



ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ στα
ΠΟΛΥΠΛΟΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ και ΔΙΚΤΥΑ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΓΕΩΛΟΓΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τίτλος εργασίας

Μελέτη αλληλεπιδράσεων διαφορετικών συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού μέσω θεωρίας γράφων κατά τη διάρκεια του ύπνου σε πρωτόκολλο φαρμακευτικής διακοπής καπνίσματος

Estimating the interactions of network physiology components during sleep through contemporary mathematical tools: The pharmacological smoking cessation intervention of the SmokeFreeBrain project

Παπακυριάκου Σωτηρία

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Παναγιώτης Μπαμίδης, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Α.Π.Θ.

ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Χρήστος Φραντζίδης, μεταδιδακτορικός επιστημονικός συνεργάτης, εργαστήριο ιατρικής φυσικής Α.Π.Θ.

Θεσσαλονίκη, Δεκέμβριος 2019





ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ στα
ΠΟΛΥΠΛΟΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ και ΔΙΚΤΥΑ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΓΕΩΛΟΓΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τίτλος εργασίας

Μελέτη αλληλεπιδράσεων διαφορετικών συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού
μέσω θεωρίας γράφων κατά τη διάρκεια του ύπνου σε πρωτόκολλο φαρμακευτικής
διακοπής καπνίσματος

Estimating the interactions of network physiology components during sleep through
contemporary mathematical tools: The pharmacological smoking cessation intervention
of the SmokeFreeBrain project

Παπακυριάκου Σωτηρία

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Παναγιώτης Μπαμίδης, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Α.Π.Θ.

Εγκρίθηκε από την Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή την 18 Δεκεμβρίου 2019.

.....

.....

.....

Ι. Αντωνίου

Π. Μπαμίδης

Χ. Φραντζίδης

Καθηγητής Α.Π.Θ.

Αν. Καθηγητής Α.Π.Θ.

Μεταδ/κός Επιστ. Συνεργ.

Θεσσαλονίκη, Δεκέμβριος 2019



.....
Σωτηρία Δ. Παπακυριάκου
Πτυχιούχος Μαθηματικός Α.Π.Θ.

Copyright © Σωτηρία Δ. Παπακυριάκου, 2019
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευτεί ότι εκφράζουν τις επίσημες θέσεις του Α.Π.Θ.



Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή κ. Παναγιώτη Μπαμίδα της Ιατρικής σχολής του ΑΠΘ, τον κ. Χρήστο Φραντζίδα επιστημονικό συνεργάτη του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής του ΑΠΘ και το διευθυντή του Διατμηματικού Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Πολύπλοκα Συστήματα και Δίκτυα» κ. Ιωάννη Αντωνίου για την πολύτιμη βοήθειά τους κατά την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής του ΑΠΘ και ιδιαίτερα τον κ. Παντελεήμον Χρίσκο για την πολύτιμη καθοδήγηση και τις συμβουλές που μου πρόσφερε.





Περίληψη

Η παρούσα εργασία στοχεύει στην αξιολόγηση της ποιότητας του ύπνου, πριν και μετά τη διακοπή του καπνίσματος με τη βοήθεια κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής, μέσω της ποσοτικοποίησης των αλληλεπιδράσεων της εγκεφαλικής με την καρδιακή, οφθαλμική και μυϊκή δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Στην εργασία περιγράφονται διάφορες διαταραχές του ύπνου και της αναπνοής στον ύπνο καθώς και οι επιπτώσεις του καπνίσματος σε αυτές και γενικότερα στον οργανισμό του ανθρώπου. Επιπλέον αναλύονται η διεργασία και τα στάδια του ύπνου, τα βιολογικά σήματα τα οποία συλλέχθηκαν μέσω πολυκαναλικών καταγραφών κατά τη διάρκεια του ύπνου καθώς επίσης και τα χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από κάθε καταγραφή. Τέλος περιγράφεται η πειραματική διαδικασία και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από αυτή.

Λέξεις-κλειδιά

Ύπνος, Κάπνισμα, SmokeFreeBrain, Βιολογικά σήματα, Θεωρία γράφων





Abstract

The present study aims at evaluating the quality of sleep, before and after smoking cessation with suitable medicinal treatment, by quantifying the various interactions of the cerebral with the cardiac, ocular and muscular activity during sleep.

In this project, multiple sleep disorders and breathing disorders related to sleep are described, as well as, the effect of smoking on them and on the human physiology in general. Furthermore, the function and stages of sleep are analyzed, along with the biological signals that were gathered by polysomnographic recordings during sleep and the characteristics that were extracted from each measurement. Finally, the experimental procedure and the results are outlined.

Key-words

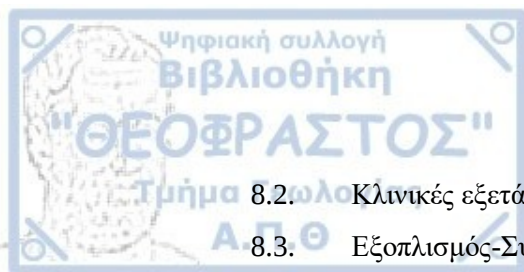
Sleep, Smoking, SmokeFreeBrain, Biological signs, Graph theory





Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	1
2. Introduction	5
3. Ύπνος.....	9
3.1. Τύποι και στάδια ύπνου.....	9
3.2. Φυσιολογία έναρξης ύπνου	11
3.2.1. Ύπνος και κιρκάδιος ρυθμός	12
3.3. Χειροκίνητη σταδιοποίηση για εξαγωγή χαρακτηριστικών μακρο- αρχιτεκτονικής ύπνου.....	13
3.4. Διαταραχές ύπνου και αναπνοής στον ύπνο	19
3.4.1. Το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας	19
3.4.2. Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών.....	23
3.4.3. Γήρανση, κιρκάδιος ρυθμός και ύπνος.....	26
3.4.4. Νευροεκφυλιστικές ασθένειες	27
4. Κάπνισμα	31
4.1. Επιδημιολογία καπνίσματος και βλαβερές συνέπειες	31
4.2. Καρκίνος του πνεύμονα	32
4.3. Η φαρμακολογία της νικοτίνης.....	33
4.4. Κάπνισμα και βλεβερές συνέπειες στον ύπνο	34
5. Βιολογικά σήματα	37
5.1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα	37
5.2. Ηλεκτρομυογράφημα	40
5.3. Ηλεκτροφθαλμογράφημα	42
6. Νευρικό σύστημα	45
6.1. Αυτόνομο νευρικό σύστημα	45
6.1.1. Συμπαθητικό νευρικό σύστημα.....	45
6.1.2. Παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα	47
6.1.3. Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού (HRV)	48
6.1.4. HRV κατά τη διάρκεια του ύπνου.....	48
6.2. Αλληλεπίδραση εγκεφάλου καρδιάς.....	49
7. Πρωτόκολλο Διακοπής Καπνίσματος.....	51
7.1. Στόχος έργου – Smoke Free Brain	51
7.2. Βαρενικλίνη	52
8. Πειραματική διαδικασία.....	55
8.1. Συμμετέχοντες	55



8.2.	Κλινικές εξετάσεις και συνεδρίες	55
8.3.	Εξοπλισμός-Συλλογή δεδομένων.....	57
8.4.	Περιγραφή των δεδομένων.....	58
9.	Ανάλυση δεδομένων	59
9.1.	Προεπεξεργασία βιοσημάτων	59
9.2.	Εξαγωγή χαρακτηριστικών.....	59
9.2.1.	Χαρακτηριστικά ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος.....	60
9.2.2.	Χαρακτηριστικά ηλεκτροκαρδιογραφήματος.....	63
9.2.3.	Χαρακτηριστικά ηλεκτροφθαλμογραφήματος.....	65
10.	Στατιστική ανάλυση.....	67
11.	Παρουσίαση γράφου.....	69
11.1.	Μετρικές γράφων.....	69
12.	Αποτελέσματα	73
13.	Συζήτηση.....	79
	Επίλογος	81
	Αναφορές.....	83

1. Εισαγωγή

Ο ύπνος είναι ένα σημαντικό κομμάτι της καθημερινότητάς μας, μιας και αφιερώνουμε το ένα τρίτο του χρόνου μας σε αυτόν. Η καλή ποιότητα του ύπνου είναι τόσο σημαντική για τους οργανισμούς όσο το νερό και το φαγητό. Χωρίς ύπνο ο οργανισμός δεν μπορεί να διαμορφώσει ή να διατηρήσει τις οδούς του εγκεφάλου που επιτρέπουν το να μάθει και να δημιουργήσει κανείς νέες μνήμες και είναι πιο δύσκολο να συγκεντρωθεί και να ανταποκριθεί γρήγορα. Η σημαντικότητά του λοιπόν στη σωματική και πνευματική υγεία καθιστά τη μελέτη του ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα και σημαντική αφού μέσω αυτής μπορούν να εντοπισθούν ασθένειες όπως ο διαβήτης, καρδιαγγειακές διαταραχές και άλλες. Επιπλέον αξίζει να αναφερθεί ότι οι διαταραχές ύπνου είναι συχνές μεταξύ των ατόμων με νευρολογικές διαταραχές που σχετίζονται με την ηλικία όπως η νόσος του Alzheimer και η νόσος του Parkinson, πράγμα που θέτει ακόμη περισσότερες υποψίες για τη συσχέτισή τους (Skeldon, Dijk and Derks, 2014; Mattis and Sehgal, 2016; Chriskos *et al.*, 2018).

Η διαταραχή του ύπνου μπορεί να προκληθεί από αναπνευστικές και αισθητηριοκινητικές διαταραχές, από αλλαγές σε ενδογενείς βιολογικές διαδικασίες και άλλα. Το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, κατά το οποίο ο λαιμός στενεύει κατά τη διάρκεια του ύπνου, προκαλεί ανεπαρκή παροχή οξυγόνου στους ιστούς του σώματος, αυξημένα επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα, υποτροπιάζουσες αφυπνίσεις και αύξηση των αναπνευστικών προσπαθειών. Το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών που αφορά μια αισθητηριοκινητική διαταραχή, πέρα από το γεγονός ότι συχνά διακόπτει εντελώς τον ύπνο φαίνεται να έχει επιπτώσεις και στην καθημερινότητα των ατόμων που πάσχουν από αυτό. Επιπλέον, ο κιρκάδιος ρυθμός που αποτελεί το βιολογικό μας ρολόι, ορίζεται ως ο ημερήσιος κύκλος που επηρεάζεται από συγκεκριμένους εξωτερικούς παράγοντες όπως το φως του ήλιου, οι θερμοκρασιακές αλλαγές και άλλους και επηρεάζει μια σειρά από βιοχημικούς δείκτες οι οποίοι διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού μας και κατ' επέκταση στον ύπνο. Ωστόσο η διαταραχή του ύπνου και η κακή ποιότητά του να μην οφείλεται μόνο στους παραπάνω παράγοντες (Allen *et al.*, 2003, 2005; Lévy *et al.*, 2015; Mattis and Sehgal, 2016).

Το κάπνισμα στερεί τη ζωή σε εκατομμύρια ανθρώπους κάθε χρόνο. Οι καρκινογόνες χημικές ουσίες του καπνού ευθύνονται για τη συχνότερη μορφή

καρκίνου, λόγω του καπνίσματος, τον καρκίνο του πνεύμονα. Ωστόσο παρά τις φοβερές επιπτώσεις του καπνίσματος στον ανθρώπινο οργανισμό λίγοι είναι αυτοί που επιτυγχάνουν την πλήρη διακοπή του. Ο λόγος για τη μη ικανότητα διακοπής του καπνίσματος είναι η νικοτίνη η οποία προκαλεί το αίσθημα της εξάρτησης. Η νικοτίνη προσδένεται σε υποδοχείς ακετυλοχολίνης και υποτύπους υποδοχέων ακετυλοχολίνης, όπως ο $\alpha 4\beta 2$ και παραμένει στους υποδοχείς για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Ενώ συνηθέστερα, η παρατεταμένη διέγερση από την πρόσδεση νευροδιαβιβαστών προκαλεί μείωση των υποδοχέων, η παρατεταμένη διέγερση λόγω της νικοτίνης προκαλεί αύξηση των υποδοχέων, με αποτέλεσμα την απευαισθητοποίηση τους που έχει ως συνέπεια τη σωματική εξάρτηση και τα συμπτώματα στέρησης. Επιπλέον η νικοτίνη επηρεάζει πολλούς νευροδιαβιβαστές όπως η ντοπαμίνη. Έρευνες έχουν δείξει ότι η ντοπαμίνη μπορεί να σταθεί εμπόδιο στην ενεργοποίηση αδρενεργικών υποδοχέων από τη νορεπινεφρίνη, μια ορμόνη απαραίτητη για την παραγωγή της μελατονίνης. Επομένως, παρεμποδίζεται η παραγωγή μελατονίνης και τα επίπεδα της μειώνονται, έχοντας ως συνέπεια περισσότερες διεγέρσεις και εγρήγορση κατά τη διάρκεια του ύπνου. Έτσι προκύπτει ότι το κάπνισμα αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα που συμβάλει στη διαταραχή του ύπνου (Iyer, 2018; Potts and Garwood, 2007; S. Watkins, George F. Koob, Athina, 2000; Islami, Torre and Jemal, 2015).

Σε αυτήν την εργασία μελετώνται και ποσοτικοποιούνται οι αλληλεπιδράσεις της εγκεφαλικής με την καρδιακή, οφθαλμική και μυϊκή δραστηριότητα, έχοντας ως στόχο την αξιολόγηση της ποιότητας του ύπνου πριν και μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Ως βοήθεια για τη διακοπή του καπνίσματος έχει χορηγηθεί στους συμμετέχοντες κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή με δραστική ουσία την βαρενικλίνη. Η βαρενικλίνη αποτελεί την πρώτη μη νικοτινική φαρμακευτική θεραπεία και έχει υψηλή χημική συγγένεια και επιλεκτικότητα για σύνδεση στον υποδοχέα $\alpha 4\beta 2$. Έχει παρόμοια δομή με τη νικοτίνη και σύμφωνα με μελέτες παράγει το 68% της απόκρισης που παρατηρείται από τη σύνδεση της νικοτίνης στους $\alpha 4\beta 2$ υποδοχείς, ανακουφίζοντας τα συμπτώματα της επιθυμίας για νικοτίνη (Potts and Garwood, 2007; Coe *et al.*, 2005; Tonstad *et al.*, 2006).

Μέχρι όμως το τελικό αποτέλεσμα της ποσοτικοποίησης των αλληλεπιδράσεων προηγήθηκαν αρκετές διαδικασίες. Αρχικά για να είναι δυνατή η επεξεργασία των πολυκαναλικών καταγραφών που πραγματοποιήθηκαν, τόσο αυτών πριν τη χορήγηση

της φαρμακευτικής αγωγής για τη διακοπή του καπνίσματος όσο και αυτών μετά, είναι απαραίτητη η προετοιμασία τους ώστε να είναι εύκολα διαχειρίσιμες και να απομακρυνθούν τυχόν θόρυβοι που περιλαμβάνονται σε αυτές. Αυτό είναι το στάδιο της προ-επεξεργασίας έτσι ώστε τα δεδομένα να είναι σε θέση να επεξεργαστούν περαιτέρω. Έπειτα για την ανάλυση των δεδομένων απαραίτητη είναι η σταδιοποίησή τους. Τα δεδομένα ύπνου χωρίστηκαν σε εποχές διάρκειας 60 δευτερολέπτων η κάθε μία και ακολούθως η κάθε εποχή κατατάχθηκε σε ένα από τα τέσσερα στάδια ύπνου N1, N2, N3, REM σύμφωνα με τα κριτήρια που ορίζει η AASM (American Academy of Sleep Medicine) για τη σταδιοποίηση (*The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*, 2007).

Στη συνέχεια ακολουθεί η εξαγωγή χαρακτηριστικών από τα βιολογικά σήματα. Από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα προκύπτουν οι ενεργειακές αναλογίες των πέντε βασικών εγκεφαλικών ρυθμών (δέλτα, θήτα, άλφα, βήτα, γάμα) οι οποίες υπολογίζονται μέσω του FFT (Fast Fourier Transform). Από το ηλεκτροκαρδιογράφημα εξάγονται έξι χαρακτηριστικά τα οποία περιγράφουν το περιεχόμενο συχνότητας των διαστημάτων RR, καθώς επίσης και τη συχνότητα των κορυφών R των οποίων ο υπολογισμός γίνεται με τη μέθοδο LSP (Lomb-Scargle Periodogram), η οποία θα αναλυθεί εκτενέστερα στο κύριο μέρος της εργασίας, λόγω των δειγματοληπτικά μη ομοιόμορφων χρονοδιαγραμμάτων των διαστημάτων RR. Τέλος, από το ηλεκτροφθαλμογράφημα εξάγονται τέσσερα χαρακτηριστικά τα οποία συνοψίζουν τη δραστηριότητα των ματιών κατά τη διάρκεια των εποχών.

Μετά τη διαδικασία εξαγωγής των χαρακτηριστικών έπεται ο υπολογισμός του βαθμού αλληλεπίδρασης μεταξύ των ζευγών των χαρακτηριστικών, με τη βοήθεια του συντελεστή συσχέτισης Spearman, ενός μη παραμετρικού στατιστικού συντελεστή κατάλληλου για την μέτρηση του βαθμού συσχέτισης αλλά και για την ποσοτικοποίηση της στατιστικής σημαντικότητας (*A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research* | Mukaka | *Malawi Medical Journal*, 2012). Οι αλληλεπιδράσεις που θεωρούνται στατιστικώς σημαντικές θα χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή των πινάκων γειτνίασης, βάση των οποίων θα κατασκευαστούν γράφοι τόσο για πριν την παρέμβαση με τη βαρενικλίνη όσο και για μετά από αυτήν με σκοπό να γίνει σύγκριση μεταξύ αυτών και να αξιολογηθεί η ποιότητα του ύπνου. Οι γράφοι θα έχουν ως κόμβους τα χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από τα βιολογικά σήματα και ως βάρη στις

ακμές τους τις τιμές των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων. Επιπλέον βάση των πινάκων γειτνίασης θα υπολογιστούν στη συνέχεια έξι μετρικές γράφων, οι οποίες αποσκοπούν στο να συνοψίσουν την οργάνωση και τη δομή των γράφων, περιγράφοντας έτσι την αποτελεσματικότητα και το βαθμό της συνδεσιμότητας των κόμβων καθώς και τις ιδιότητές τους.

Η συγκεκριμένη εργασία συγκροτείται από τρία μέρη. Το πρώτο μέρος περιλαμβάνει το γενικό πλαίσιο της εργασίας περιγράφοντας τη νευροφυσιολογία του ύπνου και ορισμένες διαταραχές του, τα κριτήρια για τη σταδιοποίηση του, την επιδημιολογία του καπνίσματος και τις βλαβερές συνέπειες του τόσο γενικά αλλά και ειδικότερα στον ύπνο, την ανάλυση κάποιων βιολογικών σημάτων και την αλληλεπίδραση εγκεφάλου-καρδιάς. Στο δεύτερο μέρος παρουσιάζεται το πρόγραμμα Smoke Free Brain, η πειραματική διαδικασία που έλαβε χώρα για τη συλλογή των δεδομένων καθώς και η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για την προεπεξεργασία των δεδομένων, την εξαγωγή των χαρακτηριστικών και την κατασκευή των γράφων. Τέλος στο τρίτο μέρος παρουσιάζονται τα αποτελέσματα όσον αφορά τις διαφορές που παρατηρούνται στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστημάτων πριν και μετά τη διακοπή του καπνίσματος για κάθε στάδιο του ύπνου ξεχωριστά καθώς επίσης και μια συζήτηση για περεταίρω έρευνα μελλοντικά.

2. Introduction

Sleep is an important part of our everyday life since we devote one-third of our day to it. Good quality sleep is as essential as food and water, for all organisms. Without sleep, people are not able to form and maintain new memories and it becomes difficult to concentrate and react fast enough. Therefore, the influence of sleep on physical and mental health renders studying it highly interesting and significant, also since many diseases can be detected through sleep research, like diabetes, cardiovascular problems and many more. Additionally, it is worth mentioning, that sleep disorders are a common comorbidity in patients with age-related neurological disorders like Alzheimer's disease and Parkinson's disease, which further points to their correlation (Skeldon, Dijk and Derks, 2014; Mattis and Sehgal, 2016; Chriskos *et al.*, 2018).

Sleep disorders can be induced by breathing and sensorimotor disruptions or by endogenous physiological processes as well as by other factors. In obstructive sleep apnea syndrome, the throat gradually narrows during sleep, causing insufficient flow of oxygen in the tissues, higher levels of carbon dioxide in the blood along with recurrent awakenings and numerous breathing restoration attempts for the patients. Restless leg syndrome, which is a sensorimotor disorder, besides causing discontinuation of sleep in the individuals suffering from it, it also seems to create problems in their everyday life. Moreover, the circadian rhythm which constitutes our biological clock is termed as a 24-hour cycle that can be influenced by specific external factors, like the sunlight, alterations in temperature, as well as many more. It also affects various biochemical markers that hold an important role in normal body and brain function and as a result in sleep. However, sleep disorders and bad quality sleep seems to be caused by more than the aforementioned factors (Allen *et al.*, 2003, 2005; Lévy *et al.*, 2015; Mattis and Sehgal, 2016).

Smoking causes millions of deaths every year. The carcinogens in tobacco are responsible for lung cancer, which is the most frequent kind of cancer due to smoking. However, even though the consequences of smoking are disastrous, only a few people are successful in terminating it. The reason for this is that nicotine is addictive. Nicotine binds to acetylcholine receptors and to acetylcholine receptor subtypes, like the $\alpha 4\beta 2$ and it remains bound for a prolonged time. While prolonged stimulation by the binding of neurotransmitters most times causes down-regulation of receptors, nicotine causes

upregulation of receptors that leads to their desensitization, which results in physical dependence and withdrawal symptoms. Additionally, nicotine affects many neurotransmitters, like dopamine. Studies show that dopamine can inhibit the adrenergic receptor activation by norepinephrine, a hormone involved in the production of melatonin. Therefore, melatonin production is blocked and its levels decrease, which results in high alertness during sleep. It is obvious then, that smoking is another factor contributing to sleep disorders (Iyer, 2018; Potts and Garwood, 2007; S. Watkins, George F. Koob, Athina, 2000; Islami, Torre and Jemal, 2015).

In this study, the various interactions of the cerebral with cardiac, ocular and muscular activity are analyzed and quantified with the aim of evaluating the quality of sleep before and after smoking cessation. In order to aid the termination of smoking, an appropriate pharmacological compound, varenicline, was administered to the patients involved in the study. Varenicline is the first pharmacological agent used for smoking cessation, that does not contain nicotine and it shows high affinity and selectivity to the $\alpha 4\beta 2$ receptor. Its structure is similar to the structure of nicotine and according to previous studies varenicline can produce 68% of the response caused by nicotine binding to $\alpha 4\beta 2$ receptors, thus relieving feelings of desire for nicotine (Potts and Garwood, 2007; Coe *et al.*, 2005; Tonstad *et al.*, 2006).

Nevertheless, before arriving at the final conclusions from the quantification of the interactions, multiple procedures came first. Firstly, in order to be able to carry out the analysis of the polysomnographic recordings that were conducted, both the ones that were gathered before and after administration of the smoking cessation treatment, their pre-processing is necessary, so that they are easily processed and without any noise. This stage is called pre-processing so that all data are adjusted for further analysis. Subsequently, for additional data analysis staging them is necessary. Thus, sleep derived data were divided in epochs of 60 seconds and then each epoch was classified into one of the four stages of sleep, namely N1, N2, N3, REM, according to AASM's (American Academy of Sleep Medicine) criteria for staging (*The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*, 2007).

Following is the features' extraction from biological signals. From the electroencephalogram, the energy ratios of the five main brainwaves (delta, theta, alpha, beta, gamma) are deduced, which are calculated with FFT (Fast Fourier Transform).

From the electrocardiogram six features are extracted, that describe the frequency content of RR Intervals, as well as the frequency of R peaks, whose calculation is carried out with the LSP method. This method will be analyzed on a greater scale in the main part of this paper, due to sampling variations in the timetable of RR intervals. Finally, from the electrooculogram, four features are derived, which summarize eye activity during the epochs.

After completion of the features' extraction, the next part is the calculation of the interaction degree between the pairs of features, by using the Spearman's correlation coefficient, a non parametric statistical coefficient which is able to measure the correlation degree and quantify the statistical significance (*A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research* | Mukaka | *Malawi Medical Journal*, 2012). The interactions that are considered statistically significant will be used for the construction of adjacency matrices, based on which, graphs will be created for both before and after the intervention with varenicline. The graphs will then be compared and the quality of sleep will be evaluated. The characteristics that were extracted by the biological signals will be set as the nodes of the graphs, and the values of the in-between interactions will be the width of the edges. Furthermore, based on the adjacency matrices, six graph metrics will be calculated, with the aim of summarizing the organization and structure of graphs, thus describing the effectiveness and connectivity degree of the nodes as well as their properties.

The present paper is comprised of three parts. The first part refers to the general background of the study, by presenting the neurophysiology of sleep and some of its disorders, the criteria for its staging, the epidemiology of smoking and the harmful consequences in health in general as well as in sleep. Additionally, the analysis of various biological signals and the cerebral-cardiac interactions are described. The second part introduces the program Smoke Free Brain and indicates the experimental procedure followed for the collection of data as well as the methodology used for the pre-processing of the data and the extraction of characteristics for the construction of graphs. Finally, in the third part, the results derived from the differences between the interactions of the systems, before and after smoking cessation, for each stage of sleep, are presented and perspectives for future studies are proposed.



3. Ύπνος

Αν και οι άνθρωποι αφιερώνουν περίπου το ένα τρίτο της ζωής τους στον ύπνο, δεν έχει διασαφηνιστεί ακόμη η σημαντικότητα της νευροβιολογικής σημασίας του ύπνου σχετικά με τη φυσική και νοητική υγεία του ανθρώπου. Είναι όμως γνωστό πως μείωση στη διάρκεια ή την ποιότητα του ύπνου παρουσιάζει σημαντικό κίνδυνο για την υγεία και έχει συσχετιστεί με αυξήσεις σε ένα ευρύ φάσμα χρόνιων ασθενειών συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη και της διαταραχής της ικανότητας προσοχής και νοητικής επίδοσης (Skeldon, Dijk and Derks, 2014). Έτσι λοιπόν επειδή η ποιότητα του ύπνου σχετίζεται με την ποιότητα ζωής, η μελέτη των μηχανισμών ύπνου μπορεί να παρέχει πληροφορίες για διάφορες ασθένειες (Chriskos *et al.*, 2018).

3.1. Τύποι και στάδια ύπνου

Σύμφωνα με την AASM (American Association Sleep Medicine) ο ύπνος αρχικά διαιρείται σε δύο βασικούς τύπους: στον ύπνο ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (Rapid Eye Movement, REM) και στον ύπνο άνευ ταχέων οφθαλμικών κινήσεων (Non Rapid Eye Movement, NREM). Ο τύπος NREM διαιρείται σε τρία ακόμη στάδια τα N1, N2 και N3 όπως αυτά ονομάζονται. Αυτή η κατηγοριοποίηση, γνωστή ως σταδιοποίηση, έχει ως αποτέλεσμα συνολικά τέσσερα στάδια ύπνου και βασίζεται στους διαφορετικούς ηλεκτροεγκεφαλογραφικούς ρυθμούς που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια καθενός από τα στάδια του ύπνου (*The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*, 2007).

Η φυσιολογική υπνική λειτουργία περιλαμβάνει τις δύο βασικές καταστάσεις NREM και REM που εναλλάσσονται κυκλικά σε ένα επεισόδιο ύπνου και τα χαρακτηριστικά του κάθε σταδίου είναι καλά καθορισμένα. Ο ύπνος NREM περιλαμβάνει ένα μεταβλητό φλοιώδες ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, συμπεριλαμβανομένων των ατράκτων του ύπνου (sleep spindles), των συμπλεγμάτων K (K-complexes) και των βραδένων κυμάτων που σχετίζονται με τον χαμηλό μυϊκό τόνο και την ελάχιστη συνειδητή δραστηριότητα (Carskadon and Dement, 2005). Μία άτρακτος (spindle) είναι μία σύντομη ταλάντωση 11-16 Hz, ενώ ένα σύμπλεγμα K (K-complex) αποτελείται κυρίως από ένα προεξέχον αρνητικό κύμα, τη μεγαλύτερη σε πλάτος κυματομορφή ενός υγιούς ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Πιο συνηθισμένα, η δραστηριότητα που σχετίζεται με την άτρακτο εντοπίζεται στη μεσαία μετωπική,

κεντρική και μετωπική περιοχή, ενώ η δραστηριότητα που σχετίζεται με το σύμπλεγμα K έχει ταυτοποιηθεί σε φλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου (Ioannides *et al.*, 2017). Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στον REM ύπνο αποσυγχρονίζεται, οι μύες είναι ατονικοί και παρατηρείται η παρουσία ονείρων (Carskadon and Dement, 2005).

Ένα νυχτερινό πρότυπο ύπνου σε ώριμους ανθρώπους που κοιμούνται ακολουθώντας ένα κανονικό πρόγραμμα, έχει τα εξής χαρακτηριστικά: ο ύπνος ξεκινάει από το NREM με το στάδιο N1 και προχωρά στα βαθύτερα στάδια N2 και N3, πριν φτάσει στο πρώτο επεισόδιο ύπνου REM που εμφανίζεται περίπου 80 με 100 λεπτά αργότερα. Έπειτα ο NREM και ο REM ύπνος εναλλάσσονται κυκλικά κατά τη διάρκεια της νύχτας, με κάθε κύκλο να διαρκεί περίπου 90 έως 100 λεπτά. Πιο συγκεκριμένα, ο πρώτος κύκλος ύπνου σε έναν φυσιολογικό νεαρό ενήλικα ξεκινά με το στάδιο N1, στο οποίο συνήθως παραμένει μόνο για μερικά λεπτά (1-7 λεπτά) κατά την έναρξη του ύπνου. Στο στάδιο αυτό ο ύπνος διακόπτεται εύκολα π.χ. αναφέροντας απλά κάποιο όνομα, αγγίζοντας το άτομο ελαφρώς ή κλείνοντας ήσυχα μια πόρτα. Έτσι ο ύπνος του σταδίου N1 συνδέεται με ένα χαμηλό όριο διέγερσης. Εκτός από το ρόλο που έχει το στάδιο N1 στην αρχική μετάβαση από την αφύπνιση στον ύπνο, λειτουργεί και ως μεταβατικό στάδιο καθ'όλη τη διάρκεια της νύχτας. Ακόμη όσον αφορά το στάδιο N1, αξίζει να σημειωθεί ότι κύριο χαρακτηριστικό του διαταραγμένου ύπνου είναι η αύξηση του ποσού και του ποσοστού του ύπνου πρώτου σταδίου (Carskadon and Dement, 2005).

Η οριστική έναρξη του ύπνου όμως σηματοδοτείται ουσιαστικά από την πρώτη εμφάνιση των χαρακτηριστικών του σταδίου N2, δηλαδή των ατράκτων του ύπνου και των συμπλεγμάτων K στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Η διάρκεια αυτού του σταδίου του ύπνου είναι από 10 έως 25 λεπτά και απαιτείται πιο έντονο ερέθισμα για να προκληθεί διέγερση. Συχνά το ίδιο ερέθισμα που προκάλεσε διέγερση από τον ύπνο του σταδίου N1 οδηγεί σε ένα προκαλούμενο σύμπλοκο K αλλά χωρίς αφύπνιση στο στάδιο N2 (Carskadon and Dement, 2005).

Καθώς εξελίσσεται ο ύπνος του σταδίου N2, σταδιακά εμφανίζεται στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα η δραστηριότητα βραδείας κυματομορφής υψηλής τάσης η οποία πληρεί τα κριτήρια για την ύπαρξη του σταδίου N3. Όσο προχωράει ο ύπνος σε αυτό το στάδιο συμβαίνει όλο και πιο υψηλή τάση βραδέας ρυθμικής δραστηριότητας και απαιτείται συνήθως ένα ισχυρό ερέθισμα για την πρόκληση διέγερσης. Μια σειρά

ύπνου. Η δραστηριοποίηση από αυτούς τους νευρώνες ωθεί στην αφύπνιση. Οι υποκρετινεργικοί νευρώνες στέλνουν πυκνούς ενεργούς άξονες σε πολλούς πυρήνες συμπεριλαμβανομένου του LC, πυρήνας που προωθεί και αυτός τη διέγερση. Τόσο ο VLPO όσο και οι υποκρετινικοί νευρώνες στέλνουν άξονες στην περιοχή του στελέχους του εγκεφάλου, όπου ρυθμίζεται ο ύπνος REM. Στο μοντέλο ύπνου-αφύπνισης, ο VLPO που ενεργοποιείται κατά τον ύπνο και ο μονοαμινεργικός πυρήνας (συμπεριλαμβάνει τον LC) που είναι ενεργός κατά την αφύπνιση παρεμποδίζουν αμοιβαία ο ένας τον άλλον δημιουργώντας ταχεία μετάβαση μεταξύ των καταστάσεων ύπνου και εγρήγορσης (Mattis and Sehgal, 2016).

3.2.1. Ύπνος και κirkάδιος ρυθμός

Ο κirkάδιος ρυθμός αποτελεί έναν ενδογενή ταλαντωτή που ελέγχει τους καθημερινούς ρυθμούς στη φυσιολογία και τη συμπεριφορά. Συχνά αναφέρεται ως «kirkάδιο ρολόι» με φυλογενετική προέλευση και είναι πιθανόν να αντανakλά τους αρχαίους, βασικούς μηχανισμούς της χρονομέτρησης που είναι σημαντικοί για την πρόβλεψη των ημερίσιων διακυμάνσεων των περιβαλλοντικών συνθηκών. Στα θηλαστικά το kirkαδικό ρολόι που προσδιορίζει τους μεταβολικούς και συμπεριφορικούς ρυθμούς βρίσκεται στον υπερkirkασματικό πυρήνα (Suprachiasmatic Nucleus, SCN) του εγκεφάλου, στην περιοχή του υποθαλάμου. Ο SCN περιέχει ετερογενείς πληθυσμούς από είδη νευρώνων (Honma *et al.*, 2012), συμπεριλαμβανομένων των νευρώνων που παράγουν αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο στον κοιλιακό πυρήνα καθώς και νευρώνων που παράγουν βασοπρεσσίνη στον ραχιαίο πυρήνα. Με βάση διάφορες μελέτες (Yamazaki *et al.*, 2000), όπου έχουν πραγματοποιηθεί *in vitro* καλλιέργειες νευρώνων του SCN, δείχνουν ότι είναι ικανός να διατηρεί ισχυρό kirkαδικό ρυθμό για πολλές μέρες. Πολλοί άλλοι περιφερικοί ιστοί (συκώτι, πνεύμονες, σκελετικός μυς) είναι επίσης ρυθμικοί *in vitro*, αλλά με ταλαντώσεις που δεν διατηρούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αυτό το στοιχείο μας αποδεικνύει ότι οι περιφερικοί ταλαντωτές βρίσκονται σε επικοινωνία και λαμβάνουν σήματα συγχρονισμού από τον κεντρικό υπερkirkασματικό πυρήνα (Mattis and Sehgal, 2016).

Δεδομένου ότι ο ύπνος είναι μία έντονη kirkαδική συμπεριφορά, αναμένεται ο πυρήνας SCN να ρυθμίζει τον ύπνο και τις περιοχές αφύπνισης του εγκεφάλου. Ωστόσο, ο SCN στέλνει μόνο αραιούς άξονες στους υποκρετινικούς νευρώνες και όχι

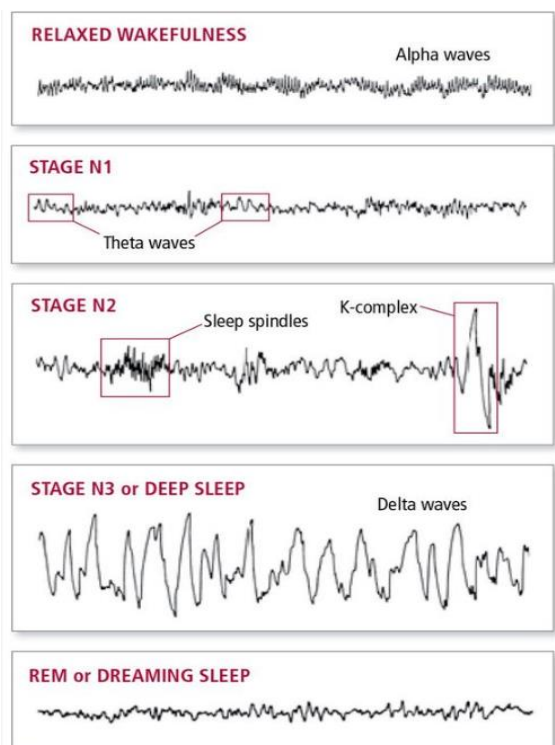
απευθείας άξονες στον LC και στον VLPO, καθιστώντας έτσι ένα πολυσυναπτικό μονοπάτι σηματοδότησης. Έρευνες ανατομίας έχουν δείξει τον πυκνό υποθαλαμικό πυρήνα (Dorsomedial Hypothalamus, DMH) ως σύνδεσμο αυτού του πολυσυναπτικού κυκλώματος. Ο DMH είναι μια περιοχή αξιοσημείωτη για τη λήψη εισροών από τους περισσότερους σημαντικούς πυρήνες και περιοχές του υποθαλάμου συμπεριλαμβανομένου και του SCN. Ο DMH με τη σειρά του στέλνει άξονες στον LC, στον VLPO και στους νευρώνες υποκριτίνης στον πλευρικό υποθάλαμο. Οι βλάβες του DMH εξαλείφουν τις κερκαδικές αλλαγές στη δραστηριότητα του LC και μειώνουν τους κερκαδικούς ρυθμούς της αφύπνισης-ύπνου, της σίτισης, της κινητικής δραστηριότητας και της έκκρισης των κορτικοστεροειδών, επιβεβαιώνοντας τον κρίσιμο ρόλο του στο κύκλωμα (Mattis and Sehgal, 2016).

3.3. Χειροκίνητη σταδιοποίηση για εξαγωγή χαρακτηριστικών μακρο-αρχιτεκτονικής ύπνου

Η οπτική αξιολόγηση του ύπνου είναι υποχρεωτική για την ανάλυσή του και ένα απαραίτητο βήμα για αυτήν την αξιολόγηση είναι η σταδιοποίησή του. Η τεχνική της σταδιοποίησης περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1937 και αργότερα προσαρμόστηκε τρεις φορές. Η πρώτη αναπροσαρμογή συνέβη το 1957, μετά την ανίχνευση του ύπνου REM, όταν εισήχθη η ηλεκτρο-οφθαλμογραφία (Electrooculogram, EOG). Η δεύτερη συνέβη το 1968, όταν τα στάδια του ύπνου τυποποιήθηκαν και εισήχθη το ηλεκτρομυογράφημα (Electromyography, EMG) και η τρίτη το 2007, για να ενσωματώσει τη συσσωρευμένη γνώση από την επιστήμη του ύπνου προσθέτοντας τις αφυπνίσεις και τα αναπνευστικά, καρδιακά και κινητικά γεγονότα. Για περίπου 40 χρόνια η μόνη ευρέως αποδεκτή διαδικασία για την περιγραφή του ανθρώπινου ύπνου ήταν το εγχειρίδιο των Rechtschaffen και Kales (R&K) για την ταξινόμηση του ύπνου. Στη βάση αυτών των κανόνων οι καταγραφές του ύπνου χωρίζονται σε 7 διαφορετικά στάδια (αγρυπνία, στάδιο 1, στάδιο 2, στάδιο 3, στάδιο 4, στάδιο REM και χρόνος κίνησης). Παρόλο που σε πολλές περιπτώσεις οι κανόνες των R&K είναι χρήσιμοι, έχουν επίσης επικριθεί για τον άφθονο χώρο που αφήνουν για υποκειμενική ερμηνεία, πράγμα που οδηγεί σε μεγάλη μεταβλητότητα στην οπτική αξιολόγηση των σταδίων του ύπνου. Τελευταίο αλλά εξίσου σημαντικό είναι ότι οι κανόνες αυτοί αναπτύχθηκαν για τους νέους υγιείς ενήλικες και δεν ισχύουν κατ' ανάγκη σε ηλικιωμένα άτομα και ασθενείς.

Παρά τις τεράστιες αλλαγές που έχουν πάρει μέρος στις τεχνικές καταγραφής και αποθήκευσης των δεδομένων και στους ποικίλους αλγορίθμους για την ποσοτικοποίηση τους, η σταδιοποίηση του ύπνου έχει υποστεί εκπληκτικά λίγες αλλαγές.

Σύμφωνα με δημοσιεύσεις της Αμερικανικής Ακαδημίας Ιατρικής Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine / AASM) υπάρχουν κάποιοι κανόνες για την σταδιοποίηση του ύπνου και τα συναφή συμβάντα (*The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*, 2007). Αρχικά, όπως έχει ήδη αναφερθεί, σύμφωνα με την AASM οι οκτάωρες πολυκαναλικές καταγραφές κατά τη διάρκεια του ανθρώπινου ύπνου θα πρέπει να ταξινομούνται σε 5 στάδια. Το στάδιο W (Wakefulness), τα στάδια N1, N2, N3 και το στάδιο του ύπνου REM. Επιπλέον οι καταγραφές θα πρέπει να αποτελούνται από εποχές των 30 δευτερολέπτων, διαδοχικά από την έναρξη της μελέτης. Στην περίπτωση που σε μία εποχή συνυπάρχουν δύο ή περισσότερα στάδια, ως επικρατέστερο ορίζεται αυτό που καταλαμβάνει το μεγαλύτερο τμήμα. Οι συχνότητες του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος (Electroencephalogram, EEG), που ποικίλουν ανά στάδιο ύπνου, είναι τα βραδέα κύματα που κυμαίνονται από 0,5 έως 2 Hz, ο ρυθμός δέλτα με συχνότητα μικρότερη των 4 Hz, ο ρυθμός θήτα από 4 έως 8 Hz, ο ρυθμός άλφα από 9 έως 13 Hz και ο ρυθμός βήτα από 14 Hz έως 30Hz (Εικόνα 1).



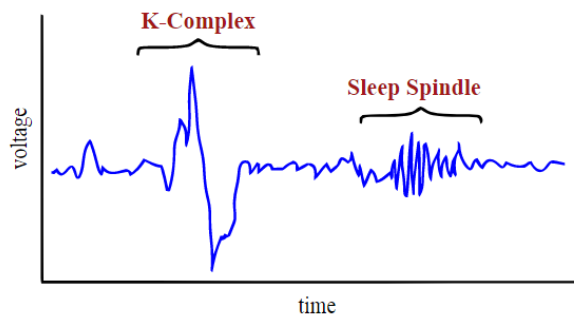
Εικόνα 1: Οι ρυθμοί του εγκεφάλου ανά στάδιο ύπνου.

Σύμφωνα με την AASM το στάδιο W (Wakefulness) αντιπροσωπεύει την κατάσταση εγρήγορσης και τη μετάβαση από την πλήρη εγρήγορση στα πρώιμα στάδια της υπνηλίας. Όσο το άτομο έχει ακόμη ανοιχτά τα μάτια του παρατηρείται στο EEG η παρουσία των κυμάτων βήτα που χαρακτηρίζονται από την υψηλότερη συχνότητα και το ελάχιστο εύρος, ενώ όταν το άτομο ξαπλώσει και κλείσει τα μάτια του παρατηρούνται κύματα ρυθμού άλφα (Patel and Araujo, 2018). Επομένως για να καταταχθεί μια εποχή στο στάδιο W θα πρέπει περισσότερο από το 50% της εποχής να είναι ρυθμού άλφα στην ινιακή περιοχή του εγκεφάλου. Ο ρυθμός αυτός παρατηρείται όταν κάποιος είναι ξύπνιος αλλά τα μάτια του είναι κλειστά και εξασθενεί με το άνοιγμα των ματιών. Επιπλέον πιθανά χαρακτηριστικά αυτού του σταδίου είναι το «αναβόσβημα» των ματιών με μία κάθετη κίνηση στα 0.5 με 2 Hz, η ταχεία ακανόνιστη και απότομη κίνηση των ματιών (<500 msec) με φυσιολογική/υψηλή κίνηση του μυός στο πηγούνι και η ανάγνωση των κινήσεων των οφθαλμών σε αργή φάση που ακολουθείται από ταχεία φάση.

Το στάδιο N1, που αποτελεί μόλις το 5% του συνολικού ύπνου για τους ενήλικες, υποδεικνύει την έναρξη του ύπνου. Χαρακτηριστικό αυτού του σταδίου είναι ότι ο ρυθμός άλφα αντικαθίσταται από το ρυθμό θήτα, με παρουσία κυμάτων μικρού εύρους από διαφορετικές συχνότητες ή αλλιώς (Low Amplitude Mixed Frequency, LAMF) ο οποίος καλύπτει ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% της εποχής. Μια εποχή με LAMF χαρακτηρίζεται εποχή σταδίου N1 ακόμη και αν υπάρχει ένα σύμπλεγμα K συσχετιζόμενο με μια διέγερση και δεν υπάρχουν άτρακτοι ή συμπλέγματα K που να μη σχετίζονται με μια διέγερση. Η παρουσία των κυμάτων αιχμηρής κορυφής και των αργών κινήσεων των οφθαλμών δεν είναι απαραίτητη για την ένταξη της εποχής στο στάδιο N1. Σε αυτό το στάδιο το εύρος των ηλεκτρομυογραφικών κινήσεων στο πηγούνι ποικίλει αλλά συνήθως είναι μικρότερο από του σταδίου W. Επιπλέον, οι κυματομορφές ρυθμού θήτα που δημιουργούνται από παθολογικά αίτια, όπως η επιληψία, δεν θα πρέπει να ερμηνεύονται ως στάδιο N1.

Στη συνέχεια ακολουθεί το στάδιο N2, του οποίου η έναρξη σηματοδοτείται αν στο τελευταίο μισό της προηγούμενης εποχής ή στο πρώτο μισό της τρέχουσας εποχής υπάρχουν ένα ή περισσότερα συμπλέγματα K, μη συσχετιζόμενα με αφυπνίσεις, ή άτρακτοι ύπνου (Εικόνα 2). Ένα σύμπλεγμα K όπως προαναφέρθηκε είναι ένα καλά ορισμένο αρνητικό αιχμηρό κύμα, το οποίο ακολουθείται αμέσως από ένα θετικό

στοιχείο που ξεχωρίζει από τη συνεχόμενη ηλεκτροεγκεφαλογραφική δραστηριότητα. Η συνολική διάρκειά του είναι μεγαλύτερη των 0.5 δευτερολέπτων και συνήθως μεγιστοποιείται σε μετωπιαίες περιοχές. Μια ενδεχόμενη διέγερση (arousal) για να μπορεί να συσχετιστεί με το σύμπλεγμα K θα πρέπει να αρχίσει σε χρόνο λιγότερο του ενός δευτερολέπτου μετά τον τερματισμό του συμπλέγματος K. Σε διαφορετική περίπτωση όπου υπάρχουν συμπλέγματα K συσχετιζόμενα με διεγέρσεις έχουμε το N1 στάδιο του ύπνου. Αν υπάρχει σύγχυση μεταξύ N2 και REM τότε οι κανόνες του REM υπερισχύουν. Σύμπλεγμα K μπορεί να εντοπιστεί και στο στάδιο REM και τότε υπάρχει δίλημμα για το αν η εποχή ανήκει στο REM ή στο N2. Αυτό που τελικά θα το καθορίσει είναι η αλλαγές στην ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα του πηγουνιού.



Εικόνα 2: Παράδειγμα καταγραφής ενός συμπλέγματος K και μιας ατράκτου ύπνου.

Εάν μια εποχή ή η επόμενη της έχει διέγερση, το τμήμα της καταγραφής που προηγείται της διέγερσης θεωρείται σταδίου N2. Επίσης αν εποχές με LAMF και χωρίς συμπλέγματα K ή ατράκτους ύπνου προηγήθηκαν κάποιων εποχών με συμπλέγματα K ή ατράκτους και δεν υπήρξε διέγερση, τότε πάλι είμαστε στο στάδιο N2. Επιπλέον οι εποχές ανήκουν στο N2 αν οι προηγούμενες εποχές είχαν σταδιοποιηθεί ως N3 αλλά δεν ανήκουν στο N3, δεν υπάρχει διέγερση και δεν πληρούν τα κριτήρια των σταδίων W και REM.

Η λήξη του σταδίου N2 σηματοδοτείται εάν συμβεί μετάβαση στο στάδιο W, ύπαρξη κάποιας διέγερσης που ακολουθείται από LAMF στο EEG (στην περίπτωση αυτή έχουμε στάδιο N1 μέχρι να παρατηρηθεί κάποιο σύμπλεγμα K ή κάποια άτρακτος ύπνου) ή εάν η πλειοψηφία των σωματικών κινήσεων ακολουθείται από αργή κίνηση των ματιών και LAMF χωρίς την παρουσία συμπλέγματος K ή ατράκτου. Και στην τελευταία περίπτωση η επόμενη εποχή ανήκει στο στάδιο N1, αλλά αν δεν παρατηρούνται αργές κινήσεις στα μάτια τότε ανήκει πάλι στο N2. Το στάδιο N2 τελειώνει επίσης είτε αν έχουμε μετάβαση στο στάδιο N3 είτε στο στάδιο REM.

Οι σωματικές κινήσεις σε μια εποχή εντοπίζονται όταν υπάρχουν τεχνικά σφάλματα λόγω κίνησης για διάρκεια μεγαλύτερη από τη μισή εποχή. Αν παρουσιάζεται ρυθμός άλφα στην εποχή που παρατηρείται η σωματική κίνηση, ακόμη και για λιγότερο από 15 δευτερόλεπτα, η εποχή τοποθετείται στο στάδιο W. Αν το στάδιο W προηγείται ή ακολουθεί της εποχής με τη σωματική κίνηση τότε η τρέχουσα εποχή χαρακτηρίζεται ως W. Αν δεν υπάρχει η παρουσία ρυθμού άλφα τότε η εποχή με τη σωματική κίνηση κατατάσσεται στο ίδιο στάδιο με την εποχή που την ακολουθεί.

Στο φυσιολογικό ύπνο, κατά τη διάρκεια του σταδίου N3 η εικόνα του EEG είναι κύματα ρυθμού δέλτα, με χαμηλή συχνότητα και μεγάλο εύρος (Patel and Araujo, 2018). Συνεπώς προϋπόθεση για να ανήκουν οι εποχές της καταγραφής του EEG στο στάδιο N3, είναι να αποτελούνται από αργά κύματα συχνότητας 0.5 έως 3 κύκλους ανά δευτερόλεπτο (cycles per second), το πλάτος τους από κορυφή σε κορυφή να είναι τουλάχιστον 75μV και επιπλέον είναι απαραίτητο αυτά τα αργά κύματα να καλύπτουν περισσότερο από το 20% της εποχής, ανεξάρτητα από την ηλικία του ατόμου, ώστε η εποχή να ανήκει στο στάδιο N3. Αξίζει να σημειωθεί ότι το εύρος των βραδέων κυμάτων του ύπνου μειώνεται με την ηλικία, αλλά η μείωση αυτή είναι παράλληλη με τις συχνότητες άλλων κυματομορφών του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Στο συγκεκριμένο στάδιο τα συμπλέγματα K μπορούν να θεωρηθούν βραδέα κύματα μόνο εάν πληρούν τις προϋποθέσεις των βραδέων κυμάτων. Επίσης παθολογικά κύματα που ικανοποιούν τις ιδιότητες των βραδέων κυμάτων, όπως το επιληπτικό, δεν υπολογίζονται ως αργή δραστηριότητα ύπνου. Το ίδιο ισχύει και για κυματομορφές εξαιτίας σφάλματος ή μη εγκεφαλικής προελεύσεως. Οι άτρακτοι ύπνου πολύ πιθανόν να παραμένουν κατά τη διάρκεια του ύπνου σταδίου N3.

Στο ηλεκτροοφθαλμογράφημα δεν παρατηρούνται συνήθως κινήσεις των ματιών ενώ στο ηλεκτρομυογράφημα το εύρος των κυμάτων ποικίλει αλλά συνήθως είναι χαμηλότερο από αυτό του σταδίου N2 και ίσως είναι τόσο χαμηλό όσο και στο στάδιο REM.

Όσον αφορά τον ύπνο REM, για να ανήκει μια εποχή στο στάδιο αυτό θα πρέπει να πληρεί όλες τις επόμενες συνθήκες. Απαραίτητη είναι η ύπαρξη ρυθμού θήτα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, παρουσία πριονοτών κυμάτων έντασης 2-6 Hz με έντονο περίγραμμα ή τριγωνικό, που μεγιστοποιούνται πάνω από την κεντρική περιοχή του εγκεφάλου, χωρίς συμπλέγματα K ή ατράκτους ύπνου. Επιπλέον απαιτείται χαμηλός

τόνος του πηγουνιού για το μεγαλύτερο τμήμα της καταγραφής του ηλεκτρομυογραφήματος, με ταυτόχρονη ύπαρξη ταχέων οφθαλμικών κινήσεων και γενικά ύπαρξη ταχέων οφθαλμικών κινήσεων μέσα στην εποχή. Οι ταχείες οφθαλμικές κινήσεις είναι ακανόνιστες και με διάρκεια μικρότερη των 500 msec. Η κατάταξη των εποχών στο στάδιο REM συνεχίζεται αν ο ρυθμός θήτα παραμένει στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα χωρίς συμπλέγματα K και ατράκτους ύπνου, αν ο τόνος του πηγουνιού παραμένει χαμηλός και αν δεν υπάρχει παρεμβατική διέγερση.

Η λήξη του σταδίου REM επισημαίνεται όταν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω λάβουν χώρα. Μετάβαση στο στάδιο W ή στο στάδιο N3 προφανώς επισημαίνει τη διακοπή του REM. Ακόμη, αύξηση του τόνου του πηγουνιού στο ηλεκτρομυογράφημα πάνω από το όριο που επιτρέπει το στάδιο REM δημιουργεί μια συνθήκη ώστε να πληρούνται τα κριτήρια του σταδίου N1 και επομένως πάλι έχουμε διακοπή του σταδίου REM. Στην περίπτωση που έχουμε διέγερση ακολουθούμενη από ρυθμό θήτα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και αργές κινήσεις των ματιών, σταματάει το στάδιο REM εκτός και αν δεν υπάρχουν αργές οφθαλμικές κινήσεις και αύξηση του τόνου του πηγουνιού. Εποχές με έντονες κινήσεις του σώματος ακολουθούμενες από αργές κινήσεις των ματιών και LAMF χωρίς την παρουσία συμπλέγματος K ή ατράκτου ύπνου, ανήκουν στο N1 εκτός και αν δεν υπάρχουν αργές κινήσεις των ματιών ή αύξηση του τόνου του πηγουνιού στο ηλεκτρομυογράφημα οπότε ανήκουν στο REM. Τέλος αν στο πρώτο μισό μιας εποχής υπάρχουν ένα ή περισσότερα συμπλέγματα K ή άτρακτοι που δεν σχετίζονται με διέγερση, σε συνδυασμό με την απουσία των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων ακόμη και αν ο τόνος του πηγουνιού παραμένει χαμηλός, η εποχή δεν ανήκει στο REM αλλά στο N2.

Όμως πολλές φορές η διαδικασία του ύπνου διαταράσσεται από τις διεγέρσεις. Πρόκειται για μεταβάσεις κυρίως από βαθύτερα σε πιο ελαφριά στάδια ύπνου, χωρίς αυτό να σημαίνει απαραίτητα ότι ο ύπνος διακόπτεται. Για να χαρακτηριστεί ένα γεγονός ως διέγερση θα πρέπει να υπάρξει σε οποιοδήποτε στάδιο του ύπνου απότομη αλλαγή της συχνότητας του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος συμπεριλαμβανομένων των ρυθμών άλφα, θήτα και των συχνοτήτων άνω των 16 Hz (αλλά όχι των ατράκτων), να έχει διάρκεια τουλάχιστον 3 δευτερόλεπτων και να έχουν προηγηθεί 10 δευτερόλεπτα σταθερού ύπνου πριν την αλλαγή. Για να σημειωθεί μία δεύτερη διέγερση είναι απαραίτητος ο παρεμβατικός ύπνος των 10 συνεχόμενων δευτερόλεπτων. Επιπλέον

στον ύπνο σταδίου REM μπορεί να εμφανιστούν διεγέρσεις μόνο αν συνοδεύονται με ταυτόχρονη αύξηση στο εύρος του ηλεκτρομυογραφήματος σε αντίθεση με τον ύπνο σταδίου NREM όπου για να αναγνωριστεί μια διεγερση δεν είναι απαραίτητη η ύπαρξη ταυτόχρονης αύξησης στο εύρος του ηλεκτρομυογραφήματος. Να σημειωθεί ότι σε καμία περίπτωση δεν μπορεί ένα γεγονός να αποτελέσει διεγερση μόνο λόγω αλλαγών στο εύρος του ηλεκτρομυογραφήματος. Σφάλματα, συμπλέγματα K ή κύματα ρυθμού δέλτα δεν μετρώνται ως διεγέρσεις εκτός και αν συνοδεύονται από αλλαγή στη συχνότητα του ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Αν μια τέτοια δραστηριότητα προηγείται της αλλαγής της συχνότητας του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, δεν περιλαμβάνεται στη διάρκεια των 3 δευτερολέπτων που ορίζει το κριτήριο.

Σε περίπτωση που υπάρξει εισβολή δραστηριότητας ρυθμού άλφα διάρκειας λιγότερης των 3 δευτερολέπτων σε κάποιο στάδιο του NREM ύπνου σε ποσοστό μεγαλύτερης της μιας έκρηξης ανά 10 δευτερόλεπτα, δεν μπορεί να θεωρηθεί ως διεγερση στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Μόνο εάν έχει προηγηθεί ύπνος 10 δευτερολέπτων χωρίς την παρουσία ρυθμού άλφα θεωρείται διεγερση. Τέλος οι μεταβάσεις από το ένα στάδιο του ύπνου σε ένα άλλο δεν μπορούν να θεωρηθούν από μόνες τους διεγέρσεις του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος εκτός και αν ικανοποιούν τα παραπάνω κριτήρια για τις διεγέρσεις.

3.4. Διαταραχές ύπνου και αναπνοής στον ύπνο

3.4.1. Το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας

Η απόφραξη των άνω αεραγωγών και γενικά οι διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι χαρακτηριστικά διάφορων παθήσεων από τις οποίες το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι το πιο συχνό. Το σύνδρομο αυτό είναι μια κοινή κλινική κατάσταση στην οποία ο λαιμός στενεύει ή καταρρέει επανειλημμένα κατά τη διάρκεια του ύπνου, προκαλώντας συμβάντα αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο. Οι άμεσες συνέπειες της κατάρρευσης είναι η διαλείπουσα υποξία (η κατάσταση κατά την οποία οι ιστοί του σώματος ή μιας περιοχής του σώματος στερούνται επαρκούς παροχής οξυγόνου) και η υπερκαπνία (η κατάσταση κατά την οποία παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα), υποτροποιάζουσες αφυπνίσεις και αύξηση των αναπνευστικών προσπαθειών,

οδηγώντας σε δευτερογενή συμπαθητική ενεργοποίηση, οξειδωτικό στρες και συστηματική φλεγμονή (Lévy *et al.*, 2015).

Αναλυτικότερα, το μειωμένο μέγεθος των άνω αεραγωγών και η αυξημένη αντίσταση μπορεί να προκαλέσει ροχαλητό με δόνηση του μαλακού τμήματος του ουρανίσκου και των τοιχωμάτων του φάρυγγα. Η κατάρρευση των άνω αεραγωγών μπορεί να είναι πλήρης, οδηγώντας σε αποφρακτική άπνοια που ορίζεται ως μείωση της ροής του αέρα άνω του 90% σε σχέση με τη φυσιολογική τιμή ή μπορεί να είναι και μερική κατάρρευση την οποία ονομάζουμε υπόπνοια, και ορίζεται ως μείωση της ροής του αέρα περισσότερο από 30% σε σχέση με τη φυσιολογική τιμή και αποκορεσμό οξυγόνου μεγαλύτερο από 3%. Συγκεκριμένα η διαλείπουσα υποξία έχει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των απνοιών και υποπνοιών και των συνεπειών τους, συμπεριλαμβανομένης της υπερβολικής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της μέρας, της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και του αυξημένου κινδύνου θανάτου από οποιαδήποτε αιτία σε περιπτώσεις τουλάχιστον όπου το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι σε σοβαρό επίπεδο. Το σύνδρομο αυτό θεωρείται σημαντικό θέμα δημόσιας υγείας που προσβάλλει το 5-15% του πληθυσμού, ποσοστό το οποίο αυξάνεται γραμμικά με την ηλικία έως τα 60-65 έτη. Συνεπώς είναι ιδιαίτερα διαδεδομένο στους μεσήλικες και στους μεγαλύτερους ενήλικες (Lévy *et al.*, 2015).

Η διάγνωση του συνδρόμου της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας βασίζεται στις καταγραφές ύπνου, είτε με μία πλήρη πολυσωματογραφία η οποία περιλαμβάνει νευροφυσιολογικά, καρδιακά και αναπνευστικά σήματα ή με μία αναπνευστική πολυγραφία η οποία δεν περιλαμβάνει νευροφυσιολογικούς αισθητήρες. Διάγνωση παθολογίας γίνεται εάν υπάρχουν περισσότερα από πέντε κυρίως αναπνευστικά συμβάντα (αποφρακτικές και μεικτές υπόπνοιες ή αναπνευστικές αφυπνίσεις) ανά ώρα ύπνου σε έναν ασθενή με τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα: υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, κόπωση ή αϋπνία, να ξυπνάει με πνιγμό, να κρατάει την αναπνοή του, συχνό ροχαλητό ή διακοπή της αναπνοής, υπέρταση, διαταραχή διάθεσης, νοητική δυσλειτουργία, ασθένεια στεφανιαίας αρτηρίας, εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Εναλλακτικά η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται εάν υπάρχουν περισσότερα από 15 αποφρακτικά αναπνευστικά συμβάντα ανά ώρα ύπνου, ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων. Η σοβαρότητα του συνδρόμου εξαρτάται από την

υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, από το δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (AHI) και από το δείκτη αποκορεσμού οξυγόνου με βάση την ολονύκτια παρακολούθηση. Η κατάσταση του ασθενή χαρακτηρίζεται ήπια αν ο δείκτης AHI είναι από 5 έως 15, μέτρια αν είναι από 15 έως 30 και σοβαρή αν είναι ο δείκτης AHI είναι μεγαλύτερος του 30 (Lévy *et al.*, 2015).

Το σύνδρομο της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας μπορεί να εντοπιστεί σε όλες τις ηλικίες αν και τις περισσότερες φορές η διάγνωση γίνεται σε ηλικίες μεταξύ 40 και 50 ετών. Οι πιθανότητες αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας και κυρίως μετά τα 65 έτη.

Ένας από τους ισχυρότερους παράγοντες είναι η παχυσαρκία, κυρίως στο άνω μέρος του σώματος. Ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου αυξάνεται προοδευτικά με την αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος και ακόμη περισσότερο με την αύξηση της περιφέρειας του λαιμού. Αυτό είναι πιθανότατα που σχετίζεται με τη στένωση των άνω αεραγωγών ως αποτέλεσμα της περίσσειας λίπους. Επιπλέον η στένωση των άνω αεραγωγών μπορεί να προκύψει από ανωμαλίες κρανιοπροσωπίας και μαλακών ιστών, τα οποία αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης του συνδρόμου (Lévy *et al.*, 2015).

Όσον αφορά το φύλο υπάρχει ισχυρή υπεροχή του συνδρόμου στους άνδρες, αφού σύμφωνα με μελέτες οι άνδρες επηρεάζονται δύο με τρεις φορές περισσότερο από τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που αντιστοιχούν σε αυτήν την ηλικία. Ο λόγος δεν είναι πλήρως διασαφηνισμένος, ωστόσο ορμονικές επιδράσεις στον έλεγχο της αναπνοής και στην ενεργοποίηση των μυών των άνω αεραγωγών σε συνδυασμό με την κατανομή του λίπους στο κάθε φύλο φαίνεται να εξηγούν τη διαφορά. Η συχνότητα του συνδρόμου στις γυναίκες αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση, πιθανώς επειδή το σωματικό λίπος ανακατανέμεται στο άνω μέρος του σώματος συμπεριλαμβανομένου του λαιμού (Lévy *et al.*, 2015).

Όσον αφορά τη συσχέτιση του καπνίσματος και του συνδρόμου, ερευνητές παρατήρησαν ότι σε ένα δείγμα ασθενών του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (AHI>10) το 35% ήταν καπνιστές ενώ αντίστοιχο δείγμα ατόμων που δεν έπασχε από το σύνδρομο (AHI<5) μόλις το 18% ήταν καπνιστές (Kashyap, Hock and Bowman, 2001). Επιπλέον σε μία μελέτη 301 τυχαίων Ισραηλινών οδηγών που κάπνιζαν αρκετές φορές την ημέρα, το κάπνισμα βρέθηκε να αποτελεί τον τρίτο σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα για διαταραχές στην αναπνοή κατά τον ύπνο

(Tzischinsky *et al.*, 2012). Σε άλλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε εξετάστηκαν 57 άντρες ασθενείς του συνδρόμου οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το ιστορικό καπνίσματος και τη σοβαρότητα του συνδρόμου. Οι 28 ασθενείς ήταν καπνιστές και οι 29 μη καπνιστές. Παρατηρήθηκε ότι οι καπνιστές είχαν υψηλότερο μέσο όρο του δείκτη AHI από ότι οι μη καπνιστές (Kim *et al.*, 2012).

Δεν ισχυρίζονται όμως όλες οι έρευνες τη θετική συσχέτιση του καπνίσματος και της επιδείνωσης του συνδρόμου. Κατά τη μελέτη The Sleep Heart Health Study επιλέχθηκαν 6132 άτομα που συμμετείχαν ήδη σε καρδιακές και αναπνευστικές μελέτες. Σε κάθε επίπεδο του AHI από 1.5 μέχρι και μεγαλύτερο του 30 υπήρχαν περισσότερες αναλογίες των μη καπνιστών σε σύγκριση με τους καπνιστές. Οι καπνιστές ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν $AHI < 1.5$ από τους μη καπνιστές. Ωστόσο, στις ίδιες κατηγορίες αύξησης του AHI ξεκινώντας από το 5, οι καπνιστές ήταν πιο συχνόι από τους μη καπνιστές. Οι μη καπνιστές ήταν συχνότερο να έχουν $AHI < 5$ (Krishnan, Dixon-Williams and Thornton, 2014).

Παρά τα αντικρουόμενα στοιχεία και την έλλειψη διαχρονικών μελετών που υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ του καπνίσματος και του συνδρόμου, πολλοί ερευνητές προτείνουν δυνητικούς μηχανισμούς που εξηγούν αυτήν ακριβώς τη σχέση. Οι μηχανισμοί αυτοί συνήθως περιλαμβάνουν αλλαγές στην αρχιτεκτονική ύπνου, χαλάρωση των ανώτερων μυών των αεραγωγών και των νευρικών αντανακλαστικών που προκλήθηκαν από τη νικοτίνη, αυξημένο όριο διέγερσης από τον ύπνο που προκαλείται επίσης από την νικοτίνη και αύξηση της φλεγμονής των ανώτερων αεραγωγών λόγω εισπνοής καπνού (Krishnan, Dixon-Williams and Thornton, 2014).

Ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς για την επίδραση του καπνίσματος στο σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι η διακοπή του ύπνου, συμπεριλαμβανομένου της στέρησης και του κατακερματισμού του ύπνου. Ακόμη, η βλάβη των προστατευτικών αντανακλαστικών του ανώτερου νευρομυϊκού αεραγωγού από τη νικοτίνη αποτελεί μία ακόμη εξήγηση της σχέσης του καπνίσματος με το σύνδρομο (Krishnan, Dixon-Williams and Thornton, 2014). Επιπλέον το κάπνισμα μπορεί να συμβάλει και στη φλεγμονή των αεραγωγών του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Το ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα έχει συσχετιστεί με την αυξημένη αντίσταση ροής του αέρα στη μύτη και στο στόμα καθώς και με την εμφανή αλλαγή της αποκομοιδής του βλεννογόνου. Η χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών προκαλείται με

διάφορους μηχανισμούς όπως κυτταρική υπερπλασία, οίδημα, πάχυνση επιθηλίου και δυσλειτουργία των ακροχορδώνων (Trenchea *et al.*, 2013). Οι αρνητικές επιπτώσεις του καπνίσματος επηρεάζουν επίσης την πνευμονική λειτουργία, με αυξημένο ρυθμό αναπνευστικών λοιμώξεων και αποφρακτικών αναπνευστικών ασθενειών όπως οι χρόνιες αποφρακτικές βρογχοπνευμονικές ασθένειες. Στη χρόνια βρογχίτιδα η αυξημένη παραγωγή πτυέλων μπορεί να συμβάλει στην αυξημένη αντίσταση των ανώτερων αεραγωγών, οδηγώντας σε ροχαλητό και στο σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Μέσω λοιπόν αυτών των μηχανισμών, το κάπνισμα διαρκώς επηρεάζει την αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου και καθιστά τους καπνιστές περισσότερο επηρεαζόμενοι στο σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (Trenchea *et al.*, 2013). Τέλος, το κάπνισμα προκαλεί σημαντική αύξηση στην καρβοξυαιμοσφαιρίνη και αυτή η αλλαγή μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην οξυγόνωση των ιστών λόγω της αυξημένης ανάγκης για οξυγόνο. Επιπλέον, η χρόνια έκθεση στο κάπνισμα οδηγεί στη μείωση της ευαισθησίας στην υποξία και έτσι διευκολύνει μεγαλύτερες περιόδους άπνοιας με σημαντικούς αποκορεσμούς (Trenchea *et al.*, 2013).

3.4.2. Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (Restless Leg Syndrome, RLS) είναι μια αισθητηριοκινητική διαταραχή της οποίας η κατάσταση αν και περιγράφηκε για πρώτη φορά τον 17^ο αιώνα, διεξήχθησαν πρωτοποριακές κλινικές μελέτες στη δεκαετία του 1940 από τον Ekbom, που αναγνώρισε τις ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών στον ύπνο και στη λειτουργικότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας (το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μερικές φορές αναφέρεται και ως σύνδρομο Ekbom). Πιο πρόσφατα, έρευνα έδειξε ότι το σύνδρομο επηρεάζει αρνητικά τον ύπνο, τη γνωστική λειτουργία και την ποιότητα ζωής. (Allen *et al.*, 2005). Τα συμπτώματα του συνδρόμου ποικίλλουν ευρέως, κοιμαινόμενα από την εμφάνιση μόνο περιστασιακά σε μια αγχωτική κατάσταση, μέχρι τη συνεχή εμφάνιση κατά τη νύχτα συνοδευόμενα σε αυτήν την περίπτωση από σχεδόν πλήρη διακοπή του ύπνου (Allen *et al.*, 2003). Σε έρευνα που έγινε τέθηκαν 9 επιδράσεις των συμπτωμάτων του συνδρόμου οι οποίες ήταν η αρνητική επιρροή στη διάθεση, η έλλειψη ενέργειας, η ενόχληση στις καθημερινές δραστηριότητες, η επιρροή στην κοινωνική ζωή, η απόσπαση της προσοχής στη δουλειά, η αίσθηση της απελπισίας, η παραμονή του/της συντρόφου άγρυπνου/άγρυπνης κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων, η επιρροή στις σχέσεις και η ανικανότητα παραμονής στο χώρο εργασίας λόγω κούρασης που προκαλούν τα

συμπτώματα. Στη συνέχεια οι πάσχοντες από το σύνδρομο ρωτήθηκαν ποιές από τις 9 καθημερινές λειτουργίες επηρεάζονται όταν παρουσιάζονται τα συμπτώματα. Οι περισσότεροι (85%) ανέφεραν ότι τα συμπτώματα επηρεάζουν μία ή περισσότερες από τις πτυχές της καθημερινότητας. Οι πτυχές της καθημερινότητας που φαίνεται να επηρεάζονται περισσότερο είναι η αρνητική επιρροή στη διάθεση (50.5%), η έλλειψη ενέργειας (47.6%) και η ενόχληση σε φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες (40.1%) (Allen *et al.*, 2005).

Υπάρχουν τέσσερα κριτήρια που οδηγούν στη διάγνωση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών. Το πρώτο αφορά μια παρότρυνση για μετακίνηση των ποδιών, η οποία συνήθως συνοδεύεται ή προκαλείται από άβολες και δυσάρεστες αισθήσεις στα πόδια. Μερικές φορές η επιθυμία για κίνηση είναι παρούσα, χωρίς τις δυσάρεστες αισθήσεις και μερικές φορές τα χέρια ή άλλα μέρη του σώματος εμπλέκονται εκτός από τα πόδια. Μερικοί ασθενείς περιγράφουν μόνο αυτή την παρότρυνση για κίνηση, χωρίς να γνωρίζουν τη συνιστώσα της αίσθησης και άλλοι δεν μπορούν να ξεχωρίσουν την παρότρυνση για κίνηση από την αίσθηση και δεν μπορούν να ορίσουν μια χρονική σχέση. Κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι οι περισσότεροι ασθενείς που αναζητούν ιατρική θεραπεία περιγράφουν τόσο την παρότρυνση για κίνηση όσο και τις αισθήσεις. Λόγω του ότι οι άβολες και δυσάρεστες αισθήσεις που εκδηλώνονται με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών δεν είναι οι ίδιες με τις συνηθισμένες αισθήσεις, οι άνθρωποι συχνά δυσκολεύονται να τις περιγράψουν. Μερικοί ασθενείς αναφέρουν απλά ότι δεν μπορούν να τις περιγράψουν αλλιώς πέρα από άβολες και ότι τις εντοπίζουν μέσα στο πόδι, ενώ κάποιοι άλλοι προσπαθούν να τις περιγράψουν αναλογικά με κάποιες άλλες αισθήσεις. Ένα κοινό χαρακτηριστικό μοιάζει να είναι πως οι αισθήσεις είναι βαθιές και όχι στην επιφάνεια του ποδιού και ένα δεύτερο κοινό χαρακτηριστικό φαίνεται να είναι η αίσθηση της κίνησης στο εσωτερικό του ποδιού (Allen *et al.*, 2003).

Το δεύτερο κριτήριο σχετίζεται με την ώθηση για κίνηση και την παρουσία δυσάρεστων αισθήσεων να αρχίζουν και να επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια περιόδων ανάπαυσης ή αδράνειας, όπως όταν οι ασθενείς είναι ξαπλωμένοι ή κάθονται. Η συντριπτική πλειοψηφία των αποδεικτικών στοιχείων προς υποστήριξη αυτού του κριτηρίου προέρχεται από τον όμιλο του Μόντρεαλ. Με τα χρόνια, έχουν μελετήσει τα αποτελέσματα της ακινησίας στο σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών, χρησιμοποιώντας ένα διαγνωστικό τεστ ακινησίας. Αυτή η δοκιμή αξιολογεί τις περιοδικές κινήσεις των

ποδιών και τα αισθητηριακά συμπτώματα σε άτομα που έχουν λάβει εντολή να παραμείνουν καθισμένη σε ένα κρεβάτι για μία ώρα με τα πόδια τους τεντωμένα. Σε σύγκριση με τους ελέγχους, οι ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών παρουσιάζουν περισσότερες περιοδικές κινήσεις των ποδιών και αύξηση των αισθητηριακών διαταραχών κατά τη διάρκεια της περιόδου ακινητοποίησης. Είναι ιδιαίτερα εντυπωσιακό ότι σε αυτές τις δοκιμασίες τα συμπτώματα μπορεί να απουσιάζουν στα αρχικά στάδια της περιόδου ανάπαυσης, αλλά αυξάνονται κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης. Η έννοια της ανάπαυσης σε αυτό το κριτήριο περιλαμβάνει και τη φυσική ακινησία και τη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος οδηγώντας σε μειωμένη εγρήγορση. Δεν έχουν αποπειραθεί μελέτες για το διαχωρισμό των επιπτώσεων που προκαλούν αυτές οι δύο στενά συνδεδεμένες πτυχές στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Έχει όμως προταθεί ότι η αυξημένη εγρήγορση, ακόμη και σε καθιστή ή όρθια στάση, μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα και, πράγματι, οι ασθενείς συχνά αναφέρουν τη χρήση συμπεριφορικών τεχνικών όπως η συμμετοχή σε έντονες συνομιλίες ή τα παιχνίδια σε υπολογιστή προκειμένου να επιτευχθεί η μείωση των συμπτωμάτων. Πιθανότατα και οι δύο παράγοντες, ακινησία και μείωση της υποστήριξης της δραστηριότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμβάλλουν στην εμφάνιση της κατάστασης (Allen *et al.*, 2003).

Το τρίτο κριτήριο είναι η επιθυμία για κίνηση ή η ύπαρξη δυσάρεστων αισθήσεων οι οποίες ανακουφίζονται μερικώς ή εντελώς από την κίνηση, όπως το περπάτημα ή το τέντωμα, τουλάχιστον για όσο χρονικό διάστημα συνεχίζεται η δραστηριότητα. Η ανακούφιση μέσω της κίνησης γενικά ξεκινάει αμέσως ή πολύ σύντομα μετά την έναρξη της δραστηριότητας, αλλά η ταχύτητα της έναρξης της κάθε ανακούφισης μέσω της κίνησης δεν έχει διασαφηνιστεί εντελώς. Επιπλέον μέσω της κίνησης η ανακούφιση δεν είναι πάντα πλήρης. Ακόμη και όταν είναι πλήρης, ωστόσο οι ασθενείς μπορεί να έχουν μια αμετάβλητη επίγνωση ότι παρόλο που τα συμπτώματα του συνδρόμου έχουν κατασταλεί, θα το επαναλαμβάνουν μέχρι να τελειώσει η κίνηση. Δεδομένου ότι η ίδια η κίνηση είναι αυτή που παράγει την ανακούφιση των συμπτωμάτων, θα συνεχιστεί για όσο χρόνο συνεχίζεται η δραστηριότητα (Allen *et al.*, 2003).

Το τέταρτο και τελευταίο κριτήριο έχει να κάνει με το γεγονός ότι η επιθυμία για κίνηση και οι δυσάρεστες αισθήσεις επιδεινώνονται περισσότερο το βράδυ ή τη νύχτα

παρά κατά τη διάρκεια της ημέρας ή ακόμη είναι δυνατόν να συμβαίνουν μόνο το βράδυ ή τη νύχτα. Τα άτομα που πάσχουν σε μεγάλο βαθμό από το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών, μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα 24 ώρες την ημέρα χωρίς εμφανή ημερήσια διακύμανση, αλλά στα αρχικά στάδια της νόσου όταν τα συμπτώματα τους ήταν πιο ήπια οι ασθενείς συνήθιζαν να έχουν εντονότερα συμπτώματα το βράδυ ή τη νύχτα. Οι άνθρωποι που αντιμετωπίζουν το σύνδρομο μόνο με παρατεταμένη αδράνεια και ανάπαυση, όπως σε ταξίδια με αεροπλάνο, ίσως να μην παρατηρούν επιδείνωση το βράδυ ή τη νύχτα, αν και μπορεί να αναφέρουν ότι τα συμπτώματα του συνδρόμου είναι χειρότερα όταν η παρατεταμένη δραστηριότητα συμβαίνει το απόγευμα ή το βράδυ παρά το πρωί (Allen *et al.*, 2003).

3.4.3. Γήρανση, κirkάδιος ρυθμός και ύπνος

Η γήρανση είναι συνδεδεμένη με μειωμένη κirkαδική ρυθμική συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένου του ύπνου. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν το περίπλοκο φαινόμενο της γήρανσης προκαλεί αλλαγές στον κirkάδιο ρυθμό ή εάν ισχύει το αντίθετο (Mattis and Sehgal, 2016).

Κατά τη γήρανση, ο συνολικός αριθμός των νευρώνων του υπερχιασματικού πυρήνα δεν φαίνεται να μεταβάλλεται, παρόλα αυτά, παρατηρείται μείωση στον αριθμό νευρώνων που παράγουν βασοπρεσσίνη (Chang and Guarente, 2013). Πιθανολογείται ότι η αλλαγή αυτή επιφέρει συνέπειες όπως μειωμένη νευρωνική σηματοδότηση που με τη σειρά της οδηγεί σε περαιτέρω απορρύθμιση του βιολογικού ρολογιού (Mattis and Sehgal, 2016). Επιπλέον βρέθηκε ότι οι περιφερικοί ταλαντωτές απορρυθμίζονται με το πέρασμα της ηλικίας, κάτι που δεν γνωρίζουμε όμως εάν οφείλεται στην απορρύθμιση του ενδογενούς ρολογιού τους ή σε μειωμένη αποδοχή σημάτων συγχρονισμού από τον υπερχιασματικό πυρήνα (Yamazaki *et al.*, 2002).

Με το πέρασμα της ηλικίας επηρεάζεται ο συγχρονισμός, η διάρκεια και η ενοποίηση του ύπνου με αποτέλεσμα ο συνολικός ύπνος να μειώνεται και επίσης τείνει να είναι περισσότερο κατακερματισμένος ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν μικρότερης διάρκειας ύπνο, φτωχότερη ποιότητα ύπνου, μεγάλα διαστήματα αφύπνισης και εκτεταμένα διαστήματα υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (Moraes *et al.*, 2014). Η διαταραχή του ύπνου, είτε πρόκειται για μικρότερη διάρκεια είτε για χειρότερη ποιότητα, συσχετίζεται με επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας (Goel *et al.*, 2009). Έτσι λοιπόν, η γήρανση επιφέρει πάρα πολλές αλλαγές

στον εγκέφαλο που μπορούν επίσης να επηρεάσουν τις γνωστικές επιδόσεις (Mattis and Sehgal, 2016).

3.4.4. Νευροεκφυλιστικές ασθένειες

Οι διαταραχές του ύπνου και του κικκάδιου ρυθμού συναντώνται συχνά και σε ανθρώπους που πάσχουν από νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Αυτό δείχνει μια άμεση συσχέτιση των δύο, όμως δεν έχει αποδειχθεί ακόμη ποιά δυσλειτουργία προκύπτει πρώτη χρονικά. Υπάρχουν θεωρίες που υποστηρίζουν ότι η απορρύθμιση του κικκάδιου ρυθμού καθιστά τον εγκέφαλο πιο ευάλωτο σε νευροεκφυλιστικές διαταραχές μέσω του μηχανισμού του οξειδωτικού στρες ή και της δυσλειτουργίας του μεταβολισμού. Μέχρι στιγμής πάντως, είναι δεδομένο ότι ο ύπνος κατέχει προστατευτικό ρόλο ενάντια στη νευροεκφύλιση και ότι η έλλειψή του συμβάλλει στην ανάπτυξη αυτής (Mattis and Sehgal, 2016).

Το Alzheimer είναι μία χρόνια νευροεκφυλιστική νόσος με κλινικά συμπτώματα προοδευτικής απώλειας βραχυπρόθεσμης μνήμης, αποπροσανατολισμό, μεταβολές στη διάθεση, μείωση κινητικότητας και αλλαγές συμπεριφοράς. Παθολογικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία εξωκυτταρικών πλακών αμυλοειδούς και από ενδοκυτταρικά νευροϊνιδιακά πλέγματα εντός του εγκεφάλου. Η συγκεκριμένη νόσος εξελίσσεται μέσω προκλινικών παθολογικών σταδίων πριν φτάσει στο σημείο να είναι κλινικά ανιχνεύσιμη (Braak and Braak, 1995). Επειδή όμως η παθολογία του ύπνου παρατηρείται και σε νοητικά υγιή άτομα με εναπόθεση β-αμυλοειδούς, καθιστά την παρουσία του β-αμυλοειδούς αρνητική για τη δομή του ύπνου (Mattis and Sehgal, 2016). Οι ασθενείς που πάσχουν από Alzheimer παρουσιάζουν δυσλειτουργία στον κύκλο αφύπνισης-ύπνου και ανάπαυσης-δραστηριότητας, δηλαδή παρατηρείται αποσυντονισμός του κικκάδιου ρυθμού. Η κικκάδια διαταραχή στους ασθενείς είναι πιθανόν να προκύψει λόγω της διαταραχής στα κυκλώματα των κικκάδιων ρολογιών και του ελλείμματος εκροών που πιθανότατα οφείλονται στη σημαντική απώλεια νευρώνων στον SCN των ασθενών (Wang *et al.*, 2015).

Η νόσος του Parkinson είναι μια νευροεκφυλιστική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται κλινικά από συμπτώματα όπως τρέμουλο, ακαμψία και αργή κίνηση (βραδυκίνηση). Σε μεταγενέστερα στάδια η ασθένεια μπορεί να επηρεάσει το γνωστικό επίπεδο καθώς επίσης και να προκαλέσει συμπεριφορικά και συναισθηματικά προβλήματα. Παθολογικά η νόσος του Parkinson χαρακτηρίζεται από την απώλεια των

νοτοπαμινεργικών νευρώνων του μεσαίου τμήματος του εγκεφάλου και από την ανώμαλη συσσώρευση της πρωτεΐνης αλφασινουκλεΐνης σε ενδογενείς εγκλίσεις που ονομάζονται Lewy bodies (Schulz-Schaeffer, 2010). Επιπλέον η νόσος συνοδεύεται από την καταστροφή πολλών πληθυσμών ενεργών νευρώνων συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του αριθμού των υποθαλαμικών υποκρετινικών νευρώνων (Fronczek *et al.*, 2007).

Οι διαταραχές του ύπνου συγκαταλέγονται στα πιο διαδεδομένα μη κινητικά συμπτώματα του Parkinson, με σχεδόν τα δύο τρίτα των ασθενών να αναφέρουν κάποια μορφή παθολογικών συμπτωμάτων ύπνου (Barone *et al.*, 2009). Οι διαταραχές αυτές αφορούν την αϋπνία κατά τις νυχτερινές ώρες και συνεπώς την υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως επίσης και το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών. Το πιο σημαντικό σύμπτωμα όμως που μπορεί να αποτελέσει και έναν πολύ ισχυρό προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης της νόσου του Parkinson είναι η διαταραχή της συμπεριφοράς των ταχέων οφθαλμικών κινήσεων κατά τον ύπνο (REM Behavior Disorder, RBD) (Mattis and Sehgal, 2016). Πρόκειται για μια διαταραχή του ύπνου στην οποία οι άνθρωποι δρουν στα όνειρά τους. Το κύριο χαρακτηριστικό είναι η απώλεια της ατονίας των μυών, δηλαδή απώλεια της παράλυσης η οποία κατά τον REM ύπνο είναι όχι μόνο φυσιολογική αλλά απαραίτητη. Έτσι ο ασθενής οδηγείται σε ένα ευρύ φάσμα απελευθέρωσης συμπεριφοράς, το οποίο εκτείνεται από τις απλές συσπάσεις των άκρων έως την πιο σύνθετη ολοκληρωμένη κίνηση. Αυτές οι συμπεριφορές μπορεί να είναι βίαιες και να έχουν ως αποτέλεσμα τον τραυματισμό είτε του ίδιου του ατόμου είτε αυτών που κοιμούνται δίπλα του (Boeve, 2010; Sateia, 2014).

Οι ανωμαλίες του ύπνου εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου. Οι ασθενείς με Parkinson έχουν διαταραγμένη ρύθμιση κορτιζόλης και μελατονίνης (Videnovic *et al.*, 2014), γεγονός που υποδηλώνει γενικευμένη κερκαδική δυσλειτουργία πέρα από την απορρύθμιση του ύπνου-αφύπνισης.

Η νόσος του Huntington, είναι μια νευροεκφυλιστική διαταραχή που προκαλείται από μία αυτοσωμική επικρατή μετάλλαξη στο γονίδιο του Huntington. Στα συμπτώματά της περιλαμβάνονται ακούσιες σπασμωδικές κινήσεις του σώματος, αστάθεια στο περπάτημα καθώς και έλλειψη συντονισμού. Οι ασθενείς αντιμετωπίζουν επίσης προβλήματα συμπεριφοράς και γνωστικής λειτουργίας. Η ασθένεια προκαλείται από ένα λάθος στην CAG (cytosine, adenine, guanine) τριπλέτα του γονιδίου του

Huntington το οποίο οδηγεί σε διαφορετική διαμόρφωση της πρωτεΐνης Huntington. Αυτή η δυσμορφική πρωτεΐνη καταστρέφει κύτταρα του εγκεφάλου μέσω σχηματισμού συσσωματωμάτων και περαιτέρω δημιουργία εγκλείστων μέσα στα κύτταρα (Mattis and Sehgal, 2016).

Ασθενείς με τη νόσο του Huntington παρουσιάζουν άτακτο ύπνο με μειωμένη αποδοτικότητα και συνολική διάρκεια. Στα συμπτώματά τους συμπεριλαμβάνονται επίσης οι αυπνίες, RBD (REM sleep Behavior Disorder) και μειωμένη διάρκεια στο στάδιο ύπνου REM (Arnulf *et al.*, 2008). Ασυμπτωματικές μεταβολές στην αρχιτεκτονική του ύπνου είναι ανιχνεύσιμες και σε αρχική φάση της ασθένειας. Μελέτες σε ασθενείς με τη νόσο αυτήν δείχνουν σημαντική έλλειψη νευρώνων υποκρετίνης, βασοπρεσσίνης και οξυτοκίνης (Aziz *et al.*, 2008), ενώ μελέτες σε ποντίκια φανερώνουν προβλήματα στους προσαγωγούς νευρώνες του υπερχιασματικού πυρήνα και όχι στους απαγωγούς (Pallier *et al.*, 2007).



4. Κάπνισμα

4.1. Επιδημιολογία καπνίσματος και βλαβερές συνέπειες

Το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με τουλάχιστον 17 τύπους καρκίνου και βλάπτει τη ζωή περισσότερων από έξι εκατομμύρια ανθρώπων κάθε χρόνο. Ο καπνός είναι ένα πολύπλοκο μείγμα χημικών ουσιών στο οποίο τουλάχιστον οι 60 ουσίες είναι καρκινογόνες (Alexandrov *et al.*, 2016). Αυτά τα καρκινογόνα χημικά είναι η αιτία του καρκίνου εξαιτίας του καπνίσματος. Οι ισχυρότερες καρκινογόνες ουσίες είναι οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, οι N-νιτροζαμίνες και οι αρωματικές αμίνες. Αυτά τα συστατικά υπάρχουν σε μικρές ποσότητες, περίπου 5-200 ng ανά τσιγάρο. Οι περισσότερο επικρατούσες καρκινογόνες ουσίες είναι οι αλδεΐδες και άλλες πτητικές οργανικές ενώσεις όπως το βενζόλιο και το βουταδιένιο. Αυτές συναντώνται σε ποσότητες των 10-1000 μg ανά τσιγάρο (Hecht, 2002).

Οι καρκινογόνες ουσίες αποτελούν τη σύνδεση μεταξύ του εθισμού στη νικοτίνη και του καρκίνου του πνεύμονα. Η νικοτίνη είναι ο λόγος για τον οποίο οι άνθρωποι συνεχίζουν να καπνίζουν παρά τις γνωστές αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία. Η νικοτίνη γενικά δεν θεωρείται καρκινογόνος ουσία, αν και μπορεί να προκαλέσει όγκους κάτω από ορισμένες συνθήκες όπως η υπεροξία καθώς επίσης και να μετατραπεί σε καρκινογόνο ουσία στο σώμα. Το κάπνισμα λειτουργεί σαν μία καταστροφική συσκευή διανομής νικοτίνης, γιατί περισσότερες από 60 καρκινογόνες ουσίες συνοδεύουν τη νικοτίνη. Αν και η δόση της κάθε καρκινογόνου ουσίας ανά τσιγάρο είναι πολύ μικρή, η αθροιστική δόση κατά τη διάρκεια ζωής ενός καπνιστή είναι ουσιώδης (Hecht, 2002).

Η αντίδραση του οργανισμού στην καρκινογόνα έκθεση είναι παρόμοια με αυτή σε οποιαδήποτε άλλη ξένη ένωση ή φάρμακο. Τα ένζυμα κυτοχρώματος P450 καταλύουν την προσθήκη ενός ατόμου οξυγόνου στο καρκινογόνο, αυξάνοντας την υδατοδιαλυτότητά του και μετατρέποντας το σε μια μορφή που αποβάλλεται πιο εύκολα (αποτοξίνωση). Στην περίπτωση που αυτή η διαδικασία είναι αποτελεσματική, ο οργανισμός θα προστατευθεί. Ωστόσο κάποιες από τις μορφές που σχηματίζονται από την αλληλεπίδραση των ενζύμων κυτοχρώματος με τα καρκινογόνα είναι αντιδραστικές και έχουν ηλεκτρόφιλο (έλλειψη ηλεκτρονίων) κέντρο. Αυτές οι μορφές μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το DNA με αποτέλεσμα το σχηματισμό ομοιοπολικά δεσμευμένων προϊόντων γνωστών ως προσαγωγούς DNA (Hecht, 2002). Οι ιστοί που

είναι άμεσα εκτεθειμένοι στον καπνό (π.χ. πνεύμονας) όπως επίσης και κάποιοι ιστοί που είναι έμμεσα εκτεθειμένοι (π.χ. ουροδόχος κύστη) παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα προσαγωγών DNA σε καπνιστές (Alexandron *et al.*, 2016). Αυτή η διαδικασία η οποία μετατρέπει ένα μη αντιδραστικό καρκινογόνο σε μια μορφή που συνδέεται με το DNA είναι γνωστή ως μεταβολική ενεργοποίηση. Η ισορροπία μεταξύ της μεταβολικής ενεργοποίησης και της αποτοξίνωσης ποικίλλει μεταξύ των ατόμων και είναι πιθανό να επηρεάσει το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (Hecht, 2002).

Τα κύτταρα έχουν συστήματα για την επιδιόρθωση του DNA τα οποία μπορούν να απομακρύνουν αυτές τις προσαγωγές και να επαναφέρουν το DNA στην κανονική του δομή. Υπάρχουν διαφορές από άτομο σε άτομο όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της επιδιόρθωσης του DNA, που μπορεί να επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Με άλλα λόγια τα συστήματα επιδιόρθωσης δεν είναι απολύτως αποτελεσματικά. Μερικοί προσαγωγείς υπεκφεύγουν της επιδιόρθωσης και παραμένουν στο DNA. Αυτοί οι επιμένοντες στο DNA προσαγωγείς μπορούν να προκαλέσουν λανθασμένη κωδικοποίηση (Hecht, 2002).

4.2. Καρκίνος του πνεύμονα

Πριν από τη μαζική παραγωγή προϊόντων καπνού στο τέλος του 19^{ου} αιώνα, ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν μία σπάνια μορφή καρκίνου. Πρόσφατα, ωστόσο, αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου λόγω καρκίνου στους άντρες και τη δεύτερη κυριότερη αιτία στις γυναίκες παγκοσμίως. Το 2012, ο καρκίνος του πνεύμονα σκότωσε περίπου 1.098.700 άνδρες και 491.200 γυναίκες παγκοσμίως, που αντιστοιχούν σε 24% και 14% όλων των θανάτων από καρκίνο σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα (Islami, Torre and Jemal, 2015).

Η σημαντικότερη αιτία του καρκίνου του πνεύμονα είναι το κάπνισμα, παρόλο που το ποσοστό των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα που οφείλονται στο κάπνισμα ποικίλει ανά τους πληθυσμούς, με εύρος τιμών μεγαλύτερο από 80% στις Ηνωμένες Πολιτείες και στη Γαλλία μέχρι 61% σε μια συγκεντρωτική ανάλυση 21 ασιατικών **cohorts** και 40% στην υποσαχάρια Αφρική. Ο καρκίνος του πνεύμονα προκαλείται επίσης από το παθητικό κάπνισμα και στην περίπτωση αυτή υπολογίζεται ότι προκαλεί 21.400 θανάτους σε μη καπνιστές ετησίως. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα είναι η ατμοσφαιρική ρύπανση λόγω ανεπιθύμητης καύσης άνθρακα στο σπίτι για θέρμανση και μαγειρική, η έκθεση σε επικίνδυνες χημικές ουσίες

σε ορισμένα επαγγέλματα όπως η αεριοποίηση άνθρακα και η παραγωγή αλουμινίου, η έκθεση στην ακτινοβολία από το ραδόνιο που απελευθερώνεται από το έδαφος και τα δομικά υλικά και η έκθεση σε αμίαντο, σκόνη διοξειδίου του πυριτίου και διάφορα στοιχεία συμπεριλαμβανομένου του αρσενικού. Οι περισσότεροι από τους θανάτους λόγω καρκίνου του πνεύμονα που οφείλονται στο παθητικό κάπνισμα και την ατμοσφαιρική ρύπανση του εσωτερικού χώρου συμβαίνουν στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, ιδίως στην Κίνα (Islami, Torre and Jemal, 2015).

4.3. Η φαρμακολογία της νικοτίνης

Περίπου το 70% των καπνιστών εκφράζει την επιθυμία να διακόψει το κάπνισμα, ωστόσο το ποσοστό που το διακόπτει τελικά είναι μόλις το 6.2%. Αν και υπάρχουν πολλοί παράγοντες που δικαιολογούν αυτήν την απόκλιση στα ποσοστά, τα αρνητικά σωματικά και διανοητικά συμπτώματα από την στέρηση του καπνίσματος είναι ένας από τους κύριους λόγους (Iyer, 2018).

Η νικοτίνη παράγει μια αίσθηση εγρήγορσης και διέγερσης μέσω συγκεκριμένων φυσιολογικών οδών. Μετά την εισπνοή του καπνού, η νικοτίνη αποσπάται και απορροφάται εύκολα μέσω της κυψελιδικής επιφάνειας του πνεύμονα, φτάνοντας εύκολα στην κυκλοφορία μέσω του εκτεταμένου τριχοειδούς δικτύου στο εσωτερικό του πνεύμονα. Εκτιμάται ότι η νικοτίνη φτάνει ταχύτατα στον εγκέφαλο και συγκεκριμένα 11 δευτερόλεπτα μετά την εισπνοή (Potts and Garwood, 2007).

Είναι η κύρια χημική ουσία στον καπνό και συμβάλλει στην εξάρτηση από το κάπνισμα. Η νικοτίνη επηρεάζει πολλούς νευροδιαβιβαστές, ωστόσο υπεύθυνη για τις σημαντικότερες εθιστικές ιδιότητες της νικοτίνης φαίνεται να είναι η ντοπαμίνη. Η νικοτίνη από τον καπνό διεγείρει άμεσα τους υποδοχείς ακετυλοχολίνης σε νευρώνες που περιέχουν ντοπαμίνη, οι οποίοι εμπλέκονται στα κέντρα ενίσχυσης του εγκεφάλου ως μέρος του μεσολιμβικού συστήματος. Η διέγερση αυτών των υποδοχέων ακετυλοχολίνης είναι υπεύθυνη για την υπερχειλίση της ντοπαμίνης στα κέντρα ανταμοιβής του εγκεφάλου, έχοντας ως αποτέλεσμα την εξωκυτταρική ντοπαμίνη εντός του επικλινή πυρήνα (nucleus accumbens), ένας πυρήνας που σχετίζεται με το κέντρο του εγκεφάλου που κινητοποιεί τους ανθρώπους να επιδιώκουν την ανταμοιβή, και την αυξημένη πυροδότηση ντοπαμινεργικών νευρώνων. Πολλοί υποτύποι υποδοχέων ακετυλοχολίνης σχετίζονται με τον εθισμό στη νικοτίνη. Υποτύποι υποδοχέων ακετυλοχολίνης, όπως το $\alpha 4\beta 2$, συνδέονται με κανάλια ιόντων που βρίσκονται στους

ντοπαμινεργικούς νευρώνες και στο γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) που περιέχεται στα κύτταρα. Αυτοί οι υποδοχείς θεωρείται ότι παίζουν κύριο ρόλο στη μεσολάβηση του εθισμού στη νικοτίνη. Σε αντίθεση με την ακετυλοχολίνη, η οποία αποικοδομείται γρήγορα από την ακετυλοχολινεστεράση, η νικοτίνη παραμένει ενεργή στις θέσεις του υποδοχέα $\alpha 4\beta 2$ για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Καθώς η παράταση της διέγερσης προκαλεί συνήθως μείωση του υποδοχέα (down-regulation), η διέγερση της νικοτίνης στους υποδοχείς ακετυλοχολίνης προκαλεί αύξηση του υποδοχέα (up-regulation). Αυτή η αύξηση απευαισθητοποιεί τους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης, με αποτέλεσμα τη σωματική εξάρτηση και τα συμπτώματα στέρησης. Οι καπνιστές που προσπαθούν να διακόψουν το κάπνισμα χωρίς κάποια βοήθεια, βιώνουν συμπτώματα όπως κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, δυσκολία συγκέντρωσης, ανησυχία, αύξηση του σωματικού βάρους και μειωμένο καρδιακό ρυθμό. Έτσι τα άβολα αυτά συμπτώματα στέρησης ενισχύουν την επιθυμία για κάπνισμα, διαιωνίζοντας τον κύκλο εξάρτησης (Iyer, 2018; Potts and Garwood, 2007).

Η νικοτίνη αυξάνει το γλουταμικό και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), τα οποία ενισχύουν και αναστέλλουν την απελευθέρωση ντοπαμίνης αντίστοιχα. Με τη μακροχρόνια έκθεση στη νικοτίνη, μερικοί νικοτινικοί χολινεργικοί υποδοχείς στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες απευαισθητοποιούνται της σύνδεσης με τη νικοτίνη, επηρεάζοντας την απελευθέρωση του GABA αλλά όχι του γλουταμικού οξέος. Δεν είναι καλά κατανοητό γιατί δημιουργείται αυτή η επιλεκτική απευαισθητοποίηση η οποία δημιουργεί και μια ανισορροπία στη ρύθμιση των νικοτινικών μονοπατιών (Iyer, 2018).

4.4. Κάπνισμα και βλεβερές συνέπειες στον ύπνο

Η νευροβιολογία της στέρησης της νικοτίνης πιστεύεται ότι εξαρτάται από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες στο μεσολιμβικό σύστημα. Η μειωμένη ντοπαμίνη στην κεντρική αμυγδαλή όπως επίσης και στην κοιλιακή περιοχή του εγκεφάλου έχει υποτεθεί ότι διαμορφώνει την καταθληπτική διάθεση και τη δυσφορία που σχετίζονται με τη στέρηση της νικοτίνης (S. Watkins, George F. Koob, Athina, 2000). Η μακροχρόνια χρήση νικοτίνης μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην εκτεταμένη αποχή, δημιουργώντας αυξημένη ευαισθησία στα θετικά ενισχυτικά αποτελέσματα της χρήσης της. Η ντοπαμίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι δεσμεύει τα ετερομερή (heteromers) που δεσμεύουν συνήθως την νορεπινεφρίνη, μια ορμόνη που είναι απαραίτητη για την

παραγωγή της μελατονίνης. Έτσι λοιπόν όταν η ντοπαμίνη δεσμεύει αυτούς τους υποδοχείς, η παραγωγή μελατονίνης μειώνεται προκαλώντας περισσότερες διεγέρσεις στον ύπνο και εγρήγορηση (Iyer, 2018).

Η δυσκολία στον ύπνο είναι ένα κοινό αναφερόμενο πρόβλημα που σχετίζεται με το κάπνισμα και την στέρηση από αυτό. Οι καπνιστές συχνά αναφέρουν αυξημένη καθυστέρηση έναρξης του ύπνου σε περίοδο καπνίσματος (Soldatos *et al.*, 1980). Αυτό επιβεβαιώθηκε περαιτέρω και από μια μελέτη, η οποία έδειξε ότι οι καπνιστές έχουν εκτεταμένη καθυστέρηση στην έναρξη του ύπνου, περισσότερα παράπονα για αϋπνία, μειωμένη συνολική διάρκεια ύπνου και μειωμένη αποδοτικότητα του ύπνου (Zhang *et al.*, 2006).

Ωστόσο και η στέρηση της νικοτίνης φαίνεται να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ευεξία του ύπνου (Le Moal and Koob, 2007). Κατά τη διακοπή της νικοτίνης κάποια άτομα ανέφεραν μείωση στη ποιότητα του ύπνου και συχνές, εκτεταμένες αφυπνίσεις. Επιπλέον η διακοπή του καπνίσματος προκαλεί αυξημένο άγχος, το οποίο με τη σειρά του προκαλεί τους ανθρώπους να υποκύπτουν και να ξαναρχίζουν το κάπνισμα. Αυτή η αύξηση του άγχους πιστεύεται ότι προκαλείται λόγω αυξημένων επιπέδων απελευθέρωσης εξτραϋποθαλαμικής κορτικοτροπίνης. Η αύξηση αυτή στο συγκεκριμένο νευροπεπτίδιο προκαλεί υπερδιέγερση στην υπόφυση προκαλώντας περίσσεια παραγωγής αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης (ACTH). Η περίσσεια της ACTH υπερδιεγείρει τα επινεφρίδια (adrenal glands) προκαλώντας εκτεταμένη παραγωγή κορτιζόλης/κορτικοστερόνης. Η κορτικοστερόνη και ο παράγοντας απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης θα μπορούσαν ενδεχομένως να συνδέονται με την εκτεταμένη αποχή από τη νικοτίνη, συμβάλλοντας στο αυξημένο άγχος κατά τη διακοπή της νικοτίνης. Έχει υποτεθεί ότι η χρήση της νικοτίνης μειώνει ενδογενώς την παραγωγή της κορτικοτροπίνης, ενώ η αποχή από τη νικοτίνη συμβάλει στην αύξηση της παραγωγής της κορτικοτροπίνης (S. Watkins, George F. Koob, Athina, 2000). Με αυξημένα επίπεδα κορτικοτροπίνης κατά τη στέρηση, ο ύπνος μπορεί να διαταραχθεί και η καθυστέρηση της έναρξής του θα επηρεαστεί άμεσα λόγω της κυκλοφορίας αυξημένης ποσότητας κορτικοστερόνης (Iyer, 2018).



5. Βιολογικά σήματα

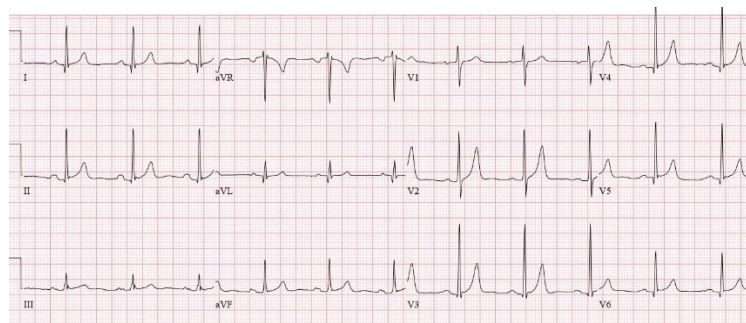
Το βιοϊατρικό σήμα είναι ένα ηλεκτρικό σήμα που καταγράφεται από οποιοδήποτε πιστοποιημένη συσκευή μέτρησης μεταβλητών βιολογικής δραστηριότητας. Αυτό το σήμα είναι κανονικά μια συνάρτηση του χρόνου και περιγράφεται με βάση το εύρος, τη συχνότητα και τη φάση του.

5.1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ποσοτικοποιεί την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (*Electrocardiogram (ECG or EKG) | American Heart Association, 2015*). Η καρδιά παράγει σήματα ηλεκτρικής εκκένωσης («κύματα») που μπορούν να καταγραφούν χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδια στην επιφάνεια του σώματος (*Electrocardiogram (ECG/EKG) | Heart Health Tests | Patient, 2015; Group et al., 2015*). Αυτά τα κύματα προκαλούν τον μυ να συμπιεστεί και να αντλήσει αίμα από την καρδιά. Ένας φυσιολογικός καρδιακός παλμός στο ηλεκτροκαρδιογράφημα δείχνει το συγχρονισμό των άνω και κάτω θαλάμων. Ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα δίνει δύο ειδών σημαντικές πληροφορίες. Πρώτον, μετρώντας τα χρονικά διαστήματα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, ένας γιατρός ποσοτικοποιεί τον χρόνο που χρειάζεται το ηλεκτρικό κύμα για να περάσει μέσα από την καρδιά. Η εύρεση αυτού του απαιτούμενου χρόνου για να ταξιδέψει ένα κύμα από ένα μέρος της καρδιάς στο επόμενο δείχνει εάν η ηλεκτρική δραστηριότητα είναι φυσιολογική ή αργή, γρήγορη ή ακανόνιστη. Δεύτερον, με τη μέτρηση της ποσότητας της ηλεκτρικής δραστηριότητας που περνά μέσα από τον καρδιακό μυ, ένας καρδιολόγος μπορεί να είναι σε θέση να ανιχνεύσει ανατομικές ατέλειες ή παθολογική καρδιακή λειτουργία (*Electrocardiogram (ECG or EKG) | American Heart Association, 2015*).

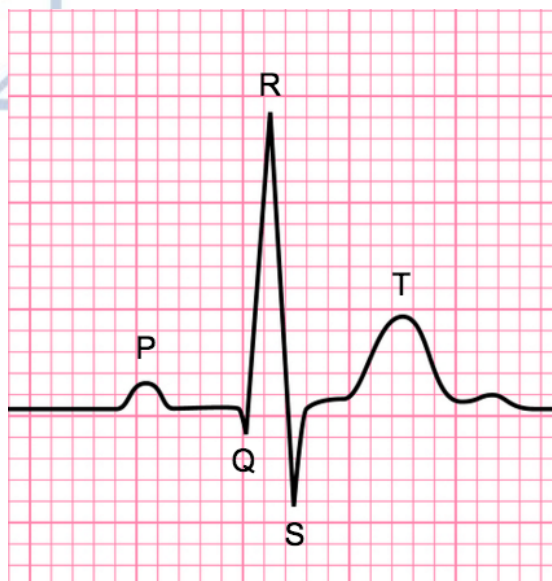
Για την πραγματοποίηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, ζητείται από τον ασθενή να αφαιρέσει ρούχα και κοσμήματα, έτσι ώστε τα ηλεκτρόδια να μπορούν να τοποθετηθούν σε συγκεκριμένες θέσεις στο στήθος, τα χέρια και τα πόδια. Τα ηλεκτρόδια συγκρατούνται στη θέση τους με ηλεκτρικούς ιμάντες, καπάκια αναρρόφησης ή κολλητικά μαξιλαράκια. Μερικές φορές μπορεί να χρειαστεί να ξυριστεί το δέρμα όπου πρέπει να τοποθετηθούν τα ηλεκτρόδια ώστε να γίνει ευκολότερη η ανίχνευση του ηλεκτρικού σήματος και να μειωθεί η ενόχληση κατά την αφαίρεση των ηλεκτροδίων. Για ένα τυποποιημένο ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 θέσεων, τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται στα τέσσερα άκρα και σε έξι θέσεις στο θωρακικό

τοιχώμα. Επιπλέον οδηγοί προστίθενται μερικές φορές για ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα 15 ηλεκτροδίων. Στη συνέχεια ζητείται από τον ασθενή να παραμείνει ακίνητος, αναπνέοντας κανονικά κατά την εκκίνηση του μηχανήματος, οπότε καταγράφεται ένα δείγμα συνήθως τριών έως τεσσάρων δευτερολέπτων από κάθε θέση ηλεκτροδίου. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα παρακολουθείται για κάποιο συνεχόμενο χρονικό διάστημα και μπορεί να ζητηθεί από τον ασθενή να κρατήσει την αναπνοή του για μικρές περιόδους κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (ώστε να σταματήσει η κίνηση του θωρακικού τοιχώματος που παρεμβαίνει στο σήμα). Το μηχάνημα θα πάρει ηλεκτρική ενέργεια από τα καλώδια και στη συνέχεια θα παράγει ένα γράφημα που αποτελείται από μια συνεχόμενη γραμμή που αντιπροσωπεύει τη δραστηριότητα της καρδιάς (*Electrocardiogram (ECG/EKG) | Heart Health Tests | Patient, 2015; Group et al., 2015*).



Εικόνα 3: Τμήμα καταγραφής ηλεκτροκαρδιογραφήματος

Όσον αφορά τα αποτελέσματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, μια φυσιολογική υγιής καρδιά έχει ένα κανονικό χαρακτηριστικό μοτίβο (Εικόνα 3), αλλά οποιαδήποτε ανωμαλία ή βλάβη στην καρδιά θα εμφανιστεί διαφορετικά από το κανονικό μοτίβο της καρδιάς. Τα γράμματα P, Q, R, S, T προσδιορίζουν τις διαφορετικές αιχμές της καταγραφής (Εικόνα 4) και διαβάζονται από τον γιατρό για να υποδείξουν τις προβληματικές περιοχές στην καρδιά (*Electrocardiogram (ECG/EKG) | Heart Health Tests | Patient, 2015; Group et al., 2015*). Ο δεξιός και ο αριστερός κόλπος ή οι ανώτεροι θάλαμοι της καρδιάς καθιστούν το πρώτο κύμα που ονομάζεται κύμα P, ακολουθώντας μια επίπεδη γραμμή όταν ο ηλεκτρικός παλμός πηγαίνει στον πυθμένα των θαλάμων. Ο δεξιός και ο αριστερός κατώτερος θάλαμος, ή αλλιώς κοιλίες, δημιουργούν το επόμενο κύμα που ονομάζεται σύμπλεγμα QRS. Το τελικό κύμα T αντιπροσωπεύει την ηλεκτρική ανάκτηση και την επιστροφή σε κατάσταση ηρεμίας για τις κοιλίες (*Electrocardiogram (ECG or EKG) | American Heart Association, 2015*). Η



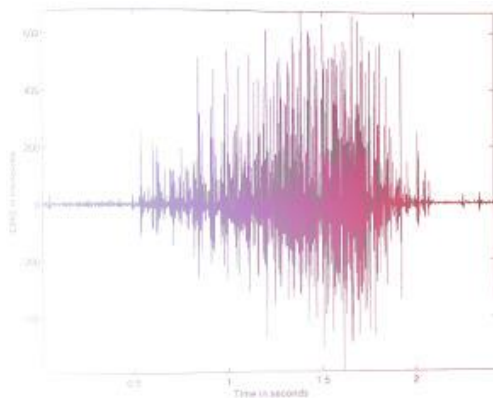
Εικόνα 4: Παράδειγμα προσδιορισμού των διαφορετικών αιχμών PQRSΤ κατά το ηλεκτροκαρδιογράφημα.

5.2. Ηλεκτρομυογράφημα

Ένας μυς αποτελείται από δέσμες εξειδικευμένων κυττάρων ικανών να συστέλλονται και να χαλαρώνουν. Η κύρια λειτουργία αυτών των εξειδικευμένων κυττάρων είναι η δημιουργία δυνάμεων, κινήσεων και η δυνατότητα επικοινωνίας, όπως ομιλία ή γραφή ή άλλοι τρόποι έκφρασης. Ο μυϊκός ιστός έχει εκτασιμότητα και ελαστικότητα και την ικανότητα να λαμβάνει και να ανταποκρίνεται στα ερεθίσματα. Έχει τέσσερις βασικές λειτουργίες: παραγωγή κίνησης, μετακίνηση ουσίας στο σώμα, παροχή σταθεροποίησης και παραγωγή θερμότητας. Τρεις τύποι μυϊκού ιστού μπορούν να ταυτοποιηθούν με βάση τη δομή, τις συσταλτικές ιδιότητες και τους μηχανισμούς ελέγχου: ο σκελετικός μυς, ο λείος μυς και ο καρδιακός μυς. Το ηλεκτρομυογράφημα εφαρμόζεται στη μελέτη των σκελετικών μυών. Ο ιστός του σκελετικού μυός συνδέεται με το οστό και η συστολή του είναι υπεύθυνη για την υποστήριξη και τη μετακίνηση του σκελετού. Η σύσπαση του σκελετικού μυός ξεκινάει από παρορμήσεις στους νευρώνες προς τον μυ και συνήθως βρίσκεται υπό εθελοντικό έλεγχο. Οι σκελετικές μυϊκές ίνες είναι καλά εφοδιασμένες με νευρώνες για τη συστολή τους. Αυτός ο συγκεκριμένος τύπος νευρώνα ονομάζεται «κινητικός νευρώνας» και πλησιάζει τον μυϊκό ιστό. Ένας κινητικός νευρώνας συνήθως παρέχει διέγερση σε πολλές μυϊκές ίνες (Reaz, Hussain and Mohd-Yasin, 2006).

Το ανθρώπινο σώμα ως σύνολο είναι ηλεκτρικά ουδέτερο, καθώς έχει τον ίδιο αριθμό θετικών και αρνητικών φορτίων. Στην κατάσταση ηρεμίας, η μεμβράνη των νευρικών κυττάρων είναι πολωμένη λόγω των διαφορών στις συγκεντρώσεις και την ιοντική σύνθεση στην πλάκα μεμβράνης. Υπάρχει δυνητική διαφορά μεταξύ των ενδοκυτταρικών και των εξωκυτταρικών υγρών του κυττάρου. Η απάντηση σε ένα ερέθισμα από το νευρώνα, είναι να αποπολωθεί μια μυϊκή ίνα καθώς το σήμα διαδίδεται κατά μήκος της επιφάνειάς της και τις συσπάσεις των ινών. Αυτή η αποπόλωση συνοδεύεται και από κίνηση ιόντων, παράγει ένα ηλεκτρικό πεδίο κοντά σε κάθε μυϊκή ίνα (Reaz, Hussain and Mohd-Yasin, 2006).

Έτσι λοιπόν το σήμα του ηλεκτρομυογραφήματος είναι ένα βιοϊατρικό σήμα που μετρά τα ηλεκτρικά ρεύματα που παράγονται στους μυς κατά τη διάρκεια της συστολής τους και αντιπροσωπεύει τις νευρομυϊκές δραστηριότητες (Εικόνα 5). Το νευρικό σύστημα ελέγχει πάντα τη μυϊκή δραστηριότητα (συστολή/χαλάρωση). Ως εκ τούτου, το σήμα του ηλεκτρομυογραφήματος είναι ένα περίπλοκο σήμα, το οποίο ελέγχεται από το νευρικό σύστημα και εξαρτάται από τις ανατομικές και φυσιολογικές ιδιότητες των μυών (Reaz, Hussain and Mohd-Yasin, 2006).



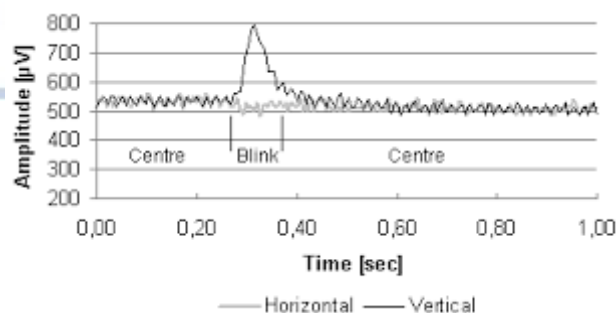
Εικόνα 5: Τμήμα καταγραφής ηλεκτρομυογραφήματος.

Το επιφανειακό ηλεκτρομυογράφημα είναι μια μέθοδος καταγραφής των πληροφοριών που υπάρχουν στα δυναμικά δράσης των μυών. Κατά την ανίχνευση και καταγραφή του σήματος, υπάρχουν δύο βασικά ζητήματα ανησυχίας που επηρεάζουν την αξιοπιστία του σήματος. Ο πρώτος είναι ο λόγος του σήματος προς το θόρυβο. Δηλαδή, η αναλογία της ενέργειας στα σήματα του ηλεκτρομυογραφήματος προς την ενέργεια στο σήμα θορύβου. Γενικά ο θόρυβος ορίζεται ως ηλεκτρικά σήματα που δεν αποτελούν μέρος του επιθυμητού σήματος. Το άλλο ζήτημα είναι η παραμόρφωση του

σήματος, πράγμα που σημαίνει ότι η σχετική συμβολή οποιουδήποτε στοιχείου συχνότητας στο σήμα δεν πρέπει να μεταβληθεί. Δύο τύποι ηλεκτροδίων έχουν χρησιμοποιηθεί για την απόκτηση σήματος μυών : τα διηθητικά ηλεκτρόδια και τα μη επεμβατικά ηλεκτρόδια. Όταν το ηλεκτρομυογράφημα αποκτάται από ηλεκτρόδια τοποθετημένα απευθείας πάνω στο δέρμα, το σήμα είναι σύνθετο και αποτελείται από όλα τα δυναμικά δράσης των μυϊκών ινών που εμφανίζονται στους μυς που βρίσκονται κάτω από το δέρμα. Τα μεμονωμένα δυναμικά δράσης των μυϊκών ινών αποκτώνται χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδια καλωδίων ή βελόνων που τοποθετούνται απευθείας στον μυ (Reaz, Hussain and Mohd-Yasin, 2006).

5.3. Ηλεκτροφθαλμογράφημα

Ο ανθρώπινος οφθαλμός μπορεί να μοντελοποιηθεί ως ένα δίπολο με το θετικό του πόλο στον κερατοειδή και τον αρνητικό του πόλο στον αμφιβληστροειδή. Υποθέτοντας μια σταθερή διαφορά δυναμικού μεταξύ του κερατοειδούς και του αμφιβληστροειδούς, το μάτι είναι η προέλευση ενός σταθερού πεδίου ηλεκτρικού δυναμικού. Το αντίστοιχο δυναμικό σήμα, το λεγόμενο ηλεκτροφθαλμογράφημα, μπορεί να μετρηθεί με τη χρήση ενός ζεύγους ηλεκτροδίων που τοποθετούνται στο δέρμα πάνω και κάτω από το μάτι ή δεξιά και αριστερά του οφθαλμού. Αν το μάτι μετακινηθεί από την κεντρική θέση προς ένα από τα δύο ηλεκτρόδια, αυτό το ηλεκτρόδιο «βλέπει» τη θετική πλευρά του αμφιβληστροειδούς και το αντίθετο ηλεκτρόδιο «βλέπει» την αρνητική πλευρά του αμφιβληστροειδούς. Αυτή η αλλαγή στο διπολικό προσανατολισμό προκαλεί μια αλλαγή στο πεδίο ηλεκτρικού δυναμικού και συνεπώς ένα εύρος στο σήμα του ηλεκτροφθαλμογραφήματος (Εικόνα 6). Με την ανάλυση αυτών των αλλαγών μπορούν να εντοπιστούν οι κινήσεις των ματιών. Χρησιμοποιώντας δύο ζεύγη ηλεκτροδίων κατάλληλα τοποθετημένα γύρω από το μάτι, μπορούν να ταυτοποιηθούν δύο είδη σήματος που αντιστοιχούν σε δύο είδη κινήσεων, την οριζόντια και την κάθετη κίνηση. Το ηλεκτροφθαλμογράφημα τυπικά εμφανίζει πλάτη σήματος που κυμαίνονται από 5μV/βαθμό έως 20μV/βαθμό και βασική συχνότητα μεταξύ 0 Hz και 30 Hz (Bulling *et al.*, 2011).



Εικόνα 6: Τμήμα καταγραφής ηλεκτροφθαλμογραφήματος

Ο ανθρώπινος οφθαλμός έχει ένα σταθερό ηλεκτρικό δυναμικό μεταξύ του εμπρός και του πίσω μέρους του που αποκαλείται ενίοτε το δυναμικό του κερατοειδούς. Το δυναμικό αυτό προέρχεται κυρίως από το επιθήλιο χρωστικής του αμφιβληστροειδούς και μεταβάλλεται ως ανταπόκριση στην αλλοίωση του αμφιβληστροειδούς. Το δυναμικό μειώνεται για 8-10 λεπτά στο σκοτάδι. Ο επακόλουθος φωτισμός του αμφιβληστροειδούς προκαλεί μια αρχική πτώση του δυναμικού για 60-75 δευτερόλεπτα (ταχεία ταλάντωση), ακολουθούμενη από αργή αύξηση για 7-14 λεπτά. Αυτά τα φαινόμενα προκύπτουν από τις μεταβολές στη διαπερατότητα των ιόντων σε όλη τη μεμβράνη του επιθήλιου χρωστικής του αμφιβληστροειδούς. Το κλινικό ηλεκτροφθαλμογράφημα κάνει μια έμμεση μέτρηση του ελάχιστου εύρους του δυναμικού στο σκοτάδι και στη συνέχεια πάλι στην κορυφή του μετά την άνοδο του φωτός. Αυτό είναι γνωστό ως λόγος Arden (Brown *et al.*, 2006).



6. Νευρικό σύστημα

6.1. Αυτόνομο νευρικό σύστημα

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα, μέρος του περιφερειακού νευρικού συστήματος του ανθρώπινου σώματος, ρυθμίζει τη δραστηριότητα των εσωτερικών οργάνων, είναι σε μεγάλο βαθμό αυτόνομο και ενεργεί ανεξάρτητα από τη συνείδηση του σώματος και τον εκούσιο έλεγχο. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα ελέγχει τους αδένες, τους λείους μύες και τον καρδιακό μύ και επιπλέον είναι εξαιρετικά σημαντική η συμβολή του στην ομοιόσταση του σώματος. Χωρίζεται στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, δύο συστήματα με εντελώς αντίθετες λειτουργίες που όμως δρουν ταυτόχρονα για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού (*Integrative Action of the Autonomic Nervous System: Neurobiology of Homeostasis - Wilfrid Jänig - Βιβλία Google, 2008*)[45].

6.1.1. Συμπαθητικό νευρικό σύστημα

Το συμπαθητικό σύστημα ενεργοποιείται σε καταστάσεις όπου ο οργανισμός χρειάζεται εγρήγορση και ενέργεια, όπως η αντιμετώπιση κάποιου κινδύνου ή οι φυσικές δραστηριότητες. Οι προγαγγλιονικές νευρικές ίνες προέρχονται από το κεντρικό νευρικό σύστημα και συνδέονται με τα γάγγλια και στη συνέχεια έπονται οι μεταγαγγλιονικές νευρικές ίνες που συνδέονται με κάποιο όργανο του σώματος. Όλοι οι νευρώνες του συμπαθητικού συστήματος πηγάζουν από τη θωρακική περιοχή του νωτιαίου μυελού και τα γάγγλια βρίσκονται κοντά στο νωτιαίο μυελό. Όταν λοιπόν υπάρξει κάποιο ερέθισμα από το περιβάλλον, όπως για παράδειγμα η έναρξη του συναγερμού καπνού, ο εγκέφαλος στέλνει δυναμικά δράσης στο νωτιαίο μυελό και στους προγαγγλιονικούς νευράξονες. Αυτά τα σήματα προχωρούν προς τα αντίστοιχα γάγγλια. Όταν τα σήματα φτάσουν στις συνάψεις μέσα στα γάγγλια, οι νευρικές ίνες απελευθερώνουν έναν νευροδιαβιβαστή την ακετυλοχολίνη. Οι νευρώνες χρησιμοποιούν τους νευροδιαβιβαστές για να επικοινωνούν μεταξύ τους αλλά και με τα αντίστοιχα τελεστικά όργανα μέσω των συνάψεων. Η ακετυλοχολίνη διαπερνά τις συνάψεις και εάν είναι αρκετή, μπορεί να διεγείρει δυναμικά δράσης σε πολλούς νευρώνες στην άλλη άκρη όπου βρίσκονται οι μεταγαγγλιονικές ίνες. Αυτοί με τη σειρά τους μεταφέρουν τα δυναμικά δράσης στα τελεστικά όργανα τα οποία όμως θα χρειαστούν εισροή αίματος. Έτσι, οι μεταγαγγλιονικές νευρικές ίνες απελευθερώνουν έναν άλλο νευροδιαβιβαστή την νορεπινεφρίνη, η οποία διαπερνά τις συνάψεις ανοίγοντας τα αιμοφόρα αγγεία και με αυτόν τον τρόπο δημιουργεί μια απόκριση στο

τελεστικό όργανο (L. K McCorry, 2007)(*Integrative Action of the Autonomic Nervous System: Neurobiology of Homeostasis - Wilfrid Jänig - Βιβλία Google*, 2008).

Εκτός όμως από τον παραπάνω μηχανισμό, υπάρχει και ένας άλλος κατά τον οποίο τα σήματα από τον νωτιαίο μυελό και τις προγαγγλιονικές ίνες πηγαίνουν απευθείας στους επινεφρίδιους αδένες. Όπως όλες οι προγαγγλιονικές ίνες απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη. Αλλά σε αυτήν την περίπτωση, το σήμα δεν καταλήγει σε έναν άλλο νευρώνα ο οποίος δίνει το έναυσμα για άνοιγμα των αιμοφόρων αγγείων. Αντίθετα, δίνει το έναυσμα στον επινεφριδιακό μυελό να απελευθερώσει επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη (William Tank and Lee Wong, 2014). Πρόκειται για δύο ορμόνες που εκκρίνονται από τους αδένες στη ροή του αίματος προς την καρδιά, τους πνεύμονες και άλλα όργανα (Laurie Kelly McCorry, 2007).

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αυξάνει την καρδιακή παροχή, επιταχύνει τον αναπνευστικό ρυθμό, χρησιμοποιεί την αποθηκευμένη ενέργεια αλλά ταυτόχρονα μπορεί να περιορίσει διαδικασίες του σώματος που δεν είναι απαραίτητες εκείνη τη στιγμή. Για παράδειγμα αν χτυπήσει ο συναγερμός καπνού επειδή το σπίτι έχει πάρει φωτιά, το συμπαθητικό σύστημα θα ενεργοποιήσει τους μύες στα πόδια του ανθρώπου για να μπορέσει να τρέξει αλλά ταυτόχρονα θα περιορίσει τη διαδικασία της πέψης επειδή εκείνη τη στιγμή δεν είναι απαραίτητη, παρόλο που και στις δύο περιπτώσεις εκκρίνεται η ουσία της νορεπινεφρίνης. Αυτό συμβαίνει επειδή η κάθε ουσία ανταποκρίνεται ανάλογα με το είδος των υποδοχέων του τελεστικού οργάνου. Στην περίπτωση της νορεπινεφρίνης το τελεστικό όργανο είναι ο λείος μυς, δηλαδή ο μυς που υπάρχει στα εσωτερικά όργανα του σώματος όπως το στομάχι και η κύστη τα οποία ελέγχονται παρά τη θέλησή μας. Στα κύτταρα του λείου μυ που ελέγχουν κάποια αιμοφόρα αγγεία υπάρχουν οι υποδοχείς άλφα, στους οποίους η σύνδεση της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης προκαλεί περιορισμό των κυττάρων του λείου μυ, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η ροή του αίματος. Όμως σε κύτταρα του λείου μυ που ελέγχουν άλλα αιμοφόρα αγγεία υπάρχουν πολλοί υποδοχείς βήτα για την επινεφρίνη και την νορεπινεφρίνη και όταν ενεργοποιούνται κάνουν τους μύες να χαλαρώνουν επιτρέποντας μεγαλύτερη ροή του αίματος (Laurie Kelly McCorry, 2007).

6.1.2. Παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα

Το παρασυμπαθητικό σύστημα είναι αυτό που διατηρεί την καρδιά υπό έλεγχο και συχνά περιγράφεται ως η «πλευρά ηρεμίας» του αυτόνομου νευρικού συστήματος, δηλαδή ένα είδος αντιδοτού στις επιπτώσεις του άγχους που δημιουργεί το συμπαθητικό σύστημα. Στο παρασυμπαθητικό σύστημα οι νευρώνες είναι κρανιοειδείς και με εξαίρεση μερικά νεύρα κοντά στο κάτω μέρος της σπονδυλικής στήλης που καταλήγουν στην κύστη, τα περισσότερα νεύρα δεν διέρχονται από το νωτιαίο μυελό. Αντίθετα, διέρχονται κατευθείαν από τον εγκέφαλο προς τα τελεστικά όργανα. Υπάρχουν δώδεκα τέτοια κρανιοειδή νεύρα τα οποία διαφοροποιούνται λόγω του είδους των νευρώνων που περιλαμβάνουν. Κάποια από τα κρανιακά νεύρα έχουν ίνες κίνησης που ελέγχουν εκούσιες λειτουργίες, όπως η κίνηση των ματιών, άλλα έχουν μόνο ίνες αίσθησης οι οποίες αναμεταδίδουν δεδομένα προς και από τα αισθητήρια όργανα και κάποια άλλα νεύρα έχουν τόσο ίνες κίνησης όσο και ίνες αίσθησης (*Noback's Human Nervous System, Seventh Edition: Structure and Function - Norman L. Strominger, Robert J. Demarest, Lois B. Laemle - Βιβλία Google, 2012; L. K McCorry, 2007*).

Ο πιο σημαντικός από τα δώδεκα αυτά νεύρα λέγεται νεύρο vagus και αποτελεί το δεύτερο μεγαλύτερο νεύρο σε όλο το ανθρώπινο σώμα. Αυτό το μακρύ και εκτενές νεύρο εκτείνεται από την περιοχή κοντά στο εγκεφαλικό στέλεχος προς τα κάτω μέχρι τα σπλαχνικά όργανα συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς, των πνευμόνων και του στομαχιού. Το νεύρο vagus λειτουργεί ως διπλή οδός, μεταφέροντας εισερχόμενες πληροφορίες αίσθησης από το περιφερειακό σύστημα στον εγκέφαλο αλλά και εξερχόμενες οδηγίες κίνησης από τον εγκέφαλο στο υπόλοιπο σώμα (*Noback's Human Nervous System, Seventh Edition: Structure and Function - Norman L. Strominger, Robert J. Demarest, Lois B. Laemle - Βιβλία Google, 2012; Berthoud and Neuhuber, 2000*).

Όσον αφορά τη λειτουργία του παρασυμπαθητικού συστήματος, όπως και στο συμπαθητικό σύστημα, οι νευρώνες απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη στις προγαγγλιονικές συνάψεις. Όμως, στην περίπτωση του παρασυμπαθητικού, οι μεταγαγγλιονικοί νευρώνες απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη στις συνάψεις τους με τα τελεστικά όργανα, σε αντίθεση με το συμπαθητικό όπου τα τελεστικά όργανα λαμβάνουν μια δόση νορεπινεφρίνης (Laurie Kelly McCorry, 2007).

Η ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού συστήματος μειώνει τους χτύπους της καρδιάς, ελαττώνει τον αναπνευστικό ρυθμό, διεγείρει την πέψη, απομακρύνει τα απόβλητα και αποθηκεύει ενέργεια. Ωστόσο για την σωστή λειτουργία του οργανισμού και την καλή ποιότητα ζωής τόσο το συμπαθητικό όσο και το παρασυμπαθητικό σύστημα είναι εξίσου απαραίτητα και η ισοροπία μεταξύ τους είναι αυτό που καλείται ομοιόσταση (Laurie Kelly McCorry, 2007).

6.1.3. Μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού (HRV)

Η ανάλυση της συχνότητας ταλάντωσης στα διαστήματα R-R του ηλεκτροκαρδιογραφήματος έχει εφαρμοστεί ευρέως για την εκτίμηση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (Heart Rate Variability, HRV) ως δείκτη της αυτόνομης νευρικής δραστηριότητας (Ako *et al.*, 2003). Σε αντίθεση με τον κλασσικό καρδιακό ρυθμό (Heart Rate, HR) που μετρά τον αριθμό των χτύπων της καρδιάς ανά λεπτό, η HRV είναι πολύ πιο κοντά στις ακριβείς αλλαγές στο χρόνο μεταξύ καρδιακών παλμών (διαστήματα RR). Η καρδιά ελέγχεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα κι έτσι αύξηση της συχνότητας της μεταβολής του καρδιακού ρυθμού (High Frequency, HF) σημαίνει ενεργοποίηση της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας. Επομένως αυξημένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού (HF HRV) σχετίζεται με αυξημένο επίπεδο φυσικής κατάστασης, καλύτερη υγεία, καλύτερη ανθεκτικότητα, νεανικότητα, θέληση και θετικά συναισθήματα. Αντιθέτως, μείωση της συχνότητας της μεταβολής του καρδιακού ρυθμού (Low Frequency, LF) σημαίνει ενεργοποίηση της συμπαθητικής δραστηριότητας. Έτσι μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού (LF HRV) μπορεί να σημαίνει μειωμένο επίπεδο φυσικής κατάστασης, κακή υγεία, αυξημένος κίνδυνος ασθένειας και φλεγμονής, αρνητικά συναισθήματα, αυξημένη ανησυχία και κατάθλιψη (Lane *et al.*, 2009). Συμπερασματικά, χαμηλή συχνότητα της τάξης των 0.04-0.15Hz αντανακλά κυρίως συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές δραστηριότητες, ενώ υψηλή συχνότητα μεγαλύτερης τάξης των 0.15 Hz αντανακλά παρασυμπαθητικές νευρικές δραστηριότητες (Ako *et al.*, 2003; Acharya *et al.*, 2006; Lane *et al.*, 2009).

6.1.4. HRV κατά τη διάρκεια του ύπνου

Τα στάδια του ύπνου εναλλάσσονται κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής περιόδου ύπνου και σχετίζονται με αλλαγές στο HRV. Κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου, το καρδιαγγειακό σύστημα είναι σταθερό και η ύπαρξη του παρασυμπαθητικού συστήματος είναι ισχυρή. Κατά τη διάρκεια του REM ύπνου, το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ασταθές και επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη συμπαθητική

δραστηριότητα. Η αυξημένη αστάθεια κατά τον ύπνο REM νωρίς το πρωί θα μπορούσε εν μέρει να εξηγήσει τον συμπτωματικό αυξημένο καρδιακό κίνδυνο (Malpas and Purdie, 1990; Boudreau *et al.*, 2013).

Σύμφωνα και με μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 15 υγιείς συμμετέχοντες, η HF που παρατηρήθηκε κατά την αφύπνιση ήταν συγκρίσιμη με αυτήν που παρατηρήθηκε κατά τον ύπνο αργής κυματομορφής και τον ύπνο REM. Η HF ήταν μέγιστη κατά το στάδιο N1, σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με τα επεισόδια αφύπνισης και ύπνου αργής κυματομορφής. Επίσης, η HF ήταν σημαντικά υψηλότερη κατά τη διάρκεια του σταδίου N2 συγκριτικά μόνο με τα επεισόδια εγρήγορσης. Η LF ήταν υψηλότερη κατά τα επεισόδια αφύπνισης που συνέβησαν μετά την έναρξη του ύπνου και κατά τον ύπνο REM, μειώνοντας την τιμή της κατά τη διάρκεια του N2 και φτάνοντας στη χαμηλότερη τιμή κατά τον ύπνο αργής κυματομορφής. Τέλος, στη διάρκεια του ύπνου REM η LF ήταν παρόμοια με την αντίστοιχη παρατηρούμενη κατά την αφύπνιση και το στάδιο N1 (Boudreau *et al.*, 2013).

6.2. Αλληλεπίδραση εγκεφάλου καρδιάς

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα συνδέει το νευρικό σύστημα του σώματος με τα κύρια φυσιολογικά συστήματα και σε μεγάλο βαθμό ρυθμίζεται από τους αντανακλαστικούς βρόχους, τα κέντρα υποθαλάμου και εγκεφαλικού στελέχους, καθώς και από τις οδούς προσαγωγής και απαγωγής. Για παράδειγμα, οι βορειοεφλεξοειδείς και χημειοφλεγματικοί βρόχοι (και τα δύο αυτόνομα καρδιαγγειακά αντανακλαστικά) περιλαμβάνουν οδούς από τους βορειοϋποδοχείς και τους χειμοϋποδοχείς σε κεντρικές διαδικασίες και συνεπώς στο συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό. Ωστόσο, η έννοια έχει επεκταθεί ώστε να περιλαμβάνει και κέντρα του υψηλότερου κεντρικού νευρικού συστήματος, δια του οποίου η διαμόρφωση των ανώτερων δομών του εγκεφάλου ρυθμίζει τις καρδιαγγειακές αποκρίσεις. Η απεικόνιση του εγκεφάλου και οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, έχουν αποδείξει τη συμμετοχή ορισμένων υποφλοιωδών και φλοιωδών περιοχών, συμπεριλαμβανομένου της αμυγδαλής και των μεσοκοιλιακών φλοιών, επιτρέποντας την ενσωμάτωση απλών και πολύπλοκων πληροφοριών στην αυτόνομη καρδιαγγειακή δραστηριότητα (Chouchou and Desseilles, 2014).



7. Πρωτόκολλο Διακοπής Καπνίσματος

7.1. Στόχος έργου – Smoke Free Brain

Το κάπνισμα, όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα, αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για πολλές χρόνιες παθήσεις, που συνδέονται με αυξημένη νοσηρότητα. Αρκετά φαρμακολογικά βοηθήματα έχουν ήδη ερευνηθεί ως θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος. Μεταξύ αυτών, η βαρενικλίνη έχει συνδεθεί με την εξασθένιση της επιθυμίας και της ευχαρίστησης που προσφέρει το κάπνισμα αλλά και με αρκετές παρενέργειες στον ύπνο όπως η αϋπνία, τα πολύ ζωντανά και έντονα όνειρα και η κακή ποιότητα ύπνου. Παρά τη συχνή εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων, υπάρχει έλλειψη της αντικειμενικής ποσοτικοποίησής τους μέσω των πολυκαναλικών καταγραφών.

Το πρόγραμμα Smoke Free Brain (<http://smokefreebrain.eu/>) είναι ένα χρηματοδοτούμενο πρόγραμμα στο πλαίσιο του Horizon 2020 (το μεγαλύτερο πρόγραμμα έρευνας και καινοτομίας της Ευρωπαϊκής Ένωσης) και έχει ως στόχο να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα των ποικίλων παρεμβάσεων για τη διακοπή του καπνίσματος σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως νέοι ενήλικες άνεργοι και ασθενείς που πάσχουν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άσθμα. Οι παρεμβάσεις που αξιολογεί το πρόγραμμα είναι το ηλεκτρονικό τσιγάρο, η νευροανάδραση, τα φάρμακα, οι αντικαπνιστικές διαφημίσεις και μία εφαρμογή για κινητά με αντικαπνιστικό περιεχόμενο. Στο πρόγραμμα αυτό συμμετέχουν 13 οργανισμοί από διαφορετικές χώρες, μεταξύ των οποίων και η ερευνητική ομάδα SmokeFreeBrain του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης με επιστημονικό υπεύθυνο τον αναπληρωτή καθηγητή του τμήματος Ιατρικής του Α.Π.Θ. Παναγιώτη Μπαμίδη. Το Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής του Α.Π.Θ. πραγματοποιεί πιλοτικές δοκιμές σε δύο προσπάθειες παρέμβασης, για τη διακοπή του καπνίσματος, τη νευροανάδραση και τη φαρμακολογική παρέμβαση.

Στο κομμάτι της φαρμακολογικής παρέμβασης, με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης της θεραπείας με βαρενικλίνη στη μακροαρχιτεκτονική του ύπνου και στην εγκεφαλική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου, παρουσιάζονται στην παρούσα εργασία τα αποτελέσματα του προγράμματος Smoke Free Brain. Προτείνεται ένα νέο και ολοκληρωμένο υπολογιστικό πλαίσιο το οποίο εξάγει χαρακτηριστικά που βασίζονται στη μακροαρχιτεκτονική του ύπνου, την ταλαντωτική δραστηριότητα, τις

ιδιότητες του εγκεφάλου και τις λειτουργικές μετρήσεις συνδεσιμότητας. Αυτό το σύνολο των χαρακτηριστικών παρέχει ένα μακροσκοπικό επίπεδο της επίδρασης της βαρενικλίνης στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια του ύπνου και επιβεβαιώνεται περαιτέρω λαμβάνοντας υπόψιν και τα συμπεριφορικά δεδομένα.

7.2. Βαρενικλίνη

Δεδομένου λοιπόν ότι περισσότερο από το ένα τρίτο του ενήλικου πληθυσμού στον κόσμο καπνίζει και ότι το κάπνισμα αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο, χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο και καρκίνο, οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές τονίζουν τη σημασία της παύσης του καπνίσματος και περιγράφουν διάφορες παρεμβάσεις για την επίτευξή της. Αρκετοί τρόποι πρώτης γραμμής είναι διαθέσιμοι σε ασθενείς που είναι πρόθυμοι να διακόψουν το κάπνισμα. Αυτοί περιλαμβάνουν την εκτεταμένης απελευθέρωσης βουπροπιόνη και τη θεραπεία αναπλήρωσης νικοτίνης με τσίγλες, παστίλιες, συσκευές εισπνοής, ρινικά σπρέι ή έμπλαστρα. Εάν αποτύχουν οι θεραπείες πρώτης γραμμής, ως δευτερογενείς θεραπείες μπορούν να προσφερθούν η κλονιδίνη και η νορτριπτυλίνη (Potts and Garwood, 2007).

Έρευνα διαπίστωσε ότι η κυτισίνη (cytisine), ένα φυτικό προϊόν αλκαλοειδών που βρίσκεται στο *Cytisus laburnum* ή αλλιώς το δέντρο της χρυσής βροχής, είναι ένας μερικός αγωνιστής των $\alpha 4\beta 2$ νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης. Κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, τα φύλλα του δέντρου της χρυσής βροχής αντικαθιστούσαν τον καπνό καθώς βρέθηκαν να περιορίζουν την επιθυμία για νικοτίνη. Παρά τη χρήση της κυτισίνης για τη διακοπή του καπνίσματος, υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά της και οι περισσότερες μελέτες που αξιολογούν τη χρήση της δεν είχαν σχεδιαστεί σωστά. Η κυτισίνη ουσιαστικά έχει χρησιμεύσει ως πρότυπο-οδηγός για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθούν για τη διακοπή του καπνίσματος. Αυτή είναι η περίπτωση της βαρενικλίνης που αποτελεί την πρώτη μη νικοτινική φαρμακευτική θεραπεία που αναπτύχθηκε ειδικά για χρήση κατά την προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος (Potts and Garwood, 2007).

Η βαρενικλίνη έχει υψηλή σχέση και υψηλή επιλεκτικότητα για σύνδεση στον υποδοχέα $\alpha 4\beta 2$ και είναι ο πρώτος μερικός αγωνιστής του υποδοχέα $\alpha 4\beta 2$ στην κατηγορία του. Είναι ένα εξαιρετικά υδατοδιαλυτό άλας, παρόμοιο σε δομή με τη νικοτίνη, αποτελούμενο από πυριδίνη και πυρρολιδίνη. Η δομή της αποτελείται από ένα

σύστημα σύζευξης τριών δακτυλίων, έναν τετραϋδρικό δακτύλιο βενζαπίνης με μια γέφυρα μεθυλενίου και έναν δακτύλιο πυριζίνης. Η βαρενικλίνη δεσμεύεται επίσης με μέτρια σχέση στον υποδοχέα σεροτονίνης που χρησιμεύει εν μέρει ως μηχανισμός για τη δυσμενή επίδραση της ναυτίας που προκαλεί η βαρενικλίνη (Potts and Garwood, 2007; Coe *et al.*, 2005; Tonstad *et al.*, 2006).

Μελέτες έδειξαν ότι η βαρενικλίνη παράγει το 68% της απόκρισης που παρατηρείται από τη σύνδεση της νικοτίνης στους $\alpha 4\beta 2$ υποδοχείς. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι η απόκριση της ντοπαμίνης στη βαρενικλίνη είναι το 32-60% της απόκρισης στη νικοτίνη. Με αυτό το μερικό αγωνιστή-ανταγωνιστή, το μόριο της βαρενικλίνης αναστέλλει ανταγωνιστικά τη νικοτίνη, εμποδίζοντας έτσι τα αποτελέσματα της νικοτίνης στον $\alpha 4\beta 2$ υποδοχέα. Επομένως η βαρενικλίνη ανακουφίζει τα συμπτώματα της επιθυμίας για νικοτίνη και της στέρησης αυτής, μέσω της δράσης του αγωνιστή ενώ αναστέλλει και τις επιπτώσεις της επανειλημμένης έκθεσης στη νικοτίνη (Potts and Garwood, 2007).



8. Πειραματική διαδικασία

8.1. Συμμετέχοντες

Στη συγκεκριμένη εργασία χρησιμοποιήθηκε ένα υποσύνολο των δεδομένων που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια του προγράμματος Smoke Free Brain. Η μελέτη περιλαμβάνει δεδομένα από 9 άνδρες (51.79 ± 10.76) και 3 γυναίκες (64 ± 6.56) στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία βαρενικλίνης για τη διακοπή του καπνίσματος. Οι συμμετέχοντες επιλέχθηκαν με βάση το γεγονός ότι ήταν βαρείς καπνιστές (τουλάχιστον 10 τσιγάρα την ημέρα και για τουλάχιστον 10 χρόνια χωρίς περίοδο αποχής) και διαγνώστηκαν είτε με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια είτε με άσθμα. Επιλέχθηκαν επίσης νέοι και άνεργοι συμμετέχοντες καθώς το κάπνισμα συνδέεται στενά με την ανεργία (Hammarstrom 1994, Hammarstrom and Janlert 2002). Η ηλικία των συμμετεχόντων με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και αυτών με άσθμα κυμαινόταν από 40 έως 70 ετών, ενώ η ηλικία των ανέργων από 18 έως 35 ετών. Οι ασθενείς με ΧΑΠ και άσθμα επιλέχθηκαν από την Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας του Γ.Ν. «Γ.Παπανικολάου» και από ιδιώτη πνευμονολόγο.

Στη συγκεκριμένη μελέτη τέθηκαν κάποια κριτήρια σύμφωνα με τα οποία κρίθηκε ακατάλληλη η επιλογή του ατόμου για να συμμετέχει στην έρευνα. Άτομα με ιστορικό ιατρικών ασθενειών (π.χ. νευρολογικών, ψυχικών/ψυχιατρικών), διαταραχές ύπνου (π.χ. αϋπνία), εγκυμοσύνη ή νεαρές μητέρες κατά το θηλασμό, αναπνευστική ανεπάρκεια ή άλλες παθήσεις των πνευμόνων δεν μπορούσαν να πάρουν μέρος στην έρευνα. Επιπλέον η επιθετική ανθεκτικότητα στα φάρμακα και η χρήση φαρμάκων διακοπής του καπνίσματος τον προηγούμενο μήνα ήταν επίσης κριτήρια αποκλεισμού από την παρούσα μελέτη.

8.2. Κλινικές εξετάσεις και συνεδρίες

Η μελέτη περιελάμβανε τέσσερις συνεδρίες. Κατά τη διάρκεια της πρώτης συνεδρίας τα άτομα υποβλήθηκαν σε κλινική αξιολόγηση από έμπειρο πνευμονολόγο για να προσδιοριστεί η καταλληλότητα για τη συμμετοχή τους. Η κλινική αξιολόγηση περιελάμβανε σπιρομετρία με τις παραμέτρους της αναγκαστικής εκπνευστικής ροής σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1), της αναγκαστικής ζωτικής ικανότητας (FVC), της αναπνευστικής αναλογίας του δείκτη Tiffenau (ποσοστό FEV1/ FVC) και της αναγκαστικής εκπνευστικής ροής στο μεσαίο μισό της FVC (FEF25-75%). Σε περίπτωση συμμόρφωσης με τα κριτήρια συμπερίληψης/αποκλεισμού, οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν περαιτέρω για τους στόχους και τις διαδικασίες της

μελέτης και στη συνέχεια έδωσαν τη γραπτή έγγραφη συγκατάθεσή τους σύμφωνα με τον Κώδικα Δεοντολογίας του Παγκόσμιου Ιατρικού Συλλόγου (Δήλωση του Ελσίνκι) από την επιτροπή δεοντολογίας του ιδρύματος υποδοχής (Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο). Οι ασθενείς με άσθμα προσδιορίστηκαν μέσω του τεστ πρόκλησης μαννιτόλης (ένα τεστ βρογχικής πρόκλησης που αναπτύχθηκε ως εύκολο στη χρήση, ασφαλές και τυποποιημένο για τη διάγνωση του άσθματος) και τέλος το ποσοστό εκπνεόμενου μονοξειδίου του άνθρακα όλων των συμμετεχόντων σημειώθηκε ως δείκτης κατανάλωσης τσιγάρων. Μετά την κλινική αξιολόγηση ένας έμπειρος ψυχολόγος πραγματοποίησε αξιολόγηση συμπεριφοράς χρησιμοποιώντας ψυχομετρικές εξετάσεις.

Κατά τη δεύτερη συνεδρία, η αξιολόγηση της ποιότητας ύπνου πραγματοποιήθηκε μέσω πολυκαναλικών καταγραφών. Η πρώτη πολυκαναλική καταγραφή πραγματοποιήθηκε πριν από την πρώτη περίοδο θεραπείας με βαρενικλίνη και διεξήχθη στο σπίτι του συμμετέχοντα κατά τις βραδινές ώρες του ύπνου. Τα άτομα απέφευγαν το αλκοόλ, την καφεΐνη και τα ηρεμιστικά. Η πολυκαναλική καταγραφή πραγματοποιήθηκε σχεδόν τέσσερις ώρες μετά την απόσυρση της νικοτίνης. Ο χρόνος προετοιμασίας ήταν περίπου μία ώρα και κατά τη διάρκεια έναρξης της εγγραφής ο συμμετέχοντας είχε λάβει εντολή να απενεργοποιήσει το φως με σκοπό να κοιμηθεί. Το επόμενο πρωί ο εξοπλισμός για την καταγραφή αφαιρέθηκε και άρχισε η πρώτη περίοδος θεραπείας με βαρενικλίνη (21 ημέρες).

Η τρίτη πειραματική συνεδρία άρχισε με την ολοκλήρωση της πρώτης περιόδου θεραπείας με βαρενικλίνη. Διεξήχθη κλινική και ψυχολογική αξιολόγηση για να διερευνηθεί το φυσιολογικό και ψυχολογικό αποτέλεσμα της φαρμακευτικής παρέμβασης.

Κατά τη διάρκεια της τέταρτης συνεδρίασης πραγματοποιήθηκε η δεύτερη πολυκαναλική καταγραφή προκειμένου να εκτιμηθεί η επίδραση της βαρενικλίνης στον ύπνο μετά από 21 ημέρες θεραπείας. Μετά τη δεύτερη καταγραφή ξεκίνησε η δεύτερη περίοδος θεραπείας με βαρενικλίνη, της οποίας η διάρκεια ήταν τρεις μήνες. Η δοσολογία της βαρενικλίνης αποφασίστηκε από έμπειρο πνευμονολόγο σε εβδομαδιαία βάση, αφού έλεγξε την πρόοδο του συμμετέχοντα σχετικά με τη διακοπή του καπνίσματος.

8.3. Εξοπλισμός-Συλλογή δεδομένων

Οι πολυκαναλικές καταγραφές συλλέχθηκαν με τη βοήθεια της συσκευής Embletta MPR (Πολλαπλής Παραμετρικής Καταγραφής) PG & ST+Proxy από την Natus Medical Incorporated. Ο ρυθμός δειγματοληψίας καθορίστηκε στα 1500 Hz για όλα τα βιολογικά σήματα. Το Embletta MPR-Master 16 είναι μια φορητή και ασύρματη συσκευή πολυκαναλικών καταγραφών που καταγράφει και αποθηκεύει έως και 27 κανάλια ανά μελέτη. Στη συγκεκριμένη μελέτη το Embletta συνδέθηκε με ένα άλλο σύστημα, το Ts-Proxy, προκειμένου να παράσχει επιπλέον κανάλια για το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και τις κινήσεις των ποδιών.

Κατά την προετοιμασία του συμμετέχοντα, το δέρμα της κεφαλής καθαρίστηκε με ιατρικό οινόπνευμα. Τα ηλεκτρόδια για το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα τοποθετήθηκαν στις θέσεις F3, F4, C3, C4, O1 και O2 σύμφωνα με το Διεθνές Σύστημα 10-20. Επιπλέον να αναφερθεί ότι χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρόδια αναφοράς και γείωσης. Παράλληλα πραγματοποιήθηκαν ταυτόχρονες ηλεκτροφθαλμογραφικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές καθώς επίσης και ηλεκτρομυογραφικές καταγραφές τόσο στο πηγούνι όσο και στα πόδια. Τα ηλεκτρόδια του ηλεκτροφθαλμογραφήματος τοποθετήθηκαν στον εξωτερικό **canthus** (το σημείο όπου ενώνονται το πάνω και το κάτω βλέφαρο) του δεξιού οφθαλμού και στη γωνία του αριστερού οφθαλμού για να εντοπίσουν τόσο τις οριζόντιες όσο και τις κατακόρυφες κινήσεις των οφθαλμών. Δύο επιθέματα ηλεκτροδίων τοποθετήθηκαν πάνω και κάτω από το στήθος του συμμετέχοντα για την απόκτηση των δεδομένων του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Οι μετρήσεις του ηλεκτρομυογραφήματος για τους μύες **Submental** και **Anterior Tibialis** πραγματοποιήθηκαν μέσω τριών ηλεκτροδίων χρυσής κεφαλής στην αντίστοιχη περιοχή. Η ροή του αέρα, ο ρινικός θερμίστορας και ο μορφοτροπέας ρινικής πίεσης χρησιμοποιήθηκαν επίσης για την ανίχνευση συμβάντων άπνοιας και υπόπνοιας. Για τη μελέτη χρειάστηκαν επιπλέον δύο ζώνες για την καταγραφή της θωρακικής και της κοιλιακής αναπνευστικής προσπάθειας. Για την εκτίμηση της καταγραφής συνδρόμου ανήσυχων ποδιών χρησιμοποιήθηκαν τέσσερα επιθέματα ηλεκτροδίων (δύο σε κάθε πόδι) και τέλος ο κορεσμός οξυγόνου (SpO_2) μετρήθηκε μέσω παλμικού οξυμέτρου.

8.4. Περιγραφή των δεδομένων

Το σύνολο των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε αποτελείται από 6777 εποχές οι οποίες με τη διαδικασία της σταδιοποίησης κατηγοριοποιήθηκαν στα τέσσερα στάδια του ύπνου, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1.

Στάδιο ύπνου	Καταγραφή (εποχές)		Σύνολο
	Πριν	Μετά	
N1	475	612	1087
N2	1207	1121	2328
N3	1174	1237	2411
REM	480	471	951
Σύνολο	3336	3441	6777

Πίνακας 1: Αριθμός εποχών ανά στάδιο ύπνου πριν και μετά την παρέμβαση

Έτσι, παρά τον μικρό αριθμό των συμμετεχόντων, μπορούν να επιτευχθούν αξιόπιστα αποτελέσματα δεδομένου ότι ο αριθμός των εποχών είναι αποδεκτά μεγάλος, όπως υποστηρίζεται περαιτέρω από το χαμηλό όριο που εφαρμόζεται στις στατιστικά σημαντικές τιμές (10^{-6}).

Οι εποχές που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση επιλέχθηκαν από το συνολικό αριθμό των εποχών, έτσι ώστε να μην παραβιάζονται από θόρυβο ή άλλα αντικείμενα που μπορεί να εμποδίσουν τη χρήση τους. Η διάρκεια της κάθε εποχής ορίστηκε να είναι ένα λεπτό (60 δευτερόλεπτα), ίσης διάρκειας με το μήκος δύο εποχών όπως ορίζει το εγχειρίδιο της AASM. Αυτό έγινε για να διευκολυνθεί η μεγαλύτερη εμπιστοσύνη στις ενεργειακές αναλογίες του ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

9. Ανάλυση δεδομένων

9.1. Προεπεξεργασία βιοσημάτων

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλοί τύποι βιοσημάτων. Όλοι οι τύποι των σημάτων προεπεξεργάστηκαν προκειμένου να καταστούν κατάλληλοι για την εξαγωγή χαρακτηριστικών. Αυτό το βήμα αποσκοπούσε στην απομάκρυνση ανεπιθύμητου φασματικού περιεχομένου που προκλήθηκε από διάφορες πηγές, όπως κινήσεις του σώματος, παρεμβολές του ηλεκτρικού ρεύματος ή παρεμβολές μεταξύ δύο ή περισσότερων καταγεγραμμένων σημάτων. Αυτό επιτεύχθηκε εφαρμόζοντας ένα σύνολο διαφορετικών φίλτρων σε κάθε σήμα, ανάλογα με τον τύπο σήματος που επρόκειτο να αναλυθεί κάθε φορά. Τα φίλτρα που εφαρμόστηκαν ήταν χαμηλοπερατά, υψηλερατά και ζωνοφρακτικά φίλτρα Butterworth δεύτερης τάξης.

Αρκετά από τα φίλτρα που εφαρμόστηκαν στα βιοσήματα ήταν του ίδιου τύπου και της ίδιας συχνότητας αποκοπής. Ένα υψηλερατό φίλτρο 0.5 Hz και τρία ζωνοφρακτικά φίλτρα με εύρος συχνοτήτων 47-53 Hz, 97-103 Hz και 147-153 Hz. Τα ζωνοφρακτικά φίλτρα χρησιμοποιήθηκαν για την εξάλειψη τυχόν υπολειμμάτων παρεμβολών στο σήμα που εξακολουθούν να υπάρχουν και μετά την εφαρμογή των χαμηλοπερατών φίλτρων τα οποία αναφέρονται παρακάτω για κάθε τύπο σήματος. Για το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα χρησιμοποιήθηκε χαμηλοπερατο φίλτρο με συχνότητα αποκοπής 50 Hz, για το ηλεκτροκαρδιογράφημα η συχνότητα αποκοπής ήταν 20 Hz και για το ηλεκτροφθαλμογράφημα καθώς και για το ηλεκτρομυογράφημα το χαμηλοπερατο φίλτρο του οποίου η συχνότητας αποκοπής ρυθμίστηκε στα 100 Hz. Ο λόγος για τις διαφορετικές συχνότητες αποκοπής ήταν η διατήρηση του φασματικού περιεχομένου κάθε βιολογικού σήματος με την ταυτόχρονη όμως αφαίρεση όσο το δυνατόν μεγαλύτερου μέρους του άσχετου περιεχομένου. Στην περίπτωση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος εφαρμόστηκε ένα επιπλέον βήμα κατά τη διάρκεια της προεπεξεργασίας. Αυτό είχε να κάνει με την κανονικοποίηση του σήματος του ηλεκτροκαρδιογραφήματος στο διάστημα $[0,1]$, πράγμα που καθιστά ευκολότερη την ανίχνευση των κορυφών R.

9.2. Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Από κάθε τύπο βιοσήματος εξήχθησαν ένα σύνολο χαρακτηριστικών. Αυτά ποικίλουν ανάλογα με τον τύπο του σήματος και επιλέχθηκαν έτσι ώστε ένας μικρός

αριθμός τιμών (χαρακτηριστικά) να εκφράζουν τις πιο σημαντικές ιδιότητες του σήματος. Τα χαρακτηριστικά που εξήχθησαν από κάθε βιοσήμα παρουσιάζονται παρακάτω.

9.2.1. Χαρακτηριστικά ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος

Τα χαρακτηριστικά από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι οι αναλογίες ενέργειας των πέντε βασικών ρυθμών του εγκεφάλου, δηλαδή ρυθμός δ (< 4 Hz), ρυθμός θ (4-8 Hz), ρυθμός α (8-13 Hz), ρυθμός β (13-30 Hz) και ρυθμός γ (30-40 Hz). Αυτές οι αναλογίες ενέργειας χρησιμοποιούνται για να ποσοτικοποιήσουν την παρουσία του κάθε ρυθμού στην εκάστοτε δοσμένη εποχή και υπολογίζονται μέσω του γρήγορου μετασχηματισμού Fourier (Fast Fourier Transform). Κατά τη διάρκεια των διαφορετικών σταδίων ύπνου, εμφανίζονται συγκεκριμένοι ρυθμοί και έτσι αναμένεται οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των χαρακτηριστικών να ποικίλουν ανάμεσα στα στάδια του ύπνου. Αυτό αναμένεται να παρατηρηθεί τόσο μεταξύ των αναλογιών ενέργειας του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος όσο και των χαρακτηριστικών που εξάγονται από τα άλλα σήματα. Επιπλέον αυτές οι αλληλεπιδράσεις θεωρείται πως θα ποικίλουν πριν και μετά τη διακοπή του καπνίσματος.

9.2.1.1. Fast Fourier Transform

Πρόκειται για έναν αλγόριθμο που υπολογίζει τον διακεκριμένο μετασχηματισμό Fourier (Discrete Fourier Transform) μιας ακολουθίας ή το αντίστροφο (Inverse Discrete Fourier Transform). Η ανάλυση Fourier μετατρέπει ένα σήμα από την αρχική του περιοχή (συνήα χρόνο ή χώρο) σε μια αναπαράσταση στο πεδίο συχνοτήτων και αντίστροφα (Heideman, Johnson and Burrus, 1984). Το 1965 αναφέρθηκε από τους Cooley και Tukey (Cooley and Tukey, 1965) ένας αλγόριθμος για τον υπολογισμό των συντελεστών Fourier ο οποίος απαιτεί πολύ λιγότερη υπολογιστική προσπάθεια από αυτήν του παρελθόντος. Αυτή η μέθοδος είναι σήμερα ευρέως γνωστή ως «γρήγορος μετασχηματισμός Fourier» και έχει επιφέρει πλήθος αλλαγών στις υπολογιστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στη ψηφιακή φασματική ανάλυση, στην προσομοίωση φίλτρου και σε άλλους σχετικούς τομείς.

Ο FFT είναι μια μέθοδος για τον αποτελεσματικό υπολογισμό του διακριτού μετασχηματισμού Fourier (DFT) χρονοσειρών (διακριτά δείγματα δεδομένων). Η αποτελεσματικότητα αυτής της μεθόδου προσφέρει οικονομικότερη επίλυση σε πολλά

προβλήματα και αυτός είναι ο λόγος για το μεγάλο ενδιαφέρον αυτής της μεθόδου (RADER and MALING, 1967).

Ο DFT είναι από μόνος του ένας μετασχηματισμός όπως ο ολοκληρωτικός μετασχηματισμός Fourier ή ο μετασχηματισμός της σειράς Fourier και αποκτάται με την αποσύνθεση μιας ακολουθίας τιμών σε στοιχεία διαφορετικών συχνοτήτων. Είναι μια ισχυρή αναστρέψιμη λειτουργία χαρτογράφησης χρονολογικών σειρών. Όπως υποδεικνύει και το όνομα, έχει μαθηματικές ιδιότητες που είναι εντελώς ανάλογες αυτών του ολοκληρωτικού μετασχηματισμού Fourier. Συγκεκριμένα, ορίζει ένα φάσμα μιας χρονοσειράς. Ο DFT ορίζεται ως:

$$A_r = \sum_{k=0}^{N-1} X_k \exp(-2\pi jrk/N) \quad r = 0, \dots, N-1 \quad (1)$$

και με χρήση του τύπου

$$W = \exp\left(-\frac{2\pi j}{N}\right) \quad (2)$$

μπορεί να γραφεί και ως:

$$A_r = \sum_{k=0}^{N-1} X_k W^{rk} \quad r = 0, \dots, N-1 \quad (3)$$

όπου A_r είναι ο r συντελεστής του DFT και το X_k δηλώνει το k δείγμα της χρονοσειράς που αποτελείται από N δείγματα και $j = \sqrt{-1}$. Τα X_k μπορεί να είναι σύνθετοι αριθμοί και τα A_r είναι σχεδόν πάντα σύνθετοι. Δεδομένου ότι τα X_k είναι συχνά τιμές μιας συνάρτησης σε διακριτά χρονικά σημεία, ο δείκτης r καλείται μερικές φορές ως «συχνότητα» του DFT (RADER and MALING, 1967)(*Mathematics of the Discrete Fourier Transform (DFT): With Audio Applications - Julius Orion Smith - Βιβλία Google*, 2007).

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ο FFT είναι ένας αλγόριθμος που καθιστά δυνατό τον υπολογισμό του DFT μιας χρονοσειράς πιο γρήγορα σε σχέση με άλλους διαθέσιμους αλγόριθμους αφού υπολογίζει γρήγορα τους μετασχηματισμούς παράγοντας τον πίνακα DFT (Heideman, Johnson and Burrus, 1984). Είναι χρήσιμο να αναφερθεί ότι ο FFT δε μειώνει μόνο το χρόνο υπολογισμού αλλά μειώνει σημαντικά και τα σφάλματα στρογγυλοποίησης που σχετίζονται με αυτούς τους

υπολογισμούς. Όσον αφορά το χρόνο υπολογισμού ο DFT απαιτεί N^2 πλήθος πράξεων, μιας και υπάρχουν N εξαγόμενα και κάθε εξαγόμενο απαιτεί ένα άθροισμα N όρων. Σε αντίθεση, ο FFT υπολογίζει τα ίδια αποτελέσματα αλλά με $N \log_2 N$ πλήθος πράξεων (RADER and MALING, 1967)(Johnson and Frigo, 2007).

Μέχρι στιγμής, ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος FFT είναι ο αλγόριθμος Cooley-Tukey ο οποίος εφαρμόστηκε και στη συγκεκριμένη εργασία. Η πιο γνωστή χρήση του αλγόριθμου Cooley-Tukey είναι να διαιρέσει το μετασχηματισμό μεγέθους N σε δύο ίσα κομμάτια Y_k και Z_k , μεγέθους $N/2$ το καθένα. Το Y_k συντίθεται από τα άρτια αριθμημένα σημεία ($X_0, X_2, X_4, \dots$) και το Z_k από τα περιττά αριθμημένα σημεία ($X_1, X_3, X_5, \dots$). Έτσι έχουμε $Y_k = X_{2k}$ και $Z_k = X_{2k+1}$ με $k = 0, 1, \dots, \frac{N}{2} - 1$. Οι διακριτοί μετασχηματισμοί για τις σειρές Y_k και Z_k ορίζονται ως:

$$B_r = \sum_{k=0}^{N/2-1} Y_k e^{-4\pi jrk/N} \quad (4) \quad \text{και} \quad C_r = \sum_{k=0}^{N/2-1} Z_k e^{-4\pi jrk/N} \quad (5)$$

όπου $r = 0, 1, \dots, \frac{N}{2} - 1$.

Ο DFT που χρειαζόμαστε είναι:

$$A_r = \sum_{k=0}^{N/2-1} \left\{ Y_k e^{-4\pi jrk/N} + Z_k e^{-\frac{2\pi jr}{N}(2k+1)} \right\} \quad \text{όπου } r = 0, 1, \dots, N-1 \quad (6)$$

ή αλλιώς

$$A_r = \sum_{k=0}^{N/2-1} Y_k e^{-4\pi jrk/N} + e^{-2\pi jr/N} \sum_{k=0}^{N/2-1} Z_k e^{-4\pi jrk/N} \quad (7)$$

το οποίο γράφεται και ως:

$$A_r = B_r + e^{-2\pi jr/N} C_r \quad \text{όπου } 0 \leq r < N/2 \quad (8)$$

Για τιμές του r μεγαλύτερες του $N/2$ οι διακριτοί μετασχηματισμοί Fourier B_r και C_r επαναλαμβάνουν περιοδικά τις τιμές που παίρνουν για $r < N/2$. Έτσι, αντικαθιστώντας $r + N/2$ όπου r στην προηγούμενη σχέση έχουμε:

$$A_{r+N/2} = B_r + e^{-2\pi j(r+N/2)/N} C_r = B_r - e^{-2\pi jr/N} C_r \quad \text{όπου } 0 \leq r < N/2 \quad (9)$$

Χρησιμοποιώντας τις σχέσεις (3), (8) και (9) έχουμε ότι:

$$A_r = B_r + W^r C_r \quad (10)$$

$$A_{r+N/2} = B_r - W^r C_r \quad (11)$$

όπου $0 \leq r < N/2$.

Αυτό το αποτέλεσμα, εκφράζει τον DFT μήκους N σε δύο διακριτούς μετασχηματισμούς Fourier μεγέθους $N/2$ (RADER and MALING, 1967)(*Fast Fourier Transform -- from Wolfram MathWorld*, 2015).

9.2.2. Χαρακτηριστικά ηλεκτροκαρδιογραφήματος

Ένα σύνολο έξι χαρακτηριστικών εξήχθησαν από το ηλεκτροκαρδιογράφημα τα οποία περιγράφουν το περιεχόμενο συχνότητας των χρονικών διαστημάτων RR, καθώς και τη συχνότητα κορύφωσης R μέσα στο χρόνο. Οι κορυφές R ανιχνεύθηκαν στο κανονικοποιημένο σήμα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος χρησιμοποιώντας μία απλή, αλλά ακόμη αποτελεσματική, μεθοδολογία. Μια κορυφή R ορίστηκε ως ελάχιστη έχοντας μέγεθος 0.9, ενώ η ελάχιστη απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών κορυφών R ορίστηκε σε 0.6 δευτερόλεπτα. Αυτό έκανε εφικτή την ανίχνευση κορυφών R για καρδιακές συχνότητες μέχρι 100 κτύπους/λεπτό, οι οποίες δεν αναμένεται να υπάρχουν στις πολυκαναλικές καταγραφές.

Μια κοινή υπολογιστική τεχνική για τη μελέτη περιοδικών δεδομένων είναι ο αλγόριθμος FFT (Fast Fourier Transform), ο οποίος βρίσκει περιοδικότητες αναζητώντας αιχμηρές κορυφές στα κανονικά υπερηχογραφήματα που υπολογίζονται από το μετασχηματισμό Fourier των χρονοσειρών. Ένας όμως περιορισμός του αλγορίθμου FFT και των συνηθισμένων χρονικών γραφημάτων είναι ότι απαιτεί ομοιόμορφα διαχωρισμένες χρονικές σειρές. Οι χρονικές σειρές που παράγονται από τα βιολογικά σήματα ωστόσο, είναι συχνά άνισα διαχωρισμένες όπως συμβαίνει και στην περίπτωση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Ένας άλλος περιορισμός του αλγορίθμου FFT είναι ότι δε δέχεται την ύπαρξη εκλειπόντων τιμών στις χρονοσειρές. Όταν υπάρχουν ελλειπούσες τιμές, τα δεδομένα πρέπει να καταλογιστούν πριν από την εφαρμογή του αλγορίθμου FFT. Ωστόσο οι επιπτώσεις του καταλογισμού των

δεδομένων και ο βέλτιστος τρόπος για να γίνει αυτό δεν είναι γενικά γνωστοί. Επιπλέον, οι βαθμολογίες του FFT δεν εξετάζουν άμεσα τη σημασία της παρατηρούμενης περιοδικότητας και πρέπει να επικυρωθούν από μια ευρετική βαθμολογία αποκοπής ή μελέτες μεταστοιχείωσης. Αυτοί οι περιορισμοί μπορούν να ξεπεραστούν χρησιμοποιώντας τη στατιστική προσέγγιση Lomb-Scargle Periodogram (LSP) που εισήχθη αρχικά στην αστροφυσική, όταν ο Lomb (1976) μελετούσε μεταβλητά αστέρια στην αστρονομία και αναζήτησε έναν τρόπο για την εύρεση της περιοδικότητας σε άνισα διαχωρισμένα δεδομένα (Glynn, Chen and Mushegian, 2006). Επειδή λοιπόν και στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, τα χρονοδιαγράμματα των διαστημάτων RR δεν είναι δειγματοληπτικά ομοιόμορφα κατά τη διάρκεια του χρόνου και συνεπώς μέθοδος όπως ο μετασχηματισμός Fourier δεν μπορούσε να εφαρμοστεί, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος LSP.

Μετά τον υπολογισμό του LSP, υπολογίστηκαν τα πέντε φασματικά χαρακτηριστικά τα οποία είναι το εύρος στο οποίο ανιχνεύθηκε η συχνότητα με τη μεγαλύτερη ισχύ (σε κλίμακα από 1 έως 3), η συχνότητα με τη μεγαλύτερη ισχύ και οι αναλογίες ενέργειας των τριών συχνοτήτων προς τη συνολική ενέργεια. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για την πολύ χαμηλή συχνότητα (VLF) με εύρος 0.0033-0.04 Hz, τη χαμηλή συχνότητα (LF) η οποία ορίζεται μεταξύ των 0.04 Hz και 0.15 Hz και την υψηλή συχνότητα (HF) με εύρος συχνοτήτων 0.15-0.4 Hz. Το έκτο και τελευταίο χαρακτηριστικό είναι η μέση χρονική απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών κορυφών R (Mean RR Interval, MRR).

9.2.2.1. Lomb-Scargle Periodogram

Για χρονικές σειρές N δεδομένων σημείων $Y_j = Y(t_j)$ που συλλέχθηκαν τις χρονικές στιγμές t_j όπου $j = 1, 2, \dots, N$ και με μέσο όρο $\bar{Y}$, το LSP υπολογίζεται από τον τύπο :

$$PN(\omega) = \frac{1}{2\sigma^2} \left\{ \frac{[\sum_j (Y_j - \bar{Y}) \cos \omega(t_j - \tau)]^2}{\sum_j (\cos \omega)^2 (t_j - \tau)} + \frac{[\sum_j (Y_j - \bar{Y}) \sin \omega(t_j - \tau)]^2}{\sum_j (\sin \omega)^2 (t_j - \tau)} \right\} \quad (12)$$

όπου τ ορίζεται ως :

$$\tau = \left(\frac{1}{2\omega} \right) \tan^{-1} \left[\frac{\sum_j \sin 2\omega t_j}{\sum_j \cos 2\omega t_j} \right] \quad (13)$$

Το PN δίνει την «κανονικοποιημένη» ισχύ ως συνάρτηση της γωνιακής συχνότητας για όλες τις εξεταζόμενες περιόδους. Ο όρος κανονικοποιημένη αναφέρεται στο σ^2 του παρονομαστή, που είναι η ολική διακύμανση των δεδομένων Y και επιτρέπει τον προσδιορισμό της στατιστικής σημαντικότητας των κορυφών στο περιοδόγραμμα. Ο όρος εισήχθη από τον Lomb για προσαρμογή των μετατοπισμένων φάσεων που προκαλούνται από δεδομένα που δεν έχουν τα ίδια διαστήματα. Το σκεπτικό στο οποίο στηρίζεται ο τύπος που υπολογίζει το PN είναι πολύ απλό. Το μέγιστο στο διάγραμμα Lomb-Scargle συμβαίνει στην ίδια χρονική περίοδο που ελαχιστοποιεί το άθροισμα των τετραγώνων σε μια προσαρμογή ενός ημιτονοειδούς κύματος στα δεδομένα (Ruf, 1999).

9.2.3. Χαρακτηριστικά ηλεκτροφθαλμογραφήματος

Στην περίπτωση του ηλεκτροφθαλμογραφήματος, εξήχθησαν τέσσερα χαρακτηριστικά, συνοψίζοντας τη δραστηριότητα των οφθαλμών κατά τη διάρκεια κάθε αναλυθείσας εποχής. Αυτά τα χαρακτηριστικά είναι ο αριθμός των αναλαμπών (blinks) ανά εποχή και ο ρυθμός των αναλαμπών (blink rate), ο οποίος εκφράζει το πόσο βαθύς είναι ο ύπνος και την επίγνωση που έχει το άτομο, το μέσο εύρος αναλαμπής (amplitude) περιγράφοντας έτσι την έκταση στην οποία κινείται το βλέφαρο στην κατακόρυφη διεύθυνση και τέλος ο μέσος χρόνος ανύψωσης κατά την αναλαμπή (rise time), μια χαμηλή τιμή του οποίου αποτελεί ένδειξη ξαφνικών αφυπνήσεων ή ύπαρξη σταδίου REM.



10. Στατιστική ανάλυση

Μετά την εξαγωγή των χαρακτηριστικών που προαναφέρθηκε, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Spearman r_s , για τον υπολογισμό του βαθμού αλληλεπίδρασης μεταξύ όλων των ζευγών των χαρακτηριστικών. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman είναι ένα μη-παραμετρικό στατιστικό μέτρο της ισχύος της συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών. Είναι ένα μέτρο μονοτονικής συσχέτισης σε αντίθεση με τον συντελεστή Pearson που είναι ένα μέτρο γραμμικής συσχέτισης. Μια συσχέτιση χαρακτηρίζεται ως γραμμική όταν μια αλλαγή στη μια μεταβλητή σχετίζεται με μια ανάλογη αλλαγή στην άλλη μεταβλητή, ενώ σε μια μονοτονική σχέση οι μεταβλητές τείνουν να αλλάζουν μαζί αλλά όχι κατ' ανάγκη με σταθερό ρυθμό. Επομένως ο συντελεστής Spearman δεν αποτελεί μέτρο της γραμμικής σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών αλλά αξιολογεί το πόσο καλά μια αυθαίρετη μονοτονική συνάρτηση μπορεί να περιγράψει τη σχέση μεταξύ δύο μεταβλητών, χωρίς να κάνει υποθέσεις σχετικά με την κατανομή συχνοτήτων των μεταβλητών. Επιπλέον, σε αντίθεση με το συντελεστή Pearson, δεν απαιτεί η μέτρηση των μεταβλητών να γίνεται σε διαστήματα μεταβλητών και έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για κατηγορικές μεταβλητές δηλαδή μεταβλητές που λαμβάνουν ως τιμές κάποιες έννοιες οι οποίες όμως ιεραρχούνται (Adler and Parmryd, 2010; Hauke, Tomasz Kossowski, 2011). Στην πραγματικότητα, ένας συντελεστής Spearman είναι ένας συντελεστής συσχέτισης Pearson ο οποίος όμως υπολογίζεται με τις τάξεις των τιμών καθεμιάς από τις δύο μεταβλητές αντί των πραγματικών τιμών τους. Για αυτό η συσχέτιση Spearman δεν απαιτεί δεδομένα συνεχόμενου επιπέδου (διαστήματα ή αναλογία) μιας και χρησιμοποιεί τις τάξεις των μεταβλητών (Schober and Schwarte, 2018).

Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman για δύο μεταβλητές X και Y υπολογίζεται από τον τύπο

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)} \quad (14)$$

όπου d_i είναι η διαφορά στις τάξεις των μεταβλητών X και Y . Το πρόσημο της συσχέτισης Spearman δείχνει την κατεύθυνση της σχέσης μεταξύ των μεταβλητών X και Y . Θετικό πρόσημο του συντελεστή δείχνει την τάση της μεταβλητής Y να αυξάνεται όταν η X αυξάνει, ενώ αρνητικό πρόσημο φανερώνει την τάση της μεταβλητής Y να μειώνεται όσο η X αυξάνει. Αν ο συντελεστής είναι μηδέν τότε δεν

υπάρχει συσχέτιση και η μεταβλητή Y δεν έχει την τάση ούτε να αυξάνεται ούτε να μειώνεται όσο η X αυξάνει. Ο συντελεστής συσχέτισης αυξάνεται όταν οι μεταβλητές X και Y είναι πιο κοντά στο να είναι τέλειες μονότονες συναρτήσεις η μια της άλλης και στην περίπτωση που έχουν απόλυτη μονοτονική σχέση ο συντελεστής είναι ίσως με τη μονάδα (*A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research | Mukaka | Malawi Medical Journal, 2012*).

Αυτό το στατιστικό μέτρο εκτός από τη μη παραμετρική μέτρηση του βαθμού συσχέτισης, ποσοτικοποιεί ταυτόχρονα και τη στατιστική σημασία του (p -value). Έτσι λοιπόν από τις αλληλεπιδράσεις που προέκυψαν χρησιμοποιήθηκαν μόνο αυτές που ήταν στατιστικώς σημαντικές (χαμηλό p -value) για την κατασκευή των γραφημάτων αλληλεπίδρασης των χαρακτηριστικών. Το κατώφλι ορίστηκε να είναι 10^{-6} , με όλες τις τιμές αλληλεπίδρασης που έχουν p -value μεγαλύτερο από το καθορισμένο κατώφλι να αποκλείονται από την ανάλυση. Τελικά οι εναπομείναντες αλληλεπιδράσεις, αυτές δηλαδή που είχαν p -value μικρότερο από το κατώφλι, χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή των πινάκων γειτνίασης των γράφων ώστε να επιτραπεί η οπτική αναπαράσταση των αλληλεπιδράσεων των χαρακτηριστικών καθώς επίσης και ο υπολογισμός των μετρικών των γράφων.

11. Παρουσίαση γράφου

Ένα δίκτυο απεικονίζεται με έναν γράφο ο οποίος αποτελείται από κόμβους και ακμές. Κάθε κόμβος συνδέεται με έναν άλλο μέσω μιας ακμής. Αυτές οι ακμές μπορεί να είναι κατευθυνόμενες (κατευθυνόμενοι γράφοι) ή όχι (μη κατευθυνόμενοι γράφοι). Το μέγεθος ενός γράφου εξαρτάται από τον συνολικό αριθμό των κόμβων, ενώ ο βαθμός του γράφου είναι η μέση τιμή των ακμών ανά κόμβο. Η απόσταση μεταξύ δύο κόμβων υπολογίζεται από τον συνολικό αριθμό των ακμών του συντομότερου μονοπατιού που απαιτείται για την μετάβαση από τον έναν κόμβο στον άλλο.

Οι πίνακες που προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν ως πίνακες γειτνίασης γράφου, για την υποστήριξη της απεικόνισης, μαζί με τον υπολογισμό των μετρικών γράφου. Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα γραφήματα με τους κόμβους τους τοποθετημένους σε ένα κυκλικό μοτίβο και με τις ακμές τους χρωματισμένες ανάλογα με την προκύπτουσα συσχέτιση (με κίτρινο χρώμα απεικονίζεται η θετική συσχέτιση ενώ με κυανό η αρνητική). Το πάχος των ακμών καθορίστηκε ανάλογα με την τιμή συσχέτισης (μια λεπτή ακμή αντιπροσωπεύει μια χαμηλή τιμή συσχέτισης ενώ μια μεγαλύτερου πάχους ακμή αντιπροσωπεύει μια υψηλή τιμή συσχέτισης). Σε όλες τις περιπτώσεις οι κόμβοι των γράφων τοποθετήθηκαν σε ένα κυκλικό μοτίβο ανά ομάδες, πρώτα οι κόμβοι του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, στη συνέχεια οι κόμβοι του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και τέλος οι κόμβοι του ηλεκτροφθαλμογραφήματος. Αυτή η αναπαράσταση θεωρήθηκε ως πιο κατανοητή και ικανή για την παροχή πληροφοριών για τις παρατηρούμενες αλληλεπιδράσεις του συστήματος.

11.1. Μετρικές γράφων

Στη συγκεκριμένη εργασία υπολογίστηκαν κάποιες μετρικές για τους γράφους που κατασκευάστηκαν από τους πίνακες γειτνίασης που εξήχθησαν από την στατιστική ανάλυση. Αυτές οι μετρικές στοχεύουν να συνοψίσουν την οργάνωση και τη δομή του γράφου περιγράφοντας την αποτελεσματικότητα και το βαθμό σύνδεσης των κόμβων. Υπολογίστηκε ένα σύνολο έξι μετρικών για κάθε γράφο, παρέχοντας η καθεμία μία περίληψη του κάθε γράφου ή ιδιότητες των κόμβων του.

Πιο συγκεκριμένα, η απόσταση d_{ij} μεταξύ δύο κόμβων n_i και n_j δίνεται από το μήκος του συντομότερου μονοπατιού μεταξύ των δύο αυτών κόμβων, που είναι ο ελάχιστος αριθμός ακμών που απαιτούνται για τη μεταφορά από τον κόμβο n_i στον κόμβο n_j . Το χαρακτηριστικό μήκος μονοπατιού $d = \langle d_{ij} \rangle$ (characteristic path length)

ενός δικτύου ορίζεται ως η μέση απόσταση ανάμεσα σε όλα τα ζευγάρια των κόμβων. Στην περίπτωση άπειρων αποστάσεων, το μέσο μήκος αντιστρόφου μονοπατιού (average inverse path length or efficiency) $d_{eff} = \langle 1/d_{ij} \rangle$ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιορίσει το μέσο μήκος μονοπατιού στο δίκτυο (*Analysis of Biological Networks - Analysis of Biological Networks - Wiley Online Library*, 2008; Frantzidis *et al.*, 2014).

Στη συνέχεια μια άλλη μετρική που υπολογίστηκε είναι ο συντελεστής συνδεσιμότητας (cluster coefficient), ο οποίος είναι ένα μέτρο του βαθμού στον οποίο οι κόμβοι σε ένα γράφημα τείνουν να συσσωρεύονται μαζί. Στοιχεία δείχνουν ότι στα περισσότερα δίκτυα του πραγματικού κόσμου και ιδίως στα κοινωνικά δίκτυα, οι κόμβοι τείνουν να δημιουργούν στενά συνδεδεμένες ομάδες που χαρακτηρίζονται από σχετικά υψηλή πυκνότητα δεσμών. Για τον υπολογισμό του συντελεστή συνδεσιμότητας για τον κάθε κόμβο, ακολουθείται μία διαδικασία που αποτελείται από τρία βήματα. Αρχικά, εντοπίζονται οι άμεσα συνδεδεμένοι κόμβοι (γείτονες κόμβοι) με τον κόμβο του οποίου τον συντελεστή θέλουμε να υπολογίσουμε. Στο δεύτερο βήμα υπολογίζεται ο αριθμός των συνδέσεων (όπου υπάρχουν) μεταξύ των γειτονικών κόμβων. Τελικά ο συντελεστής C για έναν συγκεκριμένο κόμβο υπολογίζεται ως ο λόγος του αριθμού των υπάρχοντων συνδέσεων προς τον συνολικό αριθμό όλων των πιθανών συνδέσεων μεταξύ των κόμβων που συνθέτουν την άμεση γειτονιά του κόμβου για τον οποίο υπολογίστηκε το C . Ο συντελεστής αυτός παίρνει τιμές από μηδέν μέχρι ένα. Επιπλέον, ο μέσος συντελεστής συνδεσιμότητας υπολογίζεται ως η μέση τιμή όλων των τιμών των συντελεστών συνδεσιμότητας (Frantzidis *et al.*, 2014).

Η ιδιότητα του μικρόκοσμου (small world property), που εισήγαγε ο Watts και ο Strogatz (1998), συνήθως χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό της αρχιτεκτονικής των δικτύων μέσω της πυκνής συσσώρευσης των τοπικών συνδέσεων καθώς και του βραχέου μήκους χαρακτηριστικών μονοπατιών που επιτυγχάνονται από συνδέσεις μεγάλης εμβέλειας, διευκολύνοντας έτσι τη γρήγορη και αποτελεσματική μεταφορά πληροφοριών μεταξύ όλων των κόμβων του δικτύου. Έτσι οι τοπολογίες των δικτύων με την ιδιότητα του μικρόκοσμου προσφέρουν ένα ελκυστικό μοντέλο ποσοτικοποίησης της συνδεσιμότητας του εγκεφαλικού δικτύου, δεδομένου ότι συνδυάζουν ισχυρή τοπική επεξεργασία πληροφοριών (υψηλή τιμή συντελεστή

συνδεσιμότητας) με γρήγορη και αποτελεσματική καθολική μεταφορά πληροφοριών, μέσω μικρού μήκους χαρακτηριστικού μονοπατιού (Frantzidis *et al.*, 2014).

Η εκτίμηση της ιδιότητας του μικρόκοσμου περιλαμβάνει τον υπολογισμό του μήκους του χαρακτηριστικού μονοπατιού του δικτύου και του συντελεστή συνδεσιμότητας, καθώς και τη σύγκριση με τις αντίστοιχες ιδιότητες (L_{rand} και C_{rand}) ενός τυχαίου γράφου, που περιέχει τον ίδιο αριθμό κόμβων (N), ακμών (K) και τον ίδιο βαθμό κατανομής, όπως φαίνεται από τους τύπους :

$$L_{rand} = \frac{\ln(N)}{\ln\left(\frac{K}{N-1}\right)} \quad (15) \quad \text{και} \quad C_{rand} = \frac{\left(\frac{K}{N}\right)}{N} \quad (16)$$

Οι γράφοι που χαρακτηρίζονται από την ιδιότητα του μικρόκοσμου (Εικόνα 7), παρουσιάζουν υψηλό συντελεστή συνδεσιμότητας και χαμηλή τιμή του μήκους του χαρακτηριστικού μονοπατιού. Ο υψηλός συντελεστής συνδεσιμότητας αντιπροσωπεύει μια ιδιότητα τοπικής συνδεσιμότητας, με αποτέλεσμα τον αυξημένο αριθμό κλικών οι οποίες υποδηλώνουν δίκτυα που περιλαμβάνουν ακμές μεταξύ όλων ή σχεδόν όλων των κορυφών. Η χαμηλή τιμή του μήκους του χαρακτηριστικού μονοπατιού αντιπροσωπεύει μια ιδιότητα καθολικής προσβασιμότητας με λογαριθμική συμπεριφορά στον αριθμό των κορυφών του γράφου (Mehlhorn and Schreiber, 2013). Έπειτα, οι λόγοι $\lambda = L / L_{rand}$ και $\gamma = C / C_{rand}$ σε συνδυασμό δίνουν την ιδιότητα του μικρόκοσμου (σ), $\sigma = \gamma / \lambda$. Στα δίκτυα που χαρακτηρίζονται από την ιδιότητα του μικρόκοσμου η τιμή της ιδιότητας του μικρόκοσμου (σ) ξεπερνά τη μονάδα (Frantzidis *et al.*, 2014).



Εικόνα 7: Δίκτυο με την ιδιότητα του μικρόκοσμου

Μια ακόμη μετρική που υπολογίστηκε είναι η *betweenness centrality* B_i (για κάθε κόμβο $i = 1 \dots N$), η οποία ορίζεται ως ο αριθμός των συντομότερων μονοπατιών από όλους τους κόμβους σε όλους τους άλλους που διέρχονται από τον κόμβο i . Έτσι υπολογίζει το ποσό της πληροφορίας που μεταφέρεται μέσω του κόμβου i . Για να κανονικοποιηθούν οι τιμές B_i , η τιμή για κάθε κόμβο διαιρείται με τη μέση τιμή των B_i ολόκληρου του δικτύου. Με αυτόν τον τρόπο, όταν για κάποιο κόμβο η τιμή B_i είναι μεγαλύτερη από το 1.5, ο συγκεκριμένος κόμβος μπορεί να θεωρηθεί ως *hub*, δηλαδή ως κόμβος με λειτουργικά σημαντικό ρόλο (Frantzikidis *et al.*, 2014). Έπειτα η μέση *betweenness centrality* υπολογίστηκε ως ο αριθμός των πιο σύντομων μονοπατιών που συνδέουν όλα τα άλλα ζεύγη κόμβων που εμπεριέχουν τον δεδομένο κόμβο και αντιπροσωπεύει τη σημαντικότητα του κάθε κόμβου του γράφου.

Τέλος, όσον αφορά τις μετρικές, απαραίτητος ήταν ο υπολογισμός της πυκνότητας του κάθε γράφου η οποία ποσοτικοποιεί την πληρότητα του γραφήματος και καθορίζεται ως ο λόγος του συνολικού αριθμού συνδέσεων που υπάρχουν στο γράφο προς το συνολικό δυνατό αριθμό συνδέσεων στον ίδιο γράφο. Ένας γράφος θεωρείται πυκνός όταν ο αριθμός των ακμών του είναι κοντά στον μέγιστο δυνατό αριθμό ακμών, ενώ στην αντίθετη περίπτωση θεωρείται αραιός γράφος.

12. Αποτελέσματα

Τα γραφήματα που προκύπτουν από την παραπάνω ανάλυση παρουσιάζονται οπτικά στην Εικόνα 8. Η αριστερή στήλη της εικόνας παρουσιάζει τα γραφήματα που αφορούν τις μετρήσεις πριν τη διακοπή του καπνίσματος και η δεξιά στήλη τα γραφήματα μετά τη διακοπή του καπνίσματος.

Στο γράφο του σταδίου N1 πριν την παρέμβαση παρατηρούνται κάποιες θετικές συσχετίσεις ανάμεσα στους κόμβους κάθε υποσυστήματος, δηλαδή έχουμε θετική συσχέτιση μεταξύ των κόμβων των χαρακτηριστικών της καρδιάς όπως και μεταξύ των κόμβων των χαρακτηριστικών του ηλεκτροφθαλμογραφήματος. Ωστόσο δεν παρατηρείται αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών υποσυστημάτων. Αντιθέτως, στον αντίστοιχο γράφο μετά την παρέμβαση παρατηρούμε μεγάλη αύξηση των θετικών συσχετίσεων μεταξύ καρδιάς και εγκεφάλου αλλά και μεταξύ των υπολοίπων υποσυστημάτων και επομένως έχουμε υψηλότερο βαθμό συνεργασίας τους, γεγονός που οδηγεί στην καλύτερη ποιότητα ύπνου.

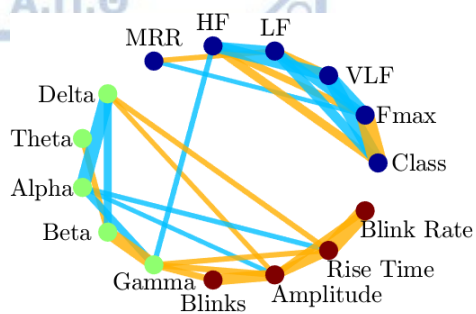
Επιπλέον αξίζει να παρατηρηθεί ότι στα γραφήματα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου είναι περισσότερο εμφανής η αρνητική συσχέτιση του κόμβου Delta με του υπόλοιπους εγκεφαλικούς ρυθμούς και ιδιαίτερα όσο προχωράμε από το στάδιο N1 στο στάδιο N3, πράγμα που εξασφαλίζει τη σταδιακή αύξηση του ρυθμού Delta και τελικά στο στάδιο N3 αναμένεται η επικράτησή του έναντι των υπολοίπων ρυθμών. Αυτό διασφαλίζει έναν βαθύτερο ύπνο δεδομένου ότι όταν ο εγκεφαλος εκπέμπει κυματομορφές ρυθμού Delta οδεύει προς ένα στάδιο βαθύτερου ύπνου.

Γνωρίζουμε ότι στο στάδιο N2 του φυσιολογικού ύπνου έχουμε μείωση του ρυθμού Gamma , χαμηλότερη τιμή του MRR και μικρότερο αριθμό Blinks. Αυτή η παρατήρηση γίνεται περισσότερο φανερή στο γράφο του σταδίου N2 μετά την παρέμβαση αφού οι θετικές συσχετίσεις μεταξύ των κόμβων των χαρακτηριστικών Gamma, MRR και Blinks φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη τιμή λόγω του πάχους των ακμών που τους συνδέει. Το γεγονός αυτό μπορεί να ερμηνευθεί ως πρόδρομος στο βαθύ ύπνο, καθώς το σώμα μειώνει τον καρδιακό ρυθμό του (μείωση MRR) και τον αριθμό των αναλαμπών (μείωση Blinks) και υποδηλώνει ότι το ανθρώπινο σώμα μετά τη χορήγηση της βαρενικλίνης μπορεί να υποστηρίξει ένα υψηλότερης ποιότητας στάδιο N2, ώστε να έχει μία πιο ομαλή μετάβαση στο στάδιο N3.

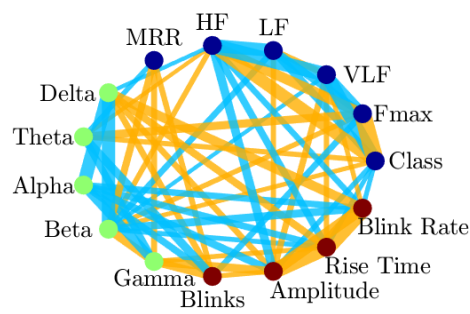
Στο στάδιο N3 αναμένουμε να έχουμε και πάλι αρνητική συσχέτιση μεταξύ του κόμβου του ρυθμού Delta και των υπολοίπων εγκεφαλικών ρυθμών αφού είναι το στάδιο του ύπνου κατά το οποίο επικρατέστερος είναι ο ρυθμός Delta. Επιπλέον είναι φυσιολογική η θετική συσχέτιση του κόμβου Delta με τους κόμβους των χαρακτηριστικών του ηλεκτροφθαλμογραφήματος αφού το στάδιο N3 αποτελεί πρόδρομο του σταδίου REM κατά το οποίο οι κινήσεις των ματιών είναι ιδιαίτερα έντονες. Άρα η θετική συσχέτιση φανερώνει την έναρξη μερικών οφθαλμικών κινήσεων.

Στον ύπνο REM τα υποσυστήματα πρέπει να είναι περισσότερο αποδιοργανωμένα δηλαδή να μην υπάρχει στο γράφο μεγάλος αριθμός ακμών μεταξύ τους. Λόγω του ότι στο γράφο πριν τη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής υπάρχουν περισσότερες συνδέσεις από ότι στο γράφο μετά, συμπεραίνουμε πως τα συστήματα στον δεύτερο γράφο είναι περισσότερο αποδιοργανωμένα και συνεπώς αυτό υποδηλώνει την καλύτερη ποιότητα ύπνου μετά τη χορήγηση του φαρμάκου για τη διακοπή του καπνίσματος. Επιπλέον στο γράφο πριν τη διακοπή του καπνίσματος οι κόμβοι του ηλεκτροφθαλμογραφήματος φαίνεται να συνδέονται με τους κόμβους της καρδιάς που σημαίνει πιο άστατο ύπνο λόγω αυξημένης συχνότητας της καρδιάς και αυξημένου αριθμού αναλαμπών, κάτι που δεν ισχύει για το γράφο post. Ακόμη στο γράφο μετά τη διακοπή του καπνίσματος του σταδίου REM έχουμε θετική συσχέτιση του κόμβου Gamma με τον κόμβο Blinks που σημαίνει ότι αύξηση στη δραστηριότητα του εγκεφάλου επιφέρει αύξηση στον αριθμό των αναλαμπών που είναι αναμενόμενο γιατί οι κινήσεις των ματιών είναι χαρακτηριστικό του συγκεκριμένου σταδίου. Αυτό δεν παρατηρείται στο γράφο πριν τη φαρμακευτική αγωγή.

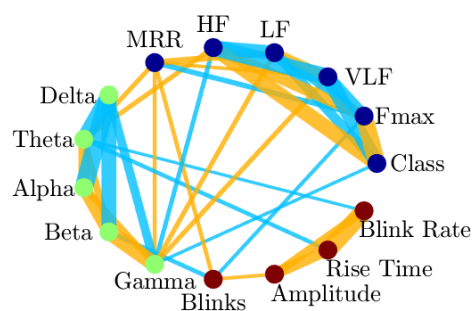
Στάδιο N1 (πριν)



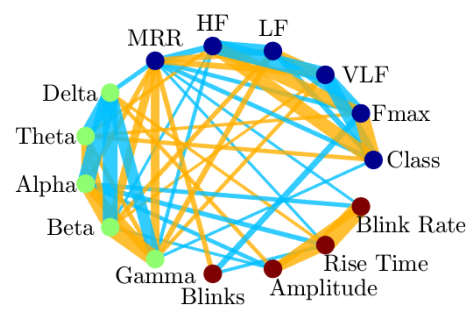
Στάδιο N1 (μετά)



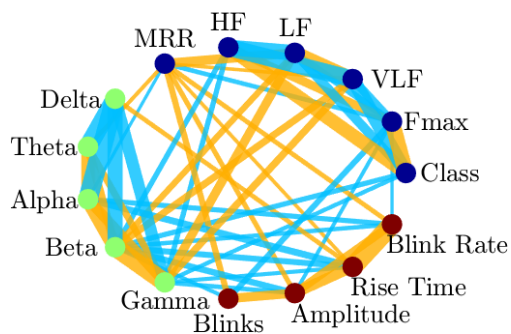
Στάδιο N2 (πριν)



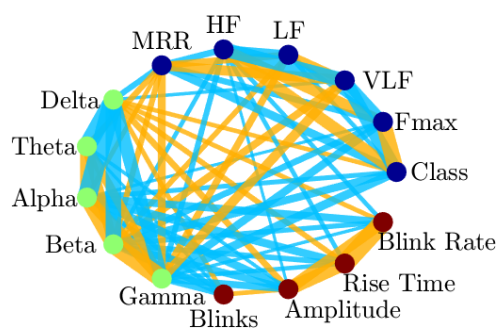
Στάδιο N2 (μετά)



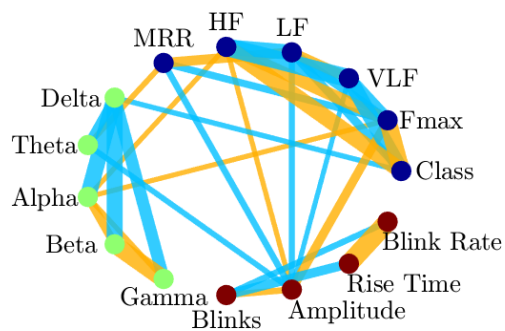
Στάδιο N3 (πριν)



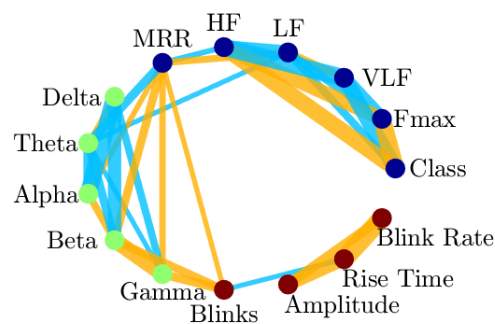
Στάδιο N3 (μετά)



Στάδιο REM (πριν)



Στάδιο REM (μετά)



Εικόνα 8: Οι αλληλεπιδράσεις των τριών υποσυστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού ανά στάδιο ύπνου τόσο πριν (αριστερή στήλη) όσο και μετά (δεξιά στήλη) τη διακοπή του καπνίσματος.

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, τόσο πριν όσο και μετά τη χορήγηση της βαρενικλίνης, σε κάθε γράφο υπολογίστηκαν κάποιες μετρικές οι τιμές των οποίων ανά στάδιο ύπνου φαίνονται στον Πίνακα 2. Η τιμή της μετρικής του small world, που σχετίζεται με το πόσο καλά και γρήγορα επικοινωνούν οι κόμβοι του δικτύου, παρατηρούμε ότι στο στάδιο N1 έχει τιμή 1.1552 ενώ στο N2 έχει τιμή 1.0725 δηλαδή παρατηρείται μείωση πράγμα που είναι λογικό μιας και το στάδιο N2 αντιπροσωπεύει βαθύτερο ύπνο. Επιπλέον μετά τη διακοπή του καπνίσματος αναμένουμε οι τιμές του small world στο N1 και στο REM να έχουν μικρή διαφορά όπως και συμβαίνει (περίπου 0.02) λόγω του ότι θεωρούνται στάδια που μοιάζουν αφού και στο στάδιο REM υπάρχουν πολύ έντονοι ρυθμοί και κινήσεις όπως και όταν το άτομο μόλις έχει κοιμηθεί δηλαδή στο στάδιο N1. Ακόμη η μετρική του small world σχετίζεται και με υψηλό συντελεστή συνδεσιμότητας (cluster coefficient) κάτι που επιβεβαιώνεται και από τον πίνακα των μετρικών αφού όταν οι τιμές του small world παρουσιάζουν μείωση μετά τη θεραπεία σε σχέση με πριν τότε και οι τιμές του συντελεστή συνδεσιμότητας μειώνονται. Επίσης στο στάδιο REM έχουν αυξητική συμπεριφορά και οι δύο μετρικές.

Όσον αφορά το μήκος του χαρακτηριστικού μονοπατιού (characteristic path length) οι τιμές του είναι αυξημένες σε όλα τα στάδια του ύπνου μετά τη βαρενικλίνη σε σχέση με τα στάδια πριν, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι οι κόμβοι είναι περισσότερο απομακρυσμένοι. Επειδή η τιμή της συγκεκριμένης μετρικής επηρεάζεται από το βάρος των ακμών του γράφου, αναμένεται η αύξηση στην τιμή της μετρικής να προκλήθηκε λόγω των υψηλότερων συσχετίσεων. Αυτό είναι εμφανές και στους γράφους αφού μετά την παρέμβαση οι ακμές είναι παχύτερες σε σχέση με πριν.

Η μετρική characteristic path efficiency αποτελεί την «αντίστροφη» μετρική του characteristic path length επομένως όσο αυξάνεται η μία μειώνεται η τιμή της άλλης. Για παράδειγμα, πριν την παρέμβαση η τιμή characteristic path length μειώνεται από το στάδιο N1 στο στάδιο N2 αλλά η τιμή του characteristic path efficiency αυξάνεται από το στάδιο N1 στο στάδιο N2.

Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση των τιμών της μετρικής betweenness centrality αφού στα στάδια N2 και N3 δεν έχουμε κάποια ιδιαίτερη αλλαγή στις τιμές πριν και μετά την παρέμβαση αλλά υπάρχει διαφορά στο στάδιο N1. Ενώ η τιμή πριν είναι 1.6 μετά αυξάνεται στο 3.333 κάτι που θα τεθεί ως περιορισμός για την εργασία. Αυτή η

μεγάλη αλλαγή πιθανόν να συμβαίνει λόγω του ότι στι συγκεκριμένο στάδιο δεν υπήρχε μεγάλος ατιθμός εποχών. Επιπλέον η αύξηση της τιμής της συγκεκριμένης μετρικής κατά το στάδιο N3 (από 1.2 σε 1.7333) σημαίνει ότι οι κόμβοι συνδέονται περισσότερο έντονα μεταξύ τους.

Επομένως τα παραπάνω δεδομένα και οι παρατηρήσεις, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα του ύπνου και ότι η χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής (βαρενικλίνη) για τη διακοπή του καπνίσματος φαίνεται να επιφέρει αλλαγές βελτιώνοντας την ποιότητά του.

Μετρικές γράφου	Πριν				Μετά			
	N1	N2	N3	REM	N1	N2	N3	REM
Small world	1.1552	1.0725	1.079	1.0840	1.1414	1.0655	1.0364	1.1266
Cl. Coef.	0.4234	0.4922	0.4825	0.4557	0.4167	0.4773	0.4704	0.4566
Char. Path Length	2.3564	2.0386	2.0905	2.1930	2.3897	2.1170	2.2064	2.1978
Char. Path Efficiency	0.4575	0.5276	0.5208	0.4929	0.4707	0.5136	0.5088	0.4954
Density	0.4456	0.4808	0.5077	0.4790	0.4504	0.5007	0.4976	0.4825
Bet. Centrality	1.6000	1.2000	1.2000	1.6000	3.3333	1.2000	1.7333	1.6000

Πίνακας 2: Τιμές μετρικών γράφων ανά καταγραφή και στάδιο ύπνου



13. Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία η χρήση μιας διαφορετικής μεθοδολογίας σε σχέση με προηγούμενες μελέτες αποτελεί ένα σημαντικό πλεονέκτημα. Στις χρονοσειρές των διαστημάτων RR οι τιμές δεν παραμένουν σταθερές με αποτέλεσμα να μην υπάρχει σταθερή συχνότητα δειγματοληψίας και έτσι χάνεται η εργοδικότητα του σήματος. Έτσι λοιπόν, ο FFT δεν είναι το κατάλληλο μαθηματικό εργαλείο για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, δεδομένου ότι για τη σωστή λειτουργία του απαιτεί σταθερή συχνότητα δειγματοληψίας. Μία ακόμη αδυναμία της μεθόδου FFT είναι οι ελλειπούσες τιμές, η ύπαρξη των οποίων απαιτεί τον καταλογισμό των δεδομένων πριν την εφαρμογή του αλγόριθμου FFT. Τα παραπάνω όμως εμπόδια, ξεπεράστηκαν κάνοντας χρήση της στατιστικής πρόσεγγισης LSP η οποία δε θέτει κανέναν από τους παραπάνω περιορισμούς.

Επιπλέον σε αυτήν τη μελέτη, τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν και αξιολογήθηκαν μέσω της θεωρίας γράφων, ένα εργαλείο ιδιαίτερα σημαντικό που αντιμετώπισε την ανάλυση των αλληλεπιδράσεων των συστημάτων του οργανισμού σαν ένα ενιαίο δίκτυο (σύνολο) και δεν περιορίστηκε μόνο στην αλληλεπίδραση των υποσυστημάτων ανά δύο. Ακόμη, δεν εξετάστηκε μεμονωμένα η αλληλεπίδραση του συμπαθητικού με το παρασυμπαθητικό σύστημα αλλά η αλληλεπίδραση του αυτόνομου με το νευρικό σύστημα, καθώς παρατηρήθηκαν διαφορές στις συνδέσεις των ρυθμών του εγκεφάλου και των χαρακτηριστικών της καρδιάς κατά τη σύγκριση των γράφων πριν και μετά τη χορήγηση της βαρενικλίνης.

Περαιτέρω εργασία στο συγκεκριμένο ερευνητικό τομέα θα περιλαμβάνει ένα μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων ώστε να υπάρξει μια πιο ισχυρή απόδειξη για τη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Επιπρόσθετα θα ήταν περισσότερο εξειδικευμένη και ακριβής μια μελλοντική έρευνα σε ομοιογενές δείγμα, δεδομένου ότι στην παρούσα εργασία κάποιοι συμμετέχοντες πάσχουν από άσθμα, κάποιοι άλλοι είναι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια κ.λ.π. Επιπλέον, δεδομένου ότι σε αυτήν την έρευνα η φαρμακευτική αγωγή χορηγήθηκε στους συμμετέχοντες για τρεις μήνες συνολικά ενώ διεξήχθησαν δύο μετρήσεις μέσω πολυκαναλικών καταγραφών, η πρώτη πριν τη χορήγηση της βαρενικλίνης και η δεύτερη μετά από 21 ημέρες θεραπείας, μια μελλοντική μελέτη θα μπορούσε να εστιάσει στη συχνότερη παρακολούθηση των καπνιστών και να διεξάγει περισσότερες



πολυκαναλικές καταγραφές ώστε να προκύψουν αποτελέσματα που θα αφορούν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και θα δίνουν μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα. Τέλος, οι μελλοντικές έρευνες στον τομέα αυτό θα επικεντρωθούν στη μελέτη των αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα κατά τον ύπνο σε ακραία περιβάλλοντα (όπως μακροπρόθεσμη διαστημική πτήση) και ενσωματώνοντας τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων θα είναι δυνατόν να δοθούν εξατομικευμένες συστάσεις για την αύξηση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας του ύπνου.



Επίλογος

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν παραπάνω μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία είναι ικανή να μοντελοποιεί τις αλληλεπιδράσεις των συστημάτων του ανθρώπινου σώματος κατά τη διάρκεια των διαφόρων σταδίων του ύπνου. Σημαντικές διαφορές μπορούν να παρατηρηθούν πριν και μετά τη διακοπή του καπνίσματος σε όλα τα στάδια του ύπνου, υποδεικνύοντας ότι το κάπνισμα έχει μια βαθιά επίδραση στη μακροαρχιτεκτονική του ύπνου. Αυτή η μεθοδολογία όμως, εξαιρείται για να παρέχει μια εικόνα για το πώς το κάπνισμα επηρεάζει την αλληλεπίδραση μεταξύ των συστημάτων του ανθρώπινου σώματος κατά τη διάρκεια του ύπνου.



Αναφορές

- A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research | Mukaka | *Malawi Medical Journal* (no date). Available at: <https://www.ajol.info/index.php/mmj/article/view/81576> (Accessed: 25 November 2019).
- Acharya, U. R. *et al.* (2006) 'Heart rate variability: A review', *Medical and Biological Engineering and Computing*, 44(12), pp. 1031–1051. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0.
- Adler, J. and Parmryd, I. (2010) 'Quantifying colocalization by correlation: The Pearson correlation coefficient is superior to the Mander's overlap coefficient', *Cytometry Part A*, 77A(8), pp. 733–742. doi: 10.1002/cyto.a.20896.
- Ako, M. *et al.* (2003) 'Correlation between electroencephalography and heart rate variability during sleep', *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 57(1), pp. 59–65. doi: 10.1046/j.1440-1819.2003.01080.x.
- Alexandrov, L. B. *et al.* (2016) 'Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer', *Science*. American Association for the Advancement of Science, 354(6312), pp. 618–622. doi: 10.1126/science.aag0299.
- Allen, R. P. *et al.* (2003) 'Restless legs syndrome: Diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health', *Sleep Medicine*. Elsevier B.V., 4(2), pp. 101–119. doi: 10.1016/S1389-9457(03)00010-8.
- Allen, R. P. *et al.* (2005) 'Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study', *Archives of Internal Medicine*, 165(11), pp. 1286–1292. doi: 10.1001/archinte.165.11.1286.
- Analysis of Biological Networks - Analysis of Biological Networks - Wiley Online Library* (no date). Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470253489> (Accessed: 25 November 2019).
- Arnulf, I. *et al.* (2008) 'Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease', *Archives of Neurology*, 65(4), pp. 482–488. doi: 10.1001/archneur.65.4.482.

Aziz, A. *et al.* (2008) 'Hypocretin and Melanin-Concentrating Hormone in Patients with Huntington Disease', *Brain Pathology*, 0(0), pp. 080522015037583-???
doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00135.x.

Barone, P. *et al.* (2009) 'The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease', *Movement Disorders*, 24(11), pp. 1641–1649. doi: 10.1002/mds.22643.

Berthoud, H. R. and Neuhuber, W. L. (2000) 'Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system', in *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, pp. 1–17. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00215-0.

Boeve, B. F. (2010) 'REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions.', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184, pp. 15–54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x.

Boudreau, P. *et al.* (2013) 'Circadian Variation of Heart Rate Variability Across Sleep Stages', *Sleep*, 36(12), pp. 1919–1928. doi: 10.5665/sleep.3230.

Braak, H. and Braak, E. (1995) 'Staging of alzheimer's disease-related neurofibrillary changes', *Neurobiology of Aging*, 16(3), pp. 271–278. doi: 10.1016/0197-4580(95)00021-6.

Brown, M. *et al.* (2006) 'ISCEV Standard for Clinical Electro-oculography (EOG) 2006', *Documenta Ophthalmologica*, pp. 205–212. doi: 10.1007/s10633-006-9030-0.

Bulling, A. *et al.* (2011) 'Eye movement analysis for activity recognition using electrooculography', *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 33(4), pp. 741–753. doi: 10.1109/TPAMI.2010.86.

Carskadon, M. A. and Dement, W. C. (no date) *Chapter 2-Normal Human Sleep : An Overview*.

Chang, H. C. and Guarente, L. (2013) 'XSIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging', *Cell*. Cell Press, 153(7), p. 1448. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.027.

Chouchou, F. and Desseilles, M. (2014) 'Heart rate variability: a tool to explore the sleeping brain?', *Frontiers in Neuroscience*, 8. doi: 10.3389/fnins.2014.00402.

Chriskos, P. *et al.* (2018) 'Achieving Accurate Automatic Sleep Staging on Manually Pre-processed EEG Data Through Synchronization Feature Extraction and Graph Metrics', *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. doi: 10.3389/fnhum.2018.00110.

Coe, J. W. *et al.* (2005) 'Varenicline: An $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Receptor Partial Agonist for Smoking Cessation', *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(10), pp. 3474–3477. doi: 10.1021/jm050069n.

Cooley, J. W. and Tukey, J. W. (1965) 'An Algorithm for the Machine Calculation of Complex Fourier Series', *Mathematics of Computation*. JSTOR, 19(90), p. 297. doi: 10.2307/2003354.

Electrocardiogram (ECG/EKG) | Heart Health Tests | Patient (no date). Available at: <https://patient.info/heart-health/electrocardiogram-ecg> (Accessed: 6 December 2019).

Electrocardiogram (ECG or EKG) | American Heart Association (no date). Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/diagnosing-a-heart-attack/electrocardiogram-ecg-or-ekg> (Accessed: 24 November 2019).

Fast Fourier Transform -- from Wolfram MathWorld (no date). Available at: <http://mathworld.wolfram.com/FastFourierTransform.html> (Accessed: 25 November 2019).

Frantzidis, C. A. *et al.* (2014) 'Functional disorganization of small-world brain networks in mild Alzheimer's Disease and amnesic Mild Cognitive Impairment: an EEG study using Relative Wavelet Entropy (RWE)', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. doi: 10.3389/fnagi.2014.00224.

Fronczek, R. *et al.* (2007) 'Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease', *Brain*, 130(6), pp. 1577–1585. doi: 10.1093/brain/awm090.

Glynn, E. F., Chen, J. and Mushegian, A. R. (2006) 'Detecting periodic patterns in unevenly spaced gene expression time series using Lomb–Scargle periodograms',

Bioinformatics, 22(3), pp. 310–316. doi: 10.1093/bioinformatics/bti789.

Goel, N. *et al.* (2009) ‘Neurocognitive consequences of sleep deprivation’, *Seminars in Neurology*, pp. 320–339. doi: 10.1055/s-0029-1237117.

Group, by *et al.* (2015) *Design and Implementation of a Wellness Monitoring System via Body Area Networks*.

Hauke, Tomasz Kossowski, J. (2011) ‘Bogucki Wydawnictwo Naukowe’, *QUAESTIONES GEOGRAPHICAE*, 30(2), pp. 87–93. doi: 10.2478/v10117-011-0021-1.

Hecht, S. S. (2002) ‘Cigarette smoking and lung cancer: Chemical mechanisms and approaches to prevention’, *Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group, pp. 461–469. doi: 10.1016/S1470-2045(02)00815-X.

Heideman, M. T., Johnson, D. H. and Burrus, C. S. (1984) ‘Gauss and the History of the Fast Fourier Transform’, *IEEE ASSP Magazine*, 1(4), pp. 14–21. doi: 10.1109/MASSP.1984.1162257.

Honma, S. *et al.* (2012) ‘Suprachiasmatic nucleus: Cellular clocks and networks’, in *Progress in Brain Research*. Elsevier B.V., pp. 129–141. doi: 10.1016/B978-0-444-59427-3.00029-0.

Integrative Action of the Autonomic Nervous System: Neurobiology of Homeostasis - Wilfrid Jänig - *Βιβλία Google* (no date). Available at: [https://books.google.gr/books?hl=el&lr=&id=16rjOo9GPWYC&oi=fnd&pg=PA35&dq=Jänig,+W.+\(2008\).+Integrative+action+of+the+autonomic+nervous+system:+Neurobiology+of+homeostasis.+Cambridge+University+Press.&ots=swuIPsTIR8&sig=JRnNin_xJYeLJwsX_jbiU-pRlCQ&redir_esc=y#v=onepage&q=Jänig%2C+W.\(2008\).Integrative+action+of+the+autonomic+nervous+system%3A+Neurobiology+of+homeostasis.+Cambridge+University+Press.&f=false](https://books.google.gr/books?hl=el&lr=&id=16rjOo9GPWYC&oi=fnd&pg=PA35&dq=Jänig,+W.+(2008).+Integrative+action+of+the+autonomic+nervous+system:+Neurobiology+of+homeostasis.+Cambridge+University+Press.&ots=swuIPsTIR8&sig=JRnNin_xJYeLJwsX_jbiU-pRlCQ&redir_esc=y#v=onepage&q=Jänig%2C+W.(2008).Integrative+action+of+the+autonomic+nervous+system%3A+Neurobiology+of+homeostasis.+Cambridge+University+Press.&f=false) (Accessed: 24 November 2019).

Ioannides, A. A. *et al.* (2017) ‘Using MEG to understand the progression of light sleep and the emergence and functional roles of spindles and K-complexes’, *Frontiers in Human Neuroscience*. Frontiers Media S. A, 11. doi: 10.3389/fnhum.2017.00313.

Islami, F., Torre, L. A. and Jemal, A. (2015) ‘Global trends of lung cancer

mortality and smoking prevalence', *Translational Lung Cancer Research*. AME Publishing Company, pp. 327–338. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.08.04.

Iyer, V. (no date) *CU Scholar Nicotine Administration and Withdrawal and its Effect on Sleep Latency, Relevant Sleep Variables, and Endogenous Corticosterone Levels in Mice*. Available at:
https://scholar.colorado.edu/honr_theseshttps://scholar.colorado.edu/honr_theses/1654
(Accessed: 24 November 2019).

Johnson, S. G. and Frigo, M. (2007) 'A modified split-radix FFT with fewer arithmetic operations', *IEEE Transactions on Signal Processing*, 55(1), pp. 111–119. doi: 10.1109/TSP.2006.882087.

Kashyap, R., Hock, L. M. and Bowman, T. J. (2001) 'Higher Prevalence of Smoking in Patients Diagnosed as Having Obstructive Sleep Apnea', *Sleep And Breathing*, 05(04), pp. 167–172. doi: 10.1055/s-2001-18805.

Kim, K. S. *et al.* (2012) 'Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea syndrome', *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 8(4), pp. 367–374. doi: 10.5664/jcsm.2024.

Krishnan, V., Dixon-Williams, S. and Thornton, J. D. (2014) 'Where There Is Smoke...There Is Sleep Apnea: Exploring the Relationship Between Smoking and Sleep Apnea', *Chest*. Elsevier B.V., 146(6), pp. 1673–1680. doi: 10.1378/chest.14-0772.

Lane, R. D. *et al.* (2009) 'Corrigendum to "Neural correlates of heart rate variability during emotion" [NeuroImage 44 (2009) 213-222] (DOI:10.1016/j.neuroimage.2008.07.056)', *NeuroImage*, pp. 643–644. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.11.023.

Lévy, P. *et al.* (2015) 'Obstructive sleep apnoea syndrome', *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group, 1. doi: 10.1038/nrdp.2015.15.

Malpas, S. C. and Purdie, G. L. (1990) 'Circadian variation of heart rate variability', *Cardiovascular Research*, 24(3), pp. 210–213. doi: 10.1093/cvr/24.3.210.

Mathematics of the Discrete Fourier Transform (DFT): With Audio Applications -



Julius Orion Smith - Βιβλία Google (no date). Available at:

[https://books.google.gr/books?hl=el&lr=&id=fTOxS9huzHoC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Smith,+J.+O.+\(2007\).+Mathematics+of+the+discrete+Fourier+transform+\(DFT\):+with+audio+applications.+Julius+Smith&ots=DWm3FFOedq&sig=rflOJCG060q_74FGdJanViqsiL8&redir_esc=y#v=onepage&q=Smith%2C+J.+O.+\(2007\).+Mathematics+of+the+discrete+Fourier+transform+\(DFT\)%3A+with+audio+applications.+Julius+Smith&f=false](https://books.google.gr/books?hl=el&lr=&id=fTOxS9huzHoC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Smith,+J.+O.+(2007).+Mathematics+of+the+discrete+Fourier+transform+(DFT):+with+audio+applications.+Julius+Smith&ots=DWm3FFOedq&sig=rflOJCG060q_74FGdJanViqsiL8&redir_esc=y#v=onepage&q=Smith%2C+J.+O.+(2007).+Mathematics+of+the+discrete+Fourier+transform+(DFT)%3A+with+audio+applications.+Julius+Smith&f=false) (Accessed: 25 November 2019).

Mattis, J. and Sehgal, A. (2016) 'Circadian Rhythms, Sleep, and Disorders of Aging', *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Inc., pp. 192–203. doi: 10.1016/j.tem.2016.02.003.

McCorry, Laurie Kelly (2007) 'Physiology of the autonomic nervous system', *American Journal of Pharmaceutical Education*. American Association of Colleges of Pharmacy, 71(4). doi: 10.5688/aj710478.

McCorry, L. K (2007) 'Teachers' topics: Physiology of the Autonomic Nervous System', *American Journal of Pharmaceutical Education*, 71(4)(78), pp. 1–11. doi: 10.1073/pnas.1602532113.

Mehlhorn, H. and Schreiber, F. (2013) 'Small-World Property', in *Encyclopedia of Systems Biology*. Springer New York, pp. 1957–1959. doi: 10.1007/978-1-4419-9863-7_2.

Le Moal, M. and Koob, G. F. (2007) 'Drug addiction: Pathways to the disease and pathophysiological perspectives', *European Neuropsychopharmacology*, pp. 377–393. doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.10.006.

Moraes, W. *et al.* (2014) 'Effects of aging on sleep structure throughout adulthood: A population-based study', *Sleep Medicine*. Elsevier, 15(4), pp. 401–409. doi: 10.1016/j.sleep.2013.11.791.

Noback's Human Nervous System, Seventh Edition: Structure and Function - Norman L. Strominger, Robert J. Demarest, Lois B. Laemle - Βιβλία Google (no date). Available at: [https://books.google.gr/books?id=yjpOrJdX18MC&pg=PA343&dq=\(Human+nervous+system+-](https://books.google.gr/books?id=yjpOrJdX18MC&pg=PA343&dq=(Human+nervous+system+-)

+The+autonomic+nervous+system+%7C+Britannica,&hl=el&sa=X&ved=0ahUKEwi59eTY5KPMAhUL7aYKHQ3eDVYQ6AEIVTAF#v=onepage&q=(Human nervous system - The autonomic nervous system %7C Britannica%2C&f=false (Accessed: 7 December 2019).

Pallier, P. N. *et al.* (2007) 'Pharmacological imposition of sleep slows cognitive decline and reverses dysregulation of circadian gene expression in a transgenic mouse model of Huntington's disease', *Journal of Neuroscience*, 27(29), pp. 7869–7878. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0649-07.2007.

Patel, A. K. and Araujo, J. F. (2018) *Physiology, Sleep Stages, StatPearls*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30252388> (Accessed: 8 December 2019).

Potts, L. A. and Garwood, C. L. (no date) 'CLINICAL REVIEW Varenicline: The newest agent for smoking cessation', *Am J Health-Syst Pharm*. doi: 10.2146/ajhp060428.

PsycNET (no date). Available at: <https://psycnet.apa.org/buy/2016-25478-001> (Accessed: 25 November 2019).

RADER, C. M. and MALING, G. C. (1967) 'What Is the Fast Fourier Transform?', *Proceedings of the IEEE*, 55(10), pp. 1664–1674. doi: 10.1109/PROC.1967.5957.

Reaz, M. B. I., Hussain, M. S. and Mohd-Yasin, F. (2006) 'Techniques of EMG signal analysis: detection, processing, classification and applications', *Biological Procedures Online*, 8(1), pp. 11–35. doi: 10.1251/bpo115.

Trenchea, M. *et al.* (2013) 'Smoking, snoring and obstructive sleep apnea', *REFERATE GENERALE*.

Ruf, T. (1999) 'The Lomb-Scargle periodogram in biological rhythm research: Analysis of incomplete and unequally spaced time-series', *Biological Rhythm Research*, 30(2), pp. 178–201. doi: 10.1076/brhm.30.2.178.1422.

S. Watkins, George F. Koob, Athina, S. (2000) 'Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal', *Nicotine & Tobacco*

Research, 2(1), pp. 19–37. doi: 10.1080/14622200050011277.

Sateia, M. J. (2014) 'International Classification of Sleep Disorders-Third Edition Highlights and Modifications'. doi: 10.1378/chest.14-0970.

Schober, P. and Schwarte, L. A. (2018) 'Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation', *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins, 126(5), pp. 1763–1768. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864.

Schulz-Schaeffer, W. J. (2010) 'The synaptic pathology of α -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia', *Acta Neuropathologica*, pp. 131–143. doi: 10.1007/s00401-010-0711-0.

Skeldon, A. C., Dijk, D. J. and Derks, G. (2014) 'Mathematical models for sleep-wake dynamics: Comparison of the two-process model and a mutual inhibition neuronal model', *PLoS ONE*. Public Library of Science, 9(8). doi: 10.1371/journal.pone.0103877.

Soldatos, C. R. *et al.* (1980) 'Cigarette smoking associated with sleep difficulty', *Science*, 207(4430), pp. 551–553. doi: 10.1126/science.7352268.

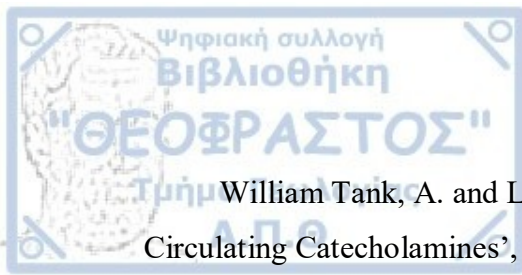
The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events (no date).

Tonstad, S. *et al.* (2006) 'Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial', *Journal of the American Medical Association*, 296(1), pp. 64–71. doi: 10.1001/jama.296.1.64.

Tzischinsky, O. *et al.* (2012) 'Screening for Sleep Disordered Breathing Among Applicants for a Professional Driver's License', *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 54(10), pp. 1275–1280. doi: 10.1097/JOM.0b013e31825b1bb1.

Videnovic, A. *et al.* (2014) 'Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease', *JAMA Neurology*. American Medical Association, 71(4), pp. 463–469. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6239.

Wang, J. L. *et al.* (2015) 'Suprachiasmatic neuron numbers and rest-activity circadian rhythms in older humans', *Annals of Neurology*, 78(2), pp. 317–322. doi: 10.1002/ana.24432.



William Tank, A. and Lee Wong, D. (2014) 'Peripheral and Central Effects of Circulating Catecholamines', in *Comprehensive Physiology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., pp. 1–15. doi: 10.1002/cphy.c140007.

Yamazaki, S. *et al.* (2000) 'Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats', *Science*. American Association for the Advancement of Science, 288(5466), pp. 682–685. doi: 10.1126/science.288.5466.682.

Yamazaki, S. *et al.* (2002) 'Effects of aging on central and peripheral mammalian clocks', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(16), pp. 10801–10806. doi: 10.1073/pnas.152318499.

Zhang, L. *et al.* (2006) 'Cigarette Smoking and Nocturnal Sleep Architecture', *American Journal of Epidemiology*, 164(6), pp. 529–537. doi: 10.1093/aje/kwj231.