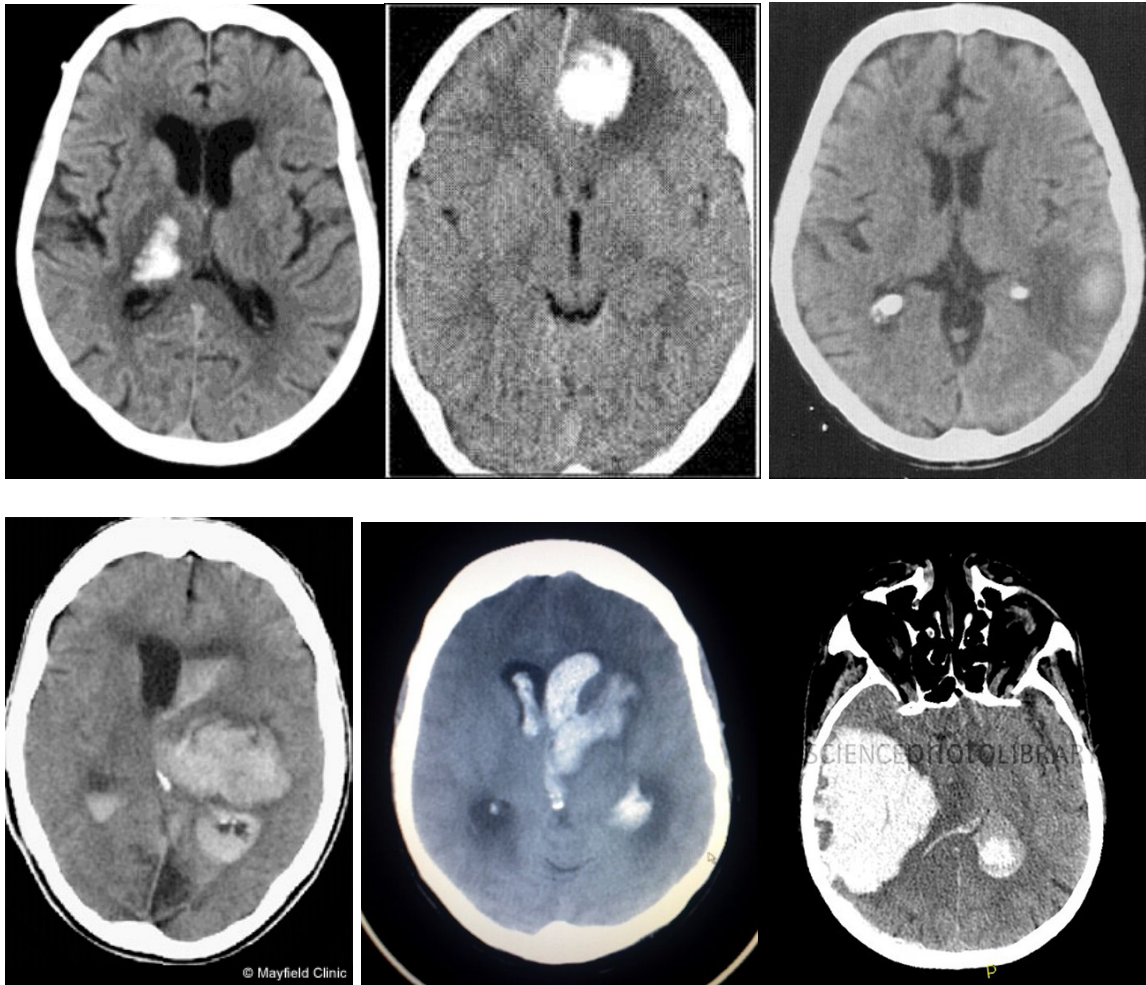


Fig. 2: ICH score e mortalità a un anno: esempi di emorragia cerebrale tipica, atipica, con edemaperilesionale, con inondamento ventricolare, massiva.

Per i 111 pazienti ischemici è stato considerato:

- ASPECT score della prima neuroimaging, in cui è evidenziabile la lesione ischemica. L'ASPECT (Alberta Stroke program early CT) score è una scala semiquantitativa che valuta l'estensione e la distribuzione di una lesione ischemica precoce. Uno studio di Barber del 2000 su 156 pazienti con ischemia silviana, su 203 consecutivi trattati entro 3 ore con r-TPA, ha applicato uno schema a punti, che suddivide l'area silviana in 10 territori. Ogni area interessata da ipodensità precoce alla TC cranio portava alla sottrazione di un punto dai 10 iniziali (Barber et al., 2000). È stato dimostrato che il punteggio del protocollo ASPECT correla in modo significativo con il punteggio del National Institutes of Health stroke Scale ($r = 0,56, p < 0,001$) ed inoltre che il punteggio alla ASPECT predice il recupero funzionale

dopo stroke ($p < 0,001$) e l'insorgenza di emorragie sintomatiche ($p < 0,012$). L'ASPECT è determinato dalla valutazione di due regioni standard del territorio della arteria cerebrale media (MCA): le regioni a livello dei nuclei della base (M1-M3 o corteccia anteriore laterale e posteriore; insula, nucleo caudato, nucleo lentiforme, capsula interna) e quelle sopragangliari (M4-M6), che includono la corona radiata e il centro semiovale (**Fig. 3**). La grandezza dell'infarto è inferiore ad $1/3$ del territorio quando il punteggio è superiore a 7.

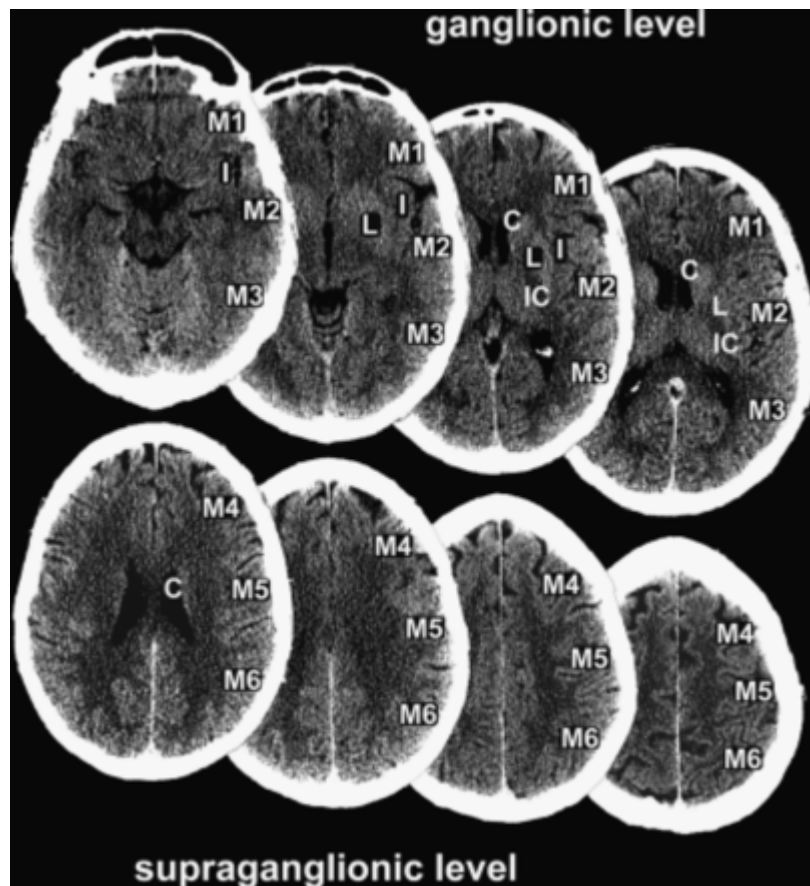


Fig. 3: Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) scoring.

Sebbene l'ASPECT sia stata elaborata per l'uso con TAC senza mezzo di contrasto, diversi studi ne hanno evidenziato l'uso anche nella Risonanza magnetica (Butcher et al., 2008);

- aspect score post, al controllo successivo;
- presenza o meno di infarcimento della lesione ischemica ai controlli entro 10-15 giorni (0 assente, 1 grado lieve, 2 grado severo). La trasformazione emorragica di una lesione ische-

mica rappresenta un fattore prognostico negativo sulla disabilità e mortalità (Marsh et al., 2013);

- presenza o meno di edema perilesionale, considerando non solo la prima neuroimaging, ma anche le immagini dei controlli successivi entro 10-15 giorni; in presenza di edema, è stata considerata anche la severità (0 assente, 1 grado lieve, 2 edema severo). Un peggioramento neurologico può essere la complicità di uno stroke emisferico esteso, soprattutto in seguito alla formazione di edema cerebrale (Wijdicks et al., 2014). L'aumento dell'edema si associa ad alta mortalità e invalidità (Battey et al., 2014; Berrouschot et al., 1998), con trattamenti medici e chirurgici limitati. L'edema tipicamente raggiunge il suo picco 3-5 giorni dopo l'esordio dello stroke, sebbene l'edema maligno si formi di solito entro 24 ore. Un volume di edema $\geq 11\text{mL}$ è indicato come valore soglia con la massima sensibilità e specificità per la previsione di esito sfavorevole (Battey et al., 2014);
- lesione ischemica con o senza lesioni ischemiche pregresse, leucoaraiosi, encefalopatia multifartuale e multilacunare (0 assente, 1 grado lieve, 2 grado severo);
- peggioramento generale delle immagini di esordio al controllo successivo, entro 10-15 giorni.

3.9 National Institute of Health Stroke Scale: NIHSS

La scala del National Institute of Health (NIH) è universalmente utilizzata nella pratica clinica quotidiana e nella ricerca per quantificare la gravità del deficit neurologico provocato da un ictus cerebrale acuto e per predire gli outcomes (Frankel et al., 2000; Williams et al. 2000). Generalmente, in Stroke Unit essa si somministra all'ingresso e quotidianamente al momento del giro visita in situazioni di stabilità clinica, più frequentemente in caso di peggioramenti.

È costituita da 11 item ed il punteggio totale va da un minimo di 0 (esame neurologico normale) ad un massimo di 42 (grave deficit neuro-sensoriale-motorio) (**allegato 4**). NIHSS valuta il livello di coscienza, il linguaggio, il neglect, il campo visivo, i movimenti oculari, la paralisi facciale, la forza agli arti, le funzioni sensitive e cerebellari. Tale scala è usata nella maggior parte dei trial sugli stroke allo scopo di valutare l'outcome neurologico. In base al punteggio, si può classificare la severità dell'ictus in minore, moderato, moderato-severo e severo (**Fig. 4**).

Score	Stroke Severity
0	No Stroke Symptoms
1-4	Minor Stroke
5-15	Moderate Stroke
16-20	Moderate to Severe Stroke
21-42	Severe Stroke

Fig. 4: Stroke severity score.

In uno studio su oltre 2000 pazienti con ictus ischemico sottoposti ad angiografia, è stata trovata una significativa associazione tra il punteggio NIHSS e l'occlusione del vaso, nei pazienti con ictus del circolo anteriore. L'associazione è più alta nelle prime ore dopo l'inizio dei sintomi ed è scarsa negli ictus del circolo posteriore (Heldner et al., 2013). È stato comunque evidenziato in alcuni studi che l'NIHSS basale correla con un incremento di rischio di peggioramento clinico neurologico (inteso come aumento di almeno 4 punti di NIH) e medico (come infezioni urinarie e polmonari, insufficienza cardiaca, cadute, piaghe da decubito, ulcere o sanguinamenti gastrici, trombosi venose profonde e embolia polmonare) durante l'ospedalizzazione, sia per quanto riguarda gli ictus del circolo anteriore che per gli ictus del circolo posteriore, anche se in questi ultimi l'NIHSS ha delle limitazioni, ad esempio un NIH pari a zero non esclude un ictus nel circolo posteriore (Boone et al., 2012).

È nota ormai la stretta associazione tra i disturbi respiratori nel sonno e l'ictus. Diversi studi prospettici di coorte hanno riscontrato che l'OSAS rappresenta un predittore indipendente di stroke ischemico con un rischio da 2 a 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale. I pazienti con disturbi del sonno colpiti da ictus presentano un NIHSS più alto e un mRS più sfavorevole, inoltre presentano un aggravamento del disturbo del sonno preesistente a causa del coinvolgimento dei muscoli bulbari o di specifiche aree cerebrali (Seong et al., 2013).

3.10 Modified Rankin Scale: mRS

Originariamente introdotta nel 1957 da Rankin, la scala di Rankin (RS) venne successivamente modificata (mRS) e accettata da Warlow per essere utilizzata nello studio UK-TIA nel 1980 (Farrell et al., 1991). Tale scala è comunemente usata per indicare il grado di disabilità o dipendenza nelle ADL nei pazienti che hanno subito un ictus o un'altra disabilità neurologica. È divenuta una delle più importanti scale utilizzate per misurare gli outcomes clinici nello stroke, pertanto viene ampiamente utilizzata in diversi trials per la trombolisi (NINDS, ECASS) e nei trials di prevenzione secondaria.

È stato considerato il valore pre-stroke e quello post-dimissione, a tre mesi e, quando disponibile, a un anno. La mRS comprende sei livelli, da 0 a 5. Nei casi di decesso viene assegnato il punteggio 6. (Fig. 5).

0	Nessun sintomo
1	Nessuna significativa disabilità: malgrado i sintomi è in grado di eseguire tutte le ADL
2	Lieve disabilità: incapace di eseguire tutte le precedenti disabilità ma in grado di badare ai propri affari senza assistenza.
3	Moderata disabilità: richiede un certo aiuto ma in grado di camminare senza assistenza
4	Disabilità moderatamente grave: incapace di camminare senza assistenza e incapace di badare alle proprie necessità corporee senza assistenza.
5	Disabilità grave: confinato a letto, incontinente, richiede costante assistenza infermieristica e attenzione.
6	Deceduto

Fig. 5: Descrizione scala Rankin modificata.

La validità della scala è dimostrata da una stretta correlazione con l'entità dello stroke (ad esempio con il volume della lesione) e concorda con altre scale utilizzate nello stroke (Banks e Marotta, 2007). La scala ha come vantaggio una buona validità di costrutto e affidabilità. Purtroppo, evidenzia una scarsa demarcazione tra i livelli, una moderata affidabilità interosservatore e la mancanza di valutazioni di attività che richiedono capacità cognitive (Quinn et al, 2009). La mRS è peggiore nei pazienti con disturbi respiratori nel sonno rispetto a quelli senza (Seong et al., 2013).

4 CONSIDERAZIONI STATISTICHE

Sarà eseguita un'analisi descrittiva per caratteristiche demografiche, cliniche, neuroradiologiche e relative ai test di screening sul sonno (BQ, ESS), basali e di follow-up, di tutta la coorte dei pazienti arruolati.

Saranno calcolate le frequenze assolute e le percentuali per variabili categoriche e medie \pm deviazione standard e mediane per le variabili continue.

Per comparare la proporzione di pazienti con sospetto disturbo del sonno (BQ positivo) tra i pazienti con emorragia cerebrale, confrontati con i soggetti sani e i pazienti con ischemia, e per valutare correlazioni con un cattivo outcome (mRS > 3) sarà utilizzato il Chi-square test.

I dati continui e categoriali saranno confrontati tra i differenti gruppi di pazienti, nonché all'interno dei sottogruppi di pazienti identificati dalla positività al questionario di Berlin, tramite test non parametrici. In particolare verranno effettuate analisi univariate della varianza tramite test di Kruskal-Wallis (se più di due gruppi) o test di Mann-Whitney, per verificare la presenza di differenze statisticamente significative per quanto riguarda le variabili quantitative. Analogamente, i dati categoriali saranno confrontati tramite Chi-square test tra i vari gruppi (e sottogruppi) di pazienti. Infine, la possibilità di relazioni dirette o indirette tra parametri continui verrà esplorata tramite analisi di correlazioni secondo Pearson. Sarà considerato significativo un valore di $P < 0,05$.

4.1 Dimensione del campione

Considerando un livello di significatività (1-alfa) del 95% ed una potenza (1-beta) dell'80%, una stima di prevalenza dei disturbi respiratori nel sonno del 4% nei controlli sani, secondo la

letteratura disponibile sull'argomento, ed una percentuale clinicamente rilevante di disturbo respiratorio del sonno pari al 15% nei soggetti affetti da emorragia cerebrale e pari al 15% nei soggetti affetti da ischemia cerebrale, la stima delle dimensioni del campione è risultata essere di 110 soggetti per ogni gruppo.

Sono stati reclutati 111 pazienti con emorragia cerebrale, 111 pazienti con ischemia cerebrale e 111 soggetti sani.

5 RISULTATI

5.1 Caratteristiche anagrafiche e cliniche del campione

Sono stati inclusi nello studio 333 soggetti con una età compresa tra i 27 e i 102 anni e un BMI compreso tra i 18 e 44. Di questi, 111 pazienti con emorragia cerebrale acuta (**E**), 111 pazienti con ischemia cerebrale acuta (**I**) e 111 soggetti di controllo (**C**). I pazienti (n. 222) sono tutti stati ricoverati nella Stroke Unit o nel reparto di Neurologia Ordinari del Nuovo Ospedale Sant'Agostino Estense di Modena, nel periodo compreso tra il gennaio 2010 e il gennaio 2016. I soggetti di controllo sono stati reclutati tra i familiari dei pazienti inclusi, tra gli operatori dell'ospedale e loro familiari, tra gli associati delle associazioni AliceMODenaOnlus e ANCESCAO.

I pazienti con ischemia cerebrale e i soggetti sani sono stati selezionati a partire dai pazienti con emorragia cerebrale tramite matching per le variabili di età, sesso, BMI, CCI considerata l'ipotesi di lavoro (vedi metodi). In **tabella 4** sono descritte le caratteristiche dei 3 gruppi rispetto a tali variabili, a verifica della correttezza del processo di appaiamento.

	Pz. Emorragico (n. 111)	Pz. Ischemico (n. 111)	Controllo (n. 111)
Sesso (♂, %)	70,2	68,5	71,2
Età (aa, M ± DS)	67,7 ± 14,0	68,2 ± 13,5	67,2 ± 13,0
BMI (M ± DS)	26,9 ± 4,9	26,7 ± 3,8	28,8 ± 3,7
CCI (M ± DS)	0,9 ± 1,1	0,9 ± 1,1	0,6 ± 0,9

Tab. 4: Caratteristiche anagrafiche e cliniche del campione per variabili di matching.

In tutti i soggetti inclusi (n. 333, **Tab. 5**), oltre alle variabili anagrafiche e alla definizione del BMI e CCI, sono stati somministrati i test di screening per disturbo respiratorio del sonno BQ (Berlin

Questionnaire) e il test di sonnolenza ESS (Epworth Sleepiness Scale), mostrando in maniera chiara e statisticamente significativa (p: 0,008) una maggiore prevalenza del sospetto disturbo del sonno misurato tramite BQ nei pazienti emorragici (30,63%), rispetto ai pazienti ischemici (25,23%) e soprattutto rispetto ai controlli (13,51%).

Anche rispetto alla scala di sonnolenza di Epworth, si osserva un maggiore tasso di positività (ESS \geq 10) nei pazienti con emorragia cerebrale (24,32%), rispetto agli ischemici (12,61%) e ai controlli (20,72%). Maggiore pure la prevalenza di ipertensione arteriosa negli emorragici rispetto agli altri 2 gruppi (E 71,6% vs I 64,0% vs C 51,4%; p 0,001).

	Pz. Emorragico (n. 111)	Pz. Ischemico (n. 111)	Controllo (n. 111)	P
BQ (%)No risk	18,0	18,0	36,0	0,00
BQ (%)Low risk	51,3	56,7	50,4	0,00
BQ (%)High risk	30,6	25,2	13,5	0,00
BQ (%)Pos	30,6	25,2	13,5	0,01
Tot ESS (M \pm DS)	6,4 \pm 4,0	5,0 \pm 3,6	5,7 \pm 3,8	0,03
ESS \geq 10	24,3	12,6	20,7	0,08
IA	71,6	64,0	51,4	0,00

Tab. 5: Caratteristiche test di screening per disturbo respiratorio del sonno e prevalenza ipertensione arteriosa dei tre gruppi.

5.2 Caratteristiche del profilo pressorio, neuroradiologiche e delle variabili di outcome funzionale di pazienti emorragici e ischemici

Nei pazienti emorragici e ischemici (tot. n. 222, **Tab. 6**) sono stati raccolti i dati relativi alle variabili cliniche, neuroradiologiche e relative al profilo pressorio ampiamente descritte nel capitolo dei metodi.

Tra i risultati di maggiore significatività, risulta un maggiore tasso di profilo pressorio notturno alterato (E 85,7% vs I 57,03%, p 0,05) e di ipertensione arteriosa farmaco resistente (E 65,1% vs I 25,3%, p < 0,01) nel gruppo degli emorragici.

Gli ischemici, invece, presentano un profilo di peggioramento globale delle neuroimmagini maggiore rispetto agli emorragici (I 25,2% vs E 15,3%, p 0,05), oltre che maggiore edema cerebrale (I 80,2% vs E 16,2%, p < 0,01) e maggiore leucoencefalopatia multiinfartuale globale (I 90,9% vs E 84,7%, p 0,09) e severa (I 30,6% vs E 18,9%, p 0,09).

Dal punto di vista delle variabili cliniche di outcome funzionale, emerge una maggiore mortalità (mRS=6) nei pazienti emorragici rispetto agli ischemici, rilevabile sia al follow up a 3 mesi (E 14,7% vs I 3,1%, p < 0,01) che a un anno (E 20,5% vs I 6,3%, p 0,03).

Anche nelle altre scale neurologiche a tempistiche diverse (NIH ingresso, NIH dimissione dalla Stroke Unit, NIH 3m, NIH 1a, mRS ingresso, mRS dimissione Stroke Unit), si evidenzia una maggiore gravità dell'emorragico sia rispetto allo status neurologico (NIH) che alla disabilità residua (mRS).

In particolare, si è riscontrata una notevole differenza nella mRS misurata sia a 3 mesi che a un anno, in termini di percentuale di pazienti con punteggio maggiore o uguale a 3 (mRS3m \geq 3: E 68,8% vs I 30,2%, p < 0,01; mRS3m \geq 3: E 64,9% vs I 25,2%, p < 0,01).

È infine maggiore negli emorragici la durata del ricovero, sia riguardo la fase acuta presso la Stroke Unit (E 11,4 \pm 5,4 vs I 10,2 \pm 7,4; p 0,01) che riguardo la durata globale del ricovero presso il NOCSAE di Modena (E 24,3 \pm 20,2 vs I 16,8 \pm 15,9; p < 0,01).

VARIABILI	EMORRAGICI		ISCHEMICI		P
	n		n		
Profilo pressorio notturno alterato (%)	85,7	63	57,0	79	0,05
Dipper (%)	14,3	63	27,8	79	0,15
Non dipper (%)	47,6	63	44,4	79	0,15
Extreme dipper (%)	38,1	63	26,6	79	0,15
IA farmacoresistente (%)	65,1	63	25,3	79	0,00
Peggioramento neuroimaging (%)	15,3	63	25,2	79	0,04
Emorragia tipica (%)	68,5	63			
Emorragia atipica (%)	31,5	63			
Inondamento ventricolare (%)	19,8	63			
No edema cerebrale (%)	81,1	63	18,1	79	0,00
Lieve edema cerebrale (%)	16,2	63	80,2	79	0,00
Severo edema cerebrale (%)	2,7	63	1,8	79	0,00
No leucoencefalopatia (%)	15,3	63	9,9	79	0,09
Lieve leucoencefalopatia (%)	65,8	63	59,5	79	0,09
Severa leucoencefalopatia (%)	18,9	63	30,6	79	0,09
No infarcimento (%)			68,5	79	
Lieve infarcimento (%)			23,4	79	
ICHscore (M ± DS)	2,0 ± 0,8	111			
Aspect scoreT0 (M ± DS)			8,1 ± 1,6	111	
Aspect scoreT1 (M ± DS)			7,9 ± 1,6	111	
mRS3m=6 (%)	14,7	93	3,1	102	0,00
mRS1a= 6 (%)	20,5	63	6,3	68	0,03
mRS3m≥3 (%)	68,8	109	30,2	111	0,00
mRS1a≥3 (%)	64,9	74	25,2	43	0,00
NIHingresso (M ± DS)	12,3 ± 7,8	96	8,0 ± 6,9	111	0,00
Nihdim (M ± DS)	8,8 ± 8,6	96	3,1 ± 5,4	111	0,00
NIH3m (M ± DS)	6,2 ± 6,5	57	2,3 ± 4,2	103	0,00
NIH1a (M ± DS)	4,32 ± 4,9	96	1,6 ± 2,3	32	0,01
mRSpre (M ± DS)	0,42 ± 0,8	96	0,4 ± 2,3	105	0,03
mRSdim (M ± DS)	3,55 ± 1,6	96	1,8 ± 1,6	111	0,00
mRS3m (M ± DS)	3,28 ± 1,3	109	1,6 ± 1,6	103	0,00
mRS1a (M ± DS)	3,18 ± 1,9	74	2,1 ± 1,9	32	0,00
DeltaNIH to dim (M ± DS)	3,36 ± 5,7	96	4,9 ± 5,4	111	0,06
DeltaNIH to m3 (M ± DS)	4,64 ± 5,3	57	5,5 ± 5,6	103	0,53
DeltaNIH to a1 (M ± DS)	5,71 ± 4,9	96	6,5 ± 7,1	32	0,85
Durata ric. Neuro/stroke (M ± DS)	11,4 ± 5,4	111	10,2 ± 7,4	111	0,01
Durata ric. NOCSAE (M ± DS)	24,3 ± 20,2	111	16,7 ± 15,9	111	0,00

Tab. 6: Caratteristiche del profilo pressorio, neuroradiologiche e delle variabili di outcome funzionale di pazienti emorragici e ischemici.

5.3 Caratteristiche dei pazienti emorragici suddivisi in base alla positività al Berlin Questionnaire

Analizzando il campione dei pazienti emorragici (**tabella 7**), emerge che i pazienti positivi al Questionario di Berlino (**E-BQ1**) presentano una sonnolenza più elevata alla scala di Epworth rispetto ai pazienti con test BQ negativi per disturbi del sonno (**E-BQ0**), sia come punteggio totale (total ESS E-BQ1: $5,4 \pm 5,5$ vs E-BQ0: $8,6 \pm 4,1$, $p < 0,01$) che come positività, ossia punteggio alla ESS > 10 , (Pos ESS E-BQ1: 47,1% vs E-BQ0: 14,3%, $p 0,008$).

Riguardo alle caratteristiche di ipertensione arteriosa, il 97% degli emorragici positivi al BQ è risultato iperteso, a fronte di un 67% dei BQ negativi ($p < 0,001$) con una tendenza alla farmaco resistenza (E-BQ1: 72% vs E-BQ0: 60,5%, $p 0,38$), ad una maggiore prevalenza di alterato profilo pressorio notturno (E-BQ1 96,0% vs E-BQ0 79,9%; $p 0,04$) e, in particolare ad un maggior pattern non dipper (E-BQ1 64,0% vs E-BQ0 36,9%; $p 0,04$).

Dal punto di vista delle indagini neuroradiologiche, si riscontra un peggioramento globale nel 32,4% dei pazienti emorragici positivi al questionario di Berlin, contro un 7,8% dei negativi ($p < 0,001$).

Analizzando la mortalità del campione, essa risulta maggiore nei pazienti E-BQ1 sia al follow up a tre mesi (mRS3m = 6; E-BQ1 23,5% vs E-BQ0 10,7%; $p 0,08$), sia soprattutto al follow up a un anno (mRS1 anno = 6; E-BQ1 36,4% vs E-BQ0 13,7%; $p 0,03$). I pazienti con positività ai test BQ presentano una più alta disabilità in base alla scala Rankin (mRS ≥ 3) sia alla dimissione (mRS ≥ 3 dimissione: E-BQ1 81,8% vs E-BQ 0 64,7%; $p 0,05$) sia a tre mesi (mRS ≥ 3 dimissione: E-BQ1 72% vs E-BQ 0 61,8%; $p 0,285$).

Nel campione dei pazienti emorragici, risulta più lunga la durata media di ricovero nei pazienti positivi al test di Berlin (durata ricovero NOCSAE E-BQ1 $29,8 \pm 23,5$ giorni vs E-BQ0 $21,7 \pm 18,3$ giorni; $p 0,03$).

EMORRAGICI divisi per positività al BQ					
VARIABILI	BQ = 0	n	BQ = 1	n	P
Sesso (♂, %)	67,5	77	76,5	34	0,34
Età (aa, M ± DS)	68,6 ± 14,2	77	65,6 ± 13,4	34	0,25
CCI (M ± DS)	0,8 ± 1	77	1,1 ± 1,3	34	0,5
BMI (M ± DS)	25, ± 3,2	77	31, ± 5,5	34	< 0.01
ESS pos (> 10, %)	14,3	77	47,1	34	0,08
Total ESS (M ± DS)	5,4 ± 3,5	77	8,6 ± 4,1	34	< 0.01
BQ (%) No risk	26%	77	0	34	0
BQ (%) Low risk	74%	77	0	34	0
IA farmaco resistente	60,5%	38	72%	25	0,38
IA	67,5%	77	97,1%	34	< 0.01
Profilo pressorio notturno alterato	79,9%	38	96%	25	0,04
Dipper	21,1%	38	4%	25	0,05
Non dipper	36,9%	38	64%	25	0,04
Extreme dipper	42,1%	38	32%	25	
ICHscore (M ± DS)	2,13 ± 0,88	77	1,89 ± 0,80	34	0,17
Peggioramento neuroimaging	7,8%	77	32,4%	34	< 0.01
Emorragia tipica	66,2%	77	73,5%	34	0,45
Emorragia atipica	33,8%	77	26,5%	34	
Inondamento ventricolare	19,5%	77	20,6%	34	0,9
No edema cerebrale	19,5%	77	14,7%	34	0,71
Lieve edema cerebrale	79,2%	77	82,4%	34	
Severo edema cerebrale	1,3%	77	2,9%	34	
No leucoencefalopatia	18,2%	77	8,8%	34	0,45
Lieve leucoencefalopatia	63,6%	77	70,6%	34	
Severa leucoencefalopatia	18,2%	77	20,6%	34	
mRS3m = 6	10,7%	75	23,5%	34	0,08
mRS1a = 6	13,7%	51	36,4%	34	0,03
mRS dimissione ≥ 3	64,7%	77	81,8 %	34	0,05
mRS3m ≥ 3	61,8%	77	72 %	34	0,285
mRS1a ≥ 3	65,2%	61	64,7%	23	0,966
mRSpre (M ± DS)	0,46 ± 0,89	72	0,32 ± 0,77	34	0,31
mRSdim (M ± DS)	3,66 ± 1,47	77	3,31 ± 1,76	34	0,53
mRS3m (M ± DS)	3,23 ± 1,57	77	3,34 ± 2,01	34	0,69
mRS1a (M ± DS)	3,02 ± 1,74	51	3,65 ± 2,31	23	0,19
NIH ingresso (M ± DS)	12,25 ± 7,58	76	12,38 ± 8,29	34	0,89
Nihdim (M ± DS)	8,64 ± 8,19	75	9,06 ± 9,44	35	0,81
NIH3m (M ± DS)	6,29 ± 6,17	69	5,85 ± 7,50	27	0,28
NIH1a (M ± DS)	4,88 ± 5,12	43	2,57 ± 4,15	14	0,6
ICHscore (M ± DS)	2,13 ± 0,88	76	1,89 ± 0,80	34	0,17
DeltaNIH to dim (M ± DS)	3,49 ± 5,10	75	3,06 ± 6,85	34	0,5
DeltaNIH to m3 (M ± DS)	4,83 ± 5,24	69	4,15 ± 5,42	25	0,91
DeltaNIH to a1 (M ± DS)	5,60 ± 5,09	43	6,08 ± 4,72	13	0,55
Durata ric. Neuro/stroke (M ± DS)	11,68 ± 5,68	76	11,00 ± 4,88	34	0,74
Durata ric. NOCSAE (M ± DS)	21,74 ± 18,29	76	29,83 ± 23,51	34	0,03

Tab. 7: Caratteristiche dei pazienti emorragici suddivisi in base alla positività al BQ.

5.4 Caratteristiche dei pazienti ischemici suddivisi in base alla positività al Berlin Questionnaire

Riguardo al gruppo dei pazienti ischemici, suddiviso in base alla positività al questionario di Berlino (**I-BQ1**), si riscontra, con chiara significatività, un aumento dei soggetti positivi alla scala di Epworth, fra quelli con disturbo del sonno (I-BQ0 4,8% vs I-BQ1 35,7%; p 0,00) (**tabella 8**).

Dal punto di vista dell'ipertensione arteriosa, la quasi totalità dei pazienti Berlin positivi è ipertesa (I-BQ0 53,0% vs I-BQ1 96,4%; p 0,00), presenta un profilo pressorio notturno alterato (I-BQ0 66,1% vs I-BQ1 87,0%; p 0,06) e ipertensione arteriosa farmacoresistente (I-BQ0 14,0% vs I-BQ1 54,5%; p 0,00).

Relativamente all'aspetto delle neuroimmagini, non sono stati trovati rapporti statisticamente significativi, ma solo una lieve tendenza suggestiva di peggioramento generale e di aumentato edema cerebrale.

Dal punto di vista clinico, oltre a un atteso maggiore BMI (I-BQ0 $25,9 \pm 3,1$ vs I-BQ1 $29,1 \pm 4,9$; p 0,01) e ESS (I-BQ0 $4,1 \pm 4,7$ vs I-BQ1 $7,9 \pm 4,6$; p 0,00), si osserva anche una tendenza, non statisticamente significativa, verso un peggior outcome funzionale e una maggiore mortalità. Infine, risulta significativo l'aumento della durata del ricovero complessivo (I-BQ0 $14,8 \pm 13,9$ giorni vs I-BQ1 $22,5 \pm 19,9$ giorni; p 0,04).

ISCHEMICI divisi per positività al BQ					
VARIABILI	BQ = 0	n	BQ = 1	n	P
Sesso (♂, %)	71,1	83	60,7	28	0,30
Età (aa, M ± DS)	66,3 ± 12,2	83	68,9 ± 13,9	28	0,26
CCI (M ± DS)	0,8 ± 1,0	83	1,1 ± 1,1	28	0,32
BMI (M ± DS)	25,9 ± 3,1	83	29,1 ± 4,9	28	< 0,01
ESS pos (> 10, %)	4,8%	83	35,7%	28	0,08
Total ESS (M ± DS)	4,1 ± 2,7	83	7,9 ± 4,6	28	< 0,01
BQ (%) No risk	24,1	83	0	28	0
BQ (%) Low risk	75,9	83	0	28	0
IA farmaco resistente	14,0%	56	54,5%	23	0,00
IA	53	83	96,4	28	0,00
Profilo pressorio notturno alterato	66,1%	56	87%	23	0,06
Dipper	33,9%	56	13%	23	0,07
Non dipper	44,6%	56	43,5%	23	0,07
Extreme dipper	21,4%	56	39,1%	23	0,07
Peggioramento neuroimaging	21,7%	56	35,7%	28	0,14
No edema cerebrale	81,9%	56	78,6%	28	0,9
Lieve edema cerebrale	15,7%	56	17,9%	28	0,9
Severo edema cerebrale	2,4%	56	3,6%	28	0,9
No leucoencefalopatia	9,6%	83	10,7%	28	0,75
Lieve leucoencefalopatia	57,8%	83	64,3%	28	0,75
No infarcimento	71,1%	83	79,7%	28	0,34
Lieve infarcimento	22,9%	83	25,0%	28	0,34
Severo infarcimento	6,0 %	83	28	28	0,34
mRS3m = 6	2,4	83	3,6	28	0,74
mRS1a = 6	3,57	28	8,3	28	0,52
mRSdim ≥ 3	30,5	82	42,9	28	0,23
mRS3m ≥ 3	21,7	83	35,7	28	0,14
mRS1a ≥ 3	25,8	52	41,7	12	0,31
NIH ingresso (M ± DS)	8,0 ± 7,0	28	8,0 ± 6,6	83	0,92
Nihdim (M ± DS)	2,9 ± 5,2	28	3,8 ± 6,1	83	0,36
NIH3m (M ± DS)	2,2 ± 4,5	24	2,5 ± 3,4	77	0,27
NIH1a (M ± DS)	1,4 ± 2,1	23	2,0 ± 2,6	9	0,35
Aspect score T0 (M ± DS)	8,1 ± 1,7	83	8,0 ± 1,4	28	0,56
Aspect score T1 (M ± DS)	7,9 ± 1,9	83	7,8 ± 1,8	28	0,69
DeltaNIH to dim (M ± DS)	5,1 ± 5,5	83	4,2 ± 4,8	28	0,58
DeltaNIH to m3 (M ± DS)	5,6 ± 5,8	77	4,9 ± 4,8	26	0,60
DeltaNIH to a1 (M ± DS)	6,9 ± 7,5	23	5,3 ± 6,2	9	0,38
Durata ric. Neuro/stroke (M ± DS)	10,4 ± 7,3	83	9,7 ± 7,4	28	0,17
Durata ric. NOCSAE (M ± DS)	14,81 ± 13,9	83	22,5 ± 19,9	28	0,92

Tab. 8: Caratteristiche dei pazienti ischemici suddivisi in base alla positività al BQ.

5.5 Caratteristiche di tutti i pazienti suddivisi in base alla positività al Berlin

Questionnaire

Considerando tutti i pazienti (**tabella 9**), sia ischemici che emorragici, suddivisi in base alla positività al questionario di Berlino (**E+I-BQ1**), emerge chiaramente una maggiore sonnolenza nei pazienti positivi (ESS pos: E+I-BQ1 41,9% vs E+I-BQ0 9,4%; $p < 0,01$). Maggiore anche la prevalenza di ipertensione arteriosa (E+I-BQ 96,8% vs E+I-BQ0 60,0%; $p < 0,01$), come di alterato profilo pressorio notturno (E+I-BQ1 91,7% vs E+I-BQ0 71,3%; $p < 0,01$), tra cui prevalentemente pazienti non dipper (E+I-BQ1 55,2% vs E+I-BQ0 41,5%; $p < 0,01$), e di ipertensione arteriosa farmacoresistente (E+I-BQ1 63,8% vs E+I-BQ0 32,6%; $p < 0,01$).

Riguardo i parametri di neuroimaging, si nota un tasso di peggioramento significativamente superiore nei pazienti positivi per disturbo respiratorio del sonno (E+I-BQ1 33,9% vs E+I-BQ0 15,0%; $p < 0,01$). Significativo anche un minor tasso di emorragia atipica nei pazienti con questionario di Berlin positivo (E+I-BQ1 26,6% vs E+I-BQ0 33,9%; $p < 0,01$), un maggior tasso di edema cerebrale, di leucoencefalopatia e di infarcimento della lesione ischemica.

Riguardo alle variabili di outcome, risulta più alta nel gruppo **E+I-BQ1** la mortalità sia al follow up a tre mesi (mRS3m = 6; E+I-BQ1 14,5% vs E+I-BQ0 6,3%; $p < 0,05$) che a un anno (mRS1a 6; E+I-BQ1 26,5% vs E+I-BQ0 12,1%; $p < 0,03$). Nello stesso gruppo, è maggiore anche la disabilità, in termini di Rankin ≥ 3 , sia alla dimissione (mRS dimissione ≥ 3 : E+I-BQ1 64,5% vs E+I-BQ0 46,7%; $p < 0,09$), sia a tre mesi (mRS 3m ≥ 3 : E+I-BQ1 55,6% vs E+I-BQ0 40%; $p < 0,04$).

Più elevato in tutti i pazienti con disturbo respiratorio del sonno anche il valore medio di BMI (E+I-BQ1 $30,3 \pm 5,3$ vs E+I-BQ0 $25,5 \pm 3,2$; $p < 0,01$) e il punteggio medio alla scala di Epworth (E+I-BQ1 $8,4 \pm 4,3$ vs E+I-BQ0 $4,7 \pm 3,2$; $p < 0,01$). Anche analizzando la totalità dei pazienti emorragici e ischemici positivi al questionario di Berlin, risulta più lunga la durata media del ricovero totale (durata ricovero NOCSAE E+I-BQ1 $26,4 \pm 22,2$ giorni vs E+I-BQ0 $18,3 \pm 16,5$ giorni; $p < 0,01$).

Caratteristiche di ischemici e emorragici divisi per BQ					
VARIABILI	BQ = 0	n	BQ = 1	n	p
Sesso (♂, %)	69,4	160	70,3	62	1
Età (aa, M ± DS)	68,9 ± 14,1	160	65,6 ± 12,6	62	0,07
CCI (M ± DS)	0,8 ± 1,1	160	1,1 ± 1,2	62	0,18
BMI (M ± DS)	25,5 ± 3,2	160	30,2 ± 5,3	59	0,01
Total ESS (M ± DS)	4,7 ± 3,2	160	8,4 ± 4,3	62	0,01
BQ (%)		160		62	0
No risk	25%	160	0	62	0
Low risk	75%	160	0	62	0
High risk	0	160	100%	62	0
BQ pos	0	160	100%	62	0,01
ESS pos (> 10, %)	9,4%	160	41,9%	62	0,01
IA	60%	160	96,8%	62	0,01
Profilo pressorio notturno alterato	71,3%	94	91,7%	48	0,01
Dipper	28,7%	94	9,3%	48	0,02
Non dipper	41,5%	94	55,2%	48	0,01
Extreme dipper	32,6%	94	35,4%	48	0
IA farmaco resistente	32,6%	94	63,8%	48	0,01
IA	60%	160	96,8%	62	0
ICH score (M ± DS)	2,13 ± 0,88	77	1,88 ± 0,81	34	0,16
Peggioramento neuroimaging	15%	160	33,9%	62	0,01
Emorragia tipica	66,2%	77	73,5%	34	0,45
Emorragia atipica	33,9%	77	26,6%	34	0,01
Inondamento ventricolare	19,5%	77	23,6%	34	0,89
No edema cerebrale	51,9%	160	43,5%	62	0,49
Lieve edema cerebrale	46,2%	160	53,2%	62	0
Severo edema cerebrale	1,9%	160	3,2%	62	0
No leucoencefalopatia	13,7%	160	9,7%	62	0,57
Lieve leucoencefalopatia	60,6%	160	67,7%	62	0
Severa leucoencefalopatia	25,6%	160	22,6%	62	0
No infarcimento	71,1%	83	60,7%	34	0,34
Lieve infarcimento	22,9%	160	25%	34	0
Severo infarcimento	6%	160	14,3%	34	0
mRS3m = 6	6,3%	150	14,5%	53	0,05
mRS1a = 6	12,1%	79	26,5%	28	0,03
mRSdimissione ≥ 3	46,7%	160	64,5%	62	0,09
mRS3m ≥ 3	40 %	160	55,6%	62	0,04
mRS1a ≥ 3	46,9%	113	56,8 %	35	0,22

Caratteristiche di emorragici + ischemici divisi per BQ					
VARIABILI	BQ = 0	n	BQ = 1	n	p
NIH ingresso (M ± DS)	10,12 ± 7,60	160	10,26 ± 7,83	61	0,91
Nihdim (M ± DS)	5,64 ± 7,32	159	6,74 ± 8,55	62	0,58
NIH3m (M ± DS)	4,13 ± 5,70	147	4,23 ± 6,10	52	0,79
NIH1a (M ± DS)	3,67 ± 4,58	67	2,32 ± 3,64	22	0,15
mRS3m (M ± DS)	2,33 ± 1,77	158	2,68 ± 1,98	62	0,28
mRS1a (M ± DS)	2,61 ± 1,90	82	3,20 ± 2,21	35	0,18
ICH score (M ± DS)	2,13 ± 0,88	77	1,88 ± 0,81	34	0,16
Aspect score T0 (M ± DS)	8,14 ± 1,68	83	8,04 ± 1,45	28	0,56
Aspect score T1 (M ± DS)	7,94 ± 1,90	83	7,86 ± 1,86	28	0,69
DeltaNIH to dim (M ± DS)	4,41 ± 5,43	159	3,41 ± 5,91	61	0,86
DeltaNIH to m3 (M ± DS)	5,33 ± 5,58	147	4,35 ± 4,94	51	0,47
DeltaNIH to a1 (M ± DS)	6,21 ± 6,10	67	5,29 ± 4,88	21	0,65
Durata ric. neurostroke (M ± DS)	10,96 ± 6,58	160	10,56 ± 6,10	62	0,51
Durata ric. NOCSAE (M ± DS)	18,26 ± 16,53	160	26,39 ± 22,22	62	0,01

Tab. 9: Caratteristiche di tutti i pazienti suddivisi in base alla positività al BQ.

6 DISCUSSIONE

Lo scopo primario del presente studio è valutare la prevalenza del sospetto disturbo respiratorio del sonno in pazienti non comatosi e non chirurgici, con emorragia cerebrale intracranica, tramite appositi questionari e scale (BQ e ESS), riferendosi al periodo precedente l'insorgenza del disturbo ricovero, e tramite confronto con controlli sani e con pazienti con stroke ischemico, appaiati per età, sesso, Body Mass Index (BMI) e Charlson Comorbidity Index (CCI). I primi 3 parametri hanno infatti una nota influenza sull'insorgenza dell'OSAS, il quarto invece influisce sulla prognosi del paziente, in particolare in termini di mortalità (Goldstein et al., 2004), che rientra nei rimanenti elementi oggetto di studio.

L'obiettivo secondario dello studio è quello di dimostrare un'eventuale correlazione del disturbo respiratorio del sonno con variabili cliniche di outcome funzionale (mRS-modified Rankin Scale), inclusa la mortalità, e di disabilità neurologica (NIHSS-National Institute of Health Stroke Scale), misurate a distanza di tre mesi e ad un anno, oltre che con l'evoluzione delle lesioni alle neuroimmagini e la durata del ricovero in giorni. Tali dati supporterebbero l'ipotesi che i disturbi respiratori del sonno rappresentino non solo un fattore di rischio per emorragia cerebrale, ma anche un elemento di prognosi sfavorevole.

L'elevata prevalenza del disturbo del sonno e la sua influenza sull'evoluzione clinica sono fenomeni già ampiamente studiati nei pazienti con ischemia cerebrale. Quest'ultimo tipo di pazienti è stato scelto per questo motivo come gruppo di controllo, al fine di confrontare le variabili di outcome funzionale, di mortalità, le caratteristiche correlate all'ipertensione arteriosa, alle neuroimmagini e la durata del ricovero. Inoltre, i pazienti ischemici condividono con gli emorragici lo stesso setting assistenziale (in Stroke Unit) e le stesse scale di valutazione.

L'ipertensione arteriosa e l'evoluzione alle neuroimmagini sono variabili prese in analisi nel tentativo di esplorare fenomeni con una potenziale influenza sull'evoluzione clinica dei pazienti con emorragia cerebrale e che quindi possono rappresentare il tratto di unione tra il disturbo respiratorio del sonno e l'emorragia cerebrale.

L'ipertensione arteriosa è infatti uno dei principali meccanismi coinvolti nella genesi e nel peggioramento sia dell'emorragia cerebrale (Omama et al., 2006; Manfredini et al., 2005) che dell'ischemia cerebrale (Nieto et al., 2000) e è noto come sia alterata in pazienti con disturbo respiratorio del sonno (MacMahon, 1990).

Il peggioramento alle neuroimmagini nei pazienti con OSAS, in termini di edema perilesionale e di infarcimento delle lesioni ischemiche, è stato già dimostrato nell'ischemia cerebrale (Joo et al., 2010; Kumar et al. 2008;).

A seguire, le valutazioni e le discussioni relative ai risultati preliminari di questo studio divise per tematiche di interesse.

6.1 Prevalenza del disturbo del sonno

Nell'analisi tra i tre gruppi (Emorragici, n. 111; Ischemici, n. 111; Controlli, n. 111) si evince una chiara e statisticamente significativa ($p: 0,008$) maggiore prevalenza del sospetto disturbo del sonno, misurato tramite BQ nei pazienti emorragici (30,63%), rispetto ai pazienti ischemici (25,23%) e soprattutto rispetto ai controlli (13,51%). Tale dato supporta l'ipotesi che ci sia una stretta correlazione tra la patologia oggetto di studio e l'OSAS. I dati di prevalenza relativi agli ischemici e ai controlli sono in linea con le evidenze già presenti in letteratura: l'OSAS è una patologia frequente e spesso sottostimata, che interessa rispettivamente il 2% ed il 4% delle donne e degli uomini tra i 30 e i 60 anni (Young et al., 1993; Ferini-Strambi et al., 2004) e oltre il 42% dei soggetti di età superiore ai 65 anni (Ancoli-Israel et al., 1991). È noto inoltre come l'OSAS rappresenta un predit-

re indipendente di stroke ischemico, con un rischio da 2 a 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale (Seong et al., 2013).

Inoltre, va considerato che i controlli non sono propriamente “sani”, in quanto necessariamente appaiati anche tramite il Charlson Comorbidity Index.

Confrontando i tre gruppi (E vs I vs C) e considerando la scala di sonnolenza di Epworth, si osserva una tendenza ($p < 0,008$) verso un maggiore tasso di positività ($ESS \geq 10$) nei pazienti con emorragia cerebrale (24,32%), rispetto agli ischemici (12,61%) e ai controlli (20,72%). Riguardo il risultato degli ischemici, è comunque descritto come una positività alla ESS non sia necessariamente correlata alla positività al BQ (Hesselbacher et al., 2012) (**Grafico 1**).

Per valutare l'influenza del disturbo respiratorio del sonno, le popolazioni di studio sono state suddivise in base alla positività al BQ (BQ0 e BQ1) e nel gruppo di soli emorragici o di soli ischemici si evince che i pazienti positivi al Questionario di Berlino (E-BQ1 e I-BQ1) presentano una sonnolenza più elevata alla scala di Epworth rispetto a quelli con BQ negativo, in linea con l'ipotesi iniziale e con la letteratura disponibile (Ramachandran e Josephs, 2009).

Inoltre, oltre che il punteggio alla scala di Epworth, anche il valore medio di BMI è risultato più elevato in tutti i pazienti con disturbo respiratorio del sonno. Studi epidemiologici condotti in Europa e in Nord America hanno infatti identificato nel peso corporeo il fattore di rischio più forte di OSAS, potendo l'obesità alterare la funzione respiratoria e indurre il collasso delle vie aeree superiori durante il sonno (Ferretti et al., 2001).

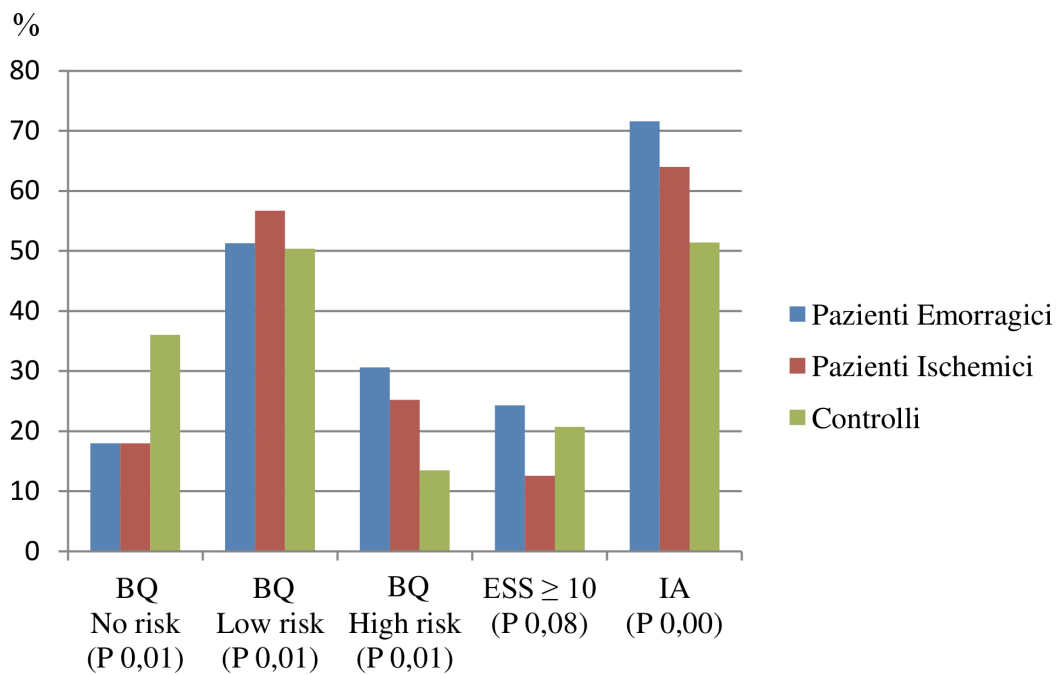


Grafico 1: Caratteristiche dei tre gruppi (emorragici, ischemici, controlli) relative al test BQ, ESS e alla presenza di ipertensione arteriosa.

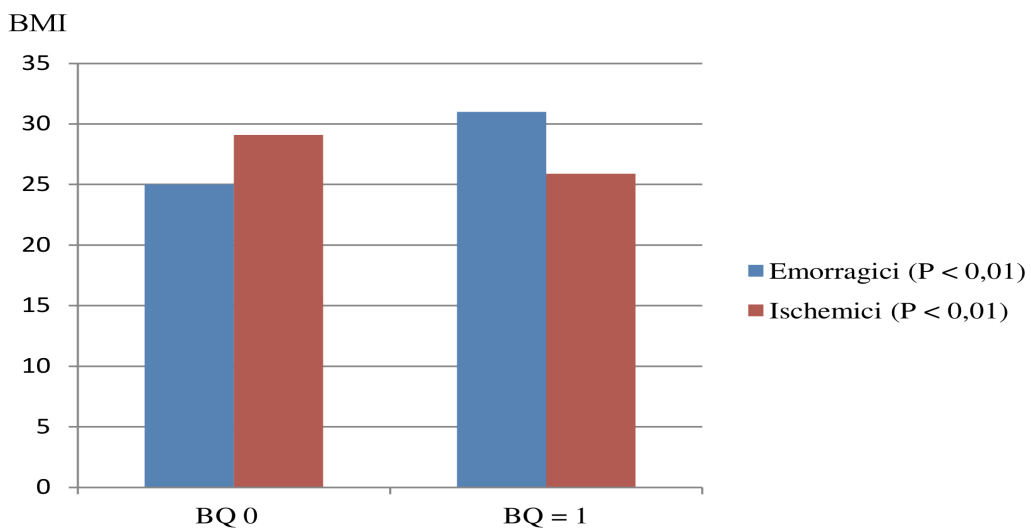


Grafico 2: Body Mass Index dei pazienti emorragici e ischemici divisi per positività al BQ.

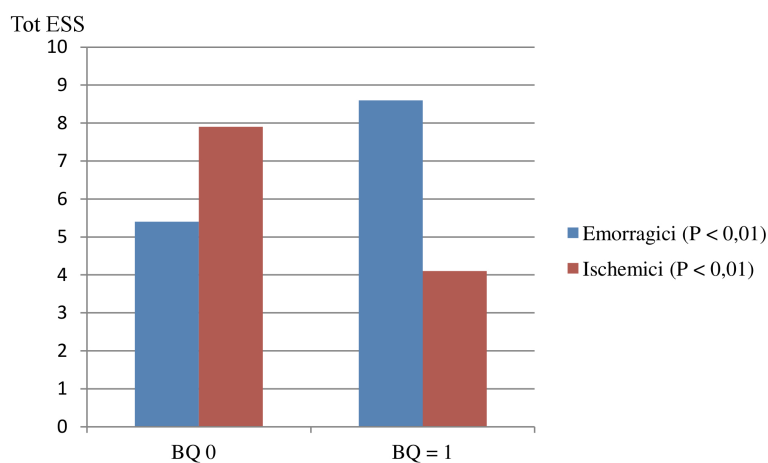


Grafico 3: Total ESS dei pazienti emorragici e ischemici divisi per positività al BQ.

6.2 Impatto sulla outcome funzionale

6.2.1 Disabilità: mRS ≥ 3

Globalmente considerate le varie scale neurologiche, eseguite a tempistiche diverse (NIH ingresso, NIH dimissione dalla Stroke Unit, NIH 3m, NIH 1a, mRS ingresso, mRS dimissione Stroke Unit, mRS 3m e mRS 1a), si evidenzia una maggiore gravità del paziente emorragico sia rispetto allo status neurologico (NIH) che alla disabilità residua (mRS) (Banks e Marotta, 2007).

In particolare, si sottolinea la notevole differenza nella mRS, misurata sia a 3 mesi che a un anno, in termini di percentuale di pazienti con punteggio maggiore o uguale a 3, valore soglia indicativo di perdita di autonomia e dipendenza da caregiver.

Dividendo il nostro campione di studio in base alla positività al test BQ (**Grafico 3**) abbiamo osservato un tasso più elevato di pazienti non autonomi (mRS ≥ 3) sia alla dimissione che a tre mesi che a un anno, considerando sia la totalità del campione (E+I) che i pazienti ischemici (I) che gli emorragici.

Questo ultimo dato evidenzia come i pazienti con emorragia cerebrale e associato disturbo respiratorio del sonno hanno un outcome peggiore, in termini di disabilità, rispetto a quelli negativi al test. L'OSAS può non solo incrementare l'incidenza di stroke emorragico ma anche, di conseguenza, aumentare le sequele neurologiche e l'eventuale deficit cognitivo correlato (Gagnon et al., 2009; Hutchison et al., 2009).

Riguardo i pazienti con ischemia cerebrale, è stato già osservato come la copresenza di un disturbo respiratorio del sonno determini un peggiore outcome funzionale: i pazienti con disturbi del sonno colpiti da ictus ischemico presentano un NIHSS più alto e un mRS più sfavorevole, inoltre presentano un aggravamento di un eventuale disturbo del sonno preesistente a causa del coinvolgimento dei muscoli bulbari o di specifiche aree cerebrali (Seong et al., 2013).

Diversi studi hanno dimostrato che le apnee del sonno sono associate ad un minor recupero dopo uno stroke. L'OSAS è infatti associata ad uno scarso outcome funzionale e a maggior perdita di autonomia dopo l'ictus. In uno studio di Turkington et al. del 2004, sulla valutazione degli outcome a sei mesi da uno stroke, la probabilità di decesso a sei mesi avviene in maniera proporzionale alla lunghezza delle apnee e per ogni punto di aumento dell'apnea hypopnea index (AHI) la probabilità di essere dipendenti da altri nelle attività di vita quotidiana aumenta del 6% (Turkington et al., 2004).

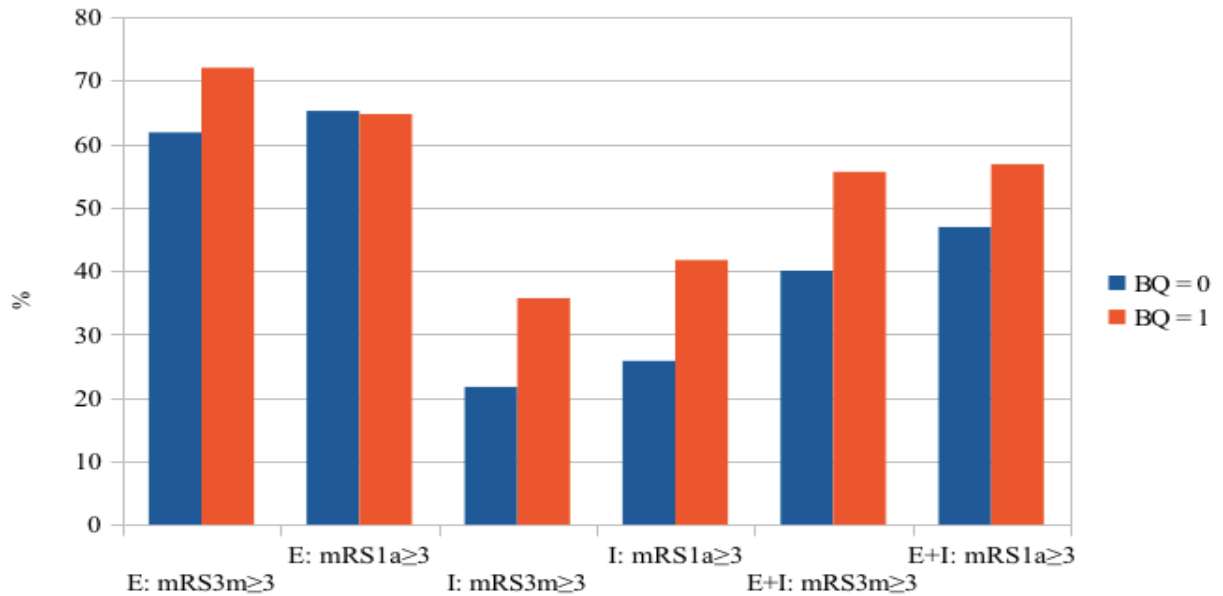


Grafico 3: mRS al follow up a 3 mesi e un anno per emorragici, ischemici, emorragici e ischemici e divisi per positività al BQ.

6.2.2 Mortalità: mRS = 6

Anche riguardo la mortalità, definita da un valore alla scala di Rankin pari a 6, nel nostro campione si conferma come il pool di pazienti emorragici sia globalmente più grave di quello degli ischemici. I dati di letteratura riportano una mortalità a 28 giorni del 45% per i pazienti emorragici e del 12% per i pazienti ischemici (Thrift et al., 2001) e una mortalità tra il 20% e il 30% ad un anno per i pazienti ischemici (Krishnamurthi et al., 2013).

Il tasso di mortalità nei paesi occidentali è in forte calo, grazie all'avvento delle nuove terapie disponibili per il trattamento dell'ictus ischemico acuto. La bassa mortalità nei pazienti ischemici nella nostra popolazione oggetto di studio (6,3% ad un anno) risente del frequente utilizzo nella nostra pratica clinica della terapia trombolitica endovenosa e intraarteriosa che ha notevole impatto favorevole sugli outcome di disabilità e mortalità.

Il dato di maggiore interesse, originalità e significatività riguardo l'outcome si evince considerando

la mortalità in base alla positività al BQ test (**Grafico 2**): essa risulta maggiore nei pazienti E-BQ1sia al follow up a tre mesi che, con ancora maggiore differenza e significatività statistica, al follow up a un anno. Che il disturbo respiratorio del sonno avesse un ruolo sulla mortalità e l'outcome funzionale nei pazienti con emorragia cerebrale è un dato non disponibile nella letteratura sull'argomento, a differenza dell'alto numero di lavori sull'incidenza negativa dell'OSAS sulla mortalità dei pazienti con ictus ischemico (Parra et al., 2004).

Nel gruppo di pazienti emorragici con disturbi del sonno, la mortalità a tre mesi e a un anno è risultata del 23,5% e 36,4% rispettivamente, mentre tra gli ischemici la mortalità a tre mesi e a un anno è risultata del 14,5% e 26,5% rispettivamente, con un valore più alto in entrambi i gruppi rispetto alla popolazione generale.

I disturbi del sonno aumentano la mortalità post-stroke. Un AHI > 10 è associato con un aumento del rischio di morte a sei mesi in pazienti con stroke. L'associazione tra OSAS e mortalità post stroke sembra da attribuire ad eventi ostruttivi piuttosto che centrali: uno studio osservazionale prospettivo di Sahil e coll. su 132 pazienti colpiti da ictus, monitorati per 10 anni, ha evidenziato il rischio di morte a sei mesi rispetto alla presenza di OSA e di apnee centrali nel sonno: l'OSA rappresenta un significativo fattore di rischio per morte indipendentemente da età, sesso, BMI, tabagismo, ipertensione, diabete, fibrillazione atriale, decadimento cognitivo o dipendenza da caregiver (Sahlin et al., 2008).

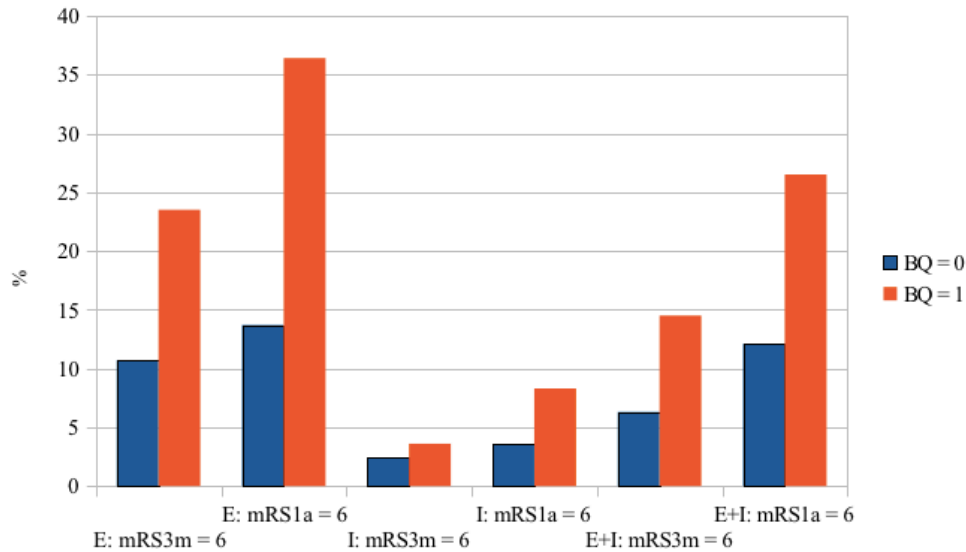


Grafico 3: pazienti deceduti (mRS=6) in emorragici, ischemici, emorragici + ischemici divisi per positività al BQ.

6.3 Disturbo del sonno e profilo pressorio

Le caratteristiche di ipertensione arteriosa del nostro campione sono uno dei capitoli più importanti di questo studio, in quanto costituiscono il più probabile e importante legame potenziale tra i disturbi respiratori del sonno e l'insorgenza e lo sviluppo di una emorragia cerebrale.

Da un lato, è già noto infatti come la pressione arteriosa sia il fattore di rischio che maggiormente incide in maniera indipendente sulla genesi di una emorragia cerebrale intracranica, rendendo conto del 60-70% di tutti i casi ed essendo responsabile dei sanguinamenti in sede tipica (Monaco et al., 2008).

Dall'altro canto, la relazione tra l'OSAS e l'ipertensione arteriosa è uno degli argomenti maggiormente studiati nel campo dei disturbi respiratori del sonno (MacMahon et al., 1990) e essa è stata più volte proposta come il meccanismo patogenetico nella genesi di diversi tipi di danno d'organo osservato in pazienti con OSAS (de la Sierra et al., 2009); in particolare, il profilo pressorio notturno alterato, con perdita della fisiologica deflessione della pressione arteriosa media che avviene duran-

te il sonno (profilo pressorio notturno Non Dipper) sembra essere associato, secondo numerosi studi clinici, ad un maggiore danno d'organo, come per esempio la ipertrofia ventricolare sinistra, e ad una prognosi più sfavorevole nell'iperteso (de la Sierra et al., 2009).

Nel nostro campione, considerato in toto, abbiamo osservato un maggior tasso di ipertensione arteriosa nei pazienti con emorragia cerebrale rispetto agli ischemici e ai controlli (E 71,6% vs I 64,0% vs C 51,4%; $p < 0,01$) (**Grafico4**). Questo dato potrebbe essere letto come una riprova del fatto che l'ipertensione arteriosa sia un fattore di rischio che gioca un ruolo determinante in molti casi di emorragia cerebrale. Tenendo ancora da parte l'influenza dei disturbi respiratori del sonno sulla pressione arteriosa, abbiamo poi trovato un maggiore tasso di profilo pressorio notturno alterato (E 85,7% vs I 57,03%, $p 0,05$) e di ipertensione arteriosa farmaco resistente (E 65,1 % vs I 25,3 %, $p < 0,01$) nel gruppo degli emorragici rispetto agli ischemici (**Grafico5**).

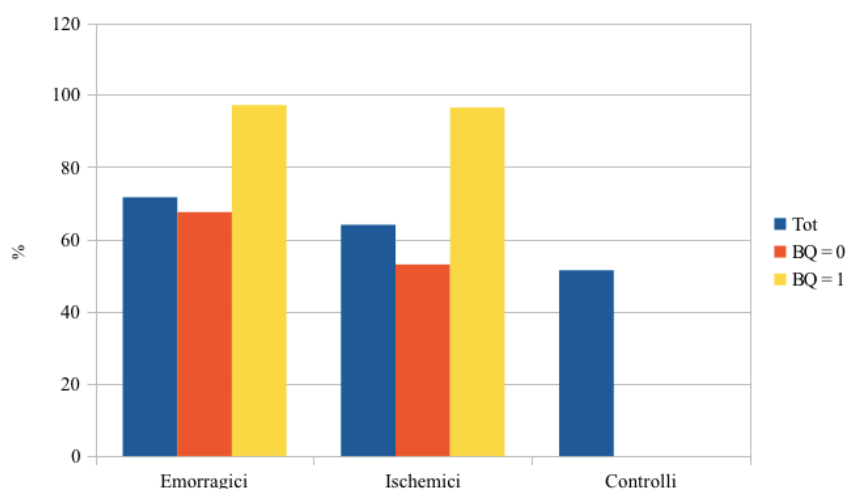


Grafico 4: Ipertensione arteriosa tra i 3 gruppi (E+I+C) e per BQ.

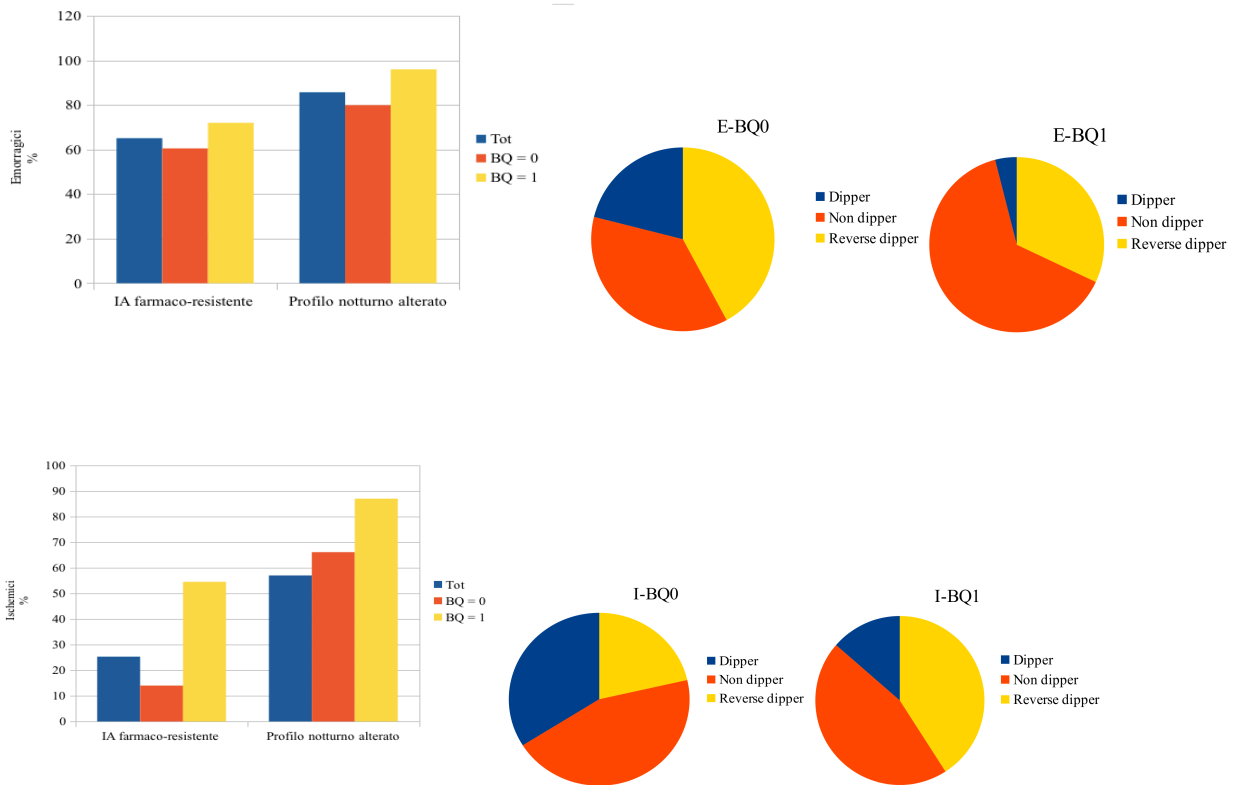


Grafico 5: IA farmacoresistente, profilo pressorio notturno alterato e tipologia profilo pressorio dei pazienti emorragici, ischemici e suddivisi per BQ.

Cercando di analizzare l'influenza dei disturbi respiratori del sonno sulle caratteristiche di ipertensione, abbiamo separato tali risultati in base alla positività al test BQ (**Grafico 5**), sia negli emorragici che negli ischemici, riscontrando interessanti e significativi dati, in linea con l'ipotesi iniziale.

Infatti, ben il 97% degli emorragici positivi al BQ è risultato iperteso, a fronte di un 67% dei BQ negativi ($p < 0,01$) con una tendenza alla farmaco resistenza (E-BQ1:72% vs E-BQ0:60,5%, $p 0,38$) e con una maggiore prevalenza di alterato profilo pressorio notturno (E-BQ1 96,0% vs E-BQ0 79,9%; $p 0,04$), e in particolare ad un maggior pattern non dipper (E-BQ1 64,0% vs E-BQ0 36,9%; $p 0,04$). Questo dato rende concreta l'ipotesi che l'ipertensione arteriosa, con le sue caratteristiche di profilo pressorio notturno alterato e farmacoresistenza, sia il tratto d'unione tra OSAS e emorragia cerebrale, come intuibile, ma mai descritto.

È infatti noto come i pazienti con OSA tendano a perdere il fisiologico calo notturno della pressione (non dippers) per cui la loro pressione notturna tende a rimanere su valori elevati (Viera et al.,

2012). C'è anche un'alta incidenza di OSA non diagnosticata nei pazienti con ipertensione farmaco resistente, tanto che è stata più volte proposta una valutazione per disturbi respiratori in quei pazienti che appaiono “non dippers” al monitoraggio pressorio ambulatoriale o che presentano ipertensione arteriosa mal controllabile con le terapie farmacologiche. Secondo uno studio di Baguet et al. (2005), infatti, il 42% circa dei pazienti con storia di apnee soffre di ipertensione, di questi il 58% presenta ipertensione diurna e il 76% notturna.

Inoltre, i valori pressori notturni correlano con l'“apnea-hypopnea index-AHI” (Lavie et al., 1993) e con l'età. Un altro studio ha evidenziato che il rapporto tra pressione notturna e diurna correla con la severità dell'OSAS (Pankow et al., 1997). Una relazione tra disturbi respiratori e ipertensione è stata comunque riscontrata principalmente nei pazienti non dipper e nei soggetti OSAS ipertesi (Suzuki et al., 1996). Tale relazione inoltre è significativa negli uomini, ma non nelle donne (Sforza et al., 1995).

Anche considerando gli ischemici, la stragrande maggioranza dei pazienti Berlin positivi è ipertesa (I-BQ1 96,4% vs I-BQ0 53,0%; $p < 0,01$) e presenta una tendenza verso un profilo pressorio notturno alterato (I-BQ0 66,1% vs I-BQ1 87,0%; $P 0,06$) e ipertensione arteriosa farmacoresistente (I-BQ0 14,0% vs I-BQ1 54,5%; $P 0,00$), come atteso, considerando i lavori disponibili relativi all'argomento (MacMahon et al., 1990).

Da tenere in considerazione il fatto che diversi studi hanno mostrato un miglior controllo dei valori pressori dopo inizio di CPAP, soprattutto nei pazienti con OSA severa, sonnolenza diurna e ipertensione mal controllata (Denker, 2014).

In questo senso, l'OSAS può essere considerato un fattore di rischio e progressione per emorragia cerebrale correlato all'ipertensione arteriosa e potenzialmente correggibile in fase preventiva, come per l'ischemia cerebrale (Denker, 2014).

E, come nell'ischemia cerebrale acuta, risulta invece molto complesso ipotizzare un contributo positivo del trattamento delle OSAS tramite ventilazione nella fase acuta di emorragia cerebrale, viste

le difficoltà tecniche di titolazione della terapia ventilatoria in probabile copresenza di apnee centrali secondarie al danno cerebrale e vista la possibile influenza della CPAP su edema cerebrale, come nello stroke ischemico (Hui et al., 2002; Sandberg et al., 2001), cui si aggiunge un ipotizzabile effetto di peggioramento del sanguinamento.

6.4 Disturbo del sonno e neuroimaging

Considerando i vari gruppi indipendentemente dai test per OSAS, i soggetti ischemici dello studio presentano un profilo di peggioramento globale delle neuroimmagini maggiore rispetto agli emorragici, oltre che maggiore edema cerebrale e maggiore leucoencefalopatia multiinfartuale globale. Questo, che è un dato comparativo tra la prima neuroimmagine positiva per lesione ischemica o emorragica e il controllo a 10 giorni circa, è spiegabile dalla maggiore entità e probabilità di edema della lesione ischemica rispetto all'edema "perilesionale" della lesione emorragica. Anche la discreta probabilità della lesione ischemica di andare incontro a infarcimento rappresenta un motivo di questa differenza tra i 2 gruppi.

Considerando invece il sospetto disturbo respiratorio del sonno, si riscontra un peggioramento globale delle indagini neuroradiologiche nel 32,4% dei pazienti emorragici positivi al questionario di Berlin, contro un 7,8% dei negativi ($p < 0,001$), oltre a un minor tasso di emorragia atipica nei pazienti con questionario di Berlin positivo (I-BQ1 26,6% vs I-BQ0 33,8%; $P < 0,01$) e a una tendenza verso un maggior tasso di edema cerebrale e di leucoencefalopatia. Questo dato è armonico con quanto riscontrato riguardo al peggior outcome funzionale misurato tramite le scale cliniche (mRS).

Anche considerando i pazienti ischemici, si nota un tasso di peggioramento significativamente superiore nei pazienti positivi per disturbo respiratorio del sonno (E+I-BQ1 33,9% vs E+I-BQ0

15,0%; $P < 0,01$), oltre a una tendenza verso un maggior tasso di edema cerebrale, di leucoencefalopatia e di infarcimento della lesione ischemica.

L'associazione tra OSA e vasculopatia cerebrale cronica è stata evidenziata in diversi studi. In particolare, l'associazione è più stretta in presenza di OSA moderata-severa piuttosto che lieve, come effetto diretto di modificazioni della struttura cerebrale

6.5 Durata del ricovero

È infine maggiore negli emorragici la durata del ricovero, sia riguardo la fase acuta presso la Stroke Unit/reparto di Neurologia (durata media 11,4 giorni) che riguardo la durata globale del ricovero presso il NOCSAE di Modena (in media 24,3 giorni).

Nel campione dei pazienti emorragici, risulta più lunga la durata media di ricovero nei pazienti positivi al test di Berlin (durata ricovero NOCSAE in media 29,8). Infine, risulta significativo l'aumento della durata del ricovero complessivo nei soggetti ischemici con presenza di disturbi del sonno ai test (ricovero di 22,5 giorni in media).

Anche analizzando la totalità dei pazienti emorragici e ischemici positivi al questionario di Berlin, risulta più lunga la durata media del ricovero totale (durata ricovero NOCSAE circa 26,4 giorni).

L'OSA aumenta la durata dell'ospedalizzazione (Kaneko et al., 2003) e si associa a uno sfavorevole outcome funzionale al momento sia del ricovero che della dimissione da un reparto di riabilitazione.

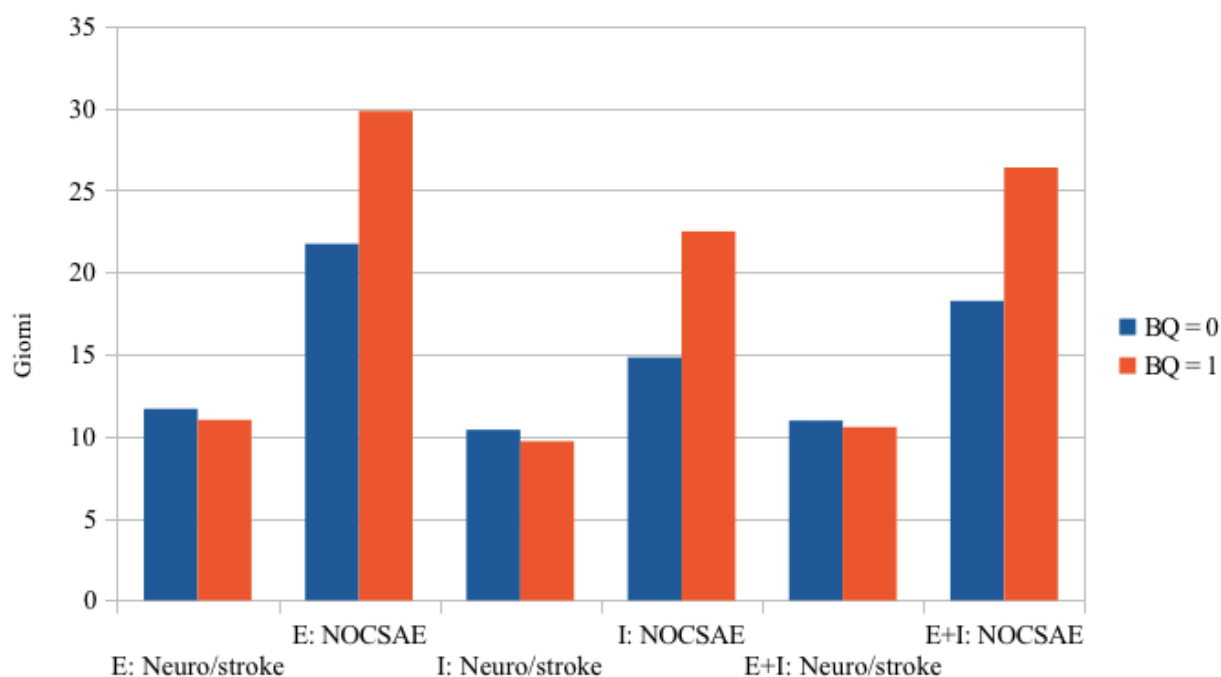


Grafico 6: durata del ricovero in giorni presso la Stroke Unit e totale al NOCSAE in emorragici, ischemici, emorragici + ischemici divisi per positività al BQ.

6.6 Limiti dello studio

- Sia l'emorragia cerebrale che l'ictus ischemico, soprattutto in fase acuta, rappresentano di per sé una causa di disturbi respiratori del sonno, per cui l'esecuzione di esami strumentali come la polisonnografia potrebbe portare a risultati positivi indipendentemente dalla tempistica di insorgenza dell'OSAS. L'approccio utilizzato nel presente studio è pertanto necessariamente anamnestico, riferendosi al periodo (3 mesi) precedente l'insorgenza del disturbo.

- Le condizioni spesso compromesse di questi pazienti non consentono una semplice esecuzione di test di screening, quali questionari validati sui disturbi del sonno, che pertanto vengono somministrati frequentemente al bed partner, oltre che al paziente, quando possibile. È tuttavia stato dimo-

strato in diversi studi un alto valore predittivo positivo dei test somministrati al bed partner rispetto ai pazienti stessi, successivamente sottoposti a polisonnografia (Sagaspe et al., 2010), forse per una migliore conoscenza di alcuni sintomi non percepibili in stato di sonno, tra cui il russamento.

- Alla casistica dei pazienti considerati nello studio sfuggono i casi di stroke emorragico particolarmente grave e tale da richiedere direttamente il ricovero presso la neurochirurgia in presenza di una indicazione chirurgica o presso la neuro rianimazione per stato di coma e necessità di intubazione. Tali pazienti infatti non vengono ricoverati presso la Stroke Unit o il reparto di Neurologia. Sarà possibile eventualmente allargare in futuro la casistica considerando l'intera popolazione di emorragici che afferiscono all'ospedale NOCSAE.

- Un dato interessante, che non è stato ancora preso in considerazione nel presente studio, è di valutare la correlazione tra l'andamento temporale dell'incidenza di ictus ischemico e emorragico e le variazioni circadiane del profilo di pressione arteriosa e del trattamento farmacologico. Sia l'ictus ischemico che emorragico infatti seguono un andamento circadiano bimodale, verificandosi in una percentuale considerevole nelle prime ore della giornata (Omama et al., 2006; Manfredini et al., 2005); in particolare l'emorragia intracerebrale presenta un picco di incidenza mattutino maggiore rispetto a quello pomeridiano, a differenza dell'ischemia cerebrale e dell'emorragia subaracnoidea (ESA) (Omama et al., 2006).

6.7 Prospettive future

- Uno spunto di riflessione per lavori futuri porta a ipotizzare un allargamento dello studio volto a approfondire le correlazioni tra OSAS e alterazioni metaboliche tissutali o infiammatorie. I dati dello studio potrebbero appunto essere integrati con indagini di laboratorio. Infatti, i pazienti con OSA

presentano un'attivazione di neutrofili e monociti, un'aumentata espressione di molecole di adesione (intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1), di citochine circolanti (IL-1, IL-8, IL-7, TNF alfa) e PCR (Yokoe et al., 2003). Alterazioni metaboliche e flogistiche rientrano tra i meccanismi “minori” oggetto di studio nella genesi di emorragia cerebrale primaria.

- Nel paziente adulto con OSAS, il trattamento di scelta è la ventilazione notturna con la CPAP (Sullivan et al., 1981). Il trattamento con CPAP comporta un miglior controllo dei valori pressori, della sonnolenza diurna e dell'ipertensione mal controllata (Denker, 2014), incide inoltre sulla sindrome metabolica correlata all'OSAS (Shama et al., 2011), riduce il rischio di aritmie e di mortalità correlata a insufficienza cardiaca (Wang et al., 2007).

Se, grazie anche a questi risultati, è possibile affermare che il trattamento delle OSAS tramite CPAP abbia un valore nella prevenzione sia dello stroke ischemico che emorragico, sarebbe interessante e molto più complesso comprendere se la ventilazione a pressione positiva in fase acuta possa essere efficace e sicura utile in questo tipo di pazienti. Prima di questo passaggio, sarebbe utile valutare meglio le caratteristiche dei parametri respiratori e pressori nel setting di fase acuta, utilizzando sistemi di monitoraggio in molti casi già disponibili nelle Stroke Unit.

7 CONCLUSIONE

Questo studio è il primo con un consistente campione di pazienti con emorragia cerebrale (111 soggetti), in cui è stata verificata una aumentata prevalenza di sospetto disturbo respiratorio del sonno, valutata tramite la scala Berlin Questionnaire, rispetto ad altrettanti pazienti con ischemia cerebrale (111 soggetti) e altrettanti controlli (111 soggetti). La metodica di appaiamento per variabili quali età, sesso, BMI e CCI ha permesso di escludere una eventuale influenza da parte di queste variabili. Dallo studio di variabili di outcome funzionale è risultata significativa la correlazione tra positività per disturbo respiratorio del sonno e un peggior outcome funzionale, sia in termini di disabilità ($mRS \geq 3$), che di mortalità ($mRS = 6$), nei pazienti con BQ positivo, sia ischemici che emorragici. A riprova di questo ruolo prognosticamente negativo della sospetta OSAS nei pazienti con emorragia cerebrale, anche un aumento della durata globale del ricovero in giorni dei pazienti nel gruppo dei positivi.

Nel tentativo di esplorare il legame tra disturbi respiratori del sonno ed emorragia cerebrale, sono state valutate le neuroimmagini e le caratteristiche di ipertensione arteriosa. È stato così riscontrato un tasso complessivo di peggioramento delle lesioni al controllo a 10 giorni circa, aumentato significativamente nei pazienti BQ positivi, con associata inoltre una tendenza all'aumento dell'edema perilesionale.

L'ipotesi più probabile rimane comunque che il meccanismo principale con cui il disturbo respiratorio del sonno influisce sull'insorgenza e il peggioramento dell'emorragia cerebrale sia legato all'ipertensione arteriosa. Tale legame, facilmente intuibile, considerate le discrete conoscenze sui tre fenomeni, è stato qui dimostrato tramite il riscontro di un tasso notevolmente e significativamente aumentato di ipertensione arteriosa, di profilo pressorio notturno alterato con prevalenza di pa-

zienti non dipper e di aumentata pressione arteriosa farmaco resistente nei pazienti emorragici BQ positivi.

Sarebbe per questo importante considerare il disturbo respiratorio del sonno un fattore di rischio modificabile per emorragia cerebrale e studiare potenziali legami tra altri fenomeni sistemici OSA-correlati, eventualmente metabolici e flogistici, ed emorragia cerebrale.

Più complesso al momento ipotizzare un trattamento delle OSAS nella fase acuta di emorragia cerebrale, vista la possibile influenza della CPAP su edema cerebrale e peggioramento del sanguinamento e viste le difficoltà tecniche di titolazione della terapia ventilatoria in probabile copresenza di apnee centrali secondarie al danno cerebrale. Prima di questo sarebbe invece auspicabile una migliore caratterizzazione dei parametri pressori e respiratori in fase acuta, potenziando l'utilizzo di devices di monitoraggio in molti casi già disponibili nelle Stroke Unit.

8 CONSIDERAZIONI ETICHE

Questo protocollo sperimentale è stato redatto in conformità con le norme di buona pratica clinica, di cui al DM del 15/07/97 e a quanto è stato stabilito nella Dichiarazione di Helsinki (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013). È previsto un consenso informato scritto da parte del volontario sano e del paziente alla partecipazione al progetto e al trattamento dei dati nel rispetto della Legge sulla Privacy (D.lgs. n. 196/2003). Il modulo di consenso informato esplicita il carattere sperimentale della procedura e il diritto del volontario sano e del paziente a interrompere in qualsiasi momento l'esame. Sono inoltre esplicitati i nomi dei medici cui rivolgersi in caso di dubbio.

Lo studio è stato autorizzato dal Comitato etico della Provincia di Modena.

ALLEGATO 1

QUESTIONARIO DI BERLINO (BQ)

Sig. _____
Altezza (cm) _____ Peso (kg) _____
Age _____ Maschio / Femmina _____
SCEGLIERE LA RISPOSTA GIUSTA AD OGNI DOMANDA.

CATEGORIA 1

1. Siete solito russare?

- A. Sì
- B. No
- C. Non so

2. Se russa: il suo russare è:

- A. Leggermente più forte della respirazione
- B. Più forte di chi parla
- C. Più forte del parlare
- D. Molto alto - può essere ascoltata in stanze adiacenti

3. Le capita di russare:

- A. Quasi ogni giorno
- B. 3-4 volte a settimana
- C. 1-2 volte a settimana
- D. 1-2 volte al mese
- E. Mai o quasi mai

4. Il suo russare mai interessato altre persone?

- A. Sì
- B. No
- C. Non so

5. Qualcuno ha notato che interrompe la respirazione durante il sonno?

- A. Quasi ogni giorno
- B. 3-4 volte a settimana
- C. 1-2 volte a settimana
- D. 1-2 volte al mese
- E. Mai o quasi mai

CATEGORIA 2

6. Quante volte si sente stanco o affaticato dopo il sonno notturno?

- A. Quasi ogni giorno
- B. 3-4 volte a settimana
- C. 1-2 volte a settimana
- D. 1-2 volte al mese
- E. Mai o quasi mai

7. Durante il giorno, si sente stanco, affaticato o svogliato?

- A. Quasi ogni giorno
- B. 3-4 volte a settimana
- C. 1-2 volte a settimana
- D. 1-2 volte al mese
- E. Mai o quasi mai

8. Si è mai appisolato o addormentato durante la guida di un veicolo?

- A. Sì
- B. No

In caso affermativo:

9. Con quale frequenza si verifica il problema?

- A. Quasi ogni giorno
- B. 3-4 volte a settimana
- C. 1-2 volte a settimana
- D. 1-2 volte al mese
- E. Mai o quasi mai

CATEGORIA 3

10. Ha la pressione alta? Calcolare il BMI (Body Mass Index)

- Sì
- No
- Non so

Categorie e punteggio:

Categoria 1: punti 1, 2, 3, 4, 5.

Punto 1: se 'Sì', assegnare 1 punto

Punto 2: se 'C' o 'd' è la risposta, assegnare 1 punto

Punto 3: se 'a' o 'b' è la risposta, assegnare 1 punto

Punto 4: se 'a' è la risposta, assegnare 1 punto

Punto 5: se 'a' o 'b' è la risposta, assegnare 2 punti

Categoria 1 è positivo se il punteggio totale è di 2 o più punti

Categoria 2: articoli 6, 7, 8 (il punto 9 va osservato separatamente).

Punto 6: se 'a' o 'b' è la risposta, assegnare 1 punto

Punto 7: se 'a' o 'b' è la risposta, assegnare 1 punto

Punto 8: se 'a' è la risposta, assegnare 1 punto

Categoria 2 è positivo se il punteggio totale è di 2 o più punti

Categoria 3 è positivo se la risposta al punto 10 è Sì

(se il Body Mass Index del paziente è maggiore di 30kg/m². (il BMI deve essere calcolato; è definito come peso (kg) diviso altezza (m) al quadrato, vale a dire, kg/m²).

Ad alto rischio OSAS: 2 o più categorie positive
Basso rischio OSAS: 1 o nessuna categoria considerata positiva

ALLEGATO 2

EPWORTH SLEEPINESS SCALE (ESS)

Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?

La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo.

Qualora non si sia trovato di recente in alcune delle situazioni elencate sotto, provi ad immaginare come si sentirebbe.

Usi la seguente scala per scegliere il punteggio più adatto ad ogni situazione:

0 = non mi addormento mai

1 = ho qualche probabilità di addormentarmi

2 = ho una discreta probabilità di addormentarmi

3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

Situazioni

- | | |
|---|-------|
| a. Seduto mentre leggo | |
| b. Guardando la TV | |
| c. Seduto, inattivo in un luogo pubblico (a teatro, ad una conferenza) | |
| d. Passeggero in automobile, per un'ora senza sosta | |
| e. Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione | |
| f. Seduto mentre parlo con qualcuno. | |
| g. Seduto tranquillamente dopo pranzo, senza avere bevuto alcolici | |
| h. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico | |

SOMMA |.....|

RISULTATO

ALLEGATO 3

CHARLSON COMORBIDITY INDEX (CCI)

Score^a	Comorbidity
1	Myocardial infarction Congestive heart failure Peripheral vascular disease Cerebrovascular disease Dementia Chronic respiratory disease Connective tissue disease Peptic ulcer Mild liver disease Diabetes mellitus without involvement of target organs
2	Hemiplegia Moderate-severe kidney disease Diabetes mellitus with involvement of target organs Any tumour without metastasis Leukaemia (acute or chronic) Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Solid tumour with metastasis AIDS

ALLEGATO 4

N I H STROKE SCALE

Patient Identification. _____

Pt. Date of Birth ____/____/____

Hospital _____ (____-____)

Date of Exam ____/____/____

Interval: Baseline 2 hours post treatment 24 hours post onset of symptoms \pm 20 minutes 7-10 days
 3 months Other _____(____)

Time: ____:____ []am []pm

Person Administering Scale _____

Administer stroke scale items in the order listed. Record performance in each category after each subscale exam. Do not go back and change scores. Follow directions provided for each exam technique. Scores should reflect what the patient does, not what the clinician thinks the patient can do. The clinician should record answers while administering the exam and work quickly. Except where indicated, the patient should not be coached (i.e., repeated requests to patient to make a special effort).

Instructions	Scale Definition	Score
<p>1a. Level of Consciousness: The investigator must choose a response if a full evaluation is prevented by such obstacles as an endotracheal tube, language barrier, orotracheal trauma/bandages. A 3 is scored only if the patient makes no movement (other than reflexive posturing) in response to noxious stimulation.</p>	<p>0 = Alert; keenly responsive. 1 = Not alert; but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond. 2 = Not alert; requires repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped). 3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid, and areflexic.</p>	_____
<p>1b. LOC Questions: The patient is asked the month and his/her age. The answer must be correct - there is no partial credit for being close. Aphasic and stuporous patients who do not comprehend the questions will score 2. Patients unable to speak because of endotracheal intubation, orotracheal trauma, severe dysarthria from any cause, language barrier, or any other problem not secondary to aphasia are given a 1. It is important that only the initial answer be graded and that the examiner not "help" the patient with verbal or non-verbal cues.</p>	<p>0 = Answers both questions correctly. 1 = Answers one question correctly. 2 = Answers neither question correctly.</p>	_____
<p>1c. LOC Commands: The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the non-paretic hand. Substitute another one step command if the hands cannot be used. Credit is given if an unequivocal attempt is made but not completed due to weakness. If the patient does not respond to command, the task should be demonstrated to him or her (pantomime), and the result scored (i.e., follows none, one or two commands). Patients with trauma, amputation, or other physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt is scored.</p>	<p>0 = Performs both tasks correctly. 1 = Performs one task correctly. 2 = Performs neither task correctly.</p>	_____
<p>2. Best Gaze: Only horizontal eye movements will be tested. Voluntary or reflexive (oculocephalic) eye movements will be scored, but caloric testing is not done. If the patient has a conjugate deviation of the eyes that can be overcome by voluntary or reflexive activity, the score will be 1. If a patient has an isolated peripheral nerve paresis (CN III, IV or VI), score a 1. Gaze is testable in all aphasic patients. Patients with ocular trauma, bandages, pre-existing blindness, or other disorder of visual acuity or fields should be tested with reflexive movements, and a choice made by the investigator. Establishing eye contact and then moving about the patient from side to side will occasionally clarify the presence of a partial gaze palsy.</p>	<p>0 = Normal. 1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present. 2 = Forced deviation, or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver.</p>	_____

N I H STROKE SCALE

Patient Identification. _____

Pt. Date of Birth ____/____/____

Hospital _____ (____-____)

Date of Exam ____/____/____

Interval: Baseline 2 hours post treatment 24 hours post onset of symptoms \pm 20 minutes 7-10 days
 3 months Other _____ (____)

<p>3. Visual: Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation, using finger counting or visual threat, as appropriate. Patients may be encouraged, but if they look at the side of the moving fingers appropriately, this can be scored as normal. If there is unilateral blindness or enucleation, visual fields in the remaining eye are scored. Score 1 only if a clear-cut asymmetry, including quadrantanopia, is found. If patient is blind from any cause, score 3. Double simultaneous stimulation is performed at this point. If there is extinction, patient receives a 1, and the results are used to respond to item 11.</p>	<p>0 = No visual loss.</p> <p>1 = Partial hemianopia.</p> <p>2 = Complete hemianopia.</p> <p>3 = Bilateral hemianopia (blind including cortical blindness).</p>	<p>_____</p>
<p>4. Facial Palsy: Ask – or use pantomime to encourage – the patient to show teeth or raise eyebrows and close eyes. Score symmetry of grimace in response to noxious stimuli in the poorly responsive or non-comprehending patient. If facial trauma/bandages, orotracheal tube, tape or other physical barriers obscure the face, these should be removed to the extent possible.</p>	<p>0 = Normal symmetrical movements.</p> <p>1 = Minor paralysis (flattened nasolabial fold, asymmetry on smiling).</p> <p>2 = Partial paralysis (total or near-total paralysis of lower face).</p> <p>3 = Complete paralysis of one or both sides (absence of facial movement in the upper and lower face).</p>	<p>_____</p>
<p>5. Motor Arm: The limb is placed in the appropriate position: extend the arms (palms down) 90 degrees (if sitting) or 45 degrees (if supine). Drift is scored if the arm falls before 10 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic arm. Only in the case of amputation or joint fusion at the shoulder, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice.</p>	<p>0 = No drift; limb holds 90 (or 45) degrees for full 10 seconds.</p> <p>1 = Drift; limb holds 90 (or 45) degrees, but drifts down before full 10 seconds; does not hit bed or other support.</p> <p>2 = Some effort against gravity; limb cannot get to or maintain (if cued) 90 (or 45) degrees, drifts down to bed, but has some effort against gravity.</p> <p>3 = No effort against gravity; limb falls.</p> <p>4 = No movement.</p> <p>UN = Amputation or joint fusion, explain: _____</p> <p>5a. Left Arm</p> <p>_____</p> <p>5b. Right Arm</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>
<p>6. Motor Leg: The limb is placed in the appropriate position: hold the leg at 30 degrees (always tested supine). Drift is scored if the leg falls before 5 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic leg. Only in the case of amputation or joint fusion at the hip, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice.</p>	<p>0 = No drift; leg holds 30-degree position for full 5 seconds.</p> <p>1 = Drift; leg falls by the end of the 5-second period but does not hit bed.</p> <p>2 = Some effort against gravity; leg falls to bed by 5 seconds, but has some effort against gravity.</p> <p>3 = No effort against gravity; leg falls to bed immediately.</p> <p>4 = No movement.</p> <p>UN = Amputation or joint fusion, explain: _____</p> <p>6a. Left Leg</p> <p>_____</p> <p>6b. Right Leg</p> <p>_____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>

Rev 10/1/2003

N I H STROKE SCALE

Patient Identification. _____-_____-_____

Pt. Date of Birth ____/____/____

Hospital _____ (____-____)

Date of Exam ____/____/____

Interval: Baseline 2 hours post treatment 24 hours post onset of symptoms ±20 minutes 7-10 days
 3 months Other _____(____)

<p>7. Limb Ataxia: This item is aimed at finding evidence of a unilateral cerebellar lesion. Test with eyes open. In case of visual defect, ensure testing is done in intact visual field. The finger-nose-finger and heel-shin tests are performed on both sides, and ataxia is scored only if present out of proportion to weakness. Ataxia is absent in the patient who cannot understand or is paralyzed. Only in the case of amputation or joint fusion, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice. In case of blindness, test by having the patient touch nose from extended arm position.</p>	<p>0 = Absent.</p> <p>1 = Present in one limb.</p> <p>2 = Present in two limbs.</p> <p>UN = Amputation or joint fusion, explain: _____</p>	<p>_____</p>
<p>8. Sensory: Sensation or grimace to pinprick when tested, or withdrawal from noxious stimulus in the obtunded or aphasic patient. Only sensory loss attributed to stroke is scored as abnormal and the examiner should test as many body areas (arms [not hands], legs, trunk, face) as needed to accurately check for hemisensory loss. A score of 2, "severe or total sensory loss," should only be given when a severe or total loss of sensation can be clearly demonstrated. Stuporous and aphasic patients will, therefore, probably score 1 or 0. The patient with brainstem stroke who has bilateral loss of sensation is scored 2. If the patient does not respond and is quadriplegic, score 2. Patients in a coma (item 1a=3) are automatically given a 2 on this item.</p>	<p>0 = Normal; no sensory loss.</p> <p>1 = Mild-to-moderate sensory loss; patient feels pinprick is less sharp or is dull on the affected side; or there is a loss of superficial pain with pinprick, but patient is aware of being touched.</p> <p>2 = Severe to total sensory loss; patient is not aware of being touched in the face, arm, and leg.</p>	<p>_____</p>
<p>9. Best Language: A great deal of information about comprehension will be obtained during the preceding sections of the examination. For this scale item, the patient is asked to describe what is happening in the attached picture, to name the items on the attached naming sheet and to read from the attached list of sentences. Comprehension is judged from responses here, as well as to all of the commands in the preceding general neurological exam. If visual loss interferes with the tests, ask the patient to identify objects placed in the hand, repeat, and produce speech. The intubated patient should be asked to write. The patient in a coma (item 1a=3) will automatically score 3 on this item. The examiner must choose a score for the patient with stupor or limited cooperation, but a score of 3 should be used only if the patient is mute and follows no one-step commands.</p>	<p>0 = No aphasia; normal.</p> <p>1 = Mild-to-moderate aphasia; some obvious loss of fluency or facility of comprehension, without significant limitation on ideas expressed or form of expression. Reduction of speech and/or comprehension, however, makes conversation about provided materials difficult or impossible. For example, in conversation about provided materials, examiner can identify picture or naming card content from patient's response.</p> <p>2 = Severe aphasia; all communication is through fragmentary expression; great need for inference, questioning, and guessing by the listener. Range of information that can be exchanged is limited; listener carries burden of communication. Examiner cannot identify materials provided from patient response.</p> <p>3 = Mute, global aphasia; no usable speech or auditory comprehension.</p>	<p>_____</p>
<p>10. Dysarthria: If patient is thought to be normal, an adequate sample of speech must be obtained by asking patient to read or repeat words from the attached list. If the patient has severe aphasia, the clarity of articulation of spontaneous speech can be rated. Only if the patient is intubated or has other physical barriers to producing speech, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write an explanation for this choice. Do not tell the patient why he or she is being tested.</p>	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Mild-to-moderate dysarthria; patient slurs at least some words and, at worst, can be understood with some difficulty.</p> <p>2 = Severe dysarthria; patient's speech is so slurred as to be unintelligible in the absence of or out of proportion to any dysphasia, or is mute/anarthric.</p> <p>UN = Intubated or other physical barrier, explain: _____</p>	<p>_____</p>

Rev 10/1/2003

N I H STROKE SCALE

Patient Identification. ____-____-____

Pt. Date of Birth ____/____/____

Hospital _____ (____-____)

Date of Exam ____/____/____

Interval: Baseline 2 hours post treatment 24 hours post onset of symptoms \pm 20 minutes 7-10 days
 3 months Other _____(____)

<p>11. Extinction and Inattention (formerly Neglect): Sufficient information to identify neglect may be obtained during the prior testing. If the patient has a severe visual loss preventing visual double simultaneous stimulation, and the cutaneous stimuli are normal, the score is normal. If the patient has aphasia but does appear to attend to both sides, the score is normal. The presence of visual spatial neglect or anosagnosia may also be taken as evidence of abnormality. Since the abnormality is scored only if present, the item is never untestable.</p>	<p>0 = No abnormality.</p> <p>1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention or extinction to bilateral simultaneous stimulation in one of the sensory modalities.</p> <p>2 = Profound hemi-inattention or extinction to more than one modality; does not recognize own hand or orients to only one side of space.</p>	<p>_____</p>
---	--	--------------

ALLEGATO 5

MODIFIED RANKIN SCALE (MRS)

Patient Name: _____

Rater Name: _____

Date: _____

Score	Description
0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

TOTAL (0–6): _____

References

Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60."
Scott Med J 1957;2:200-15

Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke."
Stroke 1988 Dec;19(12):1497-1500

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients."
Stroke 1988;19(5):604-7

10 BLIBLIOGRAFIA

- Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. Can J Anaesth. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. 2010 May; 57(5): 423-38.
- Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, Shapiro CM. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: Relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. Sleep Breath 2008; 12: 39–45.
- Ahn SH, Kim JH, Kim DU, Choo IS, Lee HJ, Kim HW J Clin Neurol. Interaction between Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke. 2013 Jan; 9(1): 9-13.
- Ali and Stradling. Epidemiology and natural history of snoring and sleep-disordered breathing. In: Loughlin GM, Carroll JL and Marcus CL (Eds). Children, in Sleep and Breathing in Children: A Developmental Approach. Marcel Dekker, New York. 2000. 555–574.
- Ancoli-Israel et al. Sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. Sleep. 1991; 14, 486–495.
- Arens. Obstructive sleep apnea in childhood. In: Loughlin GM, Carroll JL and Marcus CL (Eds). Clinical features, in sleep and breathing in children: a developmental approach, Marcel Dekker, New York. 2000. 575–600.
- Arias MA, Sánchez AM. Obstructive sleep apnea and its relationship to cardiac arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007;18:1006–14.
- Arik B., Inci MF, Gumus C, Varol K, Ege MR, Dogan OT, and Zorlu A. Advanced age and apnea-hypopnea index predict subclinical atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Multidiscip Respir Med. 2013; 8(1): 9.
- Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, Ormezzano O, Mallion JM, Pépin JL. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. J Hypertens. 2005 Mar; 23(3): 521-7.

- Baldwin CM, Ervin AM, Mays MZ, Robbins J, Shafazand S, Walsleben J, Weaver T. Sleep disturbances, quality of life, and ethnicity: the Sleep Heart Health Study. *J Clin Sleep Med*. 2010 Apr 15; 6(2): 176-83.
- Baldwin et al. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2001; 24: 96-105.
- Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin Scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007; 38: 1091–1096.
- Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000; 355: 1670–1674.
- Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, et al. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996; 47: 1167–1173.
- Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999; 22: 217–223.
- Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep disordered breathing and acute stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution and outcome. *Stroke* 2006; 37: 967–972.
- Battey Thomas W.K., BS, Karki Mahima, BA, Singhal Aneesh B., MD, Wu [Ona](#), PhD, Sadaghiani [Saloomeh](#), BA, Campbell Bruce C. V., MBBS, PhD, Davis [Stephen M.](#), MD, Donnan [Geoffrey A.](#), MD, Sheth [Kevin N.](#), MD, Kimberly [W. Taylor](#), MD, PhD. Brain edema predicts outcome after non-lacunar ischemic stroke. *Stroke*. 2014 Dec; 45(12): 3643–3648.

- Berroushot J, Sterker M, Bettin S, Koster J. Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care. *Schneider Intensive care medicine*. 1998; 24: 620–623.
- Boone M, Chillon JM, Garcia PY, Canaple S, Lamy C, Godefroy O, Bugnicourt JM. NIHSS and acute complications after anterior and posterior circulation strokes. *Ther Clin Risk Manag*. 2012; 8(): 87-93.
- Bradley and Floras. *Sleep apnea: implications for cardiovascular and cerebrovascular disease*. Dekker, New York. 2000.
- Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1681–1685.
- Bushnell [Cheryl D.](#), MD, MHS, Lee [Jeanne](#), MD, Duncan [Pamela W.](#), PhD, Newby [L. Kristin](#), MD, MHS, Goldstein [Larry B.](#), MD. Impact of Comorbidities on Ischemic Stroke Outcomes in Women. *Stroke*. 2008 Jul; 39(7): 2138–2140.
- Butcher K, Parsons M, Allport L, Lee SB, Barber PA, Tress B, et al. Rapid assessment of perfusion-diffusion mismatch. *Stroke*. 2008; 39: 75–81.
- Cakirer et al. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:947–950.
- Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller MA. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008 May; 31(5): 619-26.
- [Caprio FZ](#), [Maas MB](#), [Rosenberg NF](#), [Kosteva AR](#), [Bernstein RA](#), [Alberts MJ](#), [Prabhakaran S](#), [Naidech AM](#). Leukoaraiosis on magnetic resonance imaging correlates with worse outcomes after spontaneous intracerebral hemorrhage. [Stroke](#). 2013 Mar; 44(3): 642-6.

- Chan HS, Chiu HF, Tse LK, Woo KS. Obstructive sleep apnea presenting with nocturnal angina, heart failure, and near-miss sudden death. *Chest*. 1991; 99: 1023–5.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5): 373-83.
- Cherkassky T, Oksenberg A, Froom P, Ring H. Sleep-related breathing disorders and rehabilitation outcome of stroke patients: a prospective study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003; 82: 452-455.
- Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*. 2008 May; 108(5): 822-30.
- Cistulli. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology*. 1996;1:167–174.
- De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Sobrino J, Llisterri JL, Alonso J, Vinyoles E, Pallarés V, Sarría A, Aranda P, Ruilope LM. [Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients](#). Hypertension. 2009. Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators.
- Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16:15–21.
- Denker, Matthew G Debbie L Cohen. [Use of Continuous Positive Airway Pressure for Sleep Apnea in the Treatment of Hypertension](#). *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014 September; 23(5): 462–467

- Doghramji PP. Recognition of obstructive sleep apnea and associated excessive sleepiness in primary care. *J Fam Pract.* 2008 Aug; 57(8 Suppl): S17-23.
- Dombovy ML, Basford JR, Whisnant JP, Bergstralh EJ. Disability and use of rehabilitation services following stroke in Rochester, Minnesota, 1975-1979. *Stroke.* 1987 Sep-Oct; 18(5): 830-6.
- Fagard R, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008; 51: 55–61.
- Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C et al. (1991). “The United kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54 (12): 1044–1054.
- Ferini-Strambi et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull.* 2003; 61(1):87-92.
- Ferretti A, Giampiccolo P, Cavalli A, Milic-Emili J, Tantucci C. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest.* 2001 May; 119(5): 1401-8.
- [Fogelholm](#) RR et al. Diurnal blood pressure variations and onset of subarachnoid haemorrhage: a population-based study. *J Hypertens.* 1995 May; 13(5): 495-8.
- Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, Libman R, Levine SR, Brott T. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology.* 2000 Oct 10; 55(7): 952-9.
- [Fusetti M](#), [Fioretti Ab](#), [Valenti M](#), [Masedu F](#), [Lauriello M](#), [Pagliarella M](#). Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with obstructive sleep apnoea syndrome *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012 Oct; 32(5): 320–325.

- Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, Desjardins C, Massicotte-Marquez J, Panisset M, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2009; 66: 39–47.
- Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110: 364–367.
- Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, Balkau B, RISC Investigators. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology.* 2009 May; 49(5):1537-44.
- Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke.* 2004 Aug; 35(8): 1941-5.
- Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke.* 1996; 27: 252-259.
- Gottlieb et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(2): 502-507.
- Greene and Carroll. Consequences of sleep-disordered breathing in childhood. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 1997; 3: 456–463.
- Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, Caplan RA, Connis RT, Cote CJ, Nickinovich DG, Prachand V, Ward DS, Weaver EM, Ydens L, Yu. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *S ANESTHESIOLOGY* 2006; 104: 1081–93.
- Guilleminault and Bassiri. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and upper airway resistance syndrome. In: Kryger MH, Roth T and

- Dement WC (Eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. 4 th edition. Philadelphia: Saunders Company. 2005; 1043-1052.
- Guilleminault et al. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome: prospective studies on respective cohorts. In: N. Saunders N and Sullivan C (Eds). Sleep and Breathing. Dekker, New York. 1994; 557–574.
 - Guilleminault. Obstructive sleep apnea: the clinical syndrome and historical perspective. Medical Clinics of North America. 1985; 69: 1187–1203.
 - Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: Clinical course and prognostic signs. Archives of neurology. 1996; 53: 309–315.
 - Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. Haemostasis. 1993;23:118–126
 - [Heldner MR](#), [Zubler C](#), [Mattle HP](#), [Schroth G](#), [Weck A](#), [Mono ML](#), [Gralla J](#), [Jung S](#), [El-Koussy M](#), [Lüdi R](#), [Yan X](#), [Arnold M](#), [Ozdoba C](#), [Mordasini P](#), [Fischer U](#). National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. Stroke. 2013 Apr; 44(4): 1153-7.
 - Hemphill III J. Claude, MD; Bonovich David C., MD; Besmertis Lavrentios, MD; Manley Geoffrey T., MD, PhD; Johnston S. Claiborne, MD, MPH. The ICH Score A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage. Stroke. 2001; 32: 891-897.
 - Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Stroke. 2015 Jul; 46(7): 2032-60.
 - Hermann DM, Siccoli M, Kirov P, et al. Central periodic breathing during sleep in acute is-

chemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1082–1084.

- Hersi Ahamad .Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Ann Thorac Med*. 2010 Jan-Mar; 5(1): 10–17.
- Hesselbacher Sean, Subramanian Shyam, Allen Jerry, Surani Sara, Surani Salim. Body Mass Index, Gender, and Ethnic Variations Alter the Clinical Implications of the Epworth Sleepiness Scale in Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea. *Open Respir Med J*. 2012; 6: 20–27.
- Hutchison KN, Avison M, Cannistraci C. Neural correlates of adaptation to sleep deprivation in obstructive sleep apnea—a pilot study. *Ann Neurol*. 2009; 66: S32
- Hyun Kim, Chang-Ho Yun, MD, Robert Joseph Thomas, MD, Seung Hoon Lee, MD, Hyung Suk Seo, MD, Seung Ku Lee, Sooyeon Suh, PhD, CBSM,^{1,7} and Chol Shin. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Cerebral White Matter Change in a Middle-Aged and Older General Population. *Sleep*. 2013 May 1; 36(5): 709–715.
- Imadojemu VA, Gleeson K, Quraishi SA, et al. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are improved with continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 950–953.
- Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95: 279–283.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness – the epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991, 14: 540–545.
- Joo EY, Tae WS, Lee MJ, Kang JW, Park HS, Lee JY, Suh M, Hong SB. Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2010;33(2):235–241.
- Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y. Age-related changes in cerebral lactate metabolism in sleep-disordered breathing. *Neurobiol Aging*. 2003;24(5):753–760.

- Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep*. 2003; 26: 293-297.
- Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852–857.
- Kent Brian D., McNicholas Walter T., Ryan Silke. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2015 Aug; 7(8): 1343–1357.
- Knutson KL, Van Cauter E Ann N. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Y Acad Sci*. 2008; 1129(): 287-304.
- Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct; 24(5): 731-43.
- Kripke et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40–64 years: A population-based survey. *Sleep*. 1997; 20, 65–76.
- Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, .., Ezzati M, Naghavi M, Murray C. GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013 Nov;1(5):e259-81.
- Kumar R, Birrer BV, Macey PM, Woo MA, Gupta RK, Yan-Go FL, Harper RM. Reduced mammillary body volume in patients with obstructive sleep apnea. *Neurosci Lett*. 2008;438(3):330–334
- Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M Sleep. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. 2005 Apr; 28(4): 499-521.

- Lavie P, Yoffe N, Berger I, Peled R. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103:717–21.
- Lip GY, Zarifis J, Farooqi IS, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Stroke* 1997; 28: 31–35.
- Luciano F. Drager, Sônia M. Togeiro, Vsevolod Y. Polotsky and Geraldo Lorenzi-Filho. Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 13; 62(7): 569–576.
- Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA, Harper RK, Yan-Go FL, Harper RM. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1382–1387
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
- [Manfredini](#) R et al. Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events. *Chronobiol Int*. 2005; 22(3): 417-53.
- Marcus and Carroll. Obstructive sleep apnea syndrome. In: Loughlin GM and Eigen H (Eds). *Respiratory disease in children. diagnosis and management*. Williams and Wilkins, Baltimore, MD. 1994; 475–499.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005 Mar 19-25;365(9464):1046–53
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046

- [Marsh Elisabeth B.](#), MD, Llinas [Rafael H.](#), MD, Hillis [Argye E.](#), MD, Gottesman [Rebecca F.](#), MD, PhD. Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke and an Indication for Anticoagulation. *Eur J Neurol.* 2013 Jun; 20(6): 962–967.
- Marshall NS, Glozier N, Grunstein RR. Is sleep duration related to obesity? A critical review of the epidemiological evidence. *Sleep Med Rev.* 2008 Aug; 12(4): 289-98.
- McNamara et al. Clinical aspects of sleep apnea. In: Saunders N and Sullivan CE (Eds) *Sleep and Breathing.* Dekker, New York. 1994; 493–528.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:910–6.
- Miles et al. Craniofacial structure and obstructive sleep apnea syndrome—a qualitative analysis and meta-analysis of the literature. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996;109:163–172.
- Monaco F., Torta R.: *Neurolexicon* II edizione, pag. 248-249. Centro Scientifico Editore, Torino 2008
- Mooe T, Gullsby S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: A novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis.* 1996;7:475–8
- Morrell MJ, McRobbie DW, Quest RA, Cummin AR, Ghiassi R, Corfield DR. Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2003;4(5):451–454
- [Murthy SB](#), [Moradiya Y](#), [Dawson J](#), [Lees KR](#), [Hanley DF](#), [Ziai WC](#). Perihematomal Edema and Functional Outcomes in Intracerebral Hemorrhage: Influence of Hematoma Volume and Location. [VISTA-ICH Collaborators](#). *Stroke.* 2015 Nov; 46(11): 3088-92.
- [Nagakane Y](#) et al. Primary intracerebral hemorrhage during asleep period. *Am J Hypertens.* 2006 Apr; 19(4): 403-6.
- Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;98:772–6.

- Neau JP, Paquereau J, Meurice JC, Chavagnat JJ, Gil R. Stroke and sleep apnoea: cause or consequence? *Sleep Med Rev.* 2002; 6: 457–69. 101.
- Netzer NC. *J Physiol Pharmacol.* The incidence of sleep apnea in patients with stroke or transient ischemic attack. 2006; 57(Suppl 4): 385–90.
- Netzer Nikolaus C., MD; Stoohs Riccardo A., MD; Netzer Cordula M.; Clark Kathryn; Kingman P. Strohl, MD. Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *ANN INTERN MED.* 5 October 1999; 131(7): 485-491.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829–1836.
- [Ögren J](#), [Irewall AL](#), [Bergström L](#), [Moore T](#). Intracranial Hemorrhage After Ischemic Stroke: Incidence, Time Trends, and Predictors in a Swedish Nationwide Cohort of 196 765 Patients. [Circ Cardiovasc Qual Outcomes.](#) 2015 Jul; 8(4): 413-20.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002; 20: 2183–89.
- Omama S et al. Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1345–1349.
- [Onda Y](#), [Nishimura R](#), [Morimoto A](#), [Sano H](#), [Utsunomiya K](#), [Tajima N](#). Causes of death in patients with childhood-onset type 1 diabetes receiving dialysis in Japan: Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Mortality Study. [Diabetes Epidemiology Research International \(DERI\) Mortality Study Group.](#) *J Diabetes Complications.* 2015 Sep-Oct; 29(7): 903-7.

- Onen F, Moreau et al. Limits of the Epworth Sleepiness Scale in older adults. *Sleep Breath* 2012. 17: 343-350.
- Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2007;99:1298
- Owens. Obstructive sleep apnea syndrome in children and adolescents. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 1998; 19: 185–197.
- Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Kohler U, Kohl FV, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest.* 1997;112:1253–8
- Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1036–46.
- Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, Garcia-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004;24:267-72.
- Patel SR, Hu FB. [Short sleep duration and weight gain: a systematic review](#). *Obesity (Silver Spring)*, 2008. 2008 Mar; 16(3): 643-53.
- Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 1744–9.
- Peled N, Kassirer M, Kramer MR, et al. Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Res* 2008; 121: 631–636.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000 Dec 20; 284(23): 3015-21.

- Perkin et al. Sleep-disordered breathing in infants and children. *Respiratory Care Clinics of North America*. 1999; 5: 395–426.
- Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H234–H237.
- Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*. 1999;17:61–66.
- [Pontes-Neto OM](#) et al. Obstructive sleep apnea is frequent in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and is related to perihematoma edema. *Cerebrovasc Des*. 2010; 29(1): 36-42. Epub 2009 Nov 5.
- Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. *Stroke*. 2009; 40: 3393–3395.
- Ramachandran SK, Josephs LA. A Meta-analysis of Clinical Screening Tests for Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology* 2009, 110: 928–939.
- Redline et al. Racial differences in sleep disordered breathing in African Americans and Caucasians. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997; 155, 186–192.
- Saengsuwan Jittima, Ungtrakul Niramom, Saengsuwan Jiamjit, Sawanyawisuth Kittisak. Preliminary validity and reliability of a Thai Berlin questionnaire in stroke patients. *BMC Research Notes* 2014, 7: 348.
- Sagaspe P, Leger D, Taillard J, Bayon V, Chaumet G, Philip P. Might the Berlin Sleep Questionnaire applied to bed partners be used to screen sleep apneic patients? *Sleep Med*. 2010 May; 11(5): 479-83.
- Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, Franklin KA. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 297-301.

- Sarchielli P, Presciutti O, Alberti A, Tarducci R, Gobbi G, Galletti F, Costa C, Eusebi P, Calabresi P. A 1H magnetic resonance spectroscopy study in patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Neurol.* 2008;15(10):1058–1064
- [Seong Hwan Ahn](#), [Jin Ho Kim](#), [Dong Uk Kim](#), [In Seong Choo](#), [Hyun Jin Lee](#), and [Hoo Won Kim](#). Interaction between Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke *J Clin Neurol.* 2013 Jan; 9(1): 9–13.
- Sforza E, Lugaresi E. Determinants of the awakening rise in systemic blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Blood Press.* 1995;4:218–25
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25.
- Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462–2464.
- Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2002;105:2462–2464.
- Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiraavan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar ACPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2011 Dec 15; 365(24):2277-86.
- Sharma SK, Vasudev C, Sinha S, Banga A, Pandey RM, Handa KK. Validation of the modified Berlin questionnaire to identify patients at risk for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Indian J Med Res* 2006; 124: 281–90.
- Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, et al. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 2002; 33: 1782–1785.

- Skatrud et al. Control of breathing during sleep and sleep-disordered breathing. In: Altose MD and Kawakami Y (Eds). Control of brathing in health and disease. Dekker. New York. 1999: 379-422.
- Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. Chest. 2008.
- Sorkin JD, Katzel LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. Punjabi NM, Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 677–682.
- Srijithesh PR, Shukla G, Srivastav A, Goyal V, Singh S, Behari M. Validity of the Berlin Questionnaire in identifying obstructive sleep apnea syndrome when administered to the informants of stroke patients. J Clin Neurosci 2011, 18: 340–343.
- Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Aug; 154(2 Pt 1): 279-89.
- Sullivan et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet. 1981; 1:862-865.
- Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T. Blood pressure “dipping” and “non-dipping” in obstructive sleep apnea syndrome patients. Sleep. 1996 Jun; 19(5): 382-7.
- Szücs A et al. Pathological sleep apnoea frequency remains permanent in ischaemic stroke and it is transient in haemorrhagic stroke. Eur Neurol. 2002; 47(1): 15-9.
- Tonon C, Vetrugno R, Lodi R, Gallassi R, Provini F, Iotti S, Plazzi G, Montagna P, Lugaresi E, Barbiroli B. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolism in obstructive sleep apnoea syndrome before and after continuous positive airway pressure treatment. Sleep. 2007;30(3):305–311
- Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS).Stroke. 2001 Aug;32(8):1732-8.

- Turkington PM, Allgar V, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax*. 2004; 59: 367-371.
- Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, et al. Effect of upper airway obstruction on blood pressure variability after stroke. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 75–79.
- [Tveiten A](#), [Ljøstad U](#), [Mygland Å](#), [Naess H](#). Leukoaraiosis is associated with short- and long-term mortality in patients with intracerebral hemorrhage. [J Stroke Cerebrovasc Dis](#). 2013 Oct; 22(7): 919-25.
- Usui K, Parker JD, Newton GE, et al. Left ventricular structural adaptations to obstructive sleep apnea in dilated cardiomyopathy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1170.
- Uysal A, Liendo C, McCarty DE. et al. Nocturnal hypoxemia biomarker predicts sleepiness in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2013
- Viera [Anthony J](#), Lin [Feng-Chang](#), Hinderliter [Alan L](#), [Shimbo Daichi](#), Person [Sharina D](#), Pletcher [Mark J](#), Jacobs [David R, Jr](#). Nighttime blood pressure dipping in young adults and coronary artery calcium 10-15 years later: the cardia study. [Hypertension](#). 2012 Jun; 59(6): 1157–1163.
- Vignatelli L, Plazzi G, Barbato A, Ferini-Strambi L, Manni R, Pompei F, D'Alessandro R. Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity. *GINSEN (Gruppo Italiano Narcolessia Studio Epidemiologico Nazionale)*, *Neurol Sci*. 2003 Feb; 23(6): 295-300.
- Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1625.
- [Wessendorf TE](#) et al. Obstructive sleep apnea syndrome. A probably cause of therapy refractory hypertension in intracerebral hemorrhage. *Nervenarzt*. 1999 Oct; 70(10): 927-30.
- WHO Consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894():i-xii, 1-253.

- Wierzbicka A, Rola R, Wichniak A, Richter P, Ryglewicz D, Jernajczyk W. Impaired nocturnal cerebral hemodynamics during long obstructive apneas: the key to understanding stroke in OSAS patients? *Sleep*. 2010; 33: 146–7.
- Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberly WT, Schwab S, Smith EE, Tamargo RJ, Wintermark M. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *American Heart Association Stroke Council Stroke*. 2014 Apr; 45(4): 1222-38.
- Williams LS, Yilmaz EY, Lopez-Yunez AM. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH stroke scale. *Stroke*. 2000; 31: 858–862.
- Wouter et al. Disorders of Sleep and Wake in Patients After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2005; 36: 578-582.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–2041.
- Yaouhi K, Bertran F, Clochon P, Mezenge F, Denise P, Foret J, Eustache F, Desgranges B. A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2009;18(1):36–48
- Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129–1134.
- Yokota A et al. Overnight recordings of intracranial pressure and electroencephalography in neurosurgical patients. Part I: Intracranial pressure waves and their clinical correlations. *J UOEH*, 1989 Dec 1; 11(4): 371-81.
- Young et al. The occurrence or sleep-disordered breathing among middleaged adults. *New England Journal of Medicine*, 1993; 328, 1230–1235.

- Yun Li, Jihui Zhang, Fei Lei, Hong Liu, Zhe Li, Xiangdong Tang J Clin. Self-evaluated and Close Relative-Evaluated Epworth Sleepiness Scale vs. Multiple Sleep Latency Test in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med.* 2014 February 15; 10(2): 171–176.
- Zhang et al. Nuclear factor- κ B activation in perihematoma brain tissue correlates with outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Journal of Neuroinflammation* (2015) 12.

11 SOGGETTI PARTECIPANTI

Stroke Unit/Neurologia, Dipartimento Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, Baggiovara, Modena

Prof. Paolo Frigio N (Direttore)
Dott. Andrea Zini (Responsabile Stroke Unit)
Dott. Livio Picchetto
Dott.ssa Francesca Vitetta
Dott.ssa Roberta Pentore
Dott.ssa Maria Luisa Dell'Acqua
Dott. Guido Bigliardi
Dott.ssa Laura Vandelli
Dott.ssa Francesca Rosafio
Dott. Domenico Laterza
Dott.ssa Chiara Galli (Servizio di Neuropsicologia)

Neuroradiologia/Radiologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Nuovo Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, Baggiovara, Modena

Dott. Gabriele Zelent

Centro Disturbi del Sonno, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna Alma Mater Studiorum, IRCCS Bellaria, Bologna.

Prof. Giuseppe Plazzi
Dott. Fabio Pizza