



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ.ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ  
ΚΛΙΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
«Η ποιότητα του ύπνου μετά από λοίμωξη από COVID-19»

ΜΠΑΟΥ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΑΘΗΝΑ  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2022

Αφιέρωση

Στον σύζυγό μου Ιάκωβο,  
και στα παιδιά μου Γιάννη και Μιχάλη.

## Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς επιτροπής κ. Ζακυνθινό Σπυρίδων Καθηγητή Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, την κα Τρακαδά Γεωργία, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ και τον κ. Βαγιάκη Εμμανουήλ, PhD, Διευθυντή ΕΣΥ, Υπεύθυνο Εργαστηρίου Ύπνου Νοσοκομείου Ευαγγελισμός, για τις καίριες επισημάνσεις και για την άψογη συνεργασία.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ (Ελληνικά)	Σελ. 6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ (Αγγλικά)	7
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
1. ΥΠΝΟΣ	10
1.1 Εισαγωγικά στοιχεία – Ιστορική αναδρομή	10
1.2 Φυσιολογικός ύπνος – μια απαραίτητη λειτουργική κατάσταση	11
1.3 Ο ύπνος στα ζώα	13
1.4 Αρχιτεκτονική του ύπνου	13
1.5 Μελατονίνη και Αδενοσίνη, πως επέρχεται ο ύπνος	15
1.6 Ύπνος και ορμόνες	17
1.7 Ύπνος NREM – REM	19
2. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΥΠΝΟΣ	20
2.1 Εισαγωγή	20
2.2 Η Ανταπόκριση του ύπνου μετά από ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος	22
2.3 Αλλαγές στον ύπνο κατά την διάρκεια χρόνιας διέγερσης του ανοσοποιητικού στα πλαίσια λοιμωδών ή φλεγμονωδών παθήσεων	25
2.4 Η επίδραση του ύπνου στην άμυνα του οργανισμού	27
2.5 Εμβόλια και ύπνος	29
2.6 Η επίδραση του ύπνου στις λοιμώξεις	30
2.7 Ανοσοποιητικό σύστημα και κακή ποιότητα ύπνου	30
2.8 Ανοσοποιητικό σύστημα και αυπνία	31
3. ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ SARS-COV-2	32
3.1 Εισαγωγικά στοιχεία	32
3.2 Ιολογία	32
3.3 Κλινική εικόνα - Παθοφυσιολογία	35
4. ΠΑΝΔΗΜΙΑ COVID-19 ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ	36
5. ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19	38

6. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19 ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ	Σελ.39
7. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19	40
8. ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ	41
8.1 Ερωτηματολόγιο του Spielberger (State – Trait Anxiety Inventory, STAI)	41
8.2 Ερωτηματολόγιο του Beck (BDI)	41
8.3 Ερωτηματολόγιο Short Form 12 (SF-12)	42
8.4 Δείκτης Ποιότητας Ύπνου του Pittsburgh (PSQI)	43
Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	45
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	45
2. ΜΕΘΟΔΟΣ	45
2.1. Σχεδιασμός Μελέτης	45
2.2 Συλλογή Δεδομένων	45
2.3 Στατιστική Ανάλυση	46
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	47
3.1 Χαρακτηριστικά του δείγματος των ασθενών	47
3.2 Αποτελέσματα ένα μήνα μετά την νοσηλεία των ασθενών με Covid-19	48
3.3 Συσχετίσεις του ύπνου με άλλους παράγοντες στην ομάδα των ασθενών	48
3.4 Σύγκριση ομάδας ασθενών με την ομάδα ελέγχου	49
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	54
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	56
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	75

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ΕΛΛΗΝΙΚΑ)

Εισαγωγή - Σκοπός μελέτης: Ο ύπνος αποτελεί μια βασική ανάγκη του οργανισμού, και είναι ζωτικής σημασίας. Η πανδημία του COVID-19 είχε ως αποτέλεσμα να αλλάξει την καθημερινότητα των ανθρώπων, καθώς επίσης και την ποιότητα του ύπνου τους. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση των διαταραχών ύπνου και νευρο-ψυχιατρικών συμπτωμάτων είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ασθενείς με COVID-19. Λίγα είναι τα δεδομένα όσο αφορά τον ύπνο μετά την ανάρρωση ασθενών με COVID-19. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να διερευνηθεί η ποιότητα του ύπνου ένα μήνα μετά από νοσηλεία σε ασθενείς που νόσησαν με COVID-19.

Μέθοδοι: Πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης, ασθενών-μαρτύρων. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 87 ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή λοίμωξη από COVID-19, που έχρηζαν νοσηλείας. Οι ασθενείς αυτοί εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου ένα μήνα μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, και συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια για την κατάθλιψη, το άγχος, την κατάσταση της υγείας τους και της ποιότητας του ύπνου τους. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 87 εθελοντές, εργαζόμενοι του τομέα υγείας που δεν είχαν νοσήσει από COVID-19.

Αποτελέσματα: Η ποιότητα ύπνου συσχετιζόταν με τον χρόνο επέλευσης του ύπνου ( $r=0,629$ ,  $p=0,0001$ ), με την κλίμακα υγείας ( $r=-0,448$ ,  $p=0,0001$ ), την σωματική υποκατηγορία ( $r=-0,373$ ,  $p=0,0001$ ), και με την πνευματική υποκατηγορία ( $r=-0,456$ ,  $p=0,0001$ ). Η ποιότητα ύπνου συσχετίστηκε επίσης με το επίπεδο άγχους ( $r=0,344$ ,  $p=0,001$ ), και με την κλίμακα κατάθλιψης ( $r=0,266$ ,  $p=0,013$ ). Από τους αιματολογικούς δείκτες, συσχετίστηκε με τον αιματοκρίτη ( $r=-0,314$ ,  $p=0,030$ ) και την αιμοσφαιρίνη ( $r=-0,373$ ,  $p=0,009$ ), τα αιμοπετάλια ( $r=0,341$ ,  $p=0,034$ ) και με τα επίπεδα της CRP ( $r=-0,685$ ,  $p=0,042$ ). Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, παρέμεινε στατιστικά σημαντική η σχέση της ποιότητας ύπνου με την κλίμακα υγείας. Η ποιότητα ύπνου δεν διέφερε στις δύο ομάδες ( $p=0,129$ ). Διαφορές δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ούτε και στον χρόνο επέλευσης ύπνου, το οποίο είναι δείκτης εμφάνισης αυπνίας ( $p=0,281$ ).

Συμπεράσματα: Η μελέτη αυτή δεν κατάφερε να αποδείξει χαμηλότερη ποιότητα ύπνου ένα μήνα μετά τη λοίμωξη από Covid-19, σε σύγκριση με άτομα ελέγχου που δεν νόσησαν. Στο αποτέλεσμα αυτό ίσως επιδρά το γεγονός ότι η ομάδα ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε αποτελούταν από επαγγελματίες υγείας, μια ομάδα με υψηλά ποσοστά άγχους, κατάθλιψης και μη αποδοτικού ύπνου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ΑΓΓΛΙΚΑ)

**Background-Aim of the Study:** Sleep is an essential function and plays a vital role, for a person's health and wellbeing. The COVID-19 pandemic brought important implications on daily life and sleep quality. There are several studies that point out the high prevalence of sleep disruption and psychological disorders in patients with COVID-19 infection. However, little is known about sleep after the recovery of COVID-19 infection. The aim of this study was to investigate sleep quality in patients, one month after hospital admission for COVID-19 infection. possible associations between regular sleep disruption and immunity response after vaccination for COVID-19.

**Methods:** This is an observational study (a case-control study). Eighty-seven patients suffering from moderate or severe infection of COVID-19 and needed an admission at the hospital were enrolled in this study. Patients had a follow-up examination one month after their discharge from the hospital, and they were asked to complete questionnaires for depression, stress, physical and mental health status, and sleep quality. Eighty-seven healthcare workers, with no previous history of COVID-19 infection were enrolled as a control group.

**Results:** Sleep quality was associated with sleep latency ( $r=0.629$ ,  $p=0.0001$ ), with total health status, ( $r=-0.448$ ,  $p=0.0001$ ), with physical status ( $r=-0.373$ ,  $p=0.0001$ ), and with mental status ( $r=-0.456$ ,  $p=0.0001$ ). Sleep quality was also associated with stress ( $r=0.344$ ,  $p=0.001$ ), and depression ( $r=0.266$ ,  $p=0.013$ ). Sleep quality was associated and with biochemical factors, such as hematocrit ( $r=-0.314$ ,  $p=0.030$ ), hemoglobin ( $r=-0.373$ ,  $p=0.009$ ), platelets count ( $r=0.341$ ,  $p=0.034$ ) and levels of C-reactive protein (CRP) ( $r=-0.685$ ,  $p=0.042$ ). After multivariate analysis, the relationship between sleep quality and health status remained, after adjusting for confounders factors. Sleep quality did not differ between the two groups ( $p=0.129$ ). There were no differences between the two groups in sleep latency, which is an indicator of insomnia ( $p=0.281$ ).

**Conclusions:** Our observations did not demonstrate sleep quality differences between the group of COVID-19 sufferers and the control group. This conclusion is limited by the fact that healthcare professionals, that were used as a control group, often experience a chronic circadian disruption, and they have increased prevalence of stress and depression, compared to general population.

## A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ύπνος αποτελεί μια βασική ανάγκη του οργανισμού, και είναι ζωτικής σημασίας. Καταλαμβάνει το ένα τρίτο του συνολικού χρόνου της ζωής ενός ανθρώπου, και είναι απαραίτητος για την εύρυθμη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Ο ύπνος για να είναι αποδοτικός θα πρέπει να είναι ικανοποιητικής χρονικής διάρκειας (>7 ώρες)[1], αλλά και ποιοτικός, χωρίς δηλαδή αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας, ακολουθώντας τα φυσιολογικά στάδια του ύπνου. Ο ανεπαρκής και μη ποιοτικός ύπνος έχει ως συνέπεια σημαντικές νοητικές, συναισθηματικές, μεταβολικές διαταραχές, καθώς και διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος [2].

Από τον Ιανουάριο του 2020 έχει ταυτοποιηθεί ένας νέος κορωνοϊός, που ονομάστηκε SARS-CoV-2 και ευθύνεται για σοβαρή λοίμωξη με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα, ιδίως σε ευάλωτες ομάδες ατόμων με χρόνιες συννοσηρότητες, όπως η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης. Ο SARS-CoV-2 ανήκει στην ομάδα των βήτα-κορωνοϊών και αποτελεί έναν RNA ιό μονής έλικας που περιβάλλεται από πρωτεΐνες. Η παρουσία ακίδων γλυκοπρωτεΐνης που προεξέχουν από το περίβλημα δίνουν στον ιό την χαρακτηριστική εικόνα κορώνας στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Οι ακίδες της γλυκοπρωτεΐνης, που λέγεται πρωτεΐνη S, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο διότι συνδέονται με τους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης τύπου 2 (ACE-2) και αυτή η σύνδεση είναι το πρώτο βήμα για την είσοδο του ιού στο κύτταρο [3].

Η πανδημία του COVID-19 είχε ως αποτέλεσμα να αλλάξει η καθημερινότητα των ανθρώπων, οι συνήθειες τους, καθώς επίσης και η ποιότητα του ύπνου τους. Είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο ότι η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος επηρεάζεται σε ένα μεγάλο βαθμό από τον ύπνο, ενώ η στέρηση του ύπνου έχει συσχετιστεί με υψηλή δραστηριότητα κυτοκινών, όπως η ιντερφερόνη (IFN), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), και ιντερλευκίνη-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), καθώς και της CRP [4,5]. Η σχέση αυτή είναι αμφίδρομη, αφού και οι λοιμώξεις φαίνεται να επηρεάζουν την ποιότητα του ύπνου [5].

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση των διαταραχών ύπνου και νευρο-ψυχιατρικών συμπτωμάτων είναι ιδιαίτερα υψηλή σε ασθενείς με COVID-19 [6-7]. Σε μετα-ανάλυση μελετών ασθενών με COVID-19 παρατηρήθηκε ποσοστό 45% των ασθενών με COVID-19 που είχαν κατάθλιψη, 47% με άγχος και 34% με διαταραχές ύπνου [8].



Λίγα είναι τα δεδομένα όσο αφορά τον ύπνο μετά την ανάρρωση ασθενών με COVID-19. Μελέτη σε 85 άτομα που νόσησαν από COVID-19, έδειξε ότι παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών ύπνου σε σύγκριση με άτομα που δεν είχαν νοσήσει (odds ratio (OR) 1.5, 95% confidence interval (CI): 1.1-2.1) [9].

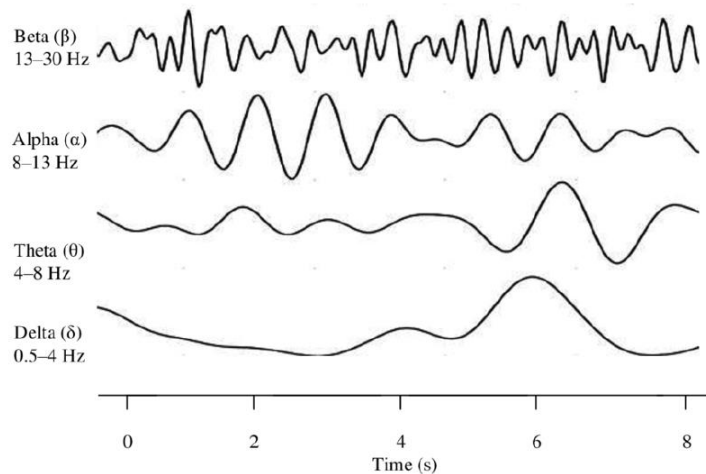
Η διπλωματική αυτή εργασία έχει ως σκοπό να διερευνήσει τον ύπνο ασθενών με COVID-19 ένα μήνα μετά την ανάρρωσή τους, σε ασθενείς που παρουσίασαν μέτρια ή σοβαρή νόσο και χρειάστηκε να νοσηλευθούν. Στο γενικό μέρος της διπλωματικής εργασίας αναφέρονται τα κύρια χαρακτηριστικά του ύπνου, ακολουθεί μία σύντομη ανάλυση της λοίμωξης από COVID-19. Εν συνεχεία, παρουσιάζεται βιβλιογραφική ανασκόπηση της επίδρασης της λοίμωξης από COVID-19 στον ύπνο και εξηγούνται τα επιμέρους τμήματα του συνολικού εργαλείου αξιολόγησης ποιότητας ύπνου και ζωής, κατάθλιψης και άγχους. Στο ειδικό μέρος της διπλωματικής παρατίθενται τα αποτελέσματα της εργασίας, και εξάγονται συμπεράσματα.

## Β. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΥΠΝΟΣ

#### 1.1 Εισαγωγικά στοιχεία – Ιστορική αναδρομή

Ήδη από την αρχαιότητα υπήρξε έντονο ενδιαφέρον των διαφόρων λαών για τον ύπνο, και αυτό το ενδιαφέρον εκφράστηκε με την σημαντική επίδραση του ύπνου σε πολιτισμούς και θρησκείες κατά το πέρασμα του χρόνου. Στην αρχαία ελληνική μυθολογία, και σύμφωνα με τον Ησίοδο στη Θεογονία, ο Ύπνος και ο δίδυμος αδελφός του, ο Θάνατος, ήταν θεοί που κατοικούσαν στον Τάρταρο, παιδιά της Νύχτας και του Ερέβους [10]. Όμως και στους ιστορικούς χρόνους, πολλοί σημαντικοί επιστήμονες ασχολήθηκαν με τον ύπνο και τις επιδράσεις του στην ανθρώπινη ζωή. Μεγάλη βοήθεια για την διερεύνηση και κατανόηση της φυσιολογίας του ύπνου αποτέλεσε η ανακάλυψη του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ). Το 1875, ο Richard Caton [11] τοποθέτησε 2 ηλεκτρόδια στο εξωτερικό του κρανίου ενός ανθρώπου και μέτρησε την ηλεκτρική του δραστηριότητα, για να αποδείξει ότι τα νευρικά κύτταρα μεταφέρουν μηνύματα μέσω ηλεκτροχημικών σημάτων. Από τότε, το HEΓ χρησιμοποιείται ευρέως για να δηλώσει την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου, η γνώση της οποίας έχει αποδειχθεί απαραίτητη στην ιατρική. Με την μελέτη του HEΓραφήματος, στη συνέχεια ακολούθησε και η ανακάλυψη των 5 διαφορετικών εγκεφαλικών ρυθμών, ενώ, ειδικά για τους ρυθμούς α και β εφευρέτης τους θεωρείται ο Berger (1929) [12]. Μελέτη σταθμός για την κατανόηση του ύπνου και τον διαχωρισμό των σταδίων του ύπνου αποτέλεσε η μελέτη των Kleitman και Aserinsky [13], με την οποία ανακαλύφθηκε ο ύπνος REM (Rapid Eye Movement) την δεκαετία '50. Την επόμενη δεκαετία, και πιο συγκεκριμένα, το 1965, η χρήση του HEΓραφήματος σε συνδυασμό με τον έλεγχο της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου οδήγησαν στην ανακάλυψη των απνοιών στον ύπνο, και την εγκαθίδρυση μιας νέας νευροφυσιολογικής τεχνικής του ύπνου, της πολύ-υπνογραφίας [14,15]. Το πρώτο εγχειρίδιο πολυπνογραφίας εκδόθηκε το 1968 από τους Rechtschaffen A και Kales A [16], το οποίο παρέμεινε ενεργό μέχρι το 2007 όπου η Αμερικανική Εταιρεία Ιατρικής του Ύπνου εξέδωσε εγχειρίδιο με τις απαραίτητες πληροφορίες για την πολυπνογραφία [17], το οποίο και αναθεωρείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα.



Εικόνα 1 Φυσιολογικοί εγκεφαλικοί ρυθμοί.

Πηγή: S. Sanei and J. Chambers, *Brain-Computer Interfacing*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007, ch. 7, pp. 239-265.

## 1.2 Φυσιολογικός ύπνος – μια απαραίτητη λειτουργική κατάσταση

Ο ύπνος αποτελεί μια λειτουργική κατάσταση, απαραίτητη, επαναλαμβανόμενη, που εναλλάσσεται με την εγρήγορση. Ο ύπνος είναι μία κατάσταση πλήρως αναστρέψιμη κατά την οποία, ο οργανισμός δεν ανταποκρίνεται στα εξωτερικά ερεθίσματα του περιβάλλοντος, συνήθως είναι κατακεκλιμένος, με έντονα μειωμένη κινητικότητα, και χαρακτηρίζεται από το κλείσιμο οφθαλμών, και το αργό αλλά κανονικό πρότυπο αναπνοής [18]. Ο ύπνος είναι περιοδικός, στον άνθρωπο παρατηρείται κάθε βράδυ, δεν υπάρχει ανθρώπινη ζωή χωρίς ύπνο, όσο κι αν γίνει προσπάθεια αποστέρησής του, αυτός θα νικήσει κάποια στιγμή.

Το ανθρώπινο σώμα και ο εγκέφαλος περνάνε από λειτουργικά στάδια κατά τη διάρκεια του 24ωρου, στάδια τα οποία είναι πολύ διαφορετικά μεταξύ τους: η εναλλαγή γίνεται μεταξύ της εγρήγορσης και μιας άλλης λειτουργικής κατάστασης, που είναι ο ύπνος. Στην κατάσταση αυτή ο εγκέφαλος, δεν είναι αδρανής και δεν ξεκουράζεται μόνο, όπως αρχικά είχε θεωρηθεί, υπάρχει μια διαδοχή γεγονότων, επιτρέποντας στον εγκέφαλο τις 1) πληροφορίες που έλαβε κατά τη διάρκεια της ημέρας, στην εγρήγορση, να τις επεξεργαστεί κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να τους δώσει νόημα και να αποθηκευτούν ως πληροφορίες. Ακόμη, κατά τη διάρκεια του ύπνου 2) παρατηρείται

η ικανότητα του εγκεφάλου να ξεκαθαρίζει τις πληροφορίες που δεν του είναι χρήσιμες και να αφήνει χώρο για πληροφορίες που θα του χρειαστούν, επίσης 3) η ορμονική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι πολύ διαφορετική από εκείνη κατά τη διάρκεια της ημέρας. Για παράδειγμα, η αυξητική ορμόνη που αυξάνει τους ιστούς κατά την παιδική ηλικία, παράγεται μόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου, δηλαδή κατά τη διάρκεια του ύπνου μεγαλώνουμε. Επίσης, το σώμα μπορεί να είναι σε κατάσταση ακινησίας και αποστέρησης από το περιβάλλον και τα γεγονότα, αλλά ο εγκέφαλος μπορεί να λειτουργεί δραματικά. Παρατηρείται έντονη κατανάλωση γλυκόζης καθώς και, μεγάλη παροχή αιμάτωσης, αντίστοιχη με τις καταστάσεις της εγρήγορσης. Στο στάδιο 1 του ύπνου, η κατανάλωση πέφτει πολύ, σύμφωνα με έρευνες που έδειξαν ότι έχουμε υποαιμάτωση του μετωπιαίου και του κροταφικού λοβού, γιατί τα νευρωνικά κυκλώματα αυτών των περιοχών έχουν μπει σε άλλη φάση λειτουργίας. Τα βραδέα κύματα που παρατηρούνται στο στάδιο 3 χαρακτηρίζονται από χαμηλή αιμάτωση των εγκεφαλικών αυτών περιοχών. Αντιθέτως, στο στάδιο REM παρατηρείται μεγάλη κατανάλωση ενέργειας, αντίστοιχη ή ακόμη μεγαλύτερη και από την κατανάλωση ενέργειας στην εγρήγορση, συμπεραίνοντας έτσι ότι στάδια NREM και το στάδιο REM παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

Η σημαντικότητα του ύπνου φαίνεται και από τις επιπτώσεις που έχει για την υγεία η έλλειψη του ύπνου. Πολλά είναι τα πειράματα με αποστέρηση ύπνου, τα οποία έχουν αποδείξει τις δραματικές επιπτώσεις αυτής της στέρησης. Όταν αποστερούμαστε ύπνο αρχίζουν διαταραχές τόσο στο νοητικό όσο και στο συμπεριφορικό επίπεδο, ενώ οι διαταραχές αυξάνουν, όσο αυξάνεται και το διάστημα της στέρησης και τελικά εκφράζεται με παραλήρημα, ψευδαισθήσεις, σύγχυση και τέλος με κώμα, και θάνατο. Η έλλειψη του ύπνου γίνεται τελικά θανατηφόρα, κάτι που τελικά παρατηρείται και στην κληρονομική πάθηση fatal insomnia [19], στην οποία τα άτομα αυτά παρουσιάζουν μια κατάσταση μη αναστρέψιμη, όπου σιγά σιγά στερούνται ύπνο και πεθαίνουν. Δυστυχώς δεν έχουμε καταφέρει να επάγουμε ύπνο. Με τα διάφορα υπνωτικά φάρμακα στην ουσία στην ουσία προκαλείται νάρκωση του εγκεφάλου, μια κατάσταση που ομοιάζει με ύπνο, αλλά δεν έχει τις ευεργετικές επιδράσεις του ύπνου.

Ο ύπνος φαίνεται να είναι απαραίτητος για τις μνημονικές εγχαράξεις, με αυτές οργανώνουμε όλες τις συμπεριφορές μας μέσα σε ένα περιβάλλον. Πολύ σημαντική είναι και η συμπεριφορά μας κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ο άνθρωπος αναζητά ένα ήσυχο, σκοτεινό περιβάλλον που θα αποκόπτεται από τα εξωτερικά ερεθίσματα, με καλή θερμοκρασία, και σε αυτό το περιβάλλον

συνήθως σε οριζόντια θέση ξεκινάει ο ύπνος. Ο ύπνος μας αποκόβει από τα ερεθίσματα του περιβάλλοντος, αλλά κάποιες στιγμές μπορεί να γίνει αλλαγή στη στάση του σώματος μας. Ειδικά στα βραδέα κύματα δεν ερχόμαστε εύκολα σε πλήρη εγρήγορση, υπάρχουν στιγμές εγέρσεων, δηλαδή περνάμε σε ένα πιο ελαφρύ στάδιο ύπνου, αλλάζουμε κινητικά συμπεριφορά και συνεχίζουμε τον ύπνο. Στο στάδιο REM ύπνου έχουμε την μυϊκή ατονία, αυτό συμβαίνει γιατί δεν πρέπει να γίνει εκδραμάτιση των ονείρων μας. Αν χάσουμε αυτή την ικανότητα θα έχουμε την διαταραχή συμπεριφοράς σε REM ύπνο. Σε REM ύπνο φυσιολογικές θεωρούνται οι μυοκλονίες του λαιμού και άλλες πολύ μικρές κινήσεις.

### 1.3 Ο ύπνος στα ζώα

Όλοι οι οργανισμοί κοιμούνται, ή καλύτερα, όλοι οι οργανισμοί περνάνε από κιρκάδιες μεταβολές, και αυτές οι μεταβολές συνοδεύονται από μεταβολή της συμπεριφοράς τους. Το παράδοξο είναι ότι όσο πιο μεγάλο είναι το ζώο, τόσο πιο λίγες ώρες κοιμάται, για παράδειγμα η καμηλοπάρδαλη κοιμάται 1.9 ώρες, ενώ η νυχτερίδα κοιμάται 20 ώρες. Αν ο ύπνος είχε ως στόχο να αποκαταστήσει την ενέργεια που χάνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας, τότε θα περίμενε κανείς τα μεγάλα ζώα να έχουν πιο μεγάλες απαιτήσεις για ύπνο. Τα ζώα κινούνται μέσα στο ίδιο περιβάλλον, ένας ελέφαντας για να καλύψει μια απόσταση για να βρει νερό θα το κάνει με εκατό βήματα, όμως μια μικρή νυχτερίδα για να καλύψει την ίδια απόσταση, μπορεί να χρειαστεί πολύ μεγαλύτερη ενέργεια. Μια θεωρία που προσπαθεί να εξηγήσει γιατί το μεγάλα ζώα κοιμούνται λιγότερο, αναφέρει ότι τα μικρά ζώα έχουν μεγαλύτερες απαιτήσεις ενέργειας. Υπάρχουν και πολλά ιδιόμορφα ζώα όπως τα θηλαστικά της θάλασσας, τα οποία θα πρέπει να κοιμούνται και να μπορούν να αναπνέουν, αυτό επιτυγχάνεται με το να κοιμίζονται το μισό ημισφαίριο. Χαρακτηριστικές είναι οι εικόνες με τα δελφίνια που κάνουν κύκλους, όταν βρίσκονται σε στάδιο REM, με το ένα ημισφαίριο του εγκεφάλου, γιατί έχει παραλύσει η μια πλευρά [20].

### 1.4 Αρχιτεκτονική του ύπνου

Με την βοήθεια του ΗΕΓραφήματος, του ηλεκτροοφθαλμογραφήματος (electrooculography, EOG) και του ηλεκτρομυογραφήματος (electromyography, EMG), ο ύπνος χωρίζεται σε δύο βασικές κατηγορίες: α) στον ύπνο με ταχεία κίνηση των οφθαλμών (Rapid Eye Movement sleep, REM) και, β) στον ύπνο χωρίς ταχεία κίνηση των οφθαλμών (Non-Rapid Eye Movement sleep, NREM) [21].

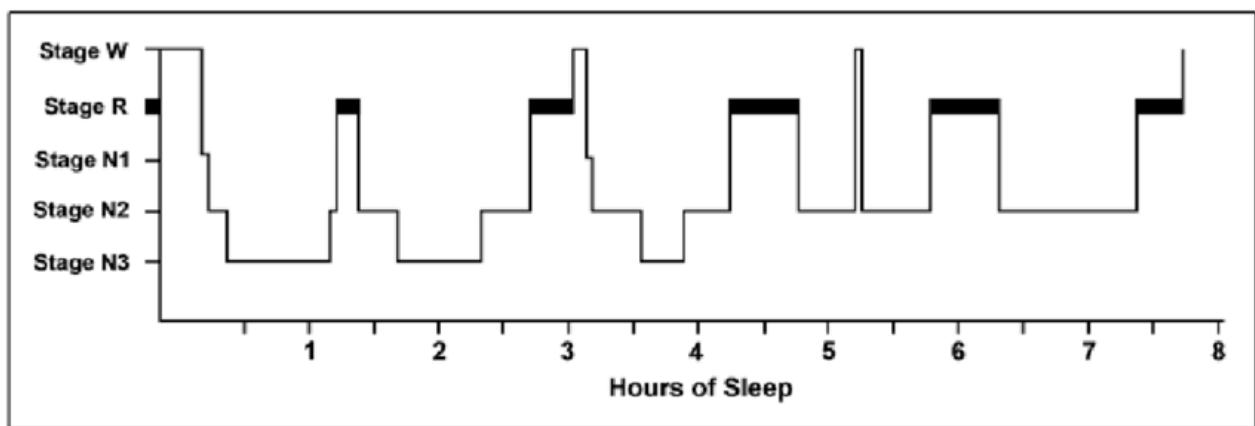
Ο ύπνος NREM χωρίζεται περαιτέρω σε τρία στάδια: N1, N2, N3. Τα στάδια NREM αντιπροσωπεύουν τη διαδοχική μετάβαση από την κατάσταση του ελαφρού ύπνου (N1) στο βαθύ ύπνο βραδέων κυμάτων (N3 ή slow-wave sleep, SWS). Τα στάδια αυτά αξιολογούνται με βάση την ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου, και είναι βασικό για την σταδιοποίηση αυτών να γνωρίζουμε τους διάφορους εγκεφαλικούς ρυθμούς που διαχωρίζονται με βάση την ηλεκτρική συχνότητα: Ο Δέλτα ( $\delta$ ) ρυθμός παρατηρείται στα 0.5-4Hz, και σχετίζεται κυρίως με το βαθύ ύπνο, δηλαδή τον ύπνο σταδίου N3. Ο Θήτα ( $\theta$ ) ρυθμός παρατηρείται στα 4-7.5Hz και σχετίζεται με λειτουργίες του ασυνείδητου, ενώ εξετάζεται ιδιαίτερα κατά την πρώιμη παιδική ηλικία. Ο Άλφα ( $\alpha$ ) ρυθμός παρατηρείται στα 8-13Hz και αποτελεί ίσως τον πιο σημαντικό και πιο συχνά παρατηρούμενο ρυθμό της εγρήγορσης. Ο Βήτα ( $\beta$ ) ρυθμός παρατηρείται στα 13-30Hz και απαντάται κυρίως σε ενήλικες. Ο Γάμμα ( $\gamma$ ) ρυθμός παρατηρείται σε συχνότητες πάνω από 30Hz, και έχει αξιοποιηθεί για τη διάγνωση εγκεφαλοπαθειών. Επίσης πρόσθετες πληροφορίες στο ΗΕΓ μπορεί να βοηθήσουν για την ταξινόμηση των σταδίων του ύπνου, όπως την εμφάνιση υψηλών, οξύαιχμων κυμάτων (vertex sharp waves), υπνικών ατράκτων (spindles), και των συμπλεγμάτων K. Σημαντική είναι επίσης η καταγραφή της κινητικότητας των οφθαλμών με βάση το EOG και η καταγραφή του μυϊκού τόνου με βάση το EMG, για την διάκριση των σταδίων του ύπνου.

Αναλυτικότερα, στο στάδιο N1 ο βασικός άλφα ρυθμός αντικαθίσταται από χαμηλού δυναμικού δραστηριότητα μικτών συχνοτήτων (θήτα και βήτα), ενώ μπορεί να εμφανίζονται υψηλά οξύαιχμα κύματα. Το στάδιο N2 χαρακτηρίζεται από την παρουσία ατράκτων ή/και συμπλεγμάτων K, ενώ το στάδιο N3 χαρακτηρίζεται από δραστηριότητα υψηλού δυναμικού και βραδέα κύματα. Τέλος, όταν οι ταχείες οφθαλμικές κινήσεις με βάση το EOG συνοδεύονται από χαμηλού δυναμικού μικτής συχνότητας δραστηριότητα στο EEG και από χαμηλό μυϊκό τόνο στο EMG, τότε ο ύπνος αξιολογείται ως στάδιο REM. Εν συντομία, ο ύπνος REM χαρακτηρίζεται από ταχείες οφθαλμικές κινήσεις, αποσυγχρονισμό στο EEG, απώλεια μυϊκού τόνου και έντονη ονειρική δραστηριότητα.

Φυσιολογικά από την εγρήγορση, κατά την έναρξη του ύπνου παρατηρείται ύπνος σταδίων NREM και στην συνέχεια παρατηρείται ύπνος σταδίου REM. Δεν θεωρείται φυσιολογικό από εγρήγορση να παρατηρηθεί άμεσα στάδιο REM ύπνου, θεωρείται παθολογικό ακόμη και αν παρατηρηθεί στα 30 λεπτά μετά την εγρήγορση το στάδιο REM. Εξαίρεση αποτελούν τα βρέφη, στα οποία παρατηρείται μόνο 8 ώρες εγρήγορση, ενώ μετά τον πρώτο χρόνο ζωής τα στάδια έχουν πλέον παγιωθεί. Καταστάσεις που μπορεί να παρατηρηθεί νωρίς η εμφάνιση ύπνου REM, είναι

σε ασθενείς με κατάθλιψη, με ναρκοληψία, με αποστέρηση REM σταδίου, και σε εφαρμογή CPAP.

Μέσα σε 24 ώρες, ο ύπνος τοποθετείται κοντά στα μεσάνυχτα και λίγο πριν και μέχρι τις 8. Υπάρχουν κύκλοι κάθε βράδυ NREM-REM, καθώς προχωράει το βράδυ το στάδιο REM μεγαλώνει. Στάδιο 2: 45-55%, στάδιο 3: 5-20%, REM: 20-25%. Μέχρι τους 6 μήνες το μωρό περνάει 50-50 σε στάδιο REM (μνήμες) -NREM (αυξητική ορμόνη), όσο περνάνε οι μήνες μειώνεται ο REM ύπνος και μετά παραμένει σταθερός στο 25%. Ο ύπνος βραδέων κυμάτων όσο μεγαλώνουμε ελαττώνεται [22].



Εικόνα 2 Φυσιολογικό Υπνόγραμμα Πηγή: POLYSOMNOGRAPHY I: PROCEDURE AND TECHNOLOGY Synopsis of Sleep Medicine (pp.443-456)Edition: 1stChapter: 25Publisher: Apple Academic Press Inc.Editors: S. R. Pandi-Perumal

### 1.5 Μελατονίνη και Αδενosίνη, πως επέρχεται ο ύπνος

Ο ύπνος θα επέλθει κάτω από την επίδραση δύο παραγόντων, ο ένας είναι ο ομοιοστατικός και εκφράζεται κυρίως από την αδενosίνη και ο άλλος είναι ο κirkάδιος και εκφράζεται με την μελατονίνη.

Η μελατονίνη της μητέρας περνάει και στο έμβρυο και αρχίζει να το ρυθμίζει ήδη από την ενδομήτριο ζωή. Υπάρχουν δομές στον εγκέφαλο με εγχαραγμένα πρότυπα κινητικά που ως στόχο έχουν βασικές ενστικτώδεις λειτουργίες επιβίωσης. Αυτές οι περιοχές ονομάζονται motor pattern generators, πιθανά βρίσκονται στην γέφυρα του εγκεφάλου και κυριαρχούν αμέσως μετά την γέννηση. Όλα τα ζώα αμέσως μετά την γέννηση κάνουν ίδιες κινήσεις οφιοειδείς για αναζήτηση τροφής. Τα ένστικτα θα πρέπει να δώσουν θέση στην εκούσια συμπεριφορά, άρα θα πρέπει να

μάθουμε κινητικά πρότυπα καινούργια για να αντικαταστήσουμε αυτά που μας έχει δώσει η φύση, αυτά θα τα μάθουμε με τις αισθήσεις που μας φέρνουν σε επαφή με εικόνες, άρα αποκτούμε πληροφορίες μνήμης, οι πληροφορίες εγχαράσσονται στη μνήμη μόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου. Κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης υπάρχει ο ανιόν δικτυωτός σχηματισμός όπου κρατά τον φλοιό σε εγρήγορση και επιτρέπει την είσοδο πληροφοριών μέσω του θαλάμου στον φλοιό. Ο ύπνος παγώνει και δίνει αξία στις πληροφορίες που δέχεται κατά την εγρήγορση. Υπάρχουν δύο ειδών μνημονικές εγχαράξεις, οι δηλωτικές μνήμες και οι μη δηλωτικές μνήμες. Οι δηλωτικές μνήμες εγχαράσσονται στο στάδιο βραδέων κυμάτων. Οι μη δηλωτικές μνήμες είναι όλα τα γεγονότα που τους αποδίδεται συναισθηματικό φορτίο. Η εγχάραξη τέτοιων μνημών γίνεται μέσω των ονείρων στο στάδιο REM. Τα όνειρα είναι μνήμες που έχουν ως στόχο την επιβίωση. Τα όνειρα είναι ασυνείδητες μνήμες που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Οι βασικές λειτουργίες που επιτελούνται στον ύπνο είναι η ανάπτυξη των ιστών, οι μνημονικές εγχαράξεις, η προσαρμογή στο περιβάλλον-επιβίωση, η ομοιόσταση -αποφυγή της κυτταρικής εξάντλησης, και η αποβολή τοξικών κυτταρικών παραγόντων. Η νόσος Alzheimer έχει συσχετιστεί με την αποστέρωση του σταδίου REM του ύπνου, όπου παρατηρείται συσσώρευση εξωκυττάρια αμυλοειδούς. Παρατηρείται μεταφορά του μεσοκυττάριου υγρού του εγκεφάλου προς το ENY στο REM ύπνο και κατά το οποίο αποβάλλεται το αμυλοειδές. Άνθρωποι με αυπνία, και με μικρό χρόνο ύπνου είναι επιρρεπείς στο να αναπτύξουν την πάθηση Alzheimer, αν η αποστέρωση είναι κυρίως στον REM ύπνο. Τα κύτταρα της αμυγδαλής του κροταφικού λοβού του εγκεφάλου είναι η μόνη περιοχή του εγκεφάλου που τα κύτταρα αναπαράγονται στον στάδιο REM του ύπνου, και είναι περιοχές του εγκεφάλου που παθαίνουν βλάβη στην νόσο Alzheimer. Η στέρωση του REM ύπνου και το στρες έχουν ενοχοποιηθεί για τη νόσο.

Η ενεργοποίηση των κέντρων του ύπνου ξεκινάει με την αύξηση των επιπέδων της αδενοσίνης. Η αδενοσίνη παράγεται από τον μεταβολισμό του ATP, το αυξημένο κυτταρικό έργο θα οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή αδενοσίνης. Όταν η συγκέντρωση της αδενοσίνης ξεπεράσει στο αίμα κάποιο συγκεκριμένο όριο, αυτό λειτουργεί ως ερέθισμα στον πρόσθιο υποθάλαμο να ενεργοποιηθεί και αυτός με τις GABAεργικές νευρονικές οδούς που έχει θα στείλει GABA σε περιοχές του στελέχους, όπου υπάρχουν κέντρα της εγρήγορσης και θα τα καταστείλει. Τότε, ο ανιόν δικτυωτός σχηματισμός, θα χάσει την ευόδωσή του από τα κέντρα εγρήγορσης και θα κατασταλεί, με συνέπεια ο θάλαμος θα μείνει ελεύθερος και ο ύπνος θα επέλθει.



Η μελατονίνη έχει σχέση με την προετοιμασία του εγκεφάλου χρονικά. Αρχίζει να παράγεται με την δύση του ηλίου. Έχει δράση που στοχεύει να ενεργοποιήσει την διαδικασία του ύπνου τις βραδινές ώρες. Όμως, η δράση της είναι ανίσχυρη, αν για παράδειγμα είμαστε ξεκούραστοι, η μελατονίνη δεν θα καταφέρει να μας κάνει να κοιμηθούμε, ενώ αν είμαστε κουρασμένοι, ακόμα και αν είναι μέρα, η αδενosίνη θα τα καταφέρει να μας κάνει να κοιμηθούμε.

Ο άνθρωπος ανήκει στα ημερόβια ζώα, γιατί ο αμφιβληστροειδής και ιδιαίτερα η ωχρά κηλίδα είναι γεμάτη κωνία, και δίνει πληροφορίες κυρίως όταν υπάρχει φως, γι αυτό και στο σκοτάδι δεν βλέπουμε σχεδόν τίποτα, ενώ τα νυχτόβια ζώα βλέπουν την νύχτα, αλλά δεν βλέπουν χρώματα. Έτσι ο ύπνος έχει τοποθετηθεί σε ένα κύκλο που ονομάζεται κιρκάδιος, γιατί έχει εναρμονιστεί με τον κύκλο φως-σκοτάδι και είναι ημερήσιος κύκλος. Και άλλες λειτουργίες έχουν κυκλικούς ρυθμούς, όπως η μελατονίνη, η πίεση, η θερμοκρασία, ο ύπνος, η καταστολή του εντέρου, οι λειτουργίες μας είναι κυκλικές και έχουν σχέση με το ύπνο.

#### 1.6 Ύπνος και ορμόνες

Η ορμόνη κορτιζόλη έχει την ιδιότητα να μας ξυπνάει, αρχίζει και εκκρίνεται γύρω στις 4 το πρωί, και προετοιμάζει τον άνθρωπο για την εγρήγορση, δουλεύει παράλληλα με το συμπαθητικό και τον προετοιμάζει για ενέργεια, ενώ παράγεται στο στάδιο REM. Κατά την εξωτερική έγχυση της κορτιζόλης, αυτή θα πρέπει να γίνεται θεραπευτικά κατά τις πρωινές ώρες, αλλιώς θα φέρει αυπνία και νευρικότητα σε πιθανή χορήγηση την νύχτα. Η κορτιζόλη ξανανεβαίνει μετά το μεσημέρι, είναι διφασική και γι αυτό παρουσιάζει ο άνθρωπος τη μεγαλύτερη απόδοση το πρωί και το απόγευμα. Η κορτιζόλη θα πρέπει να πέσει λίγο πριν τον ύπνο για να μπορέσει ο άνθρωπος να προετοιμαστεί για ύπνο και σε αυτό βοηθάει η δράση της μελατονίνης. Ο αμφιβληστροειδής συνεργάζεται με το αυτόνομο σύστημα και την μελατονίνη. Όταν το φως (φάσμα 450-500=μπλε φως) πέσει πάνω στον αμφιβληστροειδή ενεργοποιεί ένα αντανακλαστικό που έχει να κάνει με τον υπερχιασματικό και παρακοιλιακό πυρήνα, οι οποίοι δίνουν μήνυμα στην αυχενική μοίρα του νωτιαίου μυελού, όπου είναι τα κέντρα του συμπαθητικού, ενεργοποιεί το συμπαθητικό και αυτό στέλνει μήνυμα στην επίφυση να μην εκκριθεί η μελατονίνη. Οι έφηβοι είναι εκτεθειμένοι από τις οθόνες που παράγουν μπλε φως και αργούν να κοιμηθούν γιατί αναστέλλουν την έκκριση της μελατονίνης.

Η εγρήγορση είναι μια διαδικασία όπου συμμετέχουν το εγκεφαλικό στέλεχος, ο δικτυωτός σχηματισμός της γέφυρας και του μεσεγκεφάλου (ACh, Glu), η κεντρική καλυπτική περιοχή (Dop), και ο υπομέλας τόπος (NA), ο οπίσθιος υποθάλαμος (His), ο πλάγιος υποθάλαμος (Hypocr), και ο πρόσθιος εγκέφαλος (ACh, Dop). Αυτά τα κέντρα είναι δίπλα στον ανιόν δικτυωτό σχηματισμό και είναι υπεύθυνα να κρατάνε τον σχηματισμό σε εγρήγορση και να στέλνει μηνύματα στον φλοιό και να καταστέλλει τον θάλαμο.

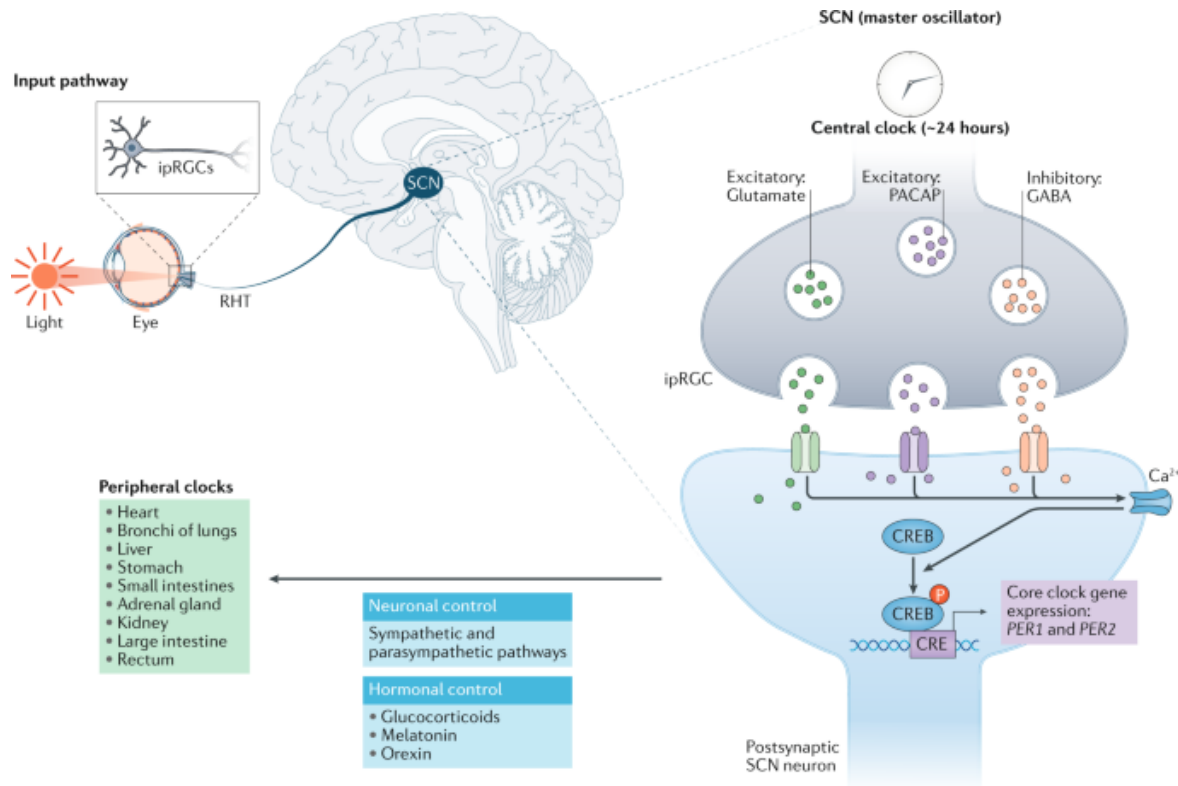
Η ορεξίνη-υποκρετίνη, συσχετίζεται με την λήψη τροφής, με την ρύθμιση της γλυκόζης, την λειτουργία του αυτονόμου, αλλά κυρίως με τον ύπνο και την εγρήγορση. Η ορεξίνη είναι ορμόνη εγρήγορσης, εκκρίνεται από τον πλάγιο υποθάλαμο, έλλειψη της ορεξίνης συνεπάγεται το σύνδρομο της ναρκοληψίας με καταπληξία. Σημαντικό ρόλο παίζει και η ισταμίνη, γι αυτό και τα αντισταμικά φάρμακα φέρνουν υπνηλία.

Η έναρξη του ύπνου γίνεται κάτω από την ομοιοστατική επίδραση της αδενοσίνης και την κirkάδια επίδραση της μελατονίνης. Στο ΗΕΓ στην έναρξη του ύπνου ξεκινούν πιο βραδείς ρυθμοί θ, χάνεται ο ρυθμός α, και τα μάτια κινούνται στον ύπνο, με αργές κινήσεις (slow rolling movements) [23].

Στον πρόσθιο υποθάλαμο, ο υπερχιασματικός πυρήνας ενεργοποιείται και εκκρίνεται GABA και αναστέλλει την γαλανίνη, την ισταμίνη, την ακετυλοχολίνη, τότε η δράση του ανιόντος σχηματισμού μειώνεται λειτουργικά, χάνει ο φλοιός την ευόδωση του και στον θάλαμο ενεργοποιούνται οι πυρήνες του κυρίως ο δικτυωτός πυρήνας που οδηγεί στην παραγωγή των ατράκτων στον φλοιό, με αποτέλεσμα ο θάλαμος να καταλαμβάνει τον έλεγχο του φλοιού. Ο φλοιός παράγει από μόνος του ένα βραδύ ρυθμικό κύμα και ρυθμίζει πότε θα δραστηριοποιηθούν οι υπνικές άτρακτοι. Κατά την υποαιμάτωση μετωπιαίου και κροταφικού λοβού και την παραγωγή βραδέων κυμάτων, ο θάλαμος έχει φθάσει στο μέγιστο της λειτουργικότητας του και γιαυτό είναι πολύ δύσκολη η αφύπνιση σε ύπνο βραδέων κυμάτων και κατά την παρουσία των υπνικών ατράκτων. Τα παιδιά έχουν πολλές υπνικές ατράκτους και δεν αφυπνίζονται από ύπνο βραδέων κυμάτων και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τότε αναπτύσσονται (με την δράση της αυξητικής ορμόνης) ενώ γίνεται και η εγχάραξη των μνημονικών λειτουργιών. Αν ξυπνήσουμε ένα παιδί από ύπνο βραδέων κυμάτων, πολύ πιθανά να είναι συγχυτικό ή να υπνοβατήσει. Η υπνοβασία και οι διάφορες παραυπνίες σε στάδιο βραδέων κυμάτων παρατηρούνται όταν ένα τμήμα του εγκεφάλου

λόγω κάποιου σημαντικού ερεθίσματος θα αφυπνιστεί, ενώ ο μετωπιαίος και κροταφικός λοβός δεν θα αφυπνιστούν [24].

Στάδιο βραδέων κυμάτων: Ίσως η πιο σημαντική στιγμή στον ύπνο. Χαρακτηρίζεται από μέγιστο θαλαμικό αποκλεισμό, μέγιστη παρασυμπαθητική διέγερση, και έκκριση αυξητικής ορμόνης.



Εικόνα 3 Κιρκάδιος ρυθμός και ορμόνες. Πηγή: *Circadian rhythm as a therapeutic target*. Wei Ruan, Xiaoyi Yuan & Holger K. Eltzschig. *Nature Reviews Drug Discovery* volume 20, pages 287–307 (2021)

### 1.7 Ύπνος NREM - REM

Κατά τη διάρκεια του NREM: Στην είσοδο στον ύπνο παρατηρούνται η πλειονότητα των παθολογικών γεγονότων, καταρχήν θα πρέπει να ρυθμιστεί η αναπνοή με κύριο ανιχνευτή το διοξείδιο του άνθρακα, το παρασυμπαθητικό αρχίζει να υπερτερεί, μειώνεται η καρδιακή συχνότητα, η πίεση, υποαερισμός, μειώνεται η έκκριση των γαστρικών υγρών και σιέλου, αυξάνεται η αυξητική, η προλακτίνη, και μειώνεται η TSH. Αν ένας άνθρωπος είναι γεμάτος

εγέρσεις και συμπαθητικοτονίες σημαίνει ότι δεν κοιμάται καλά και φαίνεται από την διακύμανση του καρδιακού ρυθμού. Μέχρι να ρυθμιστεί το σύστημα ο άνθρωπος είναι επιρρεπής σε περιοδικές κινήσεις άκρων, μυοκλονίες, βρουξισμό, και άπνοιες, μέχρι να έρθει το στάδιο 3, όπου τότε όλα εξομαλύνονται, μάλιστα στο στάδιο 3 δεν έχουμε άπνοιες και κινήσεις άκρων.

Ο ύπνος REM έρχεται μετά από 90 λεπτά ύπνου, εκεί θα ενεργοποιηθεί το στέλεχος μέσω της Ach, χωρίς να ενεργοποιηθεί ο θάλαμος. Όμως επειδή ενεργοποιείται το στέλεχος, για να μην παρατηρηθεί εκδραμάτιση του ονείρου, υπάρχει ένας μηχανισμός που κατεβαίνει από το στέλεχος στους α κινητικούς νευρώνες, όπου τους υπερπολώνει, ώστε να μην υπάρχει κίνηση από τον νωτιαίο μυελό προς την περιφέρεια. Στον ύπνο REM είτε θα κυριαρχήσει η Ach που αυξάνει στην εγρήγορση, και θα ξυπνήσει τον εγκέφαλο και θα έχουμε απότομες αυξομειώσεις του αυτονόμου, πιστεύεται ότι είναι ένας έλεγχος για να δει ο οργανισμός αν μπορεί να αυξήσει τις σωματικές ανάγκες του κατά τη διάρκεια της ημέρας. Στο στάδιο REM μπορούν να κινούνται οι οφθαλμοί και το διάφραγμα. Υπάρχει μια διαταραχή της συμπεριφοράς στον ύπνο REM, διαταραχή της γλυκίνης, όπου γίνεται εκδραμάτιση του ονείρου, τα όνειρα είναι συνήθως εφιαλτικά, ο άνθρωπος πάντα αμύνεται, συχνά παρατηρούνται κακώσεις και συχνά συνοδεύει ή προηγείται εκφυλιστικών νοσημάτων (πριν 30 χρόνια), όπως είναι η νόσος του Parkinson [25]. Τέλος η υπνική παράλυση είναι μία κατάσταση στην οποία παραμένει η παράλυση του σταδίου REM, ενώ ο άνθρωπος έχει ξυπνήσει, και παρατηρείται φυσιολογικά σε άτομα με αποστέρηση του REM ύπνου. Ακόμη, παθήσεις που προκαλούν συνεχείς εγέρσεις καταστρατηγούν την ισορροπία συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού υπερ του συμπαθητικού συστήματος και οδηγούν σε υπέρταση, καρδιοπάθεια, μεταβολικό σύνδρομο και αρτηριοπάθεια κλπ. Στρες, άπνοιες, και περιοδικές κινήσεις των άκρων στον ύπνο είναι παθήσεις που οδηγούν σε αύξηση του συμπαθητικού συστήματος.

## 2. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΥΠΝΟΣ

### 2.1 Εισαγωγή

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί το αμυντικό σύστημα του οργανισμού, με το οποίο ο οργανισμός μας ανιχνεύει και αντιμετωπίζει εξωτερικές και εσωτερικές απειλές. Το ανοσοποιητικό σύστημα κατανέμεται σε όλο το σώμα, ενώ τα βασικά κύτταρά του, τα λευκοκύτταρα ή λευκά αιμοσφαίρια (WBCs), ταξινομούνται με βάση δομικών χαρακτηριστικών, επιφανειακών δεικτών, και λειτουργιών. Τα κύτταρα αυτά διαχωρίζονται σε δύο μεγάλες

κατηγορίες: 1) Τα κοκκιοκύτταρα (ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα ή βασεόφιλα, τα οποία μετατρέπονται σε μαστοκύτταρα στους ιστούς, τα μονοκύτταρα του αίματος τα οποία μετατρέπονται σε ιστικά μακροφάγα (π.χ. κύτταρα Langerhans, δενδριτικά κύτταρα (DC), κύτταρα φυσικοί φονείς (NK) [26] και 2) τα ειδικά κύτταρα ανοσίας που παράγονται στον μυελό των οστών (B λεμφοκύτταρα) ή στον θύμο αδένα (T λεμφοκύτταρα) και εκφράζουν ειδικούς υποδοχείς αναγνώρισης συγκεκριμένων αντιγονικών πεπτιδίων. Τα λευκοκύτταρα μετακινούνται από τον μυελό των οστών και το θύμο και από τους λεμφαδένες, τον σπλήνα και τον λεμφικό ιστό σε όλο το σώμα μέσω της αιματικής και λεμφικής κυκλοφορίας. Τα κύτταρα αυτά επικοινωνούν μεταξύ τους και με άλλα κύτταρα εκτός ανοσοποιητικού συστήματος, μέσω ειδικών διαμεσολαβητών (κυτταροκίνες, χυμοκίνες, μόρια επιφανείας) ή απευθείας μέσω επαφής κυττάρου με κύτταρο. Η άμυνα μπορεί να διαχωριστεί σε χυμική (χυμικοί διαμεσολαβητές) και κυτταρική ανοσία (φαγοκυττάρωση). Η εξωτερική επιφάνεια του σώματος, το δέρμα και οι βλεννογόνοι αποτελούν φυσικό φραγμό ενάντια σε μικροβιακούς εισβολείς, αν όμως κάποιο παθογόνο καταφέρει να εισχωρήσει στον οργανισμό, τα ιστικά μακροφάγα ή τα δενδριτικά κύτταρα αναγνωρίζουν μέσω ειδικών υποδοχέων μόρια των παθογόνων, ενεργοποιώντας φλεγμονώδη μονοπάτια, με απελευθέρωση κυτταροκινών οξείας φάσης, όπως IL-1, IL-6, και TNF, καθώς και ιντερφερόνες (IFNs) με αντική δράση και αγγειοδραστικούς παράγοντες, όπως οι προσταγλανδίνες (PGs), και χυμοκίνες για προσέλκυση και άλλων λευκοκυττάρων (χυμοταξία). Τοπικά στην περιοχή παρατηρούνται σημεία φλεγμονής (ερυθρότητα, οίδημα, θερμότητα, πόνος) και ενεργοποιούνται μηχανισμοί φαγοκυττάρωσης ή απελευθέρωσης αντιμικροβιακών ουσιών όπως οι ενεργές ρίζες οξυγόνου (ROS). Εφόσον το μικρόβιο καταφέρει να εισχωρήσει στην πορεία αναλαμβάνουν ειδικά κύτταρα, τα T και B κύτταρα, τα οποία προάγουν ειδική άμυνα, η οποία εξειδικεύεται στο συγκεκριμένο παθογόνο, αλλά χρειάζονται αρκετές ημέρες για να επιτύχει.

Αρχικά, αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs), όπως τα δενδριτικά κύτταρα (DCs), δεσμεύουν το αντιγόνο στους ιστούς και μεταναστεύουν μέσω του λεμφικού συστήματος, όπως οι λεμφαδένες. Εκεί, παρουσιάζουν το αντιγονικό πεπτίδιο μαζί με το σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας II (MHC) II στην επιφάνειά τους, στα T κύτταρα CD4. Με αυτόν τον τρόπο ενεργοποιούνται τα T κύτταρα να διαφοροποιηθούν σε CD4 T-βοηθητικά (Th) κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά με την σειρά τους βοηθούν τα μακροφάγα, τα CD8 T κύτταρα, και τα B κύτταρα να εξολοθρεύσουν το παθογόνο. Τα κυτταροτοξικά CD8 T κύτταρα αναγνωρίζουν το σύστημα pMHC I πάνω στο παθογόνο και σκοτώνουν το κύτταρο στόχο με την απελευθέρωση κυτταροτοξινών (perforin,

granzyme, granulysin). Τα ενεργοποιημένα Β κύτταρα παράγουν αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες, Ig), τα οποία μπορούν να εξουδετερώσουν το συγκεκριμένο παθογόνο. Μετά την εξουδετέρωση των παθογόνων, τα περισσότερα κύτταρα πεθαίνουν, αλλά μερικά παραμένουν ως κύτταρα μνήμης, βοηθώντας έτσι σε πιο γρήγορη εξουδετέρωση του αντιγόνου σε ενδεχόμενη, επόμενη είσοδο στον οργανισμό [27].

## 2.2 Η Ανταπόκριση του ύπνου μετά από ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος

Η οξεία λοίμωξη οδηγεί σε άμεση αντίδραση του οργανισμού και εμφάνιση εμπυρέτου, και συμπτωμάτων, όπως κόπωση, υπνηλία, κατάθλιψη, ανορεξία. Έχει αποδειχθεί ότι μπλοκάροντας την δράση των κυτοκινών IL-1 και TNF, αυτό οδηγεί σε μείωση του φυσιολογικού ύπνου NREM ή σε NREM rebound μετά από έλλειψη ύπνου. Από την άλλη πλευρά, αυξάνοντας την διαθεσιμότητα αυτών των κυτοκινών τότε αυξάνεται ο ύπνος NREM και μειώνεται ο ύπνος REM. Οι παραπάνω παρατηρήσεις δείχνουν ότι οι IL-1 και TNF αποτελούν ουσίες που σχετίζονται με την ομοιοστατική ρύθμιση του ύπνου.

Και άλλες κυτοκίνες, όπως IFN, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-15, και IL-18, έχει δειχθεί ότι παρουσιάζουν ρυθμιστικές ικανότητες στον ύπνο. Οι αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-4, IL-10, και IL-13 μειώνουν τον ύπνο NREM, ενώ οι IFN-, IL-2, IL-6, IL-15, και IL-18 δεν παρουσιάζουν δράση στον ύπνο NREM σε πειραματόζωα. Σε πειραματικά μοντέλα έχει προταθεί μια θεώρηση ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ευοδώνουν τον ύπνο NREM, ενώ οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες φαίνεται να μειώνουν τον NREM ύπνο. Στους ανθρώπους λίγες είναι οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με το ρόλο των κυτταροκινών στην φυσιολογία του ύπνου. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα των IL-1, TNF, και IL-6 έχει αποδειχθεί ότι κορυφώνονται κατά την διάρκεια του ύπνου ή τις πρώτες πρωινές ώρες. Αυτή η συμπεριφορά δείχνει ότι πιθανότατα οι κυτταροκίνες αυτές παίζουν ρόλο στην ρύθμιση της φυσιολογικής εναλλαγής ύπνου-αφύπνισης. Χορήγηση των κυτταροκινών IL-1, TNF, και IL-6 σε ασθενείς με καρκίνο, πολλαπλή σκλήρυνση, ρευματοειδή αρθρίτιδα, HIV, ή ηπατίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη υποκειμένη αίσθηση υπνηλίας, ενώ η χορήγηση IFN- ή IL-2 σε υγιείς δεν έδειξε αλλαγή στις παραμέτρους του ύπνου το επόμενο βράδυ. Η υποδόρια χορήγηση IL-6 πριν από την έναρξη του ύπνου σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε καθυστερημένη εμφάνιση του ύπνου REM και μειωμένη διάρκεια του ύπνου REM, χωρίς να παρατηρηθεί αλλαγή στον ύπνο NREM. Όμως, η ενδορινική έγχυση IL-6 σε υγιή άτομα, οδήγησε

σε αύξηση του ύπνου SWS στο δεύτερο μισό της νύχτας. Μείωση του χρόνου SWS έχει παρατηρηθεί στην έναρξη της νύχτας μετά από χορήγηση GCSF, και η οποία χορήγηση είχε σαν αποτέλεσμα και αύξηση των επιπέδων των ενδογενών ανταγωνιστών των IL-1 και TNF, ενισχύοντας την θεώρηση ότι οι IL-1 και TNF παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του ύπνου στους ανθρώπους.

Παρόλου που δύο πρόσφατες μελέτες σε υγιείς εθελοντές έδειξαν αύξηση του SWA μετά από χορήγηση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων όπως το anakinra, ένας IL-1ra, και η minocycline, η οποία έχει την ικανότητα να καταστέλλει την παραγωγή TNF. Αυτές οι μελέτες στους ανθρώπους δείχνουν αντίθετα αποτελέσματα από αυτά που έδειξαν στα πειραματόζωα, όπου οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, παρά οι αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ενισχύουν τον ύπνο. Αυτές οι διαφορές συνιστούν την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση των κυτταροκινών σε ανθρώπους [28-32].

Επίσης, οι προσταγλανδίνες παρουσιάζουν ρυθμιστικό ρόλο στον ύπνο. Οι προσταγλανδίνες είναι λιπιδικοί μεσολαβητές που παράγονται από ωμέγα-6 λιπαρά οξέα και αραχιδονικό οξύ μέσω δράσης της κυκλοξυγενάσης 1(COX)-1 και 2 (COX-2). Οι προσταγλανδίνες ευθύνονται για συμπτώματα όπως ο πυρετός και το άλγος. Τη δεκαετία του 80', εργασίες του Hayaishi και συνεργατών έδειξαν ότι η PGD2 στον εγκέφαλο αρουραίων, αποτελεί ουσία που προωθεί τον ύπνο σε ποντίκια και αρουραίους. Έγχυση στον εγκέφαλο της PGD2 σε αρουραίους οδηγούσε σε αύξηση του ύπνου NREM. Αναστολή της παραγωγής της PG από αναστολείς COX-2 inhibitors οδηγούσε σε αύξηση του NREM ύπνου σε πειραματόζωα. Επίσης, μέτρια στέρηση ύπνου προκαλεί αύξηση των επιπέδων PGD2, E2, και F2 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) των αρουραίων. Στους ανθρώπους, τα επίπεδα παραγώγων των προσταγλανδινών παρουσιάζουν διακύμανση κατά τη διάρκεια της ημέρας, με υψηλότερα ποσοστά κατά τη νύχτα και χαμηλότερα το απόγευμα. Ολική στέρηση ύπνου προκαλούσε αναστολή της αύξησης κατά τη νύχτα και πιο αυξημένα επίπεδα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ολική στέρηση ύπνου για 3 μέρες οδηγεί σε αύξηση της PGE2 κατά 30% σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου. Η οξεία χορήγηση ασπιρίνης και ιβουπροφένης σε υγιείς οδηγούσε σε διαταραχή του ύπνου με αύξηση των αφυπνίσεων και μείωση του ύπνου SWS. Η επίδραση της χρόνιας χορήγησης των ΜΣΑΦ δεν έχει ακόμη μελετηθεί [33-35].

Μελέτες πάνω στην επίδραση των παθογόνων έχει δείξει αύξηση του NREM ύπνου και μείωση του REM ύπνου. Η επίδραση αυτή εξαρτάται από τη δομή του παθογόνου, την δόση της

χορήγησης και την ώρα της χορήγησης. Μια διφασική διακύμανση των αλλαγών στον ύπνο NREM και REM έχουν παρατηρηθεί μετά την έγχυση *Staphylococcus aureus* σε αρουραίους [36]. Στους ανθρώπους, λόγω δεοντολογίας δεν υπάρχουν πολλές μελέτες με πειράματα έγχυσης παθογόνων. Πειραματική χορήγηση του ιού της γρίπης Α και Β και του ρινοϊού του απλού κρυολογήματος σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε αυξημένη υποκειμενική αίσθηση της διάρκειας του ύπνου κατά την προσυμπτωματική και συμπτωματική φάση της ασθένειας. Στη μόνη γνωστή μελέτη με δεδομένα από μελέτη πολυπνογραφίας μετά από λοίμωξη με ρινοϊό τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένη διάρκεια ολικού χρόνου ύπνου και μειωμένη αποδοτικότητα ύπνου στην οξεία φάση της λοίμωξης [37].

Οι περισσότερες μελέτες σε ανθρώπους μελετάνε το ρόλο του ύπνου στην άμυνα του οργανισμού μέσω χορήγησης εμβολίων και βακτηριακών ενδοτοξινών. Η χορήγηση του εμβολίου *Salmonella typhi* αργά το απόγευμα σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε ήπια φλεγμονώδη αντίδραση με αύξηση των επιπέδων IL-6, δύο ώρες μετά την χορήγηση του εμβολίου, ενώ στην μελέτη ύπνου παρουσιάστηκαν διαταραχές του ύπνου, όπως αύξηση των αφυπνίσεων, συγκριτικά με άτομα που έλαβαν εικονική ένεση, αντί εμβολίου [38]. Εμβολιασμός για ηπατίτιδα Α και ιό της γρίπης Α H1N1 δεν οδήγησε σε σημαντικές αλλαγές στον ύπνο το βράδυ μετά τον εμβολιασμό, αλλά η ένταση του ύπνου SWS συσχετιζόταν με το βαθμό ανταπόκρισης των αντισωμάτων [39].

Την δεκαετία του 90', ο Pollmächer και οι συνεργάτες του ασχολήθηκαν με μία σειρά πειραμάτων με βάση την επίδραση της χαμηλής δόσης ενδοτοξίνης στον ύπνο ανθρώπων [40-42]. Οι ενδοτοξίνες αποτελούν συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος των gram (-) βακτηρίων και σημαντικά για την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος κατά την αρχική φάση της βακτηριακής λοίμωξης. Όταν η ενδοτοξίνη χορηγηθεί ενδοφλεβίως οδηγεί σε ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος με αύξηση του TNF και των υποδοχέων του μέσα στην πρώτη ώρα μετά την χορήγηση, ενώ αυξάνονται οι IL-6, IL-10, IL-1ra, και άλλες κυταροκίνες, τα λευκοκύτταρα, οι ορμόνες GH, και κορτιζόλη, η θερμοκρασία. Επίσης, δόσοεξαρτώμενα μπορεί να παρουσιαστούν συμπτώματα όπως η κεφαλαλγία, οι μυικοί πόνοι και η ναυτία. Η απόκριση αυτή του οργανισμού μετά την χορήγηση της ενδοτοξίνης σταματά 8-12 ώρες μετά [43,44]. Οι έρευνες αυτές έδειξαν ότι ο ύπνος NREM ενισχύεται στις περιπτώσεις όπου υπάρχει πολύ ήπια αντίδραση του ξενιστή, ενώ στις πιο έντονες αντιδράσεις, που χαρακτηρίζονται από μεγάλη αύξηση των κυταροκινών, ο ύπνος διαταράσσεται [42, 45, 46].



Ως συμπέρασμα των παραπάνω μελετών, φαίνεται ότι και στους ανθρώπους, αλλά και στα ζώα, τα διάφορα παθογόνα ή συστατικά αυτών μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές του ύπνου. Η παρατήρηση της ενίσχυσης του ύπνου μετά από ανταπόκριση του οργανισμού σε οξείες λοιμώξεις οδήγησε στην υπόθεση ότι ο ύπνος είναι ευεργετικός για την άμυνα ή την ίαση του ξενιστή. Δεδομένα από μελέτες σε κουνέλια όπου χορηγήθηκε το βακτήριο *Escherichia coli*, έδειξαν ότι μεγαλύτερη επιβίωση παρατηρήθηκε στα κουνέλια με ενισχυμένο ύπνο NREM [47]. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι ο ύπνος ενισχύει τις ενεργειακές αποθήκες με τις οποίες το αμυντικό σύστημα έχει καλύτερα αποτελέσματα [48]. Ενώ οι μελέτες δείχνουν ενίσχυση του NREM ύπνου, αντίθετα ο ύπνος REM φαίνεται να καταστέλλεται. Πιθανά αυτό γίνεται για να ευοδωθεί ο πυρετός, μιας και ο REM ύπνος έχει και θερμορυθμιστικό ρόλο [49].

### 2.3 Αλλαγές στον ύπνο κατά την διάρκεια χρόνιας διέγερσης του ανοσοποιητικού στα πλαίσια λοιμωδών ή φλεγμονωδών παθήσεων

Στην περίπτωση της HIV λοίμωξης δύο πρόσφατες μελέτες ανασκόπησης έδειξαν ότι ένα ποσοστό περίπου 60% των ασθενών με HIV λοίμωξη ανέφεραν διαταραγμένο ύπνο. Το ποσοστό είναι πολύ υψηλότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού, που κυμαίνεται στο 10% [50, 51]. Μελέτες με πολυπνογραφία έδειξαν ότι δομικές αλλαγές στον ύπνο παρατηρούνται ακόμη και από τα πρώιμα, ασυμπτωματικά στάδια της νόσου, όπου παρατηρείται μία αύξηση του ύπνου βραδίων κυμάτων, ειδικά στο τελευταίο τμήμα του υπνογράμματος. Στα προχωρημένα στάδια της νόσου, είναι χαρακτηριστική η χαμηλή αποδοτικότητα του ύπνου, με συχνές αφυπνίσεις [52]. Οι κυτταροκίνες (IL-1 and TNF) φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο, καθώς στους ασθενείς αυτούς είναι σημαντικά μειωμένες [53-55]. Επίσης, σε γυναίκες με HIV λοίμωξη αναφέρεται πιο έντονα διαταραγμένος ύπνος σε εκείνες τις γυναίκες με χαμηλότερα επίπεδα CD4 T-λεμφοκυττάρων [56]. Είναι άξιο να σημειωθεί ότι ακόμη και μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής θεραπείας, η χαμηλή ποιότητα του ύπνου παραμένει.

Στην παρασιτική λοίμωξη, τρυπανοσωμίαση, παρατηρείται μια σημαντική διαταραχή του κερκάρδιου ρυθμού [57, 58]. Το τρυπανόσωμα μπορεί να παράγει προσταγλανδίνες, όπως η PGD2 που είναι γνωστή για τις υπναγωγές της ιδιότητες [59]. Αυξημένα επίπεδα PGD2 παρατηρούνται στο ENY ασθενών με προχωρημένη νόσο. Σε πειραματικό μοντέλο με λοίμωξη από τρυπανόσωμα, οι διαταραχές του ύπνου (διαταραχή του κερκάρδιου ρυθμού, κατακερματισμός του

ύπνου και μικρή διάρκεια εμφάνισης του REM ύπνου) ξεκινούν νωρίς μετά τη λοίμωξη και γίνονται έντονες όταν το παράσιτο εισχωρήσει στο νευρικό σύστημα [60].

Διαταραχές στον ύπνο έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα C (HCV), όπου το 50% των ασθενών παραπονούνται για κόπωση, ημερήσια υπνηλία και χαμηλή ποιότητα ύπνου [61]. Σύμφωνα με τα δεδομένα της ακτιγραφίας σε μία μελέτη σε γυναίκες με HCV φάνηκε μειωμένος χρόνος ύπνου και μειωμένη αποδοτικότητα ύπνου [62].

Επίσης, ασθενείς που νόσησαν από λοιμώδη μονοπυρήνωση, από τον ιο Epstein Barr (EBV) παρουσίασαν αυξημένη διάρκεια ύπνου και ημερήσια υπνηλία, η οποία παρέμεινε ακόμη και μετά από χρόνια [63].

Διαταραγμένος ύπνος παρατηρείται και σε φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (νόσος Crohn και ελκώδης κολίτιδα). Μελέτη έδειξε ότι οι μισοί ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου αναφέρουν κακή ποιότητα ύπνου, όπως καταγράφηκε από το ερωτηματολόγιο PSQI [64]. Άλλη έρευνα έδειξε ότι διάρκεια ύπνου <6 ή >9 κάθε νύχτα αύξανε τον κίνδυνο για ελκώδη κολίτιδα [65]. Επίσης, η υποκειμενική αίσθηση της ποιότητας του ύπνου σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου ήταν αντιστρόφως ανάλογη της τιμής της CRP [66]. Σε προοπτικές μελέτες, με θεραπείες αντι-ιντεγρίνης (vedolizumab) και αντι-TNF (infliximab or adalimumab) έδειξαν βελτίωση της ποιότητας του ύπνου σε διάστημα 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, αναδεικνύοντας μια ρυθμιστική επίδραση των κυτοκινών στην ποιότητα του ύπνου. Επίσης, σε πειραματόζωα με μοντέλο κολίτιδας, παρατηρήθηκε επιδείνωση της φλεγμονής και της βαρύτητας της κολίτιδας μετά από χρόνια διακοπτόμενη στέρηση ύπνου [67].

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελεί άλλη μια χρόνια φλεγμονώδης νόσο που έχει συσχετιστεί με διαταραχές στον ύπνο. Περίπου το 50% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα αναφέρει διαταραχές στον ύπνο, με συμπτώματα αυπνίας, μη αποδοτικού ύπνου και ημερήσια υπνηλία [68].

Οι διαταραχές του ύπνου επιβεβαιώθηκαν σε μελέτες με πολυπνογραφία και ακτιγραφία, όπου έδειξαν κατακερματισμό ύπνου, και παθολογικό υπνόγραμμα. Η θεραπεία με αντι-TNF σε ασθενείς με σοβαρή νόσο είχε ως αποτέλεσμα βελτίωση της ποιότητας του ύπνου και επιβεβαιώθηκε πολυπνογραφικά με αύξηση της απόδοσης του ύπνου, αύξηση του ύπνου REM, μείωση του χρόνου μέχρι την εμφάνιση ύπνου. Η βελτίωση αυτή στην ποιότητα του ύπνου δεν συσχετιζόταν με βελτίωση του πόνου των αρθρώσεων, οπότε δεν μπορούσε να αποδοθεί ο καλύτερος ύπνος στην μείωση του έντονου άλγους των ασθενών αυτών [69]. Ακόμη, η θεραπεία

με αναστολέα υποδοχέων IL-6 (tocilizumab) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα βελτίωσε των ποιότητα του ύπνου και την ημερήσια υπνηλία. Και άλλες ρευματικές παθήσεις όπως το σύνδρομο Sjögren, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, έχουν συσχετιστεί με προβλήματα στον ύπνο.

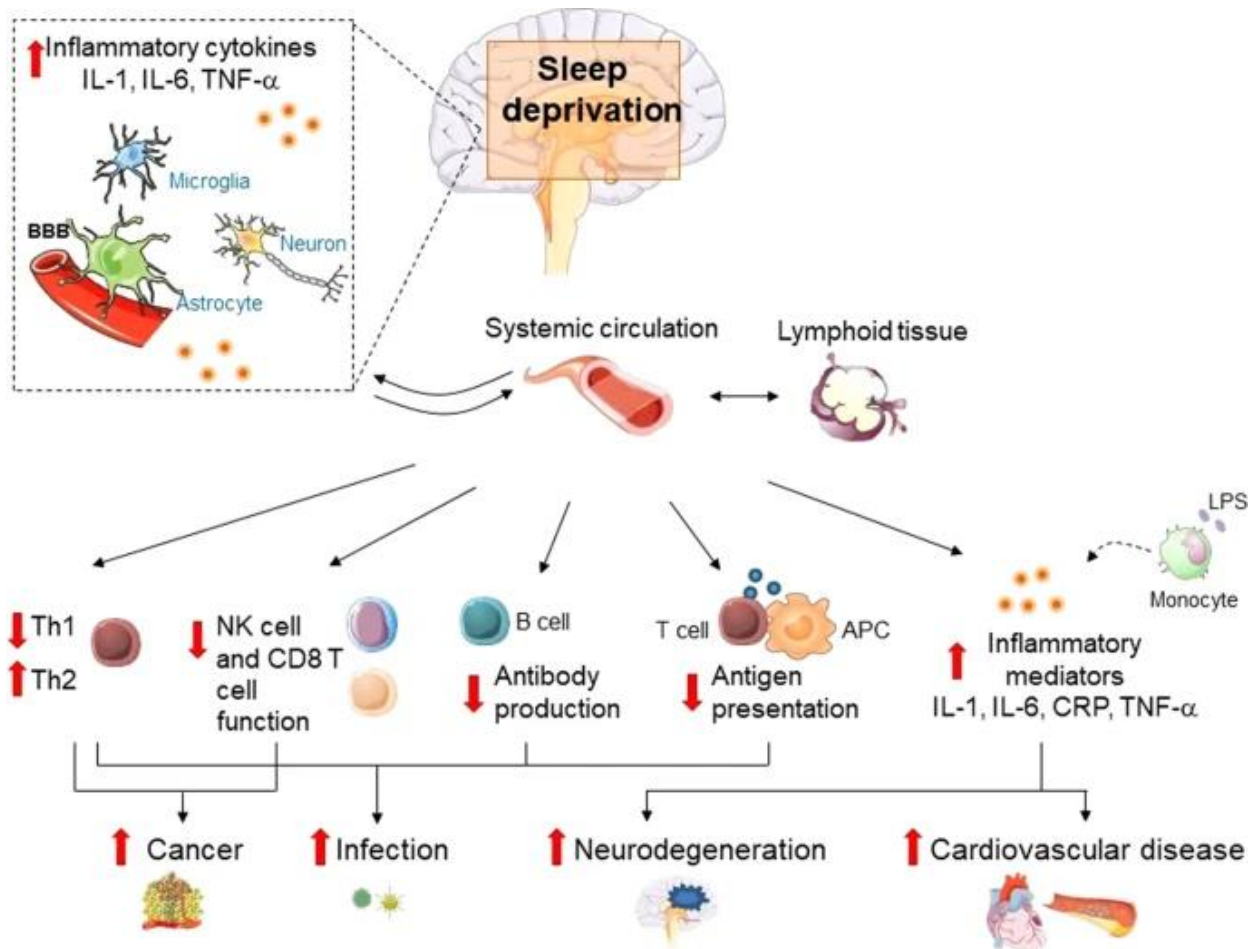
#### 2.4 Η επίδραση του ύπνου στην άμυνα του οργανισμού

Διάφορες ερευνητικές ομάδες ασχολήθηκαν με την επίδραση που έχει ο ύπνος στις διάφορες παραμέτρους του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα λευκοκύτταρα και οι κυτταροκίνες. Η επίδραση αυτή του ύπνου έγινε με πειράματα κυρίως με αποστέρηση του ύπνου.

Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με τα λευκοκύτταρα, τα αποτελέσματα των οποίων μεταβάλλονται, λόγω διαφορετικών σχεδιασμών των μελετών. Γενικά η στέρηση του ύπνου φαίνεται να μειώνει την κυκλοφορία των λευκοκυττάρων για λίγες ώρες ή ακόμη και για αρκετές μέρες [70-76]. Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν καταγραφεί και για τα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τις υποκατηγορίες των λεμφοκυττάρων [77-81], υπάρχουν ακόμη και κάποιες μελέτες που δεν δείχνουν αλλαγή στον αριθμό [82-86], ενώ κάποιες μελέτες έδειξαν αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων, ειδικά όταν αυτά μετρήθηκαν το απόγευμα, μετά από ένα βράδυ κανονικής διάρκειας ύπνου. Αυτή η αύξηση πιθανότατα οφείλεται σε ομοιοστατική ανταπόκριση του οργανισμού, μετά από μείωση των λεμφοκυττάρων που επέρχεται μετά την στέρηση του ύπνου. Πιθανολογείται ότι η μείωση στην κυκλοφορία των λευκοκυττάρων οφείλεται σε μετακίνηση αυτών στους ιστούς, αλλά ακόμη οι μελέτες δεν έχουν καταφέρει να το αποδείξουν. Όσον αφορά τις κυτταροκίνες, οι πιο μελετημένες είναι οι IL-6, TNF, και IL-1. Πιο λίγες είναι οι μελέτες που έχουν ερευνήσει τις κυτταροκίνες IL-2 και IL-12 ή την αντιφλεγμονώδη κυτταροκίνη IL-10, ή την IL-4.

Σε μικρή στέρηση ύπνου τα αποτελέσματα μελέτης της IL-6 είναι αντιφατικά, όμως σε παρατεταμένη αποστέρηση ύπνου, πέραν του ενός βραδιού, φαίνεται ότι τα επίπεδα της IL-6 και της CRP (η οποία παράγεται ως ανταπόκριση της IL-6) είναι αυξημένα. [87-90]. Πιο συγκεκριμένα είναι τα αποτελέσματα για τον παράγοντα TNF, αρκετές μελέτες δείχνουν αύξηση των επιπέδων, ενώ άλλες δείχνουν μη μεταβολή των επιπέδων TNF μετά από στέρηση ύπνου. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα με τις μελέτες για τον TNF είναι και οι μελέτες για την IL-1, άλλες έδειξαν αύξηση των επιπέδων και άλλες καμία αλλαγή των επιπέδων μετά από στέρηση ύπνου.

Επίσης εκτός από τα λευκοκύτταρα έχουν γίνει έρευνες και για τα κύτταρα φυσικοί φονείς NK. Κατά τη διάρκεια της νύχτας και το επόμενο πρωί μετά από στέρηση ύπνου τα NK είναι μειωμένα σε υγιείς εθελοντές [91], αλλά και σε μελέτες με πειραματόζωα τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια. Λίγες είναι οι μελέτες που μελέτησαν την λειτουργία των ουδετεροφίλων και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να βγουν σαφή συμπεράσματα.



Εικόνα 4: Στέρηση ύπνου και ανοσοποιητικό σύστημα. Πηγή: *Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. Sergio Garbarino, Paola Lanteri, Nicola Luigi Bragazzi, Nicola Magnavita & Egeria Scoditti. Communications Biology volume 4, Article number: 1304 (2021)*

## 2.5 Εμβόλια και ύπνος

Λίγες είναι οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με την επίδραση των εμβολίων στον ύπνο, αλλά τα αποτελέσματά τους είναι ιδιαίτερος σημαντικά. Η χορήγηση του εμβολίου έναντι της *Salmonella typhi* σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της IL-6, δύο ώρες μετά την χορήγηση του εμβολίου και διαταραχές κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου, όπως αυξημένος αριθμός αφυπνίσεων, σε σύγκριση με άτομα που τους χορηγήθηκε εικονικό εμβόλιο [38]. Άλλες μελέτες με εμβόλια κατά του ιού της ηπατίτιδας A [39,92] ή της γρίπης H1N1 [93] σε υγιή άτομα δεν έδειξαν σημαντικές αλλαγές του ύπνου, κατά το βράδυ που ακολουθούσε τον εμβολιασμό. Όμως, οι μελέτες αυτές έδειξαν μια συσχέτιση μεταξύ του ύπνου βραδέων κυμάτων και της αντιγονικής ανταπόκρισης του οργανισμού [95].

Μετα-ανάλυση έδειξε ότι η δραστηριότητα του εμβολίου έναντι της γρίπης κυμαίνεται από 33 ως 49% μεταξύ υγιών ενηλίκων, ηλικίας 18-65 ετών [94]. Αυτή η μείωση στην δράση του εμβολίου φαίνεται να οφείλεται σε ένα βαθμό και στην έλλειψη ύπνου. Η πρώτη μελέτη σε ανθρώπους σε σχέση με τα εμβόλια, εξέτασε την επίδραση του μειωμένου ωραρίου ύπνου (4 ώρες) για 4 συνεχόμενα βράδια πριν την χορήγηση και 2 βράδια μετά την χορήγηση του εμβολίου έναντι της γρίπης [95]. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η συγκέντρωση των αντισωμάτων έναντι της γρίπης 10 μέρες μετά τον εμβολιασμό στα άτομα αυτά ήταν μειωμένη κατά 50% σε σύγκριση με την συγκέντρωση των αντισωμάτων στα άτομα εκείνα που κοιμήθηκαν 7.5-8 ώρες [95]. Επόμενες μελέτες με εμβόλια έναντι της ηπατίτιδας A, της ηπατίτιδας B και του H1N1 έδειξαν ότι αρκεί μόνο ένα βράδυ χωρίς ύπνο μετά από τον εμβολιασμό για να παρατηρηθεί μειωμένη ανταπόκριση του οργανισμού στον εμβολιασμό 8 και 16 εβδομάδες μετά [39, 92], ή λίγες μόνο μέρες πριν τον εμβολιασμό [93]. Η μία από τις παραπάνω μελέτες έδειξε ότι η διαφορά στον τίτλο των αντισωμάτων μεταξύ των δυο ομάδων παρέμενε αισθητή ακόμη και μετά από ένα χρόνο [39].

Εκτός από τις πειραματικές μελέτες, άλλη μια σημαντική, προοπτική μελέτη έδειξε ότι η διάρκεια του συνήθους ύπνου κάθε ατόμου, όπως αυτή καταγράφηκε με ακτιγραφία σχετιζόταν με την ανταπόκριση του οργανισμού έναντι της ηπατίτιδας B. Η μικρότερη διάρκεια ύπνου σχετιζόταν με λιγότερα αντισώματα και μικρότερη πιθανότητα για προστασία έναντι του ιού 6 μήνες μετά τον εμβολιασμό [96]. Μια ακόμη μελέτη, σε ασθενείς που έπασχαν από αυπνία, έδειξε ότι αυτοί οι ασθενείς εμφάνιζαν χαμηλό τίτλο αντισωμάτων έναντι της γρίπης σε σύγκριση με άτομα που δεν εμφάνιζαν αυπνία [97]. Επίσης, η μελέτη αυτή έδειξε ότι η κακή ποιότητα ύπνου, όπως αυτή

καταγράφηκε με το ερωτηματολόγιο Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) συσχετιζόταν με χαμηλή ανταπόκριση του οργανισμού στο εμβόλιο, ανεξάρτητα από την παρουσία αυπνίας. Τέλος, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι ο ολικός αριθμός των αντισωμάτων έναντι της γρίπης στον ένα μήνα και 4 μήνες μετά τον εμβολιασμό, εξαρτιόταν από τον χρόνο ύπνου τα δύο προηγούμενα βράδια πριν τον εμβολιασμό [98].

## 2.6 Η επίδραση του ύπνου στις λοιμώξεις

Τα πρώτα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι λοιμώξεις αυξάνουν τον NREM ύπνο και μια πιθανή εξήγηση είναι ότι ο ύπνος NREM βοηθάει στην οξεία φάση στην ανταπόκριση του οργανισμού να αντιμετωπίσει την λοίμωξη [99]. Σε πειραματόζωα που χορηγήθηκαν διάφορα μικρόβια η αύξηση του ύπνου βραδέων κυμάτων είχε θετική συσχέτιση με την επιβίωση των πειραματοζώων. Πιο αναλυτικά τα ζώα που αύξησαν τον ύπνο NREM παρουσίαζαν καλύτερη κλινική εικόνα μετά από λοίμωξη από *Eschericia coli*, *Staphylococcus aureus*, και *Candida albicans* [100]. Άλλη μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι η πρόκληση περισσότερου ύπνου στην *Drosophila* οδηγούσε σε αυξημένη αντίσταση σε βακτηριακές λοιμώξεις, με καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με την φυσιολογική διάρκεια ύπνου [101]. Αποστέρηση ύπνου σε ποντίκια που είχαν προσβληθεί από ελονοσία οδήγησε σε αύξηση του ποσοστού των θανάτων, ενώ το φαινόμενο αντιστρεφόταν όταν μετά από στέρηση ύπνου έπεφταν σε ύπνο [102]. Η μικρή διάρκεια ύπνου σε ανθρώπους (<5 ώρες/βράδυ) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονίας [103]. Άλλη μελέτη έδειξε ότι οι άνθρωποι εκείνοι που δήλωναν μικρή διάρκεια ύπνου είχαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κρυολογήματος μετά από ρινική έγχυση ρινοϊού [104]. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι και ο αυξημένος χρόνος ύπνου (>9 ώρες ύπνου) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης [103].

## 2.7 Ανοσοποιητικό σύστημα και κακή ποιότητα ύπνου

Πρόσφατη μετανάλυση έδειξε ότι η κακή ποιότητα ύπνου σχετιζόταν πιο ισχυρά με αλλαγές στην φλεγμονώδη ανταπόκριση του οργανισμού σε σύγκριση με την μειωμένη διάρκεια του ύπνου. Μελέτη που συμμετείχαν 8500 άτομα έδειξε ότι η δυσκολία στην έναρξη του ύπνου ή αίσθηση του μη αποδοτικού ύπνου συσχετιζόνταν με τα επίπεδα της CRP μόνο στους άνδρες [105]. Άλλη

μια μελέτη με 4000 συμμετέχοντες έδειξε ότι κακή ποιότητα ύπνου συσχετιζόταν με αυξημένα επίπεδα CRP μόνο στους άνδρες [106]. Υπήρχαν όμως και μελέτες που έδειξαν συσχέτιση μόνο στις γυναίκες [107, 108]. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η σχέση μεταξύ CRP και κακής ποιότητας ύπνου παρέμενε σημαντική ακόμη και μετά τη διόρθωση για παράγοντες που μπορεί να παίζουν ρόλο, όπως η ηλικία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και κατάθλιψη. Άλλη μια μεγάλη μελέτη με 3000 συμμετέχοντες έδειξε ότι η κακή ποιότητα ύπνου συσχετιζόταν με την IL-6 [109]. Μια ακόμη μελέτη με τη συμμετοχή 200 ατόμων έδειξε ότι η κακή ποιότητα ύπνου (υπολογιζόμενη από το ερωτηματολόγιο PSQI) συσχετιζόταν με υψηλά επίπεδα IL-1, TNF και IL-6, όμως μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες μόνο η συσχέτιση με την IL-1 παρέμεινε σημαντική [110]. Άλλες μελέτες έδειξαν συσχέτιση του PSQI με τα επίπεδα της IL-6 αλλά μόνο στις γυναίκες [111, 112]. Η κακή ποιότητα ύπνου συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αύξηση της IL-6 σε μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες μετά από ένα στρεσογόνο ερέθισμα [111]. Μεταξύ 200 ανδρών εργατών βρέθηκε ότι τα αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια συσχετιζόνταν με κακή ποιότητα ύπνου, αλλά όχι με τη διάρκεια του ύπνου ή τα ωράρια εργασίας [113]. Μικρότερο μέγεθος τελομερών των λευκών αιμοσφαιρίων συσχετίστηκε επίσης με την κακή ποιότητα ύπνου (PSQI) σε ένα δείγμα 245 υγιών γυναικών [114] και σε 87 παχύσαρκους [115]. Ενώ αντίστοιχα καλή ποιότητα ύπνου, μετρημένη με PSQI, δρα προστατευτικά στο μήκος των τελομερών σε 200 υγιείς ενήλικές [116].

## 2.8 Ανοσοποιητικό σύστημα και αυπνία

Μελέτη σε ασθενείς με αυπνία έδειξε ότι οι μέγιστες ημερήσιες τιμές της IL-6 και TNF από την νύχτα είχαν μετακινηθεί στη μέρα, οι συγγραφείς εξήγησαν το φαινόμενο αυτό με την αυξημένη κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας που παρουσιάζουν τα άτομα με αυπνία [117], ενώ, άλλες μελέτες σε άτομα με αυπνία έδειξαν μεγαλύτερες τιμές κατά τη διάρκεια της νύχτας της IL-6 [118]. Υψηλότερες τιμές δεικτών φλεγμονής (IL-6, CRP, και μονοκύτταρα) παρατηρήθηκαν σε άτομα που έπασχαν από αυπνία, ενώ από το ιστορικό τους δεν είχαν άλλη πάθηση [119], η διάρκεια του ύπνου των ασθενών είχε αποτυπωθεί και με ακτιγραφία. Σε άλλη έρευνα, οι υποπληθυσμοί των λεμφοκυττάρων (ολικά T κύτταρα, CD4 T κύτταρα, και CD8 T κύτταρα) ήταν χαμηλότεροι σε 19 ασθενείς με χρόνια αυπνία (με τα κριτήρια DSM-IV) σε σύγκριση με υγιή άτομα με φυσιολογικό ύπνο [120]. Σε μελέτη με 126 άτομα ηλικίας > 70 ετών, η αυπνία

συσχετίστηκε με μικρότερο μέγεθος τελομερών, δείχνοντας ότι η απνία πιθανά επιταχύνει την κυτταρική γήρανση σε άτομα μεγάλης ηλικίας [121].

### 3. ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ SARS-COV-2

#### 3.1 Εισαγωγικά στοιχεία

Από τον Ιανουάριο του 2020 έχει ταυτοποιηθεί ένας νέος κορωνοϊός, που ονομάστηκε SARS-CoV-2 και ευθύνεται για σοβαρή λοίμωξη με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα, ιδίως σε ευάλωτες ομάδες ατόμων με χρόνιες συννοσηρότητες, όπως η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης. Ο SARS-CoV-2 ανήκει στην ομάδα των βήτα-κορωνοϊών και αποτελεί έναν RNA ιό μονής έλικας που περιβάλλεται από πρωτεΐνες. Η παρουσία ακίδων γλυκοπρωτεΐνης που προεξέχουν από το περίβλημα δίνουν στον ιό την χαρακτηριστική εικόνα κορώνας στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Οι ακίδες της γλυκοπρωτεΐνης, που λέγεται πρωτεΐνη S, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο διότι συνδέονται με τους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης τύπου 2 (ACE-2) και αυτή η σύνδεση είναι το πρώτο βήμα για την είσοδο του ιού στο κύτταρο. Το γεγονός ότι δεν έχει βρεθεί ακόμη θεραπεία για τη νόσο αυτή, καθιστά τον εμβολιασμό επιβεβλημένο ειδικά σε ευπαθείς ομάδες και στο υγειονομικό προσωπικό. Όμως για να θεωρηθεί επιτυχημένος ο εμβολιασμός θα πρέπει να αυξηθεί ο τίτλος των αντισωμάτων σε επαρκή αριθμό [122].

#### 3.2 Ιολογία

Ο ιός SARS-CoV-2 ανήκει στην οικογένεια των κορωνοϊών. Η οικογένεια χωρίζεται σε 4 υποτύπους: α-, β-, γ-, δ-. Οι τύποι α- και β- προσβάλλουν κυρίως τα θηλαστικά [123]. Οι ιοί αυτοί πήραν το όνομά τους από την εικόνα «κορώνας» που έχουν στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Πρόκειται για RNA ιούς με ευρεία προσβολή του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού, των νεφρών και των νεύρων σε πουλιά και θηλαστικά. Οι 2 υπότυποι α (229E and NL63) και 2 υπότυποι β (OC43 and HKU1) ευθύνονται για το κοινό κρυολόγημα. Τις προηγούμενες δεκαετίες ο SARS-CoV-1 και ο MERS-CoV αποτέλεσαν υψηλής παθογονικότητας ιούς, ενώ τα δύο τελευταία χρόνια προστέθηκε και ο SARS-CoV-2. Οι νυχτερίδες αποτελούν τον φυσικό ξενιστή

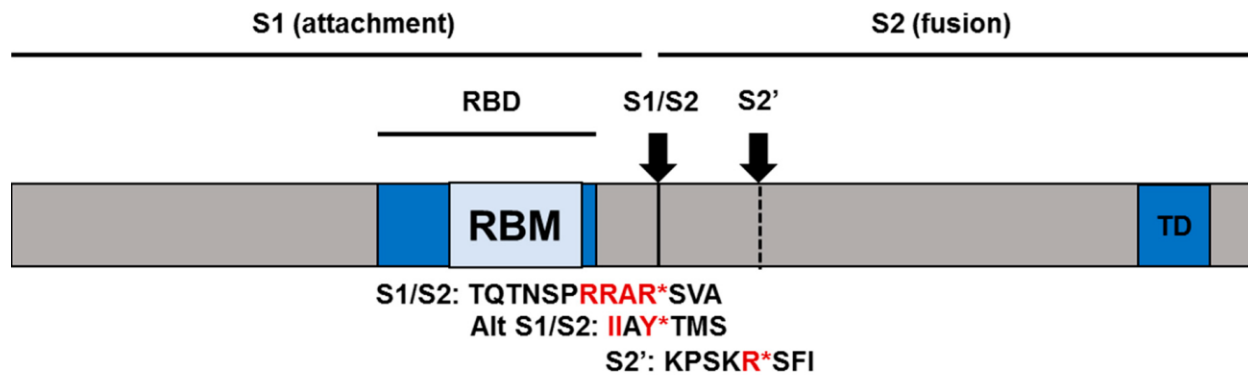


των κορωνοϊών, από τις οποίες πιθανότατα μεταφέρθηκε και στον άνθρωπο. Η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο γίνεται μέσω των αναπνευστικών σταγονιδίων.

Ο SARS-CoV-2 είναι σφαιρικός με διάμετρο 60-100 nm. Η επιφάνεια του ιού παρουσιάζει εξογκώματα. Ο ιός είναι σταθερός στους 4 °C για 2 εβδομάδες, ενώ σε θερμοκρασία δωματίου μπορεί να παραμείνει για μια ημέρα χωρίς να χάνει την μολυσματικότητά του. Ο ιός είναι ευαίσθητος σε UV και σε θερμότητα (56 °C για 30 λεπτά), ή αδρανοποίηση επιτυγχάνεται σε θερμοκρασία 70 °C για 5 λεπτά. Η σταθερότητά του σε χαρτί είναι περιορισμένη (3 ώρες) σε σύγκριση με το ξύλο ή τα ρούχα (2 μέρες), επίσης εμφανίζει μεγάλη σταθερότητα (2-4 μέρες) σε λείες επιφάνειες όπως το πλαστικό το μέταλλο και τις δύο πλευρές μιας μάσκας. Ακόμη ο ημίσιος χρόνος ζωής του στο αερόλυμα υπολογίζεται σε 1,1-1,2 ώρες, και αντιμετωπίζεται από τα περισσότερα αντισηπτικά διαλύματα, χλωρίνης, χλωρεξιδίνης, ιωδίου, εθανόλης, χλωροφορμίου [124].

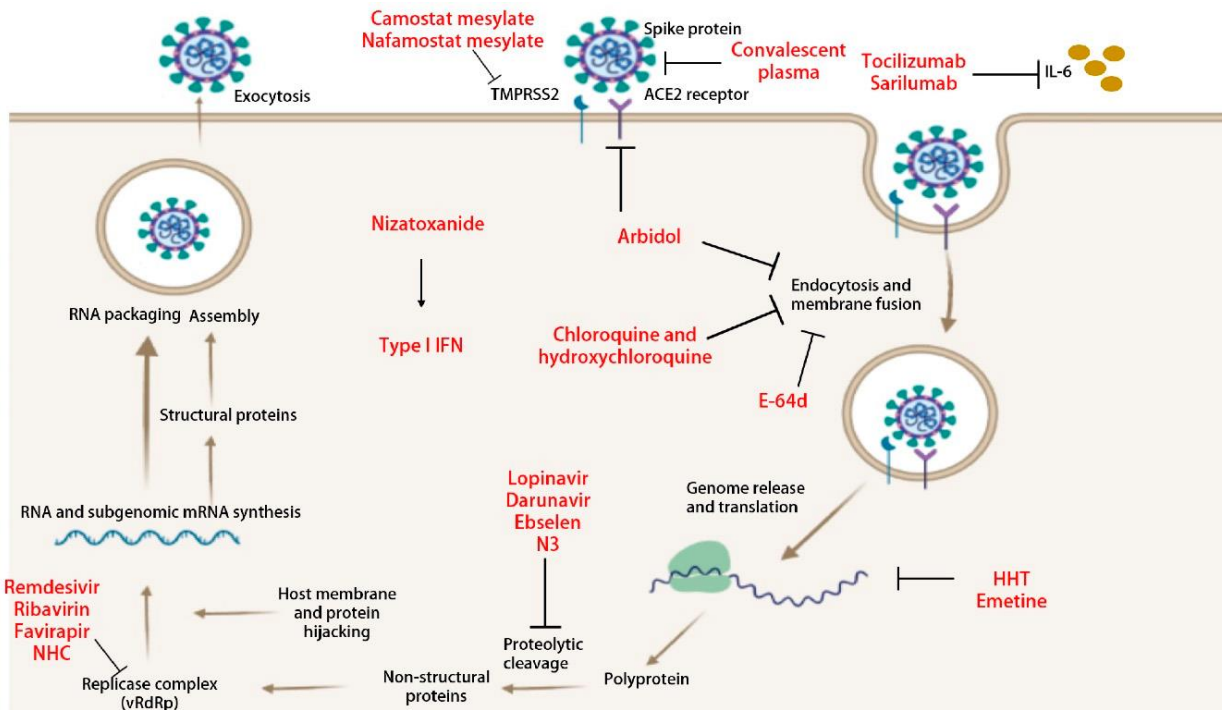
Όπως και ο SARS-CoV-1, ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί το μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης 2 (ACE2), ως υποδοχέα για την εισαγωγή του στο κύτταρο. Το ACE2 αποτελεί τύπου I γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται στους πνεύμονες, την καρδιά, το έντερο και τους νεφρούς. Οι υποδοχείς αυτοί έχουν ως λειτουργία την σύνδεση με την αγγειοτενσίνη (Ang) I και II για την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Η μορφή ACE2/Ang-(1-7) αποτελεί μέρος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) και έχει καρδιαγγειακή προστατευτική δράση, εμποδίζοντας την καρδιακή ανεπάρκεια, την θρόμβωση, τη μυοκαρδιακή υπερτροφία, την ίνωση, την αρρυθμία και την αθηρογένεση. Επίσης ο ACE2 προστατεύει των πνεύμονα από βλάβη. Ο SARS-CoV-2 συνδέεται με τον υποδοχέα ACE2 με ειδικότητα 10-20 φορές μεγαλύτερη από τον SARS-CoV-1. Ο SARS-CoV-2 αποτελείται από ένα περίβλημα από σάκχαρα, τα οποία είναι γνωστά ως γλυκάνες. Με αυτές τις γλυκάνες ο ιός κρύβει τις πρωτεΐνες της ακίδας από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Σημαντικό είναι το τμήμα της πρωτεΐνης της ακίδας που αποτελεί τον τομέα δέσμευσης του υποδοχέα (RBD) και είναι ένα από τα τμήματα της ακίδας που συνδέονται με τον υποδοχέα ACE2 στα κύτταρα.

Κάθε ιός SARS-CoV-2 έχει στην εξωτερική επιφάνεια του 24-40 πρωτεΐνες-ακίδες. Η υπομονάδα S1 της πρωτεΐνης της ακίδας, φέρει την περιοχή RBD που είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση στον υποδοχέα ACE2, η άλλη υπομονάδα της ακίδας, η S2, συμβάλλει στην σύντηξη του περιβλήματος του ιού με τη μεμβράνη του κυττάρου ξενιστή [125].



Εικόνα 2 Σχηματική παρουσίαση του SARS-CoV-2. Πηγή: SN Neerukonda, U Katneni. *A Review on SARS-CoV-2 Virology, Pathophysiology, Animal Models, and Anti-Viral Interventions. Pathogens* 2020, 9, 426;

Μόλις οι ακίδες του ιού συνδέονται με τον υποδοχέα ACE2, στη συνέχεια ακολουθεί η σύντηξη του περιβλήματος του ιού και της κυτταρικής μεμβράνης. Όπως και ο SARS-CoV-1, έτσι και ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί πρωτεάσες του κυττάρου-ξενιστή για να εισβάλλει, τις κυστεϊνικές πρωτεάσες καθεψίνη B και L ή την σερινική πρωτεάση TMPRSS2. Αυτές οι πρωτεάσες αποτελούν και στόχους για δημιουργία νέων φαρμάκων. Η TMPRSS2 εκφράζεται μαζί με τον υποδοχέα ACE2 σε πολλά κύτταρα και ιστούς, όπως τα καλυκοειδή της ρινός, του οισοφάγου, του κόλπου κλπ. Η TMPRSS2 κόβει μια θέση στη υπομονάδα S2 και έτσι εκθέτει μια σειρά υδρόφοβων αμινοξέων που εισδύουν στη μεμβράνη του κυττάρου ξενιστή. Η προτεταμένη ακίδα στη συνέχεια διπλώνεται πάνω της, σαν φερμουάρ, οδηγώντας στην σύντηξη του περιβλήματος του ιού και της κυτταρικής μεμβράνης. Στη συνέχεια ο ιός εγχέει το γονιδιώμα του στο κύτταρο, όπου εκεί στα ριβοσώματα στο κυτταρόπλασμα μεταφράζονται τα τμήματα του RNA του ιού, με αποτέλεσμα να παραχθούν 25 πρωτεΐνες του ιού. Σημαντική είναι η πρωτεΐνη Nsp1 του ιού, η οποία μπλοκάρει την παραγωγή πρωτεϊνών του ξενιστή. Στην συνέχεια ο ιός δημιουργεί νέα αντίγραφα του ιού [126].



Εικόνα 3 Σχηματική παρουσίαση των βημάτων που ακολουθεί ο SARS-CoV-2 για να αναπαραχθεί στο κύτταρο ξενιστή. Πηγή: SN Neerukonda, U Katneni. *A Review on SARS-CoV-2 Virology, Pathophysiology, Animal Models, and Anti-Viral Interventions. Pathogens* 2020, 9, 426;

### 3.3 Κλινική εικόνα – Παθοφυσιολογία

Μετά τη μετάδοση του ιού μέσω σταγονιδίων, ο ιός πολλαπλασιάζεται μέσα στα κύτταρα του αναπνευστικού (άνωτερου και κατώτερου) και του γαστρεντερικού συστήματος. Η κλινική εικόνα του COVID-19 μπορεί να ποικίλει από ασυμπτωματική και ήπια συμπτωματική μέχρι την εμφάνιση σοβαρής νόσου που χρειάζεται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Οι ασθενείς με σοβαρή νόσο μπορεί να παρουσιάζουν σήψη, σηπτικό σοκ ή πολυοργανική ανεπάρκεια. Η ήπια νόσηση περιλαμβάνει συμπτώματα από το άνω αναπνευστικό όπως ήπιος πυρετός, βήχας ξηρός, ρινική συμφόρηση, φαρυγγαλγία, κακουχία, κεφαλαλγία, μυϊκοί πόνοι, πιο σπάνια συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως ναυτία, έμετος, κοιλιακός πόνος, διάρροια. Ασθενείς με ενδιάμεσης βαρύτητας νόσο παρουσιάζουν βήχα, ταχύπνοια, ενώ ασθενείς με βαριά νόσο παρουσιάζουν πυρετό, δύσπνοια, αναπνευστικό distress, ταχύπνοια, υποξαιμία [127]. Από τα

εργαστηριακά ευρήματα μπορεί να παρατηρηθούν λεμφοπενία, υπερχολερυθριναιμία, αυξημένα d-dimers, υψηλό γαλακτικό, διαταραχές πήκτικότητας και θρομβοκυτοπενία.

Οι ασθενείς με πιο σοβαρή νόσο παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα T λεμφοκυττάρων, CD8+ T κυττάρων και NK κυττάρων σε σύγκριση με ασθενείς με ήπια νόσο. Οι νοσηλεύόμενοι ασθενείς με COVID-19 παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές IL-1B, IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1A, MIP-1B, PDGF, TNF- $\alpha$ , και VEGF σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες, ενώ οι IL-5, IL-12p70, IL-15, εοταξίνη, και RANTES είχαν παρόμοιες τιμές με του υγιείς. Μεταξύ αυτών που χρειάστηκε να νοσηλευτούν σε ΜΕΘ και αυτών που δεν εισήχθησαν σε ΜΕΘ, αυτοί που χρειάστηκαν μονάδα είχαν υψηλότερες τιμές IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP1, MIP1A, και TNF $\alpha$  σε σύγκριση με αυτούς που δεν χρειάστηκαν [128].

Άλλη μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα T κυττάρων και μονοκυττάρων σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες. Ενώ τα CD4+ T κύτταρα ήταν μειωμένα σε ασθενείς που χρειάστηκαν ΜΕΘ αλλά και σε αυτούς που δεν χρειάστηκαν ΜΕΘ, τα CD8+ T cells κύτταρα ήταν μειωμένα μόνο σε αυτούς που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ. Επίσης η νοσηλεία στη ΜΕΘ συσχετίστηκε με υψηλές συγκεντρώσεις GM-CSF+ και IL-6+ και CD14+CD16+ μονοκυττάρων [129].

#### 4. ΠΑΝΔΗΜΙΑ COVID-19 ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ

Η πανδημία προκάλεσε σημαντικές διαταραχές στην ψυχική υγεία των ανθρώπων. Από την αρχή της πανδημίας καταγράφηκε αύξηση των επιπέδων άγχους, κατάθλιψης και κατ' επέκταση κακής ποιότητας ύπνου. Μελέτη κατά τους πρώτους μήνες της πανδημίας στην Κίνα, σε 1210 συμμετέχοντες, από 194 πόλεις, έδειξε ότι το 53.8% των ερωτηθέντων είχαν επηρεαστεί μετρίως ως σοβαρά, ψυχολογικά από την πανδημία, το 16.5% ανέφερε μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα κατάθλιψης, και το 28.8% ανέφερε μέτριο προς σοβαρό άγχος. Το γυναικείο φύλο, το μορφωτικό επίπεδο, και η κακή ποιότητα υγείας συσχετιζόταν με εντονότερα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης [130]. Ακόμη μεγαλύτερη μελέτη σε 52.730 άτομα στην Κίνα, έδειξε ότι το 35% των ερωτηθέντων παρουσίαζαν έντονο άγχος. Και σε αυτή τη μελέτη το γυναικείο φύλο και το μορφωτικό επίπεδο σχετιζόντουσαν με υψηλότερα επίπεδα άγχους. Ενώ άτομα <18 ετών παρουσίαζαν τα χαμηλότερα επίπεδα άγχους [131]. Δεδομένα ακόμη και από τα κοινωνικά δίκτυα

έδειξαν αύξηση των επιπέδων άγχους και στρες [132]. Μια ειδική κατηγορία που δέχθηκε έντονο στρες κατά την διάρκεια της πανδημίας ήταν οι επαγγελματίες υγείας [133]. Μελέτη που συμπεριέλαβε 1379 επαγγελματίες υγείας, έδειξε ότι το επίπεδο άγχους στον γενικό πληθυσμό ήταν  $57.8 \pm 33$ , ενώ ήταν  $65.3 \pm 29.1$  στους γιατρούς και  $73.6 \pm 27.7$  στο παραϊατρικό προσωπικό. Οι επαγγελματίες υγείας παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα στρες σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό.

Το έντονο στρες και το άγχος οδηγεί συχνά και σε προβλήματα στον ύπνο, όπως έδειξε μελέτη που μέτρησε την ποιότητα του ύπνου κατά την πανδημία και έδειξε ότι η ποιότητα του ύπνου ήταν χαμηλή ενώ το στρες αύξανε [134]. Άλλη μελέτη στην Κίνα εξέτασε την πνευματική υγεία σε 1250 επαγγελματίες υγείας που ασχολούνταν με την θεραπεία ασθενών που νοσούσαν από Covid-19 [135], και βρήκαν ότι το 50.4% των συμμετεχόντων παρουσίαζε συμπτώματα κατάθλιψης, το 44.6% είχε συμπτώματα άγχους, ενώ το 34.0% παρουσίαζε αυπνία. Η αυπνία φαίνεται να συσχετίζεται με σοβαρά συμπτώματα κατάθλιψης κατά την πανδημία COVID-19, όπως έδειξε μελέτη σε 2427 συμμετέχοντες από την Ελλάδα. Στη μελέτη αυτή προβλήματα ύπνου αναφέρθηκαν στο 37.6% των συμμετεχόντων, με τις γυναίκες να είναι πιο ευάλωτες σε διαταραχές ύπνου [136]. Μελέτη μέσω διαδικτύου χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο PSQI έδειξε ότι ποσοστό 18.2% παρουσίαζε κακή ποιότητα ύπνου, ενώ παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασε και άλλη μελέτη με PSQI παθολογικό στο 20.7%, ενώ το 8.4% δεν μπορούσαν να κοιμηθούν τα 30 πρώτα λεπτά στο κρεβάτι για περισσότερες από 2 φορές ανά εβδομάδα και το 13% ξυπνούσε κατά τη διάρκεια της νύχτας περισσότερες από 3 φορές την εβδομάδα [137,138]. Δύο ακόμη σημαντικές μελέτες με την συμμετοχή Ελλήνων ερευνητών, έδειξαν ότι ένας στους τρεις συμμετέχοντες ανέφεραν χειρότερη ποιότητα στον ύπνο τους κατά τη διάρκεια του lockdown, ενώ παράγοντες που επηρέαζαν ήταν η ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο, το επάγγελμα και η χώρα προέλευσης [139], ενώ κατά τη δεύτερη περίοδο lockdown στην Ελλάδα φαίνεται πως η διάρκεια του ύπνου ήταν μειωμένη σε σύγκριση με την πρώτη περίοδο [140].

Η σημασία του επαρκούς ύπνου έγινε αντιληπτή και στην πανδημία και κυβερνητικές στρατηγικές τόνιζαν την ανάγκη για καλό ύπνο και σωστή διατροφή κατά τη διάρκεια της πανδημίας [141]. Ειδικά για τα παιδιά η ανάγκη για επαρκή ύπνο κατά τη διάρκεια της πανδημίας τονίστηκε ιδιαίτερα [142], αλλά και οι ηλικιωμένοι θα πρέπει να δίνουν βάση στον ύπνο τους [143, 144].

Κατά την πανδημία COVID-19 πολλά προβλήματα δημιουργήθηκαν και στους ασθενείς που πάσχουν από αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (ΑΑΥ). Πολλές επιστημονικές εταιρείες εξέδωσαν

οδηγίες, όπως η Αμερικανική ακαδημία ιατρικής του ύπνου (American academy of Sleep Medicine-AASM) όσον αφορά τα πρωτόκολλα που θα πρέπει να ακολουθήσουν τα εργαστήρια ύπνου [145], ακόμη η Αμερικανική εταιρεία λοιμωδών νοσημάτων (Infectious Disease Society of America – IDSA) εξέδωσε οδηγίες για την πρόληψη και την αποστείρωση των διαφόρων κέντρων [146, 147]. Ενώ επιφυλάξεις δημιουργήθηκαν από την αρχή της πανδημίας για την ασφάλεια της χρήσης των συσκευών μη επεμβατικού αερισμού κατά τη διάρκεια της πανδημίας [148]. Η τηλειατρική αποτέλεσε μια λύση για την παρακολούθηση ασθενών με υπνική άπνοια, ενώ οι φορητές συσκευές για την διάγνωση της αποφρακτικής άπνοιας αποτέλεσε την βασική μέθοδο των εργαστηρίων αυτή την περίοδο. Επίσης για την τιτλοποίηση των θετικών πιέσεων των συσκευών CPAP χρησιμοποιήθηκαν οι συσκευές auto PAP.

## 5. ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΠΝΟΙΑ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (AAY) έχει δείχθει σε μελέτες να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για βαριά νόσηση από COVID-19 λοίμωξη. Η AAY συσχετίζεται με παράγοντες όπως το BMI, τον σακχαρώδη διαβήτη, τη μεγάλη ηλικία και τα άρρεν φύλο, οι οποίοι είναι και παράγοντες κινδύνου για βαριά νόσηση από COVID-19. Μελέτη σε 455 ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη, από αυτούς 38 ασθενείς έπασχαν και από AAY. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι οι ασθενείς με AAY είχαν διπλάσιο κίνδυνο να νοσηλευθούν λόγω βαριάς λοίμωξης COVID-19 (odds ratio, 2.37; 95% CI, 1.14-4.95; P = 0.021) [149]. Άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 4,668 ασθενείς με λοίμωξη, έδειξε ότι οι ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 που έπασχαν και από AAY παρουσίαζαν υψηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με τα άτομα που νοσούσαν αλλά δεν είχαν AAY (P < 0.001; odds ratio [OR], 1.79; 95% confidence interval [CI], 1.31–2.45). Η σημαντική αυτή συσχέτιση παρέμεινε ακόμη και μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες [150]. Άλλη μελέτη έλαβε άτομα που είχαν αναρρώσει από COVID-19 λοίμωξη και υπεβλήθηκαν σε μελέτη ύπνου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ένα υψηλό ποσοστό έπασχε από AAY, πιο συγκεκριμένα: 14 ασθενείς (29,2%) δεν είχαν AAY. 16 ασθενείς (33,3%) είχαν AHI μεταξύ 5-15, ήπιου βαθμού AAY. 10 ασθενείς (20,8%) είχαν AHI από 15 ως και 30, μέτριου βαθμού AHI, ενώ 8 ασθενείς (16,7%) είχαν σοβαρή νόσο AAY (AHI of  $\geq 15$ ) [151].

## 6. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19 ΚΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΤΟΝ ΥΠΝΟ

Ασθενείς με ενεργό λοίμωξη από COVID-19 παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό εμφάνισης διαταραχών ύπνου. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο επιπολασμός των ασθενών με ενεργό λοίμωξη που εμφάνιζε προβλήματα στον ύπνο κυμαινόταν στο 57%, σε σύγκριση με το προσωπικό των νοσοκομείων που ήταν στο 31% και 18% στον γενικό πληθυσμό [152]. Και στις τρεις συγκρινόμενες ομάδες οι διαταραχές στον ύπνο συσχετιζόνταν με κατάθλιψη και άγχος. Άλλη μετα-ανάλυση έδειξε επίσης παρόμοια αποτελέσματα, με τους ασθενείς με COVID-19 να εμφανίζουν διαταραχές στον ύπνο σε υψηλότερο ποσοστό 74.8%, ενώ οι επαγγελματίες υγείας παρουσίαζαν διαταραχές ύπνου στο 36% και ο γενικός πληθυσμός στο 32.3% [153]. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι η μεγάλη ηλικία και το άρρεν φύλο σχετιζόνταν με μεγαλύτερη συχνότητα διαταραχών του ύπνου. Επίσης, οι ασθενείς που ανέφεραν πιο έντονα συμπτώματα υπέφεραν πιο συχνά από προβλήματα στον ύπνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που ανέφεραν λιγότερα συμπτώματα [154]. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς παρουσίαζαν πιο συχνά συμπτώματα απνίας και κόπωσης κατά την οξεία φάση της λοίμωξης, συγκριτικά με το αίσθημα δύσπνοιας [155]. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς η ημερήσια υπνηλία ήταν πιο συχνή τις δύο πρώτες ημέρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, και διαταραχές ύπνου παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς μετά από 7 μέρες νοσηλείας [156]. Οι ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα της λοίμωξης και οι ασθενείς που χρειάστηκε να νοσηλευθούν σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) παρουσίαζαν σημαντικά πιο κατακερματισμένο ύπνο σε σύγκριση με ασθενείς με ηπιότερα συμπτώματα, σύμφωνα με τα αντικειμενικά ευρήματα παρακολούθησης της ακτιγραφίας [157]. Η κακή ποιότητα του ύπνου, όπως μετρήθηκε από τα ερωτηματολόγια ύπνου Campbell και PSQI, συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα λεμφοκυττάρων και με αυξημένο λόγο ουδετεροφίλων-λεμφοκυττάρων, ενώ σε ασθενείς με λεμφοπενία, η κακή ποιότητα ύπνου συσχετίστηκε με αργή ανάρρωση και βελτίωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων και με αυξημένη ανάγκη για εισαγωγή σε ΜΕΘ [158]. Άλλη μελέτη έδειξε ότι η έλλειψη ύπνου κατά την εβδομάδα πριν από την εκδήλωση της COVID-19 συσχετιζόταν με πιο βαριά κλινική εικόνα της λοίμωξης. Ειδικότερα, οι πιο σημαντικοί παράγοντες που φάνηκε να σχετίζονται με την βαρύτητα εκδήλωσης της νόσου ήταν οι συνοσυρότητες και ο μειωμένος ύπνος [159].

## 7. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΛΟΙΜΩΞΗ COVID-19

Ασθενείς που νόσησαν από COVID-19 λοίμωξη παρουσίαζαν σε μεγάλο ποσοστό κόπωση, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη και άγχος ακόμη και μετά από 6 μήνες από την εκδήλωση της λοίμωξης [160]. Μελέτη σε 500 ασθενείς που ανάρρωσαν από COVID-19 λοίμωξη, ένα μήνα μετά από την λοίμωξη παρουσίαζαν υψηλά σκορ στα ερωτηματολόγια για αυπνία (insomnia severity index) και ποιότητα ύπνου (PSQI) [161]. Άλλη μελέτη σε 172 ασθενείς, που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ λόγω λοίμωξης COVID-19, με διάμεση διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ 11.0 (6.00-24.0), ενώ το 51.7% των ασθενών χρειάστηκε να διασωληνωθεί. Σύμφωνα με το PSQI, το 60.5% των ατόμων παρουσίαζαν κακή ποιότητα ύπνου 3 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, το οποίο επιβεβαιώθηκε και από τα δεδομένα της ακτιγραφίας. Οι γυναίκες και οι ασθενείς που χρειάστηκε να λάβουν επεμβατικό μηχανικό αερισμό παρουσίαζαν υψηλότερα σκορ κακής ποιότητας ύπνου μετά από 3 μήνες ( $p < 0.001$ ) [162]. Άλλη μελέτη έδειξε ότι οι υπερτασικοί ασθενείς παρουσίαζαν χειρότερη ποιότητα ύπνου σε σύγκριση με μη υπερτασικούς ασθενείς που ανάρρωσαν, 7 μήνες μετά από την λοίμωξη, σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο PSQI (OR 1.68, 95% CI 1.18–2.38,  $P = 0.003$ ) [163]. Η ίδια ερευνητική ομάδα έδειξε ότι και η παχυσαρκία αποτελούσε σημαντικό παράγοντα κακής ποιότητας ύπνου, 7 μήνες μετά από λοίμωξη COVID-19 (OR 2.10, 95% CI 1.13-3.83,  $P = 0.02$ ) [164]. Μία ακόμη μελέτη έδειξε ότι σε ασθενείς που ανάρρωσαν 12 εβδομάδες μετά από λοίμωξη COVID-19, παρουσίασαν άγχος, κατάθλιψη και κακή ποιότητα ύπνου σε ποσοστό 33.3% σε άτομα με ήπια νόσο, 29.2% με μέτρια νόσο, και 50% με σοβαρή νόσο [165]. Ασθενείς που εξετάστηκαν 6 μήνες μετά από νοσηλεία για COVID-19 παρουσίαζαν πιο συχνά κόπωση και μυϊκή αδυναμία σε ποσοστό 63%, και δυσκολία στον ύπνο σε ποσοστό 26% [166]. Στον ένα μήνα μετά από την λοίμωξη COVID-19, οι ασθενείς ανέφεραν αυπνία σε ποσοστό 25.5%, όμως το ποσοστό αυτό μειώθηκε κατά την εξέταση στους 3 μήνες [167]. Άλλη μελέτη στον ένα μήνα μετά από νόσηση παρουσίασε ποσοστό αυπνίας 40%, το οποίο στους 3 μήνες ήταν πιο χαμηλό [168]. Δύο μήνες μετά από λοίμωξη άλλη μελέτη έδειξε ότι η ποιότητα του ύπνου ήταν διαταραγμένη σε ποσοστό 50.6%, σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο PSQI [169].



## 8. ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

### 8.1 Ερωτηματολόγιο του Spielberg (State – Trait Anxiety Inventory, STAI)

Είναι γνωστή η σύνδεση μεταξύ άγχους και διαταραγμένου ύπνου, σημαντικό είναι επομένως κατά τη μελέτη όπου ελέγχεται η ποιότητα του ύπνου να μελετηθεί και το επίπεδο άγχους του εξεταζόμενου.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι εκτίμησης του άγχους, όπως εργαλεία που συμπληρώνονται από τον κλινικό και άλλα ερωτηματολόγια που απαντώνται από τον ίδιο τον εξεταζόμενο. Από τα τελευταία, το ερωτηματολόγιο του Spielberg (State – Trait Anxiety Inventory, STAI) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του άγχους ως πρότυπο τόσο σε υγιή πληθυσμό όσο και σε ασθενείς. Αποτελείται από δύο υποκλίμακες με 20 λήμματα, από τις οποίες, η μια εξετάζει το άγχος ως οξεία κατάσταση (state) και η άλλη ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (trait) [170]. Ειδικότερα, στην υποκλίμακα (state) που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, εκτιμάται η συναισθηματική κατάσταση του εξεταζόμενου κατά την στιγμή συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου. Προσδιορίζεται δηλαδή το παροδικό άγχος ως αποτέλεσμα της παρούσης κατάστασης. Το εύρος των βαθμολογιών κυμαίνεται από 20 έως 80. Οι υψηλότερες βαθμολογίες αποτελούν ένδειξη μεγαλύτερου επιπέδου αυτοαναφερόμενου άγχους. Στην παρούσα μελέτη βαθμολογία > 42 θεωρήθηκε ενδεικτική σοβαρού βαθμού παροδικού άγχους. Τέλος, η υποκλίμακα είναι προσαρμοσμένη στον ελληνικό πληθυσμό, παρουσιάζει επαρκή δομική εγκυρότητα, ικανοποιητική αξιοπιστία καθώς και επαναληψιμότητα μετρήσεων [171, 172].

### 8.2 Ερωτηματολόγιο του Beck (BDI)

Επιστημονικά τεκμηριωμένη είναι και η αλληλεπίδραση μεταξύ κατάθλιψης και διαταραγμένου ύπνου. Πράγματι, η υποκειμενική αναφορά διαταραγμένου ύπνου, όπως αυτή εκφράζεται με την υπερβολική ημερήσια υπνηλία ή/και την αϋπνία, είναι από τα πιο σταθερά συμπτώματα ασθενών με μείζονα κατάθλιψη, ενώ η ημερήσια υπνηλία και η αϋπνία αποτελούν διαγνωστικό κριτήριο της διαταραχής και επηρεάζουν τη βαρύτητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Συνεπώς, η αξιολόγηση καταθλιπτικής συνδρομής κρίνεται επιβεβλημένη σε κάθε ασθενή με αναφερόμενο διαταραγμένο ύπνο.

Προκειμένου να εκτιμηθεί η παρουσία κατάθλιψης, χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο του Beck (BDI). Ανήκει στην κατηγορία των αυτοσυμπληρούμενων κλιμάκων και αποτελείται από 21 λήμματα. Κάθε πρόταση (λήμμα) βαθμολογείται από 0 έως 3, αναλόγως του βαθμού σοβαρότητας της. Η τελική βαθμολογία προκύπτει από το επιμέρους άθροισμα και κυμαίνεται από 0 έως και 62. Το ερωτηματολόγιο είναι σταθμισμένο για τον ελληνικό πληθυσμό και τιμή ουδός για τον εντοπισμό κλινικών περιπτώσεων είναι η βαθμολογία  $\geq 21$ . Συνολικό άθροισμα  $< 5$  δείχνει απουσία κλινικής κατάθλιψης, βαθμολογία  $< 20$  είναι συμβατή με ελαφρότατη κατάθλιψη, βαθμολογία  $< 30$  είναι συμβατή με ελαφριά κατάθλιψη, βαθμολογία μεταξύ 30 και 40 είναι συμβατή με μέσης βαρύτητας κατάθλιψη, βαθμολογία  $> 40$  είναι συμβατή με βαριά κατάθλιψη [173, 174].

### 8.3 Ερωτηματολόγιο Short Form 12 (SF-12)

Στην παρούσα μελέτη επιλέχτηκε η Short Form 12 (SF-12), η οποία είναι ένα ερωτηματολόγιο αυτοαξιολόγησης του γενικού επιπέδου υγείας, ιδιαίτερα, όταν η γενική φυσική και πνευματική/ψυχική υγεία είναι τα μετρήσιμα χαρακτηριστικά της ποιότητας ζωής που μας ενδιαφέρει να καταγράψουμε. Αποτελεί τη σύντομη μορφή του ερωτηματολογίου «επισκόπηση υγείας SF-36» και εκτιμά τις ίδιες συνιστώσες (πνευματική/ψυχική και φυσική, mental and physical components, PCS-12 και MCS-12) της υγείας. Απευθύνεται σε άτομα  $\geq 14$  ετών και η συνολική διαδικασία συμπλήρωσης διαρκεί περίπου 2 min [175, 176].

Ειδικότερα, το εργαλείο μέτρησης SF-12 υπολογίζει τις τέσσερες διαστάσεις, ήτοι, τη σωματική λειτουργικότητα, το σωματικό ρόλο, το συναισθηματικό ρόλο και την ψυχική υγεία, με δύο στοιχεία, ενώ τις υπόλοιπες, δηλαδή το σωματικό πόνο, τη γενική υγεία, τη ζωτικότητα και την κοινωνική λειτουργικότητα, με ένα στοιχείο. Τα δώδεκα αυτά στοιχεία χρησιμοποιούνται στον υπολογισμό της σωματικής και ψυχικής συνιστώσας της υγείας, μέσω ενός αλγόριθμου που προέκυψε εμπειρικά από τα γενικά πληθυσμιακά δεδομένα των Η.Π.Α. Η συμπεριφορά των δύο διαστάσεων μελετήθηκε αρχικά σε εννέα γλώσσες και συστήθηκε η χρήση της αμερικάνικης κλίμακας στη διαπολιτισμική σύγκριση των αποτελεσμάτων. Η υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα αντιστοιχεί σε καλύτερη κατάσταση, της σχετιζόμενης με την υγεία, ποιότητα ζωής. Τέλος, το ερωτηματολόγιο είναι μεταφρασμένο και σταθμισμένο για τον ελληνικό πληθυσμό [177].

#### 8.4 Δείκτης Ποιότητας Ύπνου του Pittsburgh (PSQI)

Ο δείκτης ποιότητας ύπνου του Pittsburgh (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) [178] είναι ένα κοινά αποδεκτό εργαλείο μέτρησης της ποιότητας ύπνου, και παρουσιάζει την ποιότητα του ύπνου, όπως αυτή γίνεται αντιληπτή από τον εξεταζόμενο. Ο δείκτης PSQI κυκλοφόρησε το 1988, βασίστηκε στην κλινική κρίση των δημιουργών του, προκειμένου να παρέχει μία αξιόπιστη, έγκυρη, τυποποιημένη μέτρηση της ποιότητας του ύπνου, να διακρίνει τους ερωτηθέντες σε άτομα με «καλή ποιότητα ύπνου» και με «κακή ποιότητα ύπνου», και να είναι εύκολο τόσο από την πλευρά συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου όσο και από την πλευρά ερμηνείας του από τον ερευνητή. Αποτελεί λοιπόν ένα τυποποιημένο εργαλείο αυτοαξιολόγησης της ποιότητας ύπνου που έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο. Διαθέτει ικανοποιητικά υψηλό εσωτερικό συντελεστή αξιοπιστίας για συγκρίσεις εντός και μεταξύ των ομάδων πληθυσμού μελέτης, καθώς και ικανοποιητικό επίπεδο εγκυρότητας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο στο γενικό πληθυσμό και γενικότερα σε υγιείς ομάδες, όσο και σε ομάδες ασθενών [179-181]. Τέλος, για τον ελληνικό πληθυσμό υπάρχει επίσημη, τυποποιημένη μετάφραση [182].

Ειδικότερα, ο PSQI αποτελείται από δεκαεννέα ξεχωριστές παραμέτρους που ταξινομούνται σε επτά κλινικά διακριτές υποκατηγορίες δυσκολιών στον ύπνο, οι οποίες είναι:

- i. υποκειμενική ποιότητα ύπνου (μία ερώτηση, 6η ερώτηση)
- ii. καθυστέρηση έλευσης ύπνου (2 ερωτήσεις, 2η και 5η ερώτηση)
- iii. διάρκεια ύπνου (μία ερώτηση, 4η ερώτηση)
- iv. αποδοτικότητα ύπνου (3 ερωτήσεις, 1η, 3η, 8η ερώτηση)
- v. διαταραχές ύπνου (9 ερωτήσεις, 5β έως 5ι ερώτηση)
- vi. χρήση υπνωτικών φαρμάκων (μία ερώτηση, 7η ερώτηση)
- vii. ημερήσια δυσλειτουργία (μία ερώτηση, 9η ερώτηση)

Κάθε παράμετρος από τις δεκαεννέα αξιολογείται από 0 έως 3, οι διακριτές υποκατηγορίες του PSQI αθροίζονται με μέγιστη χειρότερη βαθμολογία το 21 (όσο μεγαλύτερο το άθροισμα τόσο

χειρότερη η ποιότητα ύπνου), ενώ συνολική βαθμολογία  $> 5$  έχει ευαισθησία 89,6% και ειδικότητα 86,5% στο να αντικατοπτρίζει την πτωχή/κακή ποιότητα ύπνου.

## Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πανδημία της λοίμωξης COVID-19 αποτέλεσε την τελευταία διετία το πιο συχνό θέμα μελέτης της ιατρικής κοινότητας. Αρκετές είναι οι μελέτες που δείχνουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ της λοίμωξης και του ύπνου, αλλά λιγιστά είναι τα δεδομένα για επιπτώσεις στην ποιότητα του ύπνου, μετά από την λοίμωξη, και γι αυτό και κρίθηκε απαραίτητη η διενέργεια της μελέτης της ποιότητας ύπνου ένα μήνα μετά από την έξοδο από το νοσοκομείο σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν λόγω COVID-19.

### 2. ΜΕΘΟΔΟΣ

#### 2.1. Σχεδιασμός Μελέτης

Πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης, ασθενών-μαρτύρων. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή λοίμωξη από COVID-19 που χρειάστηκε να νοσηλευθούν σε Πνευμονολογική Κλινική του ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία». Οι ασθενείς αυτοί εξετάστηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου ένα μήνα μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν εθελοντές, εργαζόμενοι του νοσοκομείου ΓΝΑ «Ευαγγελισμός» που δεν είχαν νοσήσει από COVID-19, εργαστηριακά τεκμηριωμένα. Η μελέτη διενεργήθηκε κατά το χρονικό διάστημα Δεκεμβρίου 2021 - Μαρτίου 2022 και έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου.

Αφού οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τη διενέργεια και το σκοπό της έρευνας, τους ζητήθηκε να συμπληρώσουν τα ερωτηματολόγια.

#### 2.2 Συλλογή Δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων έγινε με τη χρήση ερωτηματολογίου που αποτελείται από τις εξής ενότητες:

- Δημογραφικά χαρακτηριστικά,
- Ανθρωπομετρικά, κοινωνικά χαρακτηριστικά και κατάσταση υγείας,
- Επαγγελματικά χαρακτηριστικά,

- Εκτίμηση άγχους: χρήση ερωτηματολογίου του Spielberger (State – Trait Anxiety Inventory, STAI),
- Εκτίμηση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας: χρήση της Κλίμακας Κατάθλιψης Beck (Beck's Depression Inventory BDI),
- Εκτίμηση ποιότητας ύπνου: χρήση του Δείκτη Ποιότητας Ύπνου του Pittsburgh (Pittsburgh sleep quality index, PSQI),
- Εκτίμηση ποιότητας ζωής: χρήση του ερωτηματολογίου SF-12.

Με το ερωτηματολόγιο καταγράφηκαν τα δημογραφικά (φύλο, ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, αριθμός παιδιών), ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (ύψος, βάρος), οι συμπεριφορές υγείας (καπνιστική, αιθυλική συνήθεια).

Τα υπόλοιπα επιμέρους τμήματα του σύνθετου εργαλείου συλλογής δεδομένων συμπεριέλαβαν τα εξής σταθμισμένα για τον ελληνικό πληθυσμό, ερωτηματολόγια: State – Trait Anxiety Inventory (STAI), το ερωτηματολόγιο του Beck (BDI), το Δείκτη Ποιότητας Ύπνου του Pittsburgh (PSQI) και τη Short Form 12 (SF-12).

Το συνολικό ερωτηματολόγιο παρατίθεται στο παράρτημα της διπλωματικής εργασίας.

### 2.3 Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών χρησιμοποιήθηκε το Kolmogorov Smirnov test. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's  $\chi^2$  test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ενώ για τη σύγκριση μεταξύ περισσότερων των δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA). Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni σύμφωνα με την οποία το επίπεδο σημαντικότητας είναι  $0,05/k$  ( $k$ = αριθμός των συγκρίσεων). Για τη σύγκριση μη κανονικών ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson

ή του Spearman ( $r$ ). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης ( $r$ ) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis) χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με τις βαθμολογίες των διαστάσεων της ποιότητας ύπνου από την οποία προέκυψαν οι συντελεστές εξάρτησης ( $\beta$ ) και τα τυπικά σφάλματά τους (standard errors=SE). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1 Χαρακτηριστικά του δείγματος των ασθενών

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 87 ασθενείς που νόσησαν από λοίμωξη COVID-19 και χρειάστηκε να νοσηλευθούν στο νοσοκομείο, λόγω μέτριας ή βαριάς νόσησης. Από τους ασθενείς αυτούς ήταν 48 άνδρες και 39 γυναίκες. Με διάμεσο τιμή ηλικίας τα 50.7 έτη και ενδοτεταρτημοριακό εύρος 42.9-56.6 έτη. Οι ασθενείς παρουσίαζαν περίοδο συμπτωμάτων πριν την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο 6 (διάμεσος τιμή) με (4-8) μέρες (ενδοτεταρτημοριακός εύρος). Η νοσηλεία τους διήρκησε 11 (9-14) μέρες. Από τους 87 αυτούς ασθενείς, οι 14 ασθενείς νόσησαν βαριά και είτε χρειάστηκε να μεταφερθούν στη ΜΕΘ και να διασωληνωθούν με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, είτε υποστηρίχτηκαν με ειδική συσκευή με ρινική κάνουλα και υψηλή ροή παροχής οξυγόνου (high flow nasal pressure). Οι ασθενείς ήταν μέσου ύψους  $172.4 \pm 8.3$  cm, μέσου βάρους  $82.3 \pm 15.3$  kgr, και είχαν μέση τιμή δείκτη μάζας σώματος ( $\Delta\text{Μ}\Sigma$ )  $27.7 \pm 4.2$  kgr/m<sup>2</sup>. Από καπνιστική συνήθεια, 6 ήταν ενεργοί καπνιστές και 29 πρώην καπνιστές. Από τους 87 ασθενείς, 10 άτομα έπασχαν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ή βρογχικό άσθμα, 12 άτομα έπασχαν από θυροειδοπάθεια, 21 από αρτηριακή υπέρταση, 8 άτομα από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, 19 από δυσλιπιδαιμία, 1 άτομο από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), 4 άτομα έπασχαν από στεφανιαία νόσο, 6 άτομα έπασχαν από κατάθλιψη, 5 από αρρυθμίες, 4 από αυτοάνοσα νοσήματα, και 8 άτομα είχαν ιστορικό κακοήθειας. Κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο παρουσίαζαν μέση τιμή αιμοσφαιρίνης  $14.05 \pm 1.4$ , και μέση τιμή αιματοκρίτη  $42.9 \pm 3.5$ . Τα λευκά αιμοσφαίρια είχαν μέση τιμή  $5786 \pm 2140$  με ποσοστό ουδετεροφίλων  $68,65 \pm 10,44\%$ , και αιμοπετάλια  $195105 \pm 62457$ .

### 3.2 Αποτελέσματα ένα μήνα μετά την νοσηλεία των ασθενών με Covid-19

Ένα μήνα μετά τη νοσηλεία τους οι ασθενείς προσήλθαν ξανά σε προγραμματισμένο ραντεβού και ανέφεραν ότι δεν είχαν δύσπνοια, αφού σύμφωνα με την κλίμακα mMRC παρουσίαζαν διάμεσο τιμή 0. Στο ερωτηματολόγιο κατάθλιψης πάλι η διάμεσος τιμή ήταν 1 (0-5), ενώ στην κλίμακα άγχους παρουσίαζαν διάμεσο τιμή 39 (29-49). Στο ερωτηματολόγιο επισκόπησης υγείας SF-12 παρουσίαζαν διάμεσο τιμή 39 (33-43) και στις υποκατηγορίες φυσικής υγείας 17 (15-19), και πνευματικής υγείας 22 (18-24). Στο ερωτηματολόγιο ποιότητας ύπνου GR-PSQI είχαν διάμεσο τιμή 3 (2-6), στην ερώτηση πόσο γρήγορα κοιμούνται από τη στιγμή που θα ξαπλώσουν στο κρεβάτι ανέφεραν 10 (10-30) λεπτά και η υποκειμενική αίσθηση της διάρκειας του ύπνου τους ήταν 7,75 (7-8,5) ώρες στον βραδινό ύπνο τους. Πίνακας 1.

Πίνακας 1: Διάμεσος τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος των αποτελεσμάτων των ερωτηματολογίων

	25° τεταρτημόριο	Διάμεσος τιμή	75° τεταρτημόριο
BDI	.00	1.00	5.00
Κλίμακα άγχους	29.00	39.00	49.00
SF-12	33.00	39.00	43.00
Physical status	15.00	17.00	19.00
Mental status	18.00	22.00	24.00
GR-PSQI	2.00	3.00	6.00
mMRC	.00	.00	1.00

### 3.3 Συσχετίσεις του ύπνου με άλλους παράγοντες στην ομάδα των ασθενών

Η ποιότητα ύπνου, σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο PSQI, συσχετιζόταν με τον χρόνο επέλευσης του ύπνου ( $r=0,629$ ,  $p=0,0001$ ), με την κλίμακα SF-12 ( $r=-0,448$ ,  $p=0,0001$ ), την σωματική υποκατηγορία ( $r=-0,373$ ,  $p=0,0001$ ), και με την πνευματική υποκατηγορία ( $r=-0,456$ ,  $p=0,0001$ ). Η ποιότητα ύπνου συσχετίστηκε επίσης με το επίπεδο άγχους ( $r=0,344$ ,  $p=0,001$ ), και με την κλίμακα κατάθλιψης ( $r=0,266$ ,  $p=0,013$ ). Από τους αιματολογικούς δείκτες, συσχετίστηκε με τον αιματοκρίτη ( $r=-0,314$ ,  $p=0,030$ ) και την αιμοσφαιρίνη ( $r=-0,373$ ,  $p=0,009$ ), τα αιμοπετάλια ( $r=0,341$ ,  $p=0,034$ ) και με τα επίπεδα της CRP ( $r=-0,685$ ,  $p=0,042$ ). Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, παρέμεινε στατιστικά σημαντική η σχέση της ποιότητας ύπνου με την ποιότητα υγείας, όπως περιγράφεται από το ερωτηματολόγιο SF-12. Αναλυτικά το μοντέλο παρουσιάζεται στον



πίνακα 2. Συγκρίνοντας τον δείκτη της ποιότητας ύπνου σε ασθενείς με βαριά νόσο και μέτρια νόσο, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Πίνακας 2: Μοντέλο γραμμικής ευθυγράμμισης με εξαρτημένη μεταβλητή GR-PSQI

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p-value
	B	Std. Error	Beta		
SF-12	-.155	.049	-.315	-3.143	.002
φύλο	-1.813	.584	-.311	-3.103	.003

Εξαρτημένη μεταβλητή: GR-PSQI

### 3.4 Σύγκριση ομάδας ασθενών με την ομάδα ελέγχου

Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 87 άτομα, χωρίς ιστορικό λοίμωξης Covid-19, από τα οποία τα 39 ήταν άνδρες. Η ομάδα ελέγχου δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές με την ομάδα των ασθενών ως προς την ηλικία, το φύλο, το ύψος, το βάρος και τον δείκτη μάζας σώματος. Αναλυτικά στοιχεία παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3: Σύγκριση των χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο ομάδων

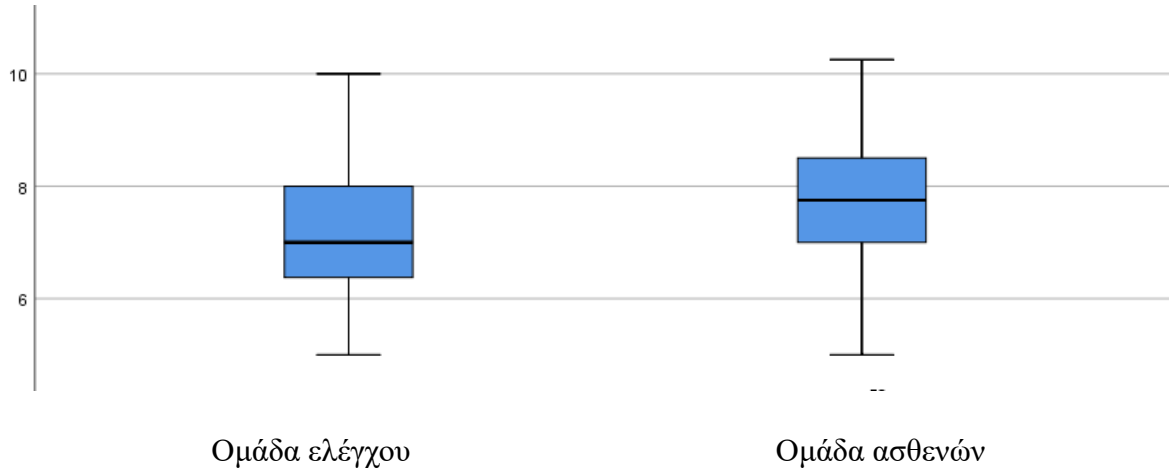
	Ασθενείς Covid-19	Ομάδα Ελέγχου	p-value
Φύλο (άρρεν)	48 (55%)	39 (45%)	0,172
Ηλικία (έτη)	50,7 (42,9-56,6)	50 (44-54)	0,363
Ύψος (εκατοστά)	172 (167-178)	170 (163-178)	0,172
Βάρος (κιλά)	82 (70-94)	77 (68-88)	0,225
Δείκτης μάζας σώματος	27,5 (24,6-30,2)	25,7 (23,9-29,4)	0,070
Καπνιστές	6 (6,9%)	34 (39,1%)	0,001
ΧΑΠ-Άσθμα	10 (11,5%)	6 (6,9%)	0,432
θυρεοειδοπάθεια	12 (13,8%)	7 (8%)	0,331
Αρτηριακή Υπέρταση	21 (24,1%)	13 (14,9%)	0,180
Σακχαρώδης διαβήτης	8 (9,2%)	3 (3,4%)	0,211
Δυσλιπιδαιμία	19 (21,8%)	6 (6,9%)	0,008
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1 (1,1%)	0	0,316
Στεφανιαία νόσο	4 (4,6%)	1 (1,1%)	0,368

Κατάθλιψη	6 (6,9%)	1 (1,1%)	0,117
Αρρυθμίες	5 (5,7%)	0	0,023
Αυτοάνοσα νοσήματα	4 (4,6%)	5 (5,7%)	0,732
Κακοήθεια	8 (9,2%)	1 (1,1%)	0,017
SF-12	39 (33-43)	38 (35-42)	0,129
Φυσική κατάσταση	17 (15-19)	18 (16-19)	0,069
Πνευματική κατάσταση	22 (18-24)	21 (18-24)	0,355
GR-PSQI	3 (2-6)	5 (3-7)	0,129
Χρόνος επέλευσης ύπνου	10 (10-30)	15 (10-30)	0,281
Υποκειμενική αίσθηση διάρκειας ύπνου	7,75 (7-8,5)	7 (6,25-8)	0,014

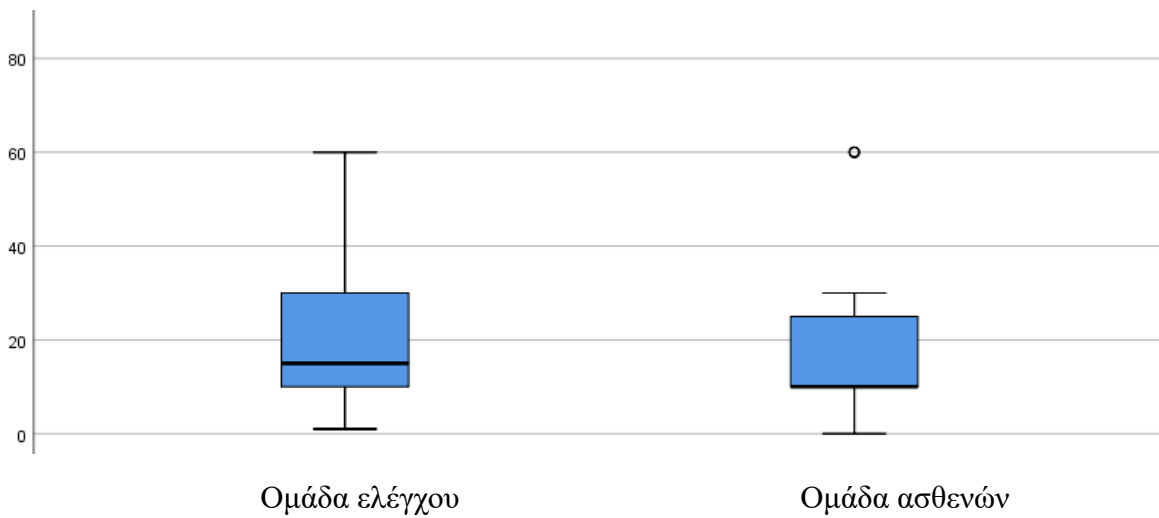
Ως προς το ατομικό αναμνηστικό, οι δύο ομάδες παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την καπνιστική συνήθεια, όπου η ομάδα ελέγχου είχε ένα ποσοστό καπνιστών 39,1%, ως προς το ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, όπου οι ασθενείς ήταν λιπιδαιμικοί με ποσοστό 21,8%, καθώς επίσης και ως προς το αρρυθμιολογικό ιστορικό παρουσιάζονταν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Αναλυτικά τα ποσοστά και οι διαφορές των δύο ομάδων παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Ως προς τα ερωτηματολόγια, η ποιότητα ύπνου δεν διέφερε στις δύο ομάδες, έτσι όπως καταγράφηκε από το ερωτηματολόγιο GR-PSQI ( $p=0,129$ ). Διαφορές δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ούτε και στον χρόνο επέλευσης ύπνου, το οποίο είναι δείκτης εμφάνισης αυπνίας ( $p=0,281$ ). Διαφορά παρατηρήθηκε ως προς την υποκειμενική αίσθηση της διάρκειας του βραδινού ύπνου, όπου η ομάδα ελέγχου ανέφερε μικρότερη διάρκεια ύπνου ( $p=0,014$ ). Ως προς την κατάσταση της υγείας, όπως καταγράφηκε από το ερωτηματολόγιο SF-12, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές, παρά μόνο στις επιμέρους ερωτήσεις που δείχνουν την φυσική κατάσταση των ατόμων υπήρχε μια τάση για διαφορά με  $p=0,069$ , αλλά όχι στατιστικά σημαντική, δηλαδή το  $p \leq 0,05$ . Πίνακας 3. Τα παραπάνω παρουσιάζονται και αναλυτικά στα παρακάτω διαγράμματα 1-6.

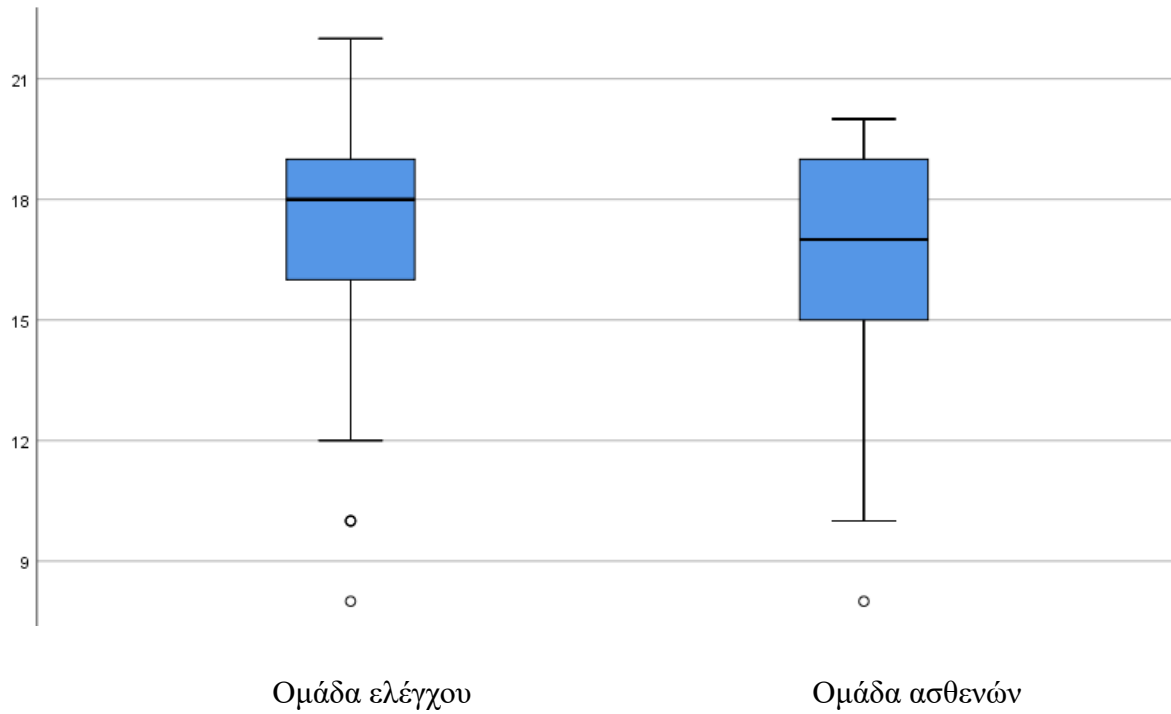
Διάγραμμα 1: Υποκειμενική αίσθηση διάρκειας ύπνου μεταξύ των δύο ομάδων



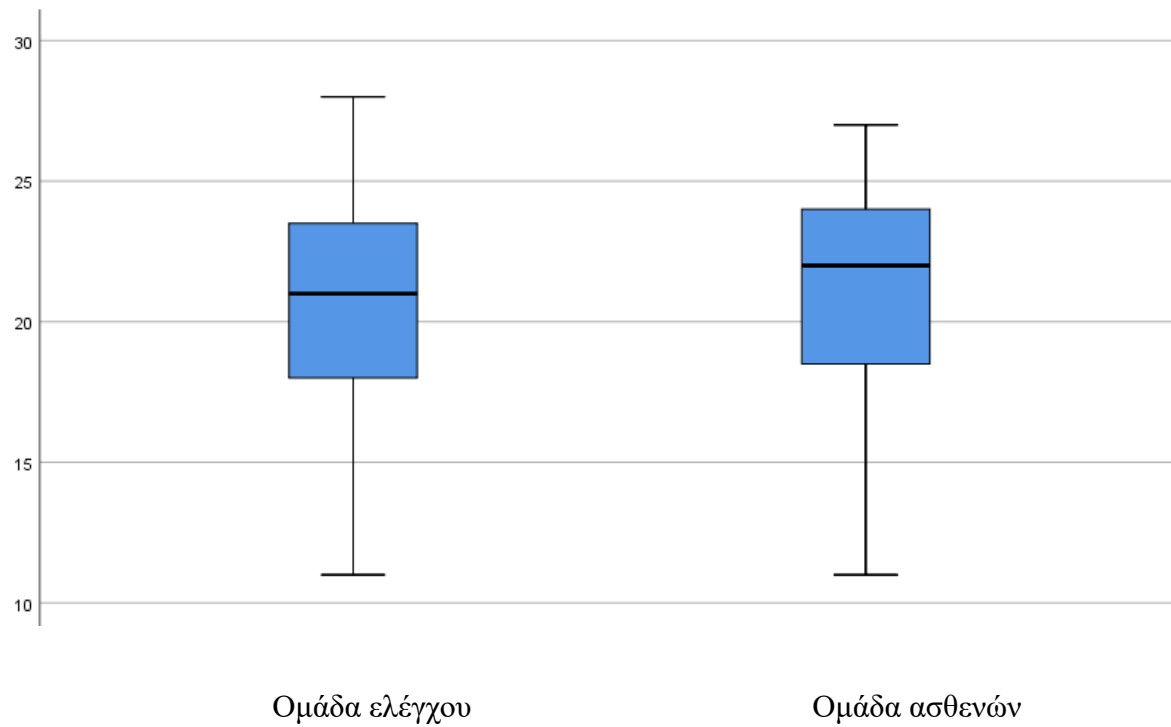
Διάγραμμα 2: Χρόνος επέλευσης ύπνου μεταξύ των δύο ομάδων



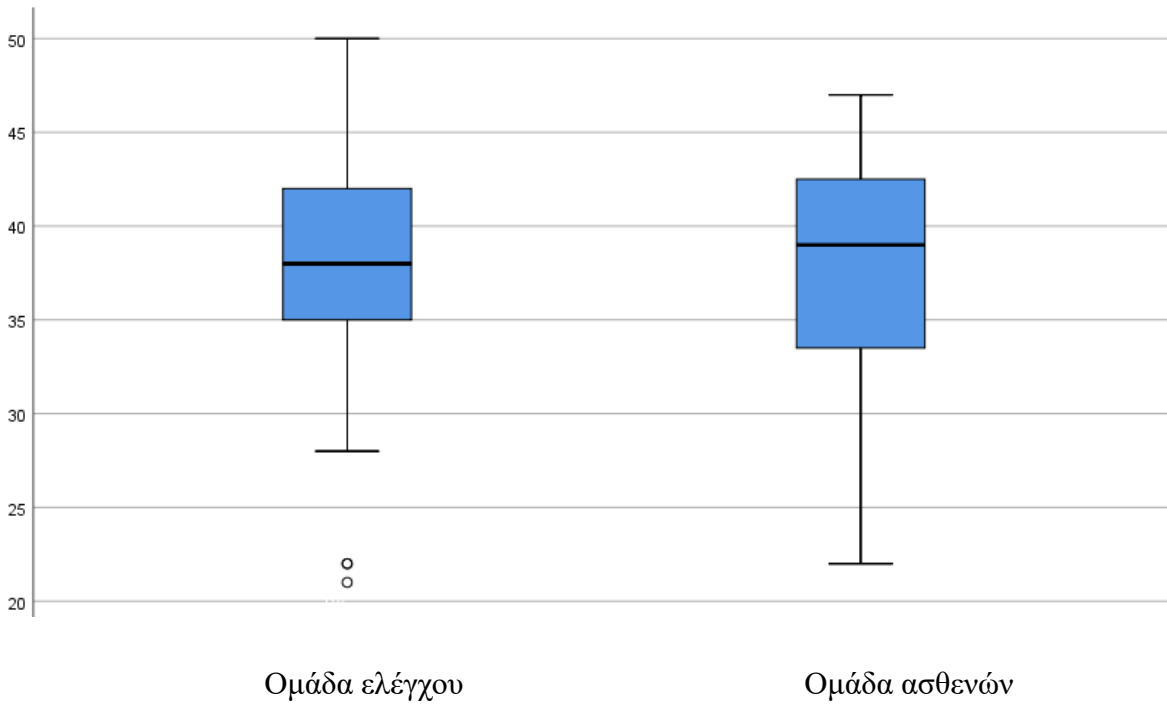
Διάγραμμα 3: Φυσική κατάσταση μεταξύ των δύο ομάδων



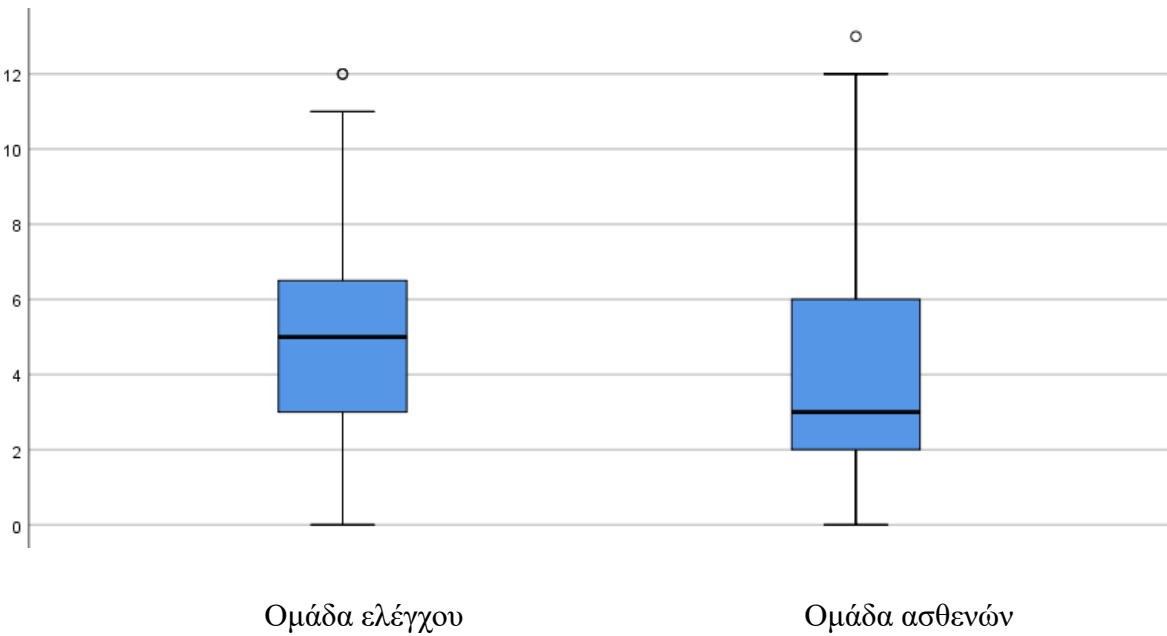
Διάγραμμα 4: Πνευματική κατάσταση, σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων



Διάγραμμα 5: Κατάσταση υγείας SF-12, σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων



Διάγραμμα 6: Ποιότητα ύπνου, σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων



#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ένα μήνα μετά την νοσηλεία των ασθενών με Covid-19, οι ασθενείς δεν παραπονούνταν πλέον για δύσπνοια, παρά μόνο για κόπωση, σύμφωνα με την κλίμακα δύσπνοιας mMRC, όπου οι ασθενείς παρουσίαζαν διάμεσο τιμή 0. Το ερωτηματολόγιο για το άγχος, λαμβάνει τιμές από 20-80, και οι ασθενείς παρουσίαζαν διάμεσο τιμή 39 (29-49). Ενώ η κατάσταση της υγείας των ασθενών φαίνεται να έχει επανέλθει, σε σύγκριση μεταξύ πνευματικής και φυσικής υγείας, φαίνεται να υπολείπεται λίγο η φυσική υγεία, αφού αρκετοί ασθενείς ανέφεραν ότι είχαν ακόμη κόπωση, η οποία σε μερικούς ασθενείς τους επηρέαζε και στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Γενικότερα μελέτες έδειξαν ότι ασθενείς που νόσησαν από COVID-19 λοίμωξη παρουσίαζαν σε μεγάλο ποσοστό κόπωση, κατάθλιψη και άγχος ακόμη και μετά από 6 μήνες από την εκδήλωση της λοίμωξης [160]. Η διαπίστωση αυτή, κατά ένα μέρος, συμβαδίζει και με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, αφού αρκετοί ασθενείς παρουσίαζαν άγχος και κόπωση ένα μήνα μετά τη λοίμωξη, όμως δεν φαίνεται να παρουσίαζαν υψηλά ποσοστά κατάθλιψης, όπως παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες.

Στη μελέτη αυτή, η ποιότητα ύπνου, σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο PSQI, συσχετιζόταν με τον χρόνο επέλευσης του ύπνου, με την κλίμακα SF-12, την σωματική υποκατηγορία, και με την πνευματική υποκατηγορία. Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με τα δεδομένα της προϋπάρχουσας βιβλιογραφίας, αφού έχει διαπιστωθεί και σε άλλες μελέτες ότι η ποιότητα της υγείας, επηρεάζει και την ποιότητα του ύπνου [183]. Μάλιστα η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη από συγχυτικούς παράγοντες, αφού στο πολυπαραγοντικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε, παρέμεινε στατιστικά σημαντική η σχέση της ποιότητας ύπνου με την ποιότητα υγείας, όπως περιγράφεται από το ερωτηματολόγιο SF-12. Η ποιότητα ύπνου συσχετίστηκε επίσης με το επίπεδο άγχους και με την κλίμακα κατάθλιψης, τα ευρήματα αυτά συμβαδίζουν και με άλλες μελέτες σε ασθενείς με Covid, αλλά και στον γενικότερο πληθυσμό [165]. Από τους αιματολογικούς δείκτες, συσχετίστηκε με τον αιματοκρίτη και την αιμοσφαιρίνη, τα αιμοπετάλια και με τα επίπεδα της CRP, δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα σε άλλες μελέτες σε ασθενείς με Covid-19. Σε μία μελέτη ασθενών με COVID-19 παρατηρήθηκε ότι η κακή ποιότητα του ύπνου, συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα λεμφοκυττάρων και με αυξημένο λόγο ουδετεροφίλων-λεμφοκυττάρων, ενώ σε ασθενείς με λεμφοπενία, η κακή ποιότητα ύπνου συσχετίστηκε με αργή ανάρρωση και βελτίωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων και με αυξημένη ανάγκη για εισαγωγή

σε MEΘ [158]. Μελέτες στον γενικό πληθυσμό έχουν δείξει ότι η μικρή διάρκεια του ύπνου σχετίζεται με παρουσία αναιμίας [184], ενώ η ποιότητα ύπνου έχει συσχετιστεί με τα επίπεδα CRP σε μελέτες στον γενικό πληθυσμό [106-108].

Ως προς τα ερωτηματολόγια, η ποιότητα ύπνου σε σύγκριση μεταξύ των ασθενών που νόσησαν από Covid-19 και της ομάδας ελέγχου, δεν διέφερε στις δύο ομάδες, έτσι όπως καταγράφηκε από το ερωτηματολόγιο GR-PSQI ( $p=0,129$ ). Διαφορές δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ούτε και στον χρόνο επέλευσης ύπνου, το οποίο είναι δείκτης εμφάνισης αυπνίας ( $p=0,281$ ). Το εύρημα αυτό διαφέρει ως προς τα δεδομένα της προηγούμενης βιβλιογραφίας, όπως έχει ήδη αναφερθεί κατά το γενικό μέρος της εργασίας αυτής. Το πιο πιθανό αίτιο για το αποτέλεσμα αυτό είναι η ομάδα ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε. Η ομάδα ελέγχου αποτελούταν από άτομα που εργάζονται ως νοσηλευτές ή ιατροί στο νοσοκομείο. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν δείξει ότι η ομάδα των εργαζομένων αυτών κατά την περίοδο της πανδημίας παρουσίαζαν υψηλά ποσοστά άγχους, κατάθλιψης και κακής ποιότητας ύπνου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [133]. Το δεδομένο αυτό συσχετίζεται με το γεγονός ότι παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την υποκειμενική αίσθηση της διάρκειας του βραδινού ύπνου, όπου η ομάδα ελέγχου ανέφερε μικρότερη διάρκεια ύπνου ( $p=0,014$ ). Επίσης στην ομάδα ελέγχου υπήρχαν πολλοί καπνιστές, και το κάπνισμα αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου εμφάνισης διαταραχών στον ύπνο. Ως προς την κατάσταση της υγείας, όπως καταγράφηκε από το ερωτηματολόγιο SF-12, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές, παρά μόνο στις επιμέρους ερωτήσεις που δείχνουν την φυσική κατάσταση των ατόμων υπήρχε μια τάση για διαφορά με  $p=0,069$ , το οποίο εξηγείται από το γεγονός ότι ανέφεραν οι ασθενείς ότι ακόμη παρουσίαζαν κόπωση μερικοί από αυτούς, η οποία μερικές φορές τους επηρέαζε και στην καθημερινότητά τους.

Η μελέτη αυτή δεν κατάφερε να αποδείξει χαμηλότερη ποιότητα ύπνου ένα μήνα μετά τη λοίμωξη από Covid-19, σε σύγκριση με άτομα ελέγχου που δεν νόσησαν. Στο αποτέλεσμα αυτό ίσως επιδρά το γεγονός ότι η ομάδα ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε αποτελούταν από επαγγελματίες υγείας που αυτό το διάστημα δέχονται μεγάλη πίεση, αυξάνοντας τα επίπεδα άγχους και μειώνοντας την ποιότητα και τη διάρκεια του ύπνου τους. Όμως από τα υπόλοιπα αποτελέσματα της μελέτης αναδείχθηκαν σημαντικά συμπεράσματα, τα οποία έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα άλλων μελετών.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, Dinges DF, Gangwisch J, Grandner MA, Kushida C, Malhotra RK, Martin JL, Patel SR, Quan SF, Tasali E. Recommended amount of sleep for a healthy adult: a joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *J Clin Sleep Med* 2015;11(6):591–592.
2. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM. National Sleep Foundation’s updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health* 2015; 4(1): 233-243.
3. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062.
4. Milrad SF, Hall DL, Jutagir DR, Lattie EG, Ironson GH, Wohlgemuth W, et al. Poor sleep quality is associated with greater circulating pro-inflammatory cytokines and severity and frequency of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) symptoms in women. *J Neuroimmunol.* 2017;303:43-50. 17.
5. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev.* 2019;99(3):1325-80.
6. Bo, H.X.; Li, W.; Yang, Y.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Cheung, T.; Wu, X.; Xiang, Y.T. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol. Med.* 2021, 51, 1052–1053.
7. Zhang, J.; Lu, H.; Zeng, H.; Zhang, S.; Du, Q.; Jiang, T.; Du, B. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain Behav. Immun.* 2020, 87, 49–50.
8. Deng, J.; Zhou, F.; Hou, W.; Silver, Z.; Wong, C.Y.; Chang, O.; Huang, E.; Zuo, Q.K. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2021, 1486, 90–111.



9. Abdelghani M, Alsadik M, Abdelmoaty A, Atwa S, Said A, Hassan M. Sleep disturbances following recovery from COVID-19: a comparative cross-sectional study in Egypt. *East Mediterr Health J.* 2022;28(1):14-22.
10. Ησίοδος, *Θεογονία*, 759
11. R. Caton, "The Electric Currents of the Brain," *American Journal of EEG Technology* 1970;10(1):12–14.
12. H Berger: Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen. *J Psychol Neurol* 1930;40:160-179.
13. E Aserinsky, N Kleitman: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science.*1953;118:273-274.
14. Gastant H, Tassinari C, Duron B. Etude polygraphique des manifestations episodiques hypniques et respiratoires ) du syndrome Pickwick. *Rec Neurol* 1965;112:568-579.
15. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome. *Prog Brain Res* 1965;18:140-159.
16. Rechtschaffen, A. and Kales, A. (1968) *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects.* Public Health Service, US Government Printing Office, Washington DC.
17. Iber, Conrad & Ancoli-Israel, Sonia & Chesson, A.L. & Quan, Stuart. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
18. Meir H. Kryger, Thomas Roth, William C. Dement, *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 2016.
19. Lindsley CW. Genetic and rare disease of the CNS. Part I: fatal familial insomnia (FFI). *ACS Chem Neurosci.* 2017;8:2570-2572.
20. Mascetti GG. Unihemispheric sleep and asymmetrical sleep: behavioral, neurophysiological, and functional perspectives. *Nat Sci Sleep.* 2016;8:221-38.

21. Berry RB, et al for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.5, [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org), American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2022.
22. J Zully: Distribution of REM sleep in entrained 24 hour and free-running sleep-wake cycles. *Sleep*. 1980;2:377-389.
23. CA Czeisler, et al.: Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science*. 1980;210:1264-1267.
24. DJ. Dijk, S. W. Lockle, Invited Review: Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J Appl Physiol*, 2002, 92: 852–862.
25. SM Reppert, DR Weaver: Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002;418:935-941.
26. Wohleb ES, McKim DB, Sheridan JF, Godbout JP. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front Neurosci* 2015;8:447.
27. Farber DL, Netea MG, Radbruch A, Rajewsky K, Zinkernagel RM. Immunological memory: lessons from the past and a look to the future. *Nat Rev Immunol* 2016;16:124-128.
28. Kubota T, Fang J, Kushikata T, Krueger JM. Interleukin-13 and transforming growth factor- $\beta$ 1 inhibit spontaneous sleep in rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279: R786–R792.
29. Kushikata T, Fang J, Krueger JM. Interleukin-10 inhibits spontaneous sleep in rabbits. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:1025–1030,.
30. Kushikata T, Fang J, Wang Y, Krueger JM. Interleukin-4 inhibits spontaneous sleep in rabbits. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998;275: R1185–R1191.
31. Späth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, Fehm HL, Born J. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1573–1579.

32. Späth-Schwalbe E, Lange T, Perras B, Fehm HL, Born J. Interferon- $\gamma$  acutely impairs sleep in healthy humans. *Cytokine* 2000;12:518–521.
33. Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KP Jr. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav* 1994;55: 1063–1066.
34. Schuligoi R, Schmidt R, Geisslinger G, Kollrosier M, Peskar BA, Heinemann A. PGD2 metabolism in plasma: kinetics and relationship with bioactivity on DP1 and CRTH2 receptors. *Biochem Pharmacol* 2007;74: 107–117.
35. Ram A, Pandey HP, Matsumura H, Kasahara-Orita K, Nakajima T, Takahata R, Satoh S, Terao A, Hayaishi O. CSF levels of prostaglandins, especially the level of prostaglandin D2, are correlated with increasing propensity towards sleep in rats. *Brain Res* 1997;751: 81–89.
36. Toth LA, Krueger JM. Alteration of sleep in rabbits by *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Immun* 1988;56: 1785–1791.
37. Smith A. Sleep, colds, and performance. In: *Sleep, Arousal, and Performance*, edited by Broughton RJ, Ogilvie RD. Boston: Birkhäuser, 1992: 233–242.
38. Sharpley AL, Cooper CM, Williams C, Godlewska BR, Cowen PJ. Effects of typhoid vaccine on inflammation and sleep in healthy participants: a double-blind, placebocontrolled, crossover study. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233: 3429–3435.
39. Lange T, Dimitrov S, Bollinger T, Diekelmann S, Born J. Sleep after vaccination boosts immunological memory. *J Immunol* 187: 283–290, 2011.
40. Haack M, Schuld A, Kraus T, Pollmächer T. Effects of sleep on endotoxin-induced host responses in healthy men. *Psychosom Med* 2001;63: 568–578.
41. Mullington J, Korth C, Hermann DM, Orth A, Galanos C, Holsboer F, Pollmächer T. Dose-dependent effects of endotoxin on human sleep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278: R947–R955.
42. Pollmächer T, Schreiber W, Gudewill S, Vedder H, Fassbender K, Wiedemann K, Trachsel L, Galanos C, Holsboer F. Influence of endotoxin on nocturnal sleep in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1993;264: R1077–R1083.

43. Pollmächer T, Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D, Mullington J. Experimental immunomodulation, sleep, and sleepiness in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917: 488–499.
44. Schedlowski M, Engler H, Grigoleit JS. Endotoxin-induced experimental systemic inflammation in humans: a model to disentangle immune-to-brain communication. *Brain Behav Immun* 2014;35: 1–8.
45. Mullington J, Korth C, Hermann DM, Orth A, Galanos C, Holsboer F, Pollmächer T. Dose-dependent effects of endotoxin on human sleep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278: R947–R955.
46. Haack M, Schuld A, Kraus T, Pollmächer T. Effects of sleep on endotoxin-induced host responses in healthy men. *Psychosom Med* 2001;63: 568–578.
47. Toth LA, Tolley EA, Krueger JM. Sleep as a prognostic indicator during infectious disease in rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993;203: 179–192.
48. Schmidt MH. The energy allocation function of sleep: a unifying theory of sleep, torpor, and continuous wakefulness. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;47: 122–153.
49. Imeri L, Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosci* 2009;10: 199–210.
50. Chaponda M, Aldhouse N, Kroes M, Wild L, Robinson C, Smith A. Systematic review of the prevalence of psychiatric illness and sleep disturbance as co-morbidities of HIV infection in the UK. *Int J STD AIDS* 29: 704–713, 2018.
51. Wu J, Wu H, Lu C, Guo L, Li P. Self-reported sleep disturbances in HIV-infected people: a meta-analysis of prevalence and moderators. *Sleep Med* 16: 901–907, 2015.
52. Darko DF, Mitler MM, Henriksen SJ. Lentiviral infection, immune response peptides and sleep. *Adv Neuroimmunol* 5: 57–77, 1995.
53. Foster SB, Lu M, Glaze DG, Reuben JM, Harris LL, Cohen EN, Lee BN, Zhao E, Paul ME, Schwarzwald H, McMullen-Jackson C, Clark C, Armstrong FD, Brouwers PY, Miller TL, Colin AA, Scott GB, Shahzeidi S, Willen EJ, Asthana D, Lipshultz SE, Thompson BW, Shearer WT.

Associations of cytokines, sleep patterns, and neurocognitive function in youth with HIV infection. *Clin Immunol* 144: 13–23, 2012.

54. Roux-Lombard P, Modoux C, Cruchaud A, Dayer JM. Purified blood monocytes from HIV 1-infected patients produce high levels of TNF alpha and IL-1. *Clin Immunol Immunopathol* 50: 374–384, 1989.

55. Thea DM, Porat R, Nagimbi K, Baangi M, St Louis ME, Kaplan G, Dinarello CA, Keusch GT. Plasma cytokines, cytokine antagonists, and disease progression in African women infected with HIV-1. *Ann Intern Med* 124: 757–762, 1996.

56. Seay JS, McIntosh R, Fekete EM, Fletcher MA, Kumar M, Schneiderman N, Antoni MH. Self-reported sleep disturbance is associated with lower CD4 count and 24-h urinary dopamine levels in ethnic minority women living with HIV. *Psychoneuroendocrinology* 38: 2647–2653, 2013.

57. Brun R, Blum J, Chappuis F, Burri C. Human African trypanosomiasis. *Lancet* 375: 148–159, 2010.

58. Buguet A, Bourdon L, Bouteille B, Cespuglio R, Vincendeau P, Radomski MW, Dumas M. The duality of sleeping sickness: focusing on sleep. *Sleep Med Rev* 5: 139–153, 2001.

59. Kristensson K, Nygård M, Bertini G, Bentivoglio M. African trypanosome infections of the nervous system: parasite entry and effects on sleep and synaptic functions. *Prog Neurobiol* 91: 152–171, 2010.

60. Etet PFS, Palomba M, Colavito V, Grassi-Zucconi G, Bentivoglio M, Bertini G. Sleep and rhythm changes at the time of *Trypanosoma brucei* invasion of the brain parenchyma in the rat. *Chronobiol Int* 29: 469–481, 2012.

61. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, Calabrese M, Zanusso G, Gajofatto A, Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J Gastroenterol* 21: 11974–11983, 2015.

62. Heeren M, Sojref F, Schuppner R, Worthmann H, Pflugrad H, Tryc AB, Pasedag T, Weissenborn K. Active at night, sleepy all day--sleep disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 60: 732–740, 2014.

63. Guilleminault C, Mondini S. Mononucleosis and chronic daytime sleepiness. A longterm follow-up study. *Arch Intern Med* 146: 1333–1335, 1986.
64. Uemura R, Fujiwara Y, Iwakura N, Shiba M, Watanabe K, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Tominaga K, Arakawa T. Sleep disturbances in Japanese patients with inflammatory bowel disease and their impact on disease flare. *Springerplus* 5: 1792, 2016.
65. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, Richter JM, Schernhammer ES, Chan AT. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 1879–1886, 2014.
66. Wilson RG, Stevens BW, Guo AY, Russell CN, Thornton A, Cohen MA, Sturgeon HC, Giallourakis C, Khalili H, Nguyen DD, Yajnik V, Sauk J, Ananthakrishnan AN. High C-Reactive Protein Is Associated with Poor Sleep Quality Independent of Nocturnal Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 60: 2136–2143, 2015.
67. Tang Y, Preuss F, Turek FW, Jakate S, Keshavarzian A. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis. *Sleep Med* 10: 597–603, 2009.
68. Ranjbaran Z, Keefer L, Stepanski E, Farhadi A, Keshavarzian A. The relevance of sleep abnormalities to chronic inflammatory conditions. *Inflamm Res* 56: 51–57, 2007.
69. Zamarrón C, Maceiras F, Mera A, Gómez-Reino JJ. Effect of the first infliximab infusion on sleep and alertness in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 63: 88–90, 2004.
70. Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol* 158: 4454–4464, 1997.
71. Boudjeltia KZ, Faraut B, Stenuit P, Esposito MJ, Dyzma M, Brohée D, Ducobu J, Vanhaeverbeek M, Kerkhofs M. Sleep restriction increases white blood cells, mainly neutrophil count, in young healthy men: a pilot study. *Vasc Health Risk Manag* 4: 1467–1470, 2008.
72. Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, Campbell DE, McMann JM, Whitehouse WG, Orne EC, Kapoor SC, Icaza E, Orne MT. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *J Clin Invest* 93: 1930–1939, 1994.

73. Faraut B, Boudjeltia KZ, Dyzma M, Rousseau A, David E, Stenuit P, Franck T, Van Antwerpen P, Vanhaeverbeek M, Kerkhofs M. Benefits of napping and an extended duration of recovery sleep on alertness and immune cells after acute sleep restriction. *Brain Behav Immun* 25: 16–24, 2011.
74. Kerkhofs M, Boudjeltia KZ, Stenuit P, Brohée D, Cauchie P, Vanhaeverbeek M. Sleep restriction increases blood neutrophils, total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in postmenopausal women: a preliminary study. *Maturitas* 56: 212–215, 2007.
75. Lasselin J, Rehman JU, Åkerstedt T, Lekander M, Axelsson J. Effect of long-term sleep restriction and subsequent recovery sleep on the diurnal rhythms of white blood cell subpopulations. *Brain Behav Immun* 47: 93–99, 2015.
76. Liu H, Wang G, Luan G, Liu Q. Effects of sleep and sleep deprivation on blood cell count and hemostasis parameters in healthy humans. *J Thromb Thrombolysis* 28: 46–49, 2009.
77. Besedovsky L, Dimitrov S, Born J, Lange T. Nocturnal sleep uniformly reduces numbers of different T-cell subsets in the blood of healthy men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 311: R637–R642, 2016.
78. Dimitrov S, Lange T, Nohroudi K, Born J. Number and function of circulating human antigen presenting cells regulated by sleep. *Sleep* 30: 401–411, 2007.
79. Ingram LA, Simpson RJ, Malone E, Florida-James GD. Sleep disruption and its effect on lymphocyte redeployment following an acute bout of exercise. *Brain Behav Immun* 47: 100–108, 2015.
80. Irwin M, McClintick J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J* 10: 643–653, 1996.
81. Ruiz FS, Andersen ML, Martins RC, Zager A, Lopes JD, Tufik S. Immune alterations after selective rapid eye movement or total sleep deprivation in healthy male volunteers. *Innate Immun* 18: 44–54, 2012.
82. Ackermann K, Revell VL, Lao O, Rombouts EJ, Skene DJ, Kayser M. Diurnal rhythms in blood cell populations and the effect of acute sleep deprivation in healthy young men. *Sleep (Basel)* 35: 933–940, 2012.

83. Chennaoui M, Arnal PJ, Drogou C, Leger D, Sauvet F, Gomez-Merino D. Leukocyte Expression of Type 1 and Type 2 Purinergic Receptors and Pro-Inflammatory Cytokines During Total Sleep Deprivation and/or Sleep Extension in Healthy Subjects. *Front Neurosci* 11: 240, 2017.
84. Costa RJ, Smith AH, Oliver SJ, Walters R, Maassen N, Bilzon JL, Walsh NP. The effects of two nights of sleep deprivation with or without energy restriction on immune indices at rest and in response to cold exposure. *Eur J Appl Physiol* 109: 417–428, 2010.
85. Haack M, Schuld A, Kraus T, Pollmächer T. Effects of sleep on endotoxin-induced host responses in healthy men. *Psychosom Med* 63: 568–578, 2001.
86. Heiser P, Dickhaus B, Opper C, Hemmeter U, Remschmidt H, Wesemann W, Krieg JC, Schreiber W. Alterations of host defence system after sleep deprivation are followed by impaired mood and psychosocial functioning. *World J Biol Psychiatry* 2: 89–94, 2001.
87. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep* 30: 1145–1152, 2007.
88. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, Szuba MP, Van Dongen HP, Dinges DF. Soluble TNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol* 107: 165–170, 2001.
89. Van Leeuwen WM, Lehto M, Karisola P, Lindholm H, Luukkonen R, Sallinen M, Härmä M, Porkka-Heiskanen T, Alenius H. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS One* 4: e4589, 2009.
90. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, Chrousos GP. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2119–2126, 2004.
91. Irwin M, Mascovich A, Gillin JC, Willoughby R, Pike J, Smith TL. Partial sleep deprivation reduces natural killer cell activity in humans. *Psychosom Med* 56: 493–498, 1994.
92. Lange T, Perras B, Fehm HL, Born J. Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. *Psychosom Med* 2003; 65: 831–835.



93. Benedict C, Brytting M, Markström A, Broman JE, Schiöth HB. Acute sleep deprivation has no lasting effects on the human antibody titer response following a novel influenza A H1N1 virus vaccination. *BMC Immunol* 2012; 13: 1.
94. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:36–44.
95. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA* 2002; 288: 1471–1472.
96. Prather AA, Hall M, Fury JM, Ross DC, Muldoon MF, Cohen S, Marsland AL. Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination. *Sleep* 2012; 35: 1063–1069.
97. Taylor DJ, Kelly K, Kohut ML, Song K-S. Is insomnia a risk factor for decreased influenza vaccine response? *Behav Sleep Med.* 2017;15:270–87.
98. Prather A, Pressman S, Miller G, Cohen S. Temporal Links Between Self-Reported Sleep and Antibody Responses to the Influenza Vaccine. *Int J Behav Med.* 2020.
99. Toth LA, Krueger JM. Alteration of sleep in rabbits by *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Immun* 56: 1785–1791, 1988.
100. Toth LA, Tolley EA, Krueger JM. Sleep as a prognostic indicator during infectious disease in rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med* 203: 179–192, 1993.
101. Kuo TH, Williams JA. Increased sleep promotes survival during a bacterial infection in *Drosophila*. *Sleep (Basel)* 37: 1077–1086, 2014.
102. Lungato L, Gazarini ML, Paredes-Gamero EJ, Tufik S, D’Almeida V. Paradoxical sleep deprivation impairs mouse survival after infection with malaria parasites. *Malar J* 14: 183, 2015.
103. Patel SR, Malhotra A, Gao X, Hu FB, Neuman MI, Fawzi WW. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. *Sleep (Basel)* 35: 97–101, 2012.
104. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med* 169: 62–67, 2009.
105. Laugsand LE, Vatten LJ, Bjørngaard JH, Hveem K, Janszky I. Insomnia and high-sensitivity C-reactive protein: the HUNT study, Norway. *Psychosom Med* 74: 543–553, 2012.

106. Liukkonen T, Räsänen P, Ruukonen A, Laitinen J, Jokelainen J, Leinonen M, Meyer-Rochow VB, Timonen M. C-reactive protein levels and sleep disturbances: observations based on the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Psychosom Med* 69: 756–761, 2007.
107. Jackowska M, Steptoe A. Sleep and future cardiovascular risk: prospective analysis from the English Longitudinal Study of Ageing. *Sleep Med* 16: 768–774, 2015.
108. Liu R, Liu X, Zee PC, Hou L, Zheng Z, Wei Y, Du J. Association between sleep quality and C-reactive protein: results from national health and nutrition examination survey, 2005-2008. *PLoS One* 9: e92607, 2014.
109. Cho HJ, Seeman TE, Kiefe CI, Lauderdale DS, Irwin MR. Sleep disturbance and longitudinal risk of inflammation: moderating influences of social integration and social isolation in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Brain Behav Immun* 46: 319–326, 2015.
110. Prather AA, Marsland AL, Hall M, Neumann SA, Muldoon MF, Manuck SB. Normative variation in self-reported sleep quality and sleep debt is associated with stimulated pro-inflammatory cytokine production. *Biol Psychol* 82: 12–17, 2009.
111. Prather AA, Epel ES, Cohen BE, Neylan TC, Whooley MA. Gender differences in the prospective associations of self-reported sleep quality with biomarkers of systemic inflammation and coagulation: findings from the Heart and Soul Study. *J Psychiatr Res* 47: 1228–1235, 2013.
112. Suarez EC. Self-reported symptoms of sleep disturbance and inflammation, coagulation, insulin resistance and psychosocial distress: evidence for gender disparity. *Brain Behav Immun* 22: 960–968, 2008.
113. Nishitani N, Sakakibara H. Subjective poor sleep and white blood cell count in male Japanese workers. *Ind Health* 45: 296–300, 2007.
114. Prather AA, Puterman E, Lin J, O’Donovan A, Krauss J, Tomiyama AJ, Epel ES, Blackburn EH. Shorter leukocyte telomere length in midlife women with poor sleep quality. *J Aging Res* 2011: 721390, 2011.
115. Prather AA, Gurfein B, Moran P, Daubenmier J, Acree M, Bacchetti P, Sinclair E, Lin J, Blackburn E, Hecht FM, Epel ES. Tired telomeres: poor global sleep quality, perceived stress, and

telomere length in immune cell subsets in obese men and women. *Brain Behav Immun* 47: 155–162, 2015.

116. Cribbet MR, Carlisle M, Cawthon RM, Uchino BN, Williams PG, Smith TW, Gunn HE, Light KC. Cellular aging and restorative processes: subjective sleep quality and duration moderate the association between age and telomere length in a sample of middle aged and older adults. *Sleep (Basel)* 37: 65–70, 2014.

117. Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA, Bixler EO, Prolo P, Lin HM, Vela- Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin- 6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. *Metabolism* 51: 887–892, 2002.

118. Burgos I, Richter L, Klein T, Fiebich B, Feige B, Lieb K, Voderholzer U, Riemann D. Increased nocturnal interleukin-6 excretion in patients with primary insomnia: a pilot study. *Brain Behav Immun* 20: 246–253, 2006.

119. Floam S, Simpson N, Nemeth E, Scott-Sutherland J, Gautam S, Haack M. Sleep characteristics as predictor variables of stress systems markers in insomnia disorder. *J Sleep Res* 24: 296–304, 2015.

120. Savard J, Laroche L, Simard S, Ivers H, Morin CM. Chronic insomnia and immune functioning. *Psychosom Med* 65: 211–221, 2003.

121. Carroll JE, Esquivel S, Goldberg A, Seeman TE, Effros RB, Dock J, Olmstead R, Breen EC, Irwin MR. Insomnia and Telomere Length in Older Adults. *Sleep (Basel)* 39: 559–564, 2016.

122. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *StatPearls Publishing* 2020.

123. Cui, J.; Li, F.; Shi, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019, 17, 181–192.

124. Chin, A.; Chu, J.; Perera, M.; Hui, K.; Yen, H.-L.; Chan, M.; Peiris, M.; Poon, L. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *medRxiv* 2020.

125. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Kruger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.H.; Nitsche, A.; et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on

ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020, 181, 271–280.e278.

126. Walls, A.C.; Park, Y.J.; Tortorici, M.A.; Wall, A.; McGuire, A.T.; Veesler, D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020, 181, 281–292.e286.

127. Cascella, M.; Rajnik, M.; Cuomo, A.; Dulebohn, S.C.; Di Napoli, R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In *Statpearls* [Internet]; StatPearls Publishing: Treasure island, NV, USA, 2020.

128. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395, 497–506.

129. Zhou, Y.; Fu, B.; Zheng, X.; Wang, D.; Zhao, C.; Qi, Y.; Sun, R.; Tian, Z.; Xu, X.; Wei, H. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl. Sci. Rev.* 2020.

130. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1729.

131. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatr.* 2020 Mar 6;33(2):e100213.

132. Li S, Wang Y, Xue J, et al. The impact of COVID-19 epidemic declaration on psychological consequences: a study on active Weibo users. *Int J Environ Res Publ Health* 2020;17(6):E2032.

133. Couarraze S, Delamarre L, Marhar F, Quach B, Jiao J, Avilés Dorlhiac R, et al. (2021) The major worldwide stress of healthcare professionals during the first wave of the COVID-19 pandemic – the international COVISTRESS survey. *PLoS ONE* 16(10): e0257840.

134. Xiao H, Zhang Y, Kong D, et al. Social capital and sleep quality in individuals who self-Isolated for 14 days during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in January 2020 in China. *Med Sci Monit* 2020;26:e923921.

135. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020 Mar 2;3(3):e203976.
136. Voitsidis P, Gliatas I, Bairachtari V, Papadopoulou K, Papageorgiou G, Parlapani E, et al. Insomnia during the COVID-19 pandemic in a Greek population. *Psychiatry Res.* 2020;289:113076.
137. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: A web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res* 2020;288:112954.
138. Liu N, Zhang F, Wei C, Jia Y, Shang Z, Sun L, et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Res* 2020;287:112921.
139. Trakada A, Nikolaidis PT, Andrade MDS, Puccinelli PJ, Economou NT, Steiropoulos P, Knechtle B, Trakada G. Sleep During "Lockdown" in the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(23):9094.
140. Trakada A, Nikolaidis PT, Economou NT, Kallianos A, Nena E, Steiropoulos P, Knechtle B, Trakada G. Comparison of sleep characteristics during the first and second period of restrictive measures due to COVID-19 pandemic in Greece. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26 (4): 1382-1387.
141. Muto K, Yamamoto I, Nagasu M, Tanaka M, Wada K. Japanese citizens' behavioral changes and preparedness against COVID-19: How effective is Japan's approach of self-restraint? *medRxiv* 2020;
142. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *The Lancet* 2020;395:945-7.
143. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: Implications and policy recommendations. *Gen Psychiatry* 2020;33:e100213.

144. Wang H, Li T, Gauthier S, Yu E, Tang Y, Barbarino P, et al. Coronavirus epidemic and geriatric mental healthcare in China: How a coordinated response by professional organizations helped older adults during an unprecedented crisis. *Int Psychogeriatr* 2020;1-4.
145. Considerations for the practice of sleep medicine during COVID-19, <https://aasm.org/covid-19-resources/considerations-practice-sleep-medicine/>(accessed 2 February 2021).
146. Infectious Diseases Society of America Guidelines on Infection Prevention in Patients with Suspected or Known COVID-19, <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-infection-prevention/>.
147. Recommendations for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/recommendations.html>. [Last accessed on 2020 Aug 25].
148. Barker J, Oyefeso O, Koeckerling D, Mudalige NL, Pan D. COVID-19: Community CPAP and NIV should be stopped unless medically necessary to support life. *Thorax* 2020;75:367.
149. Strausz S, Kiiskinen T, Broberg M, et al. Sleep apnoea is a risk factor for severe COVID-19. *BMJ Open Res*. Published online January 12, 2021.
150. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al.; the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020;323:2052–2059.
151. G Schwarzl, M Hayden, M Limbach, K Schultz. The prevalence of Obstructive Sleep Apnea (OSA) in patients recovering from COVID-19. *ERJ Open Research* Apr 2021;7 (suppl 7):24.
152. Alimoradi, Z.; Broström, A.; Tsang, H.W.H.; Griffiths, M.D.; Haghayegh, S.; Ohayon, M.M.; Lin, C.Y.; Pakpour, A.H. Sleep problems during COVID-19 pandemic and its' association to psychological distress: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021;36: 100916.
153. Jahrami, H.; BaHamma, A.S.; Bragazzi, N.L.; Saif, Z.; Faris, M.; Vitiello, M.V. Sleep problems during the COVID-19 pandemic by population: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.* 2021;17:299–313.

154. Jiang, Z.; Zhu, P.; Wang, L.; Pang, M.; Ma, S.; Tang, X. Psychological distress and sleep quality of COVID-19 patients in Wuhan, a lockdown city as the epicenter of COVID-19. *J. Psychiatr Res.* 2021;136:595–602.
155. Liu, H.Q.; Yuan, B.; An, Y.W.; Chen, K.J.; Hu, Q.; Hu, X.P.; Zhao, J.; Dong, Y.; Chen, Y.X.; Li, W.X.; et al. Clinical characteristics and follow-up analysis of 324 discharged COVID-19 patients in Shenzhen during the recovery period. *Int. J. Med. Sci.* 2021;18:347–355.
156. Liguori, C.; Pierantozzi, M.; Spanetta, M.; Sarmati, L.; Cesta, N.; Iannetta, M.; Ora, J.; Mina, G.G.; Puxeddu, E.; Balbi, O.; et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav. Immun.* 2020;88:11–16.
157. Vitale, J.A.; Perazzo, P.; Silingardi, M.; Biffi, M.; Banfi, G.; Negrini, F. Is disruption of sleep quality a consequence of severe Covid-19 infection? A case-series examination. *Chronobiol. Int.* 2020;37:1110–1114.
158. Zhang, J.; Xu, D.; Xie, B.; Zhang, Y.; Huang, H.; Liu, H.; Chen, H.; Sun, Y.; Shang, Y.; Hashimoto, K.; et al. Poor-sleep is associated with slow recovery from lymphopenia and an increased need for ICU care in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Brain Behav. Immun.* 2020; 88: 50–58.
159. Huang, B.; Niu, Y.; Zhao, W.; Bao, P.; Li, D. Reduced sleep in the week prior to diagnosis of COVID-19 is associated with the severity of COVID-19. *Nat. Sci. Sleep* 2020, 12, 999–1007.
160. Frontera, J.A.; Sabadia, S.; Lalchan, R.; Fang, T.; Flusty, B.; Millar-Vernetti, P.; Snyder, T.; Berger, S.; Yang, D.; Granger, A.; et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized COVID-19 patients in New York City. *Neurology* 2021, 96, 575–586.
161. Samir El Sayed, Sarah Gomaa, Doaa Shokry, Ahmed Kabil, Ahmed Eissa. Sleep in post-COVID-19 recovery period and its impact on different domains of quality of life. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2021;57(1):172.
162. Iván D Benítez, Anna Moncusí-Moix, Rafaela Vaca, Clara Gort-Paniello, Olga Minguez, Sally Santistevé, Paola Carmona, Gerard Torres, Juliane Fagotti, Gonzalo Labarca, Antoni Torres, Jessica González, David de Gonzalo-Calvo, Ferran Barbé, Adriano D S Targa. Sleep and Circadian

Health of Critical COVID-19 Survivors 3 Months After Hospital Discharge. *Crit Care Med.* 2022;50(6):945-954.

163. César Fernández-de-Las-Peñas, Juan Torres-Macho, María Velasco-Arribas, Susana Plaza-Canteli, José A Arias-Navalón, Valentín Hernández-Barrera, Carlos Guijarro. Preexisting hypertension is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: a case-control study. *J Hum Hypertens.* 2022;36(6):582-584.

164. Fernández-de-Las-Peñas C, Torres-Macho J, Elvira-Martínez CM, Molina-Trigueros LJ, Sebastián-Viana T, Hernández-Barrera V. Obesity is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: A multicentre case-control study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(12):e14917.

165. Aylin Tanriverdi, Sema Savci, Buse Ozcan Kahraman, Ebru Ozpelit. Extrapulmonary features of post-COVID-19 patients: muscle function, physical activity, mood, and sleep quality. *Ir J Med Sci* 2022;191(3):969-975.

166. Chaolin Huang, Lixue Huang, Yeming Wang, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397(10270):220-232.

167. De Lorenzo R, Cinel E, Cilla M, Compagnone N, Ferrante M, Falbo E, Patrizi A, Castellani J, Magnaghi C, Calvisi SL, et al. Physical and psychological sequelae at three months after acute illness in COVID-19 survivors. *Panminerva Med* 2021.

168. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Melloni EMT, Furlan R, Ciceri F, Rovere-Querini P, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594–600.

169. Nowakowski, S.; Kokonda, M.; Sultana, R.; Duong, B.B.; Nagy, S.E.; Zaidan, M.F.; Baig, M.M.; Grigg, B.V.; Seashore, J.; Deer, R.R. Association between Sleep Quality and Mental Health among Patients at a Post-COVID-19 Recovery Clinic. *Brain Sci.* 2022; 12: 586.

170. Spielberger CD, et al *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* Palo Alto, California, Consulting Psychologists Press, 1970.

171. Liakos A, Giannitsi S. Reliability and validity of the Greek translation of the Spielberger's Anxiety Inventory. *Encefalos* 1984; 21:71–76.



172. Fountoulakis, K. N., et al, Reliability and psychometric properties of the Greek translation of the State-Trait Anxiety Inventory form Y: preliminary data. *Annals of General Psychiatry* 2006;5(1): 1-10.
173. Vandeputte M, et al, Sleep disorders and depressive feelings: a global survey with the Beck depression scale. *Sleep Medicine* 2003;4(4):343–345.
174. Tzemos, Y. Standardization of the Beck Depression Inventory in a Greek population (Doctoral dissertation, doctoral dissertation in Greek). Athens: University Psychiatric Clinic, Eginition Hospital);1987.
175. Ware, J., Jr., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1996). A 12-Item short-form health survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care* 1996;34(3):220–233.
176. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. How to score SF-12 physical and mental health summary scales. 2nd edition. Boston, MA: the Health Institute, 1995.
177. Kontodimopoulos N, et al, Validity of SF-12 summary scores in a Greek general population. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:55.
178. D.J. Buysse, et al, The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
179. T. Mollayeva, et al, The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis, *Sleep Medicine Reviews* 2016;25:52-73.
180. Perantoni E, et al: Validation of the Greek Version of Pittsburg sleep quality questionnaire in a sleep lab population. *ERJ* 2012;40(Suppl 56):903.
181. Buysse, DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ: “The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research”. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193-213.

182. Kotronoulas GC, Papadopoulou CN, Papapetrou A, Patiraki E: "Psychometric evaluation and feasibility of the Greek Pittsburgh Sleep Quality Index (GR-PSQI) in patients with cancer receiving chemotherapy". Support Care Cancer 2010.

183. Sujin Lee, Ji Hyun Kim, Jae Ho Chung. The association between sleep quality and quality of life: a population-based study. Sleep Med 2021;84:121-126.

184. Liu, X., Song, Q., Hu, W. *et al.* Night Sleep Duration and Risk of Incident Anemia in a Chinese Population: A Prospective Cohort Study. Sci Rep 2018;8:3975.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ (FOLLOW UP) ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ COVID ΛΟΙΜΩΞΗ

#### 1<sup>η</sup> Επίσκεψη μετά την έξοδο από το νοσοκομείο (4 εβδομάδες)

• Φυσική εξέταση	
• Απεικόνιση (Ro Θώρακος)	
• Γενική αίματος / Βιοχημικός έλεγχος (ηλεκτρολύτες, ηπατική και νεφρική βιολογία, τροπονίνη, CRP, CPK, D-dimer, BNP, φερριτίνη)	
• Ερωτηματολόγιο δύσπνοιας (κλίμακα mMRC)	
• Ερωτηματολόγιο άγχους	
• Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης Beck's Questionnaire (BDI),	
• Ερωτηματολόγιο ποιότητας ύπνου Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI),	
• Ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής Health Outcomes Short Form-12 (SF-12)	

#### 2<sup>η</sup> Επίσκεψη μετά την έξοδο από το νοσοκομείο (12 εβδομάδες)

• Φυσική εξέταση	
• Γενική αίματος / Βιοχημικός έλεγχος (ηλεκτρολύτες, ηπατική και νεφρική βιολογία, τροπονίνη, CRP, CPK, D-dimer, BNP, φερριτίνη)	
• Ερωτηματολόγιο δύσπνοιας (κλίμακα mMRC)	
• 3 min walking test	
• Νέα απεικόνιση (Ro Θώρακος / CT Θώρακος)	
• Λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής και έλεγχο αναπνευστικών μυών	
• Καλλιέργεια πτυέλων	
• Triplex καρδιάς	

## ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ – ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

### I. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΑΣΘΕΝΟΥΣ: \_\_\_\_\_

Αρ. Μητρώου: \_\_\_\_\_

Φύλο: Άνδρας  Γυναίκα

Ημερομηνία γέννησης: \_\_/\_\_/\_\_

Οικογενειακή κατάσταση: Άγαμος  Έγγαμος  Διαζευγμένος/η  Χήρος/α

Αριθμός παιδιών: 0  1  2  ≥ 3

### II. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ/ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ/ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Ύψος (cm): .....Βάρος (Kg):.....BMI: .....

Καπνιστής/ρια: ΝΑΙ  ΟΧΙ  Αν ΝΑΙ .....πακέτα/ έτη

Άσκηση: Καθημερινά  1-2 φορές/βδομάδα  Περιστασιακά  Σπάνια

Αλκοόλ: Καθημερινά  1-2 φορές/βδομάδα  Περιστασιακά  Σπάνια

Δίαιτα: Ελεύθερη  Ειδική  Αν ειδική, προσδιορίστε:

\_\_\_\_\_

Καφεΐνη: Καθημερινά  1-2 φορές/βδομάδα  Περιστασιακά  Σπάνια

Αλλεργίες: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Χρόνια νοσήματα: ΝΑΙ  ΟΧΙ  Αν ναι, προσδιορίστε:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Φάρμακα: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

---

Εμβολιασμός το τελευταίο  
εξάμηνο: \_\_\_\_\_

Αν ναι, πιο εμβόλιο και πότε: \_\_\_\_\_

### III. ΙΣΤΟΡΙΚΟ COVID

Ημερομηνία έναρξης συμπτωμάτων: \_\_/\_\_/\_\_ Ημερομηνία θετικού τεστ: \_\_/\_\_/\_\_

Ποια ήταν αυτά: Δύσπνοια  Κορεσμός αιμοσφαρίνης

Βήχας  Απόχρεμψη  Βλεννώδη  Πυώδη  Βλενοπυώδη

Εμπύρετο  Διάρκεια \_\_\_\_\_ Μέγιστη θερμοκρασία \_\_\_\_\_

Διάρροια  Έμετοι

Κεφαλαλγία  Ανοσμία/Αγευσία

Εύκολη κόπωση  Μυαλγίες  Αρθραλγίες

Δερματικά εξανθήματα  Επιπεφυκίτιδα

Ημερομηνία εισαγωγής στο νοσοκομείο: \_\_/\_\_/\_\_

Εφόσον χρειάστηκε διασωλήνωση, προσδιορίστε διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ: -

Τυχόν επιπλοκές:

Φαρμακευτική αγωγή που χορηγήθηκε κατά τη νοσηλεία:

	Αντική θεραπεία	Αντιβιοτικά	Κορτικοστεροειδή	Αντιπηκτικά	Γαστρο- προστασία
Φάρμακα					
Δόση					
Διάρκεια					

Χρειάστηκε αλλαγή στην αγωγή κατά τη νοσηλεία, αν ναι προσδιορίστε:

Διάγνωση Πνευμονικής εμβολής κατά τη νοσηλεία: Ναι  Όχι

Διάγνωση Πνευμονικού όζου κατά τη νοσηλεία: Ναι  Όχι

Ημερομηνία εξιτηρίου: \_\_/\_\_/\_\_

Αποτέλεσμα Covid test προ εξιτηρίου:  Ημερομηνία:

\_\_/\_\_/\_\_

Χρειάστηκε οξυγονοθεραπεία κατ'οίκον: Ναι  Όχι

Χρειάστηκε φυσικοθεραπεία κατ'οίκον: Ναι  Όχι

Κατά το διάστημα των 4 εβδομάδων μετά την έξοδο από το νοσοκομείο ζητήθηκε ιατρική εξέταση; Αν ναι, προσδιορίστε χρόνο και αίτιο:

---

---

---

---

#### IV. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΕΠΙΣΚΕΨΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ (4 εβδομάδες)

Απώλεια βάρους: \_\_\_\_\_

Περίμετρος κοιλιάς: \_\_\_\_\_

Κορεσμός αιμοσφαιρίνης: \_\_\_\_\_

Σφύξεις: \_\_\_\_\_

Α.Π.: \_\_\_\_/\_\_\_\_

Συμπτώματα: Δύσπνοια

Βήχας  Απόχρεμψη  Βλεννώδη  Πυώδη  Βλεννοπυώδη

Εμπύρετο  Διάρκεια \_\_\_\_\_ Μέγιστη θερμοκρασία \_\_\_\_\_

Διάρροια  Έμετοι

Κεφαλαλγία  Ανοσμία/Αγευσία

Εύκολη κόπωση  Μυαλγίες  Αρθραλγίες

Δερματικά εξανθήματα  Επιπεφυκίτιδα

Άλλα: \_\_\_\_\_

Υποψία Πνευμονική εμβολής: \_\_\_\_\_

V. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ (4 εβδομάδες)

Αξιολόγηση της δύσπνοιας με το ερωτηματολόγιο mMRC (βαθμός δύσπνοιας σε 5βάθμια κλίμακα, μέσω απλών ερωτήσεων σχετικά με την ανταπόκριση στο βάδισμα, ικανότητα για άσκηση)		
Βαθμός	Περιγραφή δύσπνοιας	
	<b>0</b>	Έχω δύσπνοια μόνο στην έντονη άσκηση
	<b>1</b>	Έχω δύσπνοια όταν βαδίζω γρήγορα σε επίπεδο έδαφος ή βαδίζω σε μικρή ανηφόρα
	<b>2</b>	Βαδίζω πιο αργά από άτομα της ίδιας ηλικίας λόγω δύσπνοιας ή πρέπει να σταματήσω για μια ανάσα όταν βαδίζω με το δικό μου ρυθμό σε επίπεδο έδαφος
	<b>3</b>	Σταματάω για μια ανάσα μετά από 100 μέτρα περίπου περπάτημα ή μετά από λίγα λεπτά σε επίπεδο έδαφος
	<b>4</b>	Έχω τόση δύσπνοια που δεν μπορώ να βγω από το σπίτι ή έχω δύσπνοια ακόμη και όταν ντύνομαι



**ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΑΥΤΟΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΓΧΟΣ  
(ΒΑΛΤΕ ΣΕ ΚΥΚΛΟ ΤΗΝ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ)**

**Οδηγίες:** Ακολουθεί ένας αριθμός φράσεων που οι άνθρωποι συνηθίζουν να χρησιμοποιούν για να περιγράψουν τον εαυτό τους. Διαβάστε κάθε φράση και μετά **βάλτε σε κύκλο** τον αντίστοιχο αριθμό στα δεξιά της φράσης για να δείξετε πως αισθάνεστε **τώρα, δηλαδή αυτή τη στιγμή**. Δεν υπάρχουν σωστές λανθασμένες απαντήσεις. Μη ξοδεύετε πολλή ώρα για κάθε μία φράση, αλλά δώστε την απάντηση που φαίνεται να περιγράφει πιο καλά το πως αισθάνεστε **τώρα**.

	ΚΑΘΟΛΟΥ	ΚΑΠΩΣ	ΜΕΤΡΙΑ	ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
Αισθάνομαι ήρεμος	1	2	3	4
Αισθάνομαι ασφαλής	1	2	3	4
Νιώθω μία εσωτερική ένταση	1	2	3	4
Έχω αγωνία	1	2	3	4
Αισθάνομαι άνετα	1	2	3	4
Αισθάνομαι αναστατωμένος	1	2	3	4
Ανησυχώ για ενδεχόμενες ατυχίες	1	2	3	4
Αισθάνομαι αναπαυμένος	1	2	3	4
Αισθάνομαι άγχος	1	2	3	4
Αισθάνομαι βολικά	1	2	3	4
Αισθάνομαι αυτοπεποίθηση	1	2	3	4
Αισθάνομαι νευρικότητα	1	2	3	4
Αισθάνομαι ήσυχος	1	2	3	4
Βρίσκομαι σε διέγερση	1	2	3	4
Είμαι χαλαρωμένος	1	2	3	4
Αισθάνομαι ικανοποιημένος	1	2	3	4
Ανησυχώ	1	2	3	4
Αισθάνομαι έξαψη και ταραχή	1	2	3	4
Αισθάνομαι υπερένταση	1	2	3	4
Αισθάνομαι ευχάριστα	1	2	3	4

## Beck Depression Inventory – BDI (ΕΠΙΛΕΞΤΕ)

Επιλέξτε την μία απάντηση που θεωρείτε ότι σας ταιριάζει περισσότερο **ΤΩΡΑ**

### A. Συναίσθημα

- 0. Δεν αισθάνομαι λυπημένος/η
- 1. Αισθάνομαι λυπημένος/η ή μελαγχολικός/ή
- 2. Είμαι λυπημένος/η ή μελαγχολικός/ή συνεχώς και δε μπορώ να απαλλαγώ από αυτό
- 3. Είμαι τόσο μελαγχολικός/ή ή δυστυχισμένος/η, ώστε αυτό μου προξενεί πόνο
- 4. Είμαι τόσο μελαγχολικός/ή ή δυστυχισμένος/η, ώστε δεν μπορώ να το αντέξω

### B. Απαισιοδοξία

- 0 Δεν είμαι ιδιαίτερα απαισιόδοξος/η ή αποθαρρυσμένος/η για το μέλλον
- 1 Αισθάνομαι χωρίς θάρρος για το μέλλον
- 2 Μου φαίνεται ότι δεν έχω τίποτα καλό να περιμένω από το μέλλον
- 3 Μου φαίνεται ότι δε θα ξεπεράσω τις δυσκολίες μου
- 4 Μου φαίνεται ότι το μέλλον είναι χωρίς ελπίδα και ότι τα πράγματα δε μπορεί να φτιάξουν

### Γ. Αίσθημα αποτυχίας

- 0. Δεν αισθάνομαι αποτυχημένος/η
- 1. Μου φαίνεται ότι είμαι αποτυχημένος/η περισσότερο από τους άλλους ανθρώπους
- 2. Αισθάνομαι ότι έχω πετύχει στη ζωή μου πολύ λίγα πράγματα αξία λόγου
- 3. Καθώς σκέπτομαι τη ζωή μου μέχρι τώρα το μόνο που βλέπω είναι πολλές αποτυχίες
- 4. Αισθάνομαι ότι είμαι τελείως αποτυχημένος σαν άτομο (σύζυγος – πατέρας/μητέρα)

### Δ. Απώλεια ικανοποίησης

- 0. Δεν αισθάνομαι ιδιαίτερα δυσαρεστημένος/η
- 1. Αισθάνομαι βαριεστημένος/η σχεδόν όλη την ώρα
- 2. Δεν απολαμβάνω τα πράγματα όπως πρώτα
- 3. Δε με ευχαριστεί πια τίποτα
- 4. Αισθάνομαι δυσαρεστημένος/η με το κάθε τι

### Ε. Αίσθημα ενοχής

- 0. Δεν αισθάνομαι ιδιαίτερα ένοχο τον εαυτό μου
- 1. Πολλές φορές αισθάνομαι κακός/η ή χωρίς αξία
- 2. Αισθάνομαι πολύ ένοχος/η
- 3. Τον τελευταίο καιρό αισθάνομαι κακός/ή ή χωρίς αξία σχεδόν όλη την ώρα

4. Αισθάνομαι ότι είμαι πολύ κακός/ή ή ανάξιος/ια

## **Ζ. Αίσθημα τιμωρίας**

0. Δεν αισθάνομαι ότι τιμωρούμαι

1. Αισθάνομαι ότι κάτι κακό μπορεί να μου συμβεί

2. Αισθάνομαι ότι τιμωρούμαι ή ότι θα τιμωρηθώ

3. Αισθάνομαι ότι μου αξίζει να τιμωρηθώ

4. Θέλω να τιμωρηθώ

## **Η. Μίσος για τον εαυτό μου**

0. Δεν αισθάνομαι απογοητευμένος/η από τον εαυτό μου

1. Αισθάνομαι απογοητευμένος/η από τον εαυτό μου

2. Δε μου αρέσει ο εαυτός μου

3. Σιχαίνομαι τον εαυτό μου

4. Μισώ τον εαυτό μου

## **Θ. Αυτομομφή**

0. Δεν αισθάνομαι ότι είμαι χειρότερος/η από τους άλλους

1. Είμαι αυστηρός/η με τον εαυτό μου για τις αδυναμίες μου

2. Κατηγορώ τον εαυτό μου για τα λάθη μου

3. Κατηγορώ τον εαυτό μου για κάθε κακό που μου συμβαίνει

## **Ι. Ευχές αυτοτιμωρίας**

0. Δε μου έρχονται σκέψεις να κάνω κακό στον εαυτό μου

1. Μου έρχονται σκέψεις να κάνω κακό στον εαυτό μου αλλά ποτέ δεν θα έκανα κάτι τέτοιο

2. Μου φαίνεται ότι θα ήταν καλύτερα να πέθαινα

3. Μου φαίνεται ότι η οικογένεια μου θα ήταν καλύτερα αν πέθαινα

4. Έχω συγκεκριμένα σχέδια αυτοκτονίας

5. Θα αυτοκτονούσα αν μπορούσα

## **Κ. Κλάμα**

0. Δεν κλαίω περισσότερο από το συνηθισμένο

1. Κλαίω τώρα περισσότερο από ότι συνήθως

2. Κλαίω συνεχώς, δε μπορώ να το σταματήσω

3. Άλλοτε μπορούσα να κλάψω αλλά τώρα μου είναι αδύνατο να κλάψω αν και το θέλω

## **Λ. Ευερεθιστότητα**

0. Δεν είμαι περισσότερο εκνευρισμένος/η τώρα από ότι συνήθως

1. Ενοχλούμαι ή εκνευρίζομαι περισσότερο από ότι συνήθως

2. Αισθάνομαι διαρκώς εκνευρισμένος/η

3. Δεν εκνευρίζομαι τώρα για πράγματα που με νευρίαζαν συνήθως

## **Μ. Κοινωνική απόσυρση**

0. Δεν έχω χάσει το ενδιαφέρον μου για τους άλλους ανθρώπους

1. Ενδιαφέρομαι τώρα λιγότερο για τους άλλους ανθρώπους από ότι παλαιότερα
2. Έχω χάσει το περισσότερο ενδιαφέρον μου για τους άλλους ανθρώπους και τα αισθήματα μου για αυτούς έχουν λιγοστέψει
3. Έχω χάσει όλο το ενδιαφέρον μου για τους άλλους ανθρώπους και δε νοιάζομαι καθόλου για αυτούς

#### **N. Αναποφασιστικότητα**

0. Είμαι το ίδιο αποφασιστικός/ή όπως πάντα
1. Τελευταία αναβάλω το να παίρνω αποφάσεις
2. Έχω μεγάλη δυσκολία στο να παίρνω αποφάσεις
3. Δεν μπορώ να πάρω πια καμία απόφαση

#### **Ξ. Σωματικό εγώ**

0. Δε μου φαίνεται ότι η εμφάνιση μου είναι χειρότερη από ποτέ
1. Ανησυχώ μήπως μοιάζω γερασμένος/η και αντιπαθητικός/ή
2. Αισθάνομαι ότι έγινε τέτοια αλλαγή επάνω μου, ώστε να φαίνομαι αντιπαθητικός/ή
3. Μου φαίνεται ότι είμαι άσχημος/η και αποκρουστικός/ή

#### **O. Μείωση της παραγωγικότητας**

0. Τα καταφέρνω στη δουλειά μου όπως και πρώτα
1. Χρειάζεται να κάνω ιδιαίτερη προσπάθεια για να αρχίσω κάποια δουλειά
2. Δεν τα καταφέρνω στην δουλειά μου όπως και πρώτα
3. Χρειάζεται να πιέσω τον εαυτό μου για να κάνω κάτι
4. Μου είναι αδύνατο να εργαστώ

#### **Π. Διαταραχές του ύπνου**

0. Κοιμάμαι τόσο καλά όσο συνήθως
1. Ξυπνώ το πρωί πιο κουρασμένος από άλλοτε
2. Ξυπνώ το πρωί 2-3 ώρες νωρίτερα από άλλοτε και δυσκολεύομαι να ξανακοιμηθώ
3. Ξυπνώ νωρίς κάθε μέρα και δεν μπορώ να κοιμηθώ πάνω από 5 ώρες το 24ωρο

#### **P. Εύκολη κόπωση**

0. Δεν κουράζομαι ευκολότερα από ότι συνήθως
1. Κουράζομαι τώρα ευκολότερα από πρώτα
2. Κουράζομαι με το παραμικρό που κάνω
3. Κουράζομαι τόσο εύκολα ώστε δε μπορώ να κάνω τίποτα

#### **Σ. Απώλεια όρεξης**

0. Η όρεξή μου δεν είναι χειρότερη από άλλοτε
1. Η όρεξη μου δεν είναι τόσο καλή όσο άλλοτε
2. Η όρεξη μου είναι πολύ χειρότερη τώρα
3. Δεν έχω πια καθόλου όρεξη

#### **T. Απώλεια βάρους**

0. Δεν έχω χάσει σχεδόν καθόλου βάρος τον τελευταίο καιρό
1. Έχω χάσει περισσότερο από 2 κιλά

- 2. Έχω χάσει περισσότερο από 4 κιλά
- 3. Έχω χάσει περισσότερο από 7 κιλά

**Υ. Υποχονδριακές ενασχολήσεις**

- 0. Δεν με απασχολεί η υγεία μου περισσότερο από άλλοτε
- 1. Με απασχολούν πόνοι ή βαρυστομαχιά ή δυσκοιλιότητα
- 2. Με απασχολεί τόσο πολύ το πως αισθάνομαι ή το τι αισθάνομαι ώστε μου είναι δύσκολο να σκεφθώ τίποτε άλλο
- 3. Είμαι εντελώς απορροφημένος/η με το τι αισθάνομαι

**Φ. Απώλεια της Libido**

- 0. Δεν έχω προσέξει τελευταία καμία αλλαγή στο ενδιαφέρον μου για το σεξ (για τις γυναίκες/για τους άνδρες)
- 1. Ενδιαφέρομαι τώρα λιγότερο για το σεξ (για τις γυναίκες/για τους άνδρες) από ότι συνήθως
- 2. Ενδιαφέρομαι πολύ λιγότερο τώρα για το σεξ (για τις γυναίκες/για τους άνδρες)
- 3. Έχω χάσει τελείως το ενδιαφέρον μου για το σεξ (για τις γυναίκες/για τους άνδρες)

**ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΥΓΕΙΑΣ SF-12 (ΕΠΙΛΕΞΤΕ)**

- 1. Γενικά θα λέγατε ότι η υγεία σας είναι:

Εξαιρετική	Πολύ καλή	Καλή	Μέτρια	Κακή
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Οι παρακάτω προτάσεις αναφέρουν δραστηριότητες που πιθανώς κάνετε κατά τη διάρκεια μιας συνηθισμένης ημέρας. Η σημερινή κατάσταση της υγείας σας, σας περιορίζει σε αυτές τις δραστηριότητες; Εάν ναι, πόσο;

	Ναι, με περιορίζει πολύ <sup>1</sup>	Ναι, με περιορίζει λίγο <sup>2</sup>	Όχι, δεν με περιορίζει καθόλου <sup>3</sup>
2. Σε μέτριας έντασης δραστηριότητες, όπως η μετακίνηση ενός τραπεζιού, το σπρώξιμο μιας ηλεκτρικής σκούπας, ο περίπατος στην εξοχή.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Όταν ανεβαίνετε <u>μερικούς</u> ορόφους με τα πόδια.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σας παρουσιάστηκαν είτε στην δουλειά σας – είτε σε κάποια άλλη συνηθισμένη καθημερινή δραστηριότητα - κάποια από τα παρακάτω προβλήματα, εξαιτίας της κατάστασης της σωματικής σας υγείας;

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
|  | NAI1                     | OXI2                     |
| 4. <u>Πραγματοποιήσατε λιγότερα</u> από όσα θα θέλατε;                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Περιορίσατε <u>τα είδη</u> της δουλειάς ή τα είδη άλλων δραστηριοτήτων σας; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σας παρουσιάστηκαν είτε στην δουλειά σας – είτε σε κάποια άλλη συνηθισμένη καθημερινή δραστηριότητα – κάποια από τα παρακάτω προβλήματα, εξαιτίας οποιουδήποτε συναισθηματικού προβλήματος (π.χ. επειδή νιώσατε μελαγχολία ή άγχος);

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
|  | NAI1                     | OXI2                     |
| 6. <u>Πραγματοποιήσατε λιγότερα</u> από όσα θα θέλατε;   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Κάνατε την δουλειά ή και άλλες δραστηριότητες <u>λιγότερο προσεκτικά</u> απ' ότι συνήθως;   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. <u>Τις τελευταίες 4 εβδομάδες</u> , πόσο επηρέασε <u>ο πόνος</u> τη συνηθισμένη εργασία σας (τόσο την εργασία έξω από το σπίτι όσο και μέσα σε αυτό); |                          |                          |

Καθόλου <sup>1</sup>	Λίγο <sup>2</sup>	Μέτρια <sup>3</sup>	Αρκετά <sup>4</sup>	Πάρα πολύ <sup>5</sup>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Για κάθε μια από τις παρακάτω ερωτήσεις, επιλέξτε εκείνη την απάντηση που πλησιάζει περισσότερο σε ότι αισθανθήκατε. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, για πόσο χρονικό διάστημα:

- |  |                          |                            |                          |                                 |                          |                          |
|--|--------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|  | Συνεχώς <sup>1</sup>     | Πολύ<br>συχνά <sup>2</sup> | Συχνά <sup>3</sup>       | Ορισμένες<br>φορές <sup>4</sup> | Σπάνια <sup>5</sup>      | Καθόλου <sup>6</sup>     |
| 9. Αισθανόσαστε ηρεμία και γαλήνη;   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Είχατε πολλή ενεργητικότητα;   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Αισθανόσαστε απελπισία και μελαγχολία;   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. <u>Τις τελευταίες 4 εβδομάδες</u> , για πόσο χρονικό διάστημα επηρέασαν τις κοινωνικές σας δραστηριότητες (π.χ. επισκέψεις σε φίλους, συγγενείς, κλπ.) η κατάσταση της <u>σωματικής σας υγείας</u> ή κάποια συναισθηματικά προβλήματα; |                          |                            |                          |                                 |                          |                          |

Συνεχώς <sup>1</sup>	Το μεγαλύτερο διάστημα <sup>2</sup>	Μερικές φορές <sup>3</sup>	Μικρό διάστημα <sup>4</sup>	Καθόλου <sup>5</sup>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΥΠΝΟΥ ΤΟΥ PITTSBURG (GR-PSQI)

ΟΔΗΓΙΕΣ : Οι ακόλουθες ερωτήσεις σχετίζονται με τις συνήθειες ύπνου σας κατά τη διάρκεια των **τελευταίων τριάντα (30) ημερών μόνο**. Οι απαντήσεις θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν ακριβέστερες για την πλειοψηφία των ημερών και των νυχτών κατά την περίοδο των τελευταίων τριάντα (30) ημερών. Παρακαλώ απαντήστε σε όλες τις ερωτήσεις.

**1. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριάντα (30) ημερών, τι ώρα πηγαίνατε συνήθως για ύπνο το βράδυ;**  
ΣΥΝΗΘΗΣ ΩΡΑ ΥΠΝΟΥ \_\_\_\_\_

**2. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριάντα (30) ημερών, πόσο χρόνο (σε λεπτά) σας έπαιρνε για να αποκοιμηθείτε κάθε βράδυ;**  
ΑΡΙΘΜΟΣ ΛΕΠΤΩΝ \_\_\_\_\_

**3. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριάντα (30) ημερών, τι ώρα σηκωνόσασταν συνήθως το πρωί;**  
ΣΥΝΗΘΗΣ ΩΡΑ ΕΓΕΡΣΗΣ \_\_\_\_\_

**4. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριάντα (30) ημερών, πόσες ώρες κοιμόσασταν**

**πραγματικά τη νύχτα; (Αυτό μπορεί να είναι διαφορετικό από τον αριθμό των ωρών που ξοδέψατε στο κρεβάτι.)**

ΩΡΕΣ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΥΠΝΟΥ ΑΝΑ ΝΥΧΤΑ \_\_\_\_\_

<b>5. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριάντα (30) ημερών, πόσο συχνά είχατε πρόβλημα να κοιμηθείτε εξαιτίας του ότι:</b>	Όχι κατά τις τελευταίες 30 ημέρες	Λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα	Μία ή δύο φορές την εβδομάδα	Τρεις ή περισσότερες φορές την εβδομάδα
α. Δεν μπορούσατε να κοιμηθείτε μέσα σε 30 λεπτά :	0	1	2	3
β. Ξυπνούσατε στη μέση της νύχτας ή νωρίς το πρωί;	0	1	2	3
γ. Χρειαζόταν να σηκωθείτε για να χρησιμοποιήσετε την τουαλέτα;	0	1	2	3
δ. Δεν μπορούσατε να αναπνεύσετε άνετα;	0	1	2	3
ε. Βήχατε ή ροχαλίζατε δυνατά;	0	1	2	3
στ. Αισθανόσασταν υπερβολικό κρύο;	0	1	2	3
ζ. Αισθανόσασταν υπερβολική ζέστη;	0	1	2	3
η. Βλέπατε άσχημα όνειρα;	0	1	2	3
θ. Πονούσατε;	0	1	2	3
ι. Άλλος λόγος ( ή άλλοι λόγοι). Παρακαλούμε περιγράψτε:	0	1	2	3
<b>6. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριάντα (30) ημερών, πόσο συχνά πήρατε φάρμακα (με ή χωρίς συνταγή γιατρού) για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε;</b>	0	1	2	3
<b>7. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριάντα (30) ημερών, πόσο συχνά είχατε πρόβλημα να παραμένετε ξύπνιος/α ενώ οδηγούσατε, τρώγατε ή</b>	0	1	2	3



συμμετείχατε σε μια κοινωνική δραστηριότητα;				
	Καθόλου πρόβλημα	Μικρό πρόβλημα	Αρκετό πρόβλημα	Πολύ μεγάλο πρόβλημα
8. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριάντα (30) ημερών, κατά πόσο ήταν πρόβλημα για εσάς να διατηρήσετε αρκετό ενθουσιασμό για να κάνετε πράγματα και να ολοκληρώσετε δραστηριότητες;	0	1	2	3
	Πολύ καλή	Μάλλον καλή	Μάλλον κακή	Πολύ κακή
9. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριάντα (30) ημερών, πώς θα βαθμολογούσατε την ποιότητα του ύπνου σας γενικώς;	0	1	2	3

VI. ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΠΙΣΚΕΨΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ (12 εβδομάδες)

Απώλεια βάρους: \_\_\_\_\_

Περίμετρος κοιλιάς: \_\_\_\_\_

Κορεσμός αιμοσφαιρίνης: \_\_\_\_\_

Σφύξεις: \_\_\_\_\_

Α.Π.: \_\_\_\_/\_\_\_\_

Συμπτώματα: Δύσπνοια

Βήχας  Απόχρεμψη  Βλεννώδη  Πυώδη  Βλεννοπυώδη

Εμπύρετο  Διάρκεια \_\_\_\_\_ Μέγιστη θερμοκρασία \_\_\_\_\_

Διάρροια  Έμετοι

Κεφαλαλγία  Ανοσμία/Αγευσία

Εύκολη κόπωση  Μυαλγίες  Αρθραλγίες

Δερματικά εξανθήματα  Επιπεφυκίτιδα

Άλλα: \_\_\_\_\_

Υποψία Πνευμονική εμβολής: \_\_\_\_\_

3 minute walking test:

VII. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ (12 εβδομάδες)

Αξιολόγηση της δύσπνοιας με το ερωτηματολόγιο mMRC (βαθμός δύσπνοιας σε 5βάθμια κλίμακα, μέσω απλών ερωτήσεων σχετικά με την ανταπόκριση στο βάδισμα, ικανότητα για άσκηση)		
Βαθμός	Περιγραφή δύσπνοιας	
	<b>0</b>	Έχω δύσπνοια μόνο στην έντονη άσκηση
	<b>1</b>	Έχω δύσπνοια όταν βαδίζω γρήγορα σε επίπεδο έδαφος ή βαδίζω σε μικρή ανηφόρα
	<b>2</b>	Βαδίζω πιο αργά από άτομα της ίδιας ηλικίας λόγω δύσπνοιας ή πρέπει να σταματήσω για μια ανάσα όταν βαδίζω με το δικό μου ρυθμό σε επίπεδο έδαφος
	<b>3</b>	Σταματάω για μια ανάσα μετά από 100 μέτρα περίπου περπάτημα ή μετά από λίγα λεπτά σε επίπεδο έδαφος
	<b>4</b>	Έχω τόση δύσπνοια που δεν μπορώ να βγω από το σπίτι ή έχω δύσπνοια ακόμη και όταν ντύνομαι

