



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

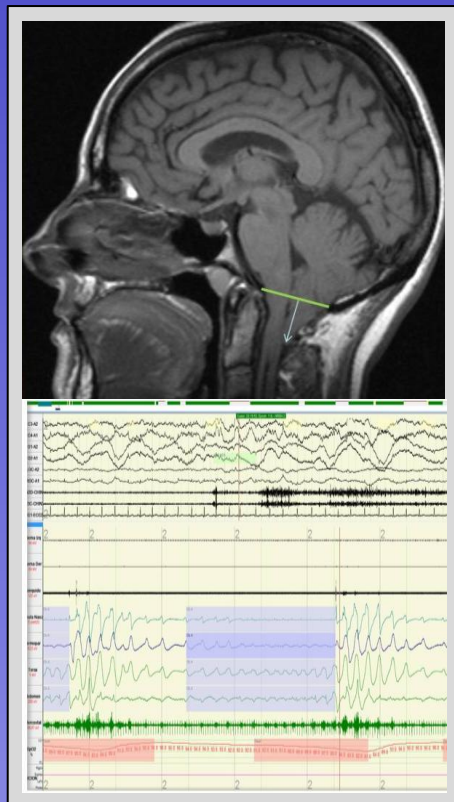
WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

TESIS DOCTORAL

Análisis de los trastornos respiratorios y de las alteraciones de la arquitectura del sueño en la malformación de Chiari tipo 1



Doctorando:
Álex Ferré Masó

Directores:
Juan Sahuquillo Barris y María
Antonia Poca Pastor

Tutor:
Juan Sahuquillo Barris

FACULTA DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE CIRUGÍA
Y CIENCIAS
MORFOLÓGICAS

BARCELONA 2020



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departamento de Cirugía y Ciencias Morfológicas

Facultad de Medicina

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS Y DE LAS
ALTERACIONES DE LA ARQUITECTURA DEL SUEÑO EN LA
MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1**

Doctorando: Alex Ferré Masó

Directores: Juan Sahuquillo Barris y María Antonia Poca Pastor

Tutor: Juan Sahuquillo Barris

Octubre 2020

TESIS DOCTORAL

Análisis de los trastornos respiratorios y de las alteraciones de la arquitectura del sueño en la Malformación de Chiari tipo 1

Memoria presentada por **Álex Ferré Masó** para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina

DIRECTORES:

Dra. María Antonia Poca Pastor

Jefe Clínico del Servicio de Neurocirugía.

Coordinadora Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN). Instituto de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Profesora Asociada Departamento de Cirugía *Universitat Autònoma de Barcelona*

Dr. Juan Sahuquillo Barris

Jefe de servicio de Neurocirugía.

Coordinador Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN). Instituto de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Catedrático de Neurocirugía. Departamento de Cirugía *Universitat Autònoma de Barcelona*

DOCTORANDO:

Alex Ferré Masó

Médico adjunto Servicio de Neurofisiología Clínica, Unidad del sueño.

Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN). Instituto de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Universitat Autònoma de Barcelona



Este trabajo está dedicado a mis padres que, aunque actualmente no podrán disfrutar de este momento, estoy completamente seguro de que se enorgullecerían de ello.

Un beso

Vive como si fueras a morir mañana. Aprende como si fueras a vivir siempre.

Mahatma Gandhi

Al final, lo que importa no son los años de vida, sino la vida de los años.

Abraham Lincoln

En tres tiempos se divide la vida: en presente, pasado y futuro. De éstos, el presente es brevísimo; el futuro, dudoso; el pasado, cierto.

Séneca

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría remarcar que esta Tesis Doctoral ha sido el resultado del esfuerzo vocacional y del trabajo en equipo de un grupo de profesionales que desean y luchan por preservar la investigación en nuestro medio, muchas veces infravalorada y desincentivada debido a la gran carga asistencial de nuestro centro.

En segundo lugar, agradecer a mis directores de Tesis, **María Antonia Poca** y **Juan Sahuquillo**, su confianza en mí para desarrollar este trabajo. Ambos me han apoyado y ayudado de forma constante con sus comentarios y correcciones. Ha sido de agradecer su fácil disposición siempre que les he necesitado, a pesar de los pocos espacios libres de tiempo de los que disponen. Agradecerles también, su comportamiento tan profesional y resaltar su gran dedicación tanto médica como científica, intentando combinar ambas lo mejor posible. Ellos, han sido en gran parte maestros directos de los conocimientos que he adquirido en esta materia, de la elaboración de bases de datos, de la utilización de los análisis estadísticos, de la realización de posters y comunicaciones en congresos y de la realización de los artículos que se han generado a partir de esta Tesis. También quiero hacer evidente un agradecimiento personalizado a:

María Dolores de la Calzada quien, debido a su gran relación con el equipo de Neurocirugía, y a su gran ímpetu investigador, es la persona que me ha proporcionado los contactos necesarios para poder iniciar este trabajo, pero además, incluso habiéndose jubilado, ha acudido a diario al Hospital, para ayudar tanto en el análisis de registros, como en la recogida de datos, análisis y posterior publicación. Todo ello sin ánimo de lucro y únicamente por su admirable afán trabajador e investigador.

Dulce Moncho, gracias por sus aportaciones y ejemplo constante, además de su control y perseverancia, que han servido para realizar de una forma efectiva el desarrollo de esta Tesis Doctoral.

Odile Romero y **Gabriel Sampol**, que han depositado su confianza en mí, tanto para trabajar con ellos, como para realizar este proyecto, mostrándose muy abiertos en la realización de trabajos de investigación y aportando siempre su granito de arena con su visión crítica constructiva.

María José Jurado, **Roser Cambrodí** y **Patricia Lloberas**, por ser unos muy buenos compañeros de trabajo en la unidad del sueño a nivel facultativo, por su apoyo y consejos siempre que se les solicita y por hacer que venir a trabajar sea un placer.

A los componentes y buenos **compañeros de trabajo** de la unidad del sueño a nivel técnico: Matilde Bartolomé, Ángeles García, Jaume Ros, Laura Tárrega, Mireia Yagüe, Mónica Clavero, Inés Astorga, Lourdes Colomer, Lucinda de Miguel, Anahita Saheb, Pilar Ramos, Pilar Villanueva, Maribel Martínez, Ángeles Planelles, Tere Molina, Leonor Luque, Ángeles Milá, Isabel Garlito y Neus Castillejos, responsables de la realización de las pruebas de sueño, ya que sin su profesionalidad y dedicación no se hubiera podido realizar este proyecto.

A todo el **equipo médico** del Servicio de Neurofisiología Clínica que me ha acompañado tanto en el periodo de formación como a los que actualmente tengo la suerte de tener como compañeros de trabajo; Rosa Rovira, Tere Minoves, Mercè Tallada, Teresa Sagalés, Isabel Pascual, Mariona Olesti, Lluís Montserrat, Manuel Benito, Margarida Gratacòs, José Luis Seoane, Núria Ragner, María Sueiras, Elena Lainez, Mónica Vicente, Kimia Rahnama, Vanesa Thonon, Alejandro Martínez de la Osa e Ignasi Rubio. Gracias por haber compartido conmigo parte de vuestras experiencias científicas, profesionales y personales.

A mis mejores amigos, **Sergio**, **Carlos**, **Carles** y **Jordi** por soportarme tanto en los buenos como en los malos momentos.

No puedo dejar de agradecer la colaboración continua a nuestra Unidad de Investigación de las **asociaciones de pacientes** afectos de una malformación de Chiari, así como de las **iniciativas particulares** que, organizando actividades y empleando una parte importante de su tiempo y esfuerzo, han conseguido fondos para que avancemos en la investigación sobre esta malformación. De forma especial, debo agradecer su implicación a:

- **ANAC** - ASOCIACIÓN NACIONAL AMIGOS ARNOLD CHIARI
- **ChySPA** - Asociación Chiari Y Siringomielia del Principado de Asturias
- **Escola Pepa Colomer**, Barcelona
- **FEMACPA** - Federación Española de Malformación de Chiari y Patologías Asociadas
- **Fundación ¡Help**. Reto creado para apoyar Investigación en Vall d'Hebron: ELA y malformación de Chiari de Cibersolidaridad Asociación, Madrid
(<https://www.ihelp.org.es/es/challenge/mariana-danobeitia>)
- A todos aquellos **particulares anónimos** que también han contribuido con su granito de arena

Para finalizar, me gustaría agradecer, pero sobre todo darle un fuerte beso y un fuerte abrazo a mi familia: a mi hijo, a mis padres y a mis hermanos. A mi hijo **Pau**, principal motor y motivación de mi vida, con el cual me disculpo por haberle robado parte del tiempo que he dedicado a este trabajo. A mis padres, **Montserrat Masó** y **Pablo Ferré**, ambos fallecidos durante la realización de esta Tesis. Aunque no van a poder disfrutar del momento final, quiero hacer constar que el sentido del respeto, del trabajo, del deber, del compañerismo y de la amistad, se lo debo principalmente a ellos, que me lo han inculcado desde siempre. A mis hermanos **Víctor Ferré** y **Jordi Ferré** por estar allí siempre que los necesito.

ÍNDICE

PREFACIO	1
ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS	5
INTRODUCCIÓN	10
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	15
1. Malformación de chiari tipo 1: definición, clínica, diagnóstico y tratamiento	15
1.1 Definición y epidemiología	15
1.2 Clasificación de la Malformación de Chiari	17
1.3 Etiopatogenia de la Malformación de Chiari tipo 1	22
1.4 Bases genéticas en la Malformación de Chiari tipo 1	26
1.5 Clínica	28
1.6 Diagnóstico.....	31
1.7 Tratamiento.	36
2. Trastornos del sueño.....	42
2.1 Clasificación de los trastornos del sueño	43
2.2 Polisomnografía nocturna: descripción e indicaciones	69
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	87
1. Hipótesis	87
2. Objetivos	88
2.1. Objetivo General.....	88
2.2. Objetivos específicos	88
PACIENTES Y MÉTODOS.....	93
1. Selección de pacientes.....	93
2. Estudios de neuroimagen	96
3. Estudios de sueño: polisomnografía nocturna y poligrafía cardiorrespiratoria.....	113
4. Análisis estadístico.	114
4.1 Análisis descriptivo y comparaciones entre grupos	114
4.2 Enfoques de aprendizaje automático supervisado logístico.....	115
4.3 Estudio de concordancia interobservador de las medidas cefalométricas de la vía aérea superior	117
RESULTADOS: ESTUDIOS REALIZADOS	121
1. Alteraciones del sueño, un síndrome olvidado en los pacientes con malformación de chiari tipo 1.....	123
2. Controversias y actualizaciones en el tratamiento de la malformación de Chiari tipo 1	139
3. Trastornos respiratorios durante el sueño en los pacientes con malformación de Chiari tipo 1: Estudio prospectivo en 90 pacientes	163

4. Modelo de regresión de árbol de inferencia condicional para predecir los trastornos respiratorios durante el sueño en los pacientes con malformación de Chiari tipo 1: Descripción y validación externa.....	179
5. Análisis cefalométrico de la orofaringe y la cavidad oral en los pacientes con malformación de Chiari: estudio retrospectivo de casos y controles.....	195
6. Hipertensión intracraneal, ondas B de alta amplitud e hipercapnia en un paciente con malformación de Chiari tipo 1 y síndrome de apnea del sueño, cuyos trastornos desaparecen después del tratamiento con CPAP.....	209
7. Cefalometría facial y orofaríngea en los pacientes con MC-1: Estudio comparativo entre pacientes con y sin apneas del sueño.....	225
8. Cambios clínicos y polisomnográficos después de la cirugía descompresiva de la fosa posterior en los pacientes con MC-1 y SAHS. ¿Qué parámetros morfométricos se asocian a una mejoría en los trastornos respiratorios nocturnos en estos pacientes?.....	247
DISCUSIÓN GENERAL.....	293
-Prevalencia de los trastornos respiratorios durante el sueño en los pacientes con una Malformación de Chiari tipo 1.....	293
-Fisiopatología de los trastornos respiratorios durante el sueño en los pacientes con MC-1.....	294
-Factores predictores de los trastornos respiratorios durante el sueño en los pacientes con MC-1.....	296
-Cambios anatómicos de la vía aérea superior como factor predisponente a los trastornos respiratorios del sueño.....	298
-Arquitectura del sueño en los pacientes con MC-1.....	301
-Hidrocefalia y su asociación con los trastornos respiratorios durante el sueño.....	303
-Respuesta a la cirugía descompresiva de fosa posterior.....	304
- ¿Cuándo realizar un estudio de sueño en los pacientes con MC-1?.....	307
FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	313
FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	319
CONCLUSIONES.....	323
BIBLIOGRAFÍA.....	326
ANEXOS.....	345
A.1. Informe sobre la participación del doctorando en los artículos presentados.....	345
A.2. Presentaciones a congresos.....	350
A.2.1 Internacionales.....	350
A.2.2 Nacionales.....	351
A.3. Premios.....	354
A.4. Documentación.....	355

A.4.1 Aprobación del comité ético de investigación clínica.....	355
A.4.2 Consentimiento informado.....	357
A.4.3 Autorización para los diferentes artículos publicados.....	358

PREFACIO

En el momento de presentar esta Tesis, el doctorando dispone del Diploma d'Estudis Avançats del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona. Desde el punto de vista bibliométrico, a fecha de 29 de septiembre de 2020, su factor de impacto acumulado es de 69,9 puntos, obtenidos a partir de 26 artículos indexados en MEDLINE. El Researcher ID del candidato (C-4325-2014) objetiva un total de 32 artículos indexados que han sido citados en 174 ocasiones, con una media de 5,5 citaciones por artículo publicado y con un H-Index de 8 en el ISI Web of Science (<https://publons.com/researcher/2556369/alex-ferre-maso/>).

El programa Publish or Perish v7.19 (<http://www.harzing.com>) del candidato muestra un total de 45 artículos, con 214 citaciones, con un H-Index de 9. Esta Tesis Doctoral se presenta como compendio de publicaciones con la finalidad de obtener el grado académico de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona.

Los estudios que conforman la presente Tesis Doctoral han sido realizados en la Unidad Multidisciplinar del Sueño, de la que forman parte el Servicio de Neurofisiología Clínica y el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en estrecha relación con el Servicio de Neurología, Pediatría, Otorrinolaringología, Cirugía Maxilofacial y el Servicio de Neurocirugía.

La Tesis se ha realizado con el soporte de la Unidad de Investigación de Neurocirugía y Neurotraumatología (UNINN, www.neurotrauma.com). La UNINN fue reconocida por la Generalitat de Catalunya (Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació) como "Grupo de Investigación Consolidado" en el año 2005, con renovaciones periódicas, la última en 2017 (2017 SGR 0411).

Los autores de los estudios realizados en el marco de esta Tesis Doctoral no tienen ningún conflicto de interés en relación con los materiales y métodos utilizados ni con los resultados mostrados en cada uno de ellos.

La financiación de parte de los estudios realizados procede de la beca 062710 de la Fundació de la Marató de TV3, de la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR: 2009SGR -0078), concedida a Aintzane Urbizu, y de las donaciones de las asociaciones de pacientes o de los propios pacientes afectados de una malformación de Chiari (ver sección de agradecimientos).

Todos los artículos incluidos en la presente Tesis Doctoral han sido reproducidos con la autorización expresa de los titulares de los derechos de autor.

ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS

A: Punto A

Ans: Espina nasal anterior

B: Punto B

Ba: Basion

BMI: Body mass index (índice de masa corporal)

CPAP: Presión de aire positiva continua

DA: Descenso amigdalario

DCR: Diámetro máximo anteroposterior del canal raquídeo

DFP: Descompresión de fosa posterior

DM: Diabetes mellitus

DME: Diámetro máximo anteroposterior de la médula espinal

dS: Dorso de la Silla turca

DS: Diámetro máximo anteroposterior de la siringomielia

ECG: Electrocardiograma

EEG: Electroencefalograma

EMG: Electromiograma

EOG: Electro-oculograma

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESS: Escala de somnolencia de Epworth

FEDER: Federación Española de Enfermedades Raras

FM: Foramen magnum

FP: Fosa posterior

Ge: Tubérculos geni

Gn: Gnasion

HTA: Hipertensión arterial

HUVH: Hospital Universitario Vall d'Hebron

IAH: Índice de apnea-hipopnea

IAR: Índice de alteración respiratoria

ICSD: Clasificación internacional de los trastornos del sueño

IDO: Índice de desaturación de oxígeno

In1U: Incisivo Superior

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LFA: Línea de la fosa anterior

LS: Latencia de sueño

LREM: Latencia de sueño REM

MC: Malformación de Chiari

MC-0: Malformación de Chiari tipo 0

MC-1: Malformación de Chiari tipo 1 "nomenclatura clásica"

MC-1.5: Malformación de Chiari tipo 1.5

MC-2: Malformación de Chiari tipo 2

MC-3: Malformación de Chiari tipo 3

MC-4: Malformación de Chiari tipo 4

MCCCC: Malformación compleja de la charnela cráneo-cervical

Me: Mentón

MPP: Movimientos periódicos de las piernas

N: Nasion

NM: Nervio mediano

NTP: Nervio tibial posterior

NREM: Sin movimientos oculares rápidos

NSQ: Núcleo supraquiasmático

PCR: Poligrafía cardiorrespiratoria

PE: Potenciales evocados

PEATC: Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

PESS: Potenciales evocados somatosensoriales

Pns: Espina nasal posterior

PS: Periodo de sueño

PSG: Polisomnografía nocturna

RDI: Respiratory disturbance index (*en español: Índice de alteración respiratoria*)

REM: Con movimientos oculares rápidos

RERA: Esfuerzo respiratorio asociado a microdespertar (*del inglés: Respiratory effort related to arousal*)

RFP: Reconstrucción de fosa posterior

RM: Resonancia Magnética

RLM: Regresión logística múltiple

S: Silla turca

Ss: Borde superior de la silla turca

SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

SAHOS: Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

SAHCS: Síndrome de apnea-hipopnea central del sueño

SNC: Sistema nervioso central

SOHS: Síndrome de obesidad hipoventilación durante el sueño

SPI: Síndrome de piernas inquietas

TC: Tomografía computarizada

TCC: Tiempo de conducción central

T-CC: Terapia cognitivo conductual

TCSR: Trastorno de la conducta en sueño REM

TLMS: Test de latencias múltiples de sueño

TR: Tiempo de registro

TRS: Trastornos respiratorios durante el sueño

TS: Trastornos del sueño

TTS: Tiempo total de sueño

URP-CTREE: Árbol de inferencia condicional de la técnica de partición recursiva no sesgada

VAS: Vía aérea superior

VIS: Vigilia intra-sueño



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Los epónimos de malformación de Chiari y Arnold-Chiari han sido utilizados como sinónimos para definir una serie de malformaciones que se caracterizan por la existencia de una ectopia de las amígdalas del cerebelo que se sitúan por debajo del foramen magnum (FM). De una forma casi generalizada, y por un sentido de justicia histórica, el epónimo “*Malformación de Arnold-Chiari*” ha sido sustituido por el de “*Malformación de Chiari*”. Clásicamente se han diferenciado cuatro tipos de malformaciones de Chiari, en función de las anomalías asociadas, aunque la más frecuente, es la malformación de Chiari tipo 1 (MC-1), para la que se exige que las amígdalas del cerebelo se sitúen al menos 3 mm por debajo del FM.¹ Sin embargo, en el momento actual existen todavía importantes controversias clínicas, etiopatogénicas y terapéuticas relacionadas con esta malformación.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes afectos de una MC-1 son muy variables y dependen del complejo malformativo asociado y de la existencia o no de cavidades siringomiélicas e hidrocefalia en el momento del diagnóstico. La cefalea, las cervicalgias y los mareos son los síntomas más frecuentes. Las cefaleas tienen características inespecíficas, aunque se localizan en la región occipito-cervical y suelen aumentar cuando se realizan maniobras de Valsalva. Las sensaciones de “mareo” que presentan estos enfermos son a menudo vértigos que suelen desencadenarse por los movimientos de rotación cefálica. Estos pacientes también pueden presentar disfagia, ataxia, dolor radicular cervical, alteraciones sensitivas y/o motoras, entre otros síntomas. En los últimos años diversos autores han hecho énfasis en un aspecto menos conocido de esta patología como son las alteraciones del sueño y los trastornos respiratorios nocturnos que presentan muchos de estos pacientes y que pueden llegar a conducir a un fallo respiratorio²⁻¹⁰ o incluso a la muerte súbita.¹¹⁻¹⁷

En los pacientes con una MC-1, la ectopia de las amígdalas del cerebelo causa un bloqueo más o menos importante a nivel de la unión cráneo-cervical, lo

que dificulta la libre circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) y explica el desarrollo, en algunos enfermos, deiringomielia o hidrocefalia asociadas.¹⁸ Esta malformación también puede asociarse a otras anomalías óseas de la charnela cráneo-cervical, aracnoiditis de la fosa posterior (FP), escoliosis y aumentos de la presión intracraneal (PIC).¹⁹ También se ha descrito la asociación de la MC-1 con una capacidad volumétrica menor en la fosa posterior (FP) cuando se compara con individuos normales.²⁰⁻²² Estas anomalías estructurales pueden comprometer el correcto funcionamiento del segmento superior de la médula espinal y del tronco del encéfalo, por lo que puede alterar el funcionamiento de las estructuras del sueño, de los pares craneales bajos y de los centros cardiorrespiratorios.

El tratamiento de la MC-1 es quirúrgico en aquellos pacientes sintomáticos, y va dirigido a conseguir una ampliación de la capacidad volumétrica de la FP, al tiempo que se restaura la circulación del LCR a través del FM.²³ Sin embargo, debido a la amplia disponibilidad de la RM en la actualidad es cada vez más frecuente el diagnóstico incidental de la malformación, tanto en poblaciones adultas como pediátricas. Uno de los aspectos más controvertidos en el momento actual es la conveniencia de establecer una indicación quirúrgica en los pacientes oligosintomáticos o asintomáticos que presentan una herniación amigdalara moderada o severa. La introducción de la evaluación de los trastornos del sueño (TS) en el estudio de los pacientes con MC puede ayudarnos a objetivar y catalogar de una forma más global, la repercusión clínica y neurológica y podría aportarnos nuevas variables que pudieran dirigir a una indicación quirúrgica.

En la actualidad, la nueva clasificación de los Trastornos del Sueño (ICSD-3) realizado por la Sociedad Americana de Medicina del Sueño²⁴ define más de 91 trastornos relacionados con el sueño, que han sido agrupados en: insomnio, trastornos respiratorios durante el sueño, hipersomnia, alteraciones del ritmo circadiano, parasomnias y trastornos de movimiento durante el sueño. A pesar de que diversos autores han objetivado diferentes tipos de apneas e hipopneas en los pacientes con MC-1, no existen estudios que analicen la calidad de sueño ni las alteraciones del ritmo circadiano relacionados con esta malformación.

Esta Tesis Doctoral va dirigida a profundizar en el estudio de las alteraciones respiratorias nocturnas y alteraciones en la arquitectura del sueño que pueden presentar los pacientes con una MC, definiendo su prevalencia, sus características y potenciales orígenes, así como estos trastornos se modifican después del tratamiento quirúrgico. En síntesis, pretendemos estudiar la interrelación de los diferentes trastornos del sueño en los pacientes con una MC-1 y valorar su repercusión clínico-patológica e implicaciones terapéuticas.



ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1. MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1: DEFINICIÓN, CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

1.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La MC-1 es una entidad congénita que consiste en una alteración anatómica de la base del cráneo, en la que se produce una herniación del cerebelo y del tronco del encéfalo a través del FM hasta el canal cervical (**Fig. 1**).²⁵

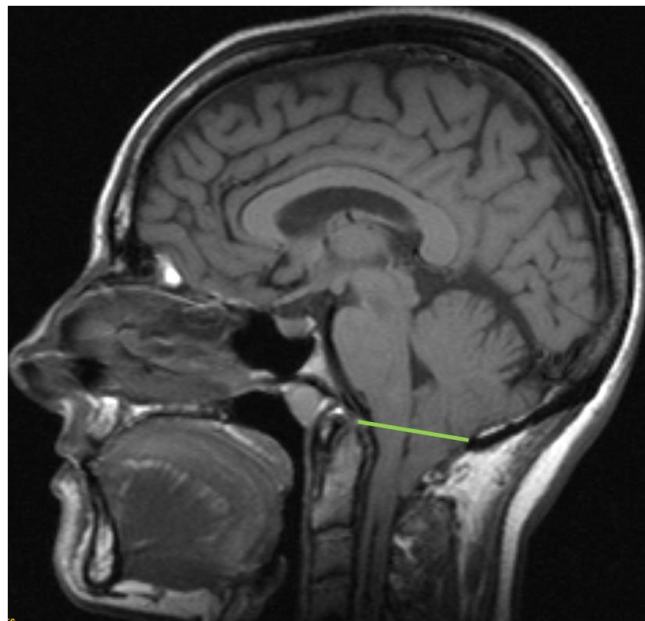


Figura 1. Imagen de Resonancia Magnética de una malformación de Chiari tipo 1, vista en un corte sagital medio ponderado en secuencia T1, donde se aprecia un descenso superior a 3 mm de las amígdalas del cerebelo por debajo del foramen magnum (línea verde).

La MC-1 no es un síndrome nuevo. En 1883, John Cleland²⁶ describió por primera vez una malformación congénita del cerebro y el cerebelo con herniación de la médula espinal. Posteriormente, Hans Chiari en 1891²⁷ y Julius Arnold en 1894²⁸ completaron esa descripción. Hans Chiari describió tres tipos de anomalías del rombencéfalo, todas ellas asociadas a hidrocefalia.²⁷ Su trabajo fue traducido al inglés en 1971 con la finalidad de reconsiderar el epónimo Arnold-Chiari y reemplazarlo por el de malformación de Chiari.²⁹ Hoy resulta evidente que la contribución de Arnold fue mínima y posterior a la de Chiari, ya que describió los hallazgos de un recién nacido con malformaciones múltiples entre las que se encontraba una herniación del cerebelo y del IV ventrículo hacia el canal cervical.²⁸ En 1907, Schwalbe y Gredig, discípulos de Arnold, a partir de una revisión sesgada de la literatura acuñaron de forma arbitraria el término malformación de Arnold-Chiari para englobar a todas estas malformaciones.³⁰ Con la perspectiva histórica actual, resulta evidente que las descripciones de Cruveilhier, Cleland y Arnold se referían a lo que actualmente conocemos como Malformación de Chiari tipo 2 (MC-2), que se acompaña siempre de espina bífida. La descripción de la MC-1 es pues exclusiva de Chiari. Se trata de una malformación del desarrollo de los somitas mesodérmicos occipitales, que se puede asociar a siringomielia y/o hidrocefalia. La forma más extrema consiste en la herniación de estructuras de la porción más baja del cerebelo, amígdalas cerebelosas, y del tronco cerebral a través del FM, de modo que algunas partes del cerebelo alcanzan el canal espinal, comprimiendo la médula y el tronco del encéfalo. Es típica la aparición de los síntomas durante la adolescencia o la edad adulta. Los pacientes en general padecen cefaleas recurrentes, dolor cervical y pueden presentar espasticidad progresiva de las extremidades inferiores, entre otros síntomas.

En España, esta malformación está registrada dentro de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), por definición, enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica con una prevalencia inferior a 5 casos/10.000 habitantes.³¹ La prevalencia e incidencia de la MC-1 es muy difícil de cuantificar, ya que hasta ahora era una enfermedad prácticamente

desconocida. Speer et al determinan una prevalencia estimada de la MC-1 en 6 casos por 10.000 habitantes y en 0,5 casos por 10.000 para la MC-2.³² Aunque la MC-1 se considera dentro del grupo de enfermedades raras debido a su incidencia, las técnicas de estudios por imágenes del sistema nervioso central (SNC), cada vez más frecuentes como parte de los protocolos clínicos, han proporcionado el incremento del diagnóstico de estas malformaciones, hasta tal punto que en la bibliografía médica se discute si no se deberían revisar las cifras de prevalencia de esta entidad, ya que podrían estar infraestimadas. Diferentes trabajos han determinado su prevalencia según datos incidentales utilizando la RM en población general sana, estimando una prevalencia entre el 0,24% y el 0,9%.³³⁻³⁵

Parece existir un predominio en el sexo femenino con una proporción que oscila entre el 1,3 y el 3,1 y una edad media de presentación de $35,9 \pm 16,8$ años.^{18,35-38} No se ha encontrado diferencias de prevalencia entre las diferentes etnias.

1.2 CLASIFICACIÓN DE LA MALFORMACIÓN DE CHIARI

La clasificación de la MC comprende los cuatro tipos clásicos^{1,29} (1, 2, 3 y 4) a los que se ha añadido recientemente dos nuevos subtipos, la malformación de Chiari tipo 0 (MC-0), considerada por algunos autores como una forma minor³⁹⁻⁴² y la malformación de Chiari tipo 1.5 (MC-1.5), considerada también por algunos como una forma intermedia entre la 1 y 2, aunque en la terminología “clásica” hasta ahora se había incluido dentro de la MC-1.⁴³

El término “**Chiari 0**” se debe a Iskandar et al.⁴¹, quien la describió en 5 pacientes pediátricos que presentaban siringomielia, sin herniación amigdalara pero con una FP “llena”, con ausencia de cisterna magna. Estos 5 casos mejoraron tras la descompresión de la FP. Trabajos posteriores de este y otros grupos han confirmado esta entidad y han observado como factor etiopatogénico común una

reducción volumétrica de la FP y alteraciones en la dinámica de LCR a nivel del FM.⁴⁰⁻⁴² La definición de la MC-0 solventa el problema de la definición de la MC-1, que durante muchos años ha estado basada en un grado variable de descenso amigdalario por debajo del FM. Este descenso, que oscila entre los 3-5 mm, se basa fundamentalmente en el estudio de Barkovich que condicionó durante muchos años el diagnóstico neurorradiológico de esta malformación.¹ Sin embargo, este estudio concluía únicamente que las malformaciones de Chiari con ectopias amigdalares inferiores a 3 mm eran clínicamente poco relevantes, sin sugerir en ningún caso que el diagnóstico de MC-1 debiera hacerse con el umbral de los 3 mm. Cualquier herniación de las amígdalas del cerebelo por debajo de la línea opisthion-basion, sobre todo cuando se acompaña de siringomielia, debe sugerir el diagnóstico.

La experiencia acumulada en el tratamiento quirúrgico y la mejora en las técnicas de neuroimagen han demostrado que algunos casos de **MC-1** presentan un descenso de las estructuras del tronco del encéfalo y/o del vermis, similar al descrito en la MC-2, por lo que estos pacientes han sido catalogados con el término de "**MC-1.5**". Más específicamente, el término MC-1.5 se aplica en aquellos pacientes, sin espina bífida, que presentan además de la ectopia amigdalaria un descenso variable del tronco del encéfalo y un desplazamiento del óbex por debajo del FM.^{39,43-46}

La **MC-2** consiste en la herniación caudal de las amígdalas a través del FM mayor a 3 mm acompañada de un descenso del vermis cerebeloso, tronco del encéfalo y cuarto ventrículo. Se asocia siempre a espina bífida y, con frecuencia, a hidrocefalia. En estos pacientes se pueden observar otros tipos de alteraciones intracraneales (heterotopias, fenestración del septo, poligiria hipoplasia del tentorio, craneolacunia, anomalías del conducto de Silvio). Los pacientes presentan alteraciones sensitivas y motoras secundarias al disrafismo espinal y la malformación medular asociada. La malformación de Chiari tipo 3 (**MC-3**) consiste en la presencia de un encefalocele occipital. Estos pacientes también presentan las anomalías intracraneales asociadas al Chiari 2. Se considera una malformación muy poco frecuente y prácticamente incompatible con la vida. La

malformación de Chiari tipo 4 (**MC-4**) supone una aplasia o hipoplasia del cerebelo, asociada a una aplasia de la tienda del cerebelo.

En el último apartado, también deberíamos considerar lo que se conoce como *malformaciones complejas de la charnela cráneo-cervical (MCCCC)*.⁴⁷ Las MCCCC se definen como aquellas en las que coexiste un descenso de las amígdalas del cerebelo de más de 3 mm, acompañado de un mínimo de 3 anomalías óseas adicionales: odontoides retrocurva, invaginación basilar, platibasia, anomalía ósea severa en el complejo C0-C2, hipoplasia del cóndilo occipital unilateral o bilateral u otras anomalías que causen compresión anterior de la unión cervico-medular.

En la **figura 2** se ilustra una imagen de RM de cada uno de los distintos tipos de malformaciones enumerados en este apartado y que supone una actualización en la clasificación de las malformaciones de Chiari.⁴⁸

Las MC-3 y MC-4 son entidades con una escasa incidencia, que no parecen guardar ninguna relación con los tipos 1 y 2, y que consideramos aquí como anomalías embrionarias que deben separarse del resto de los diferentes tipos. Las malformaciones complejas de la charnela cráneo-cervical requieren un manejo clínico distinto y, a menudo, más de un procedimiento quirúrgico, por lo que estos enfermos se han excluido de los diferentes estudios realizados.

Dada la confusión que todavía hoy existe en la literatura, y a modo de aclaración sobre la terminología utilizada en esta Tesis Doctoral, en los diferentes estudios se hará referencia a la MC-1 siguiendo la nomenclatura clásica de la patología, aunque esto supone que incluye a los subtipos 1 y 1.5. Sin embargo, en algunos estudios se han analizado a estos pacientes de forma independiente, por lo que cuando se haga referencia directa a unos de los subtipos en concreto se utilizará la nomenclatura de subtipo MC-1 y subtipo MC-1.5.

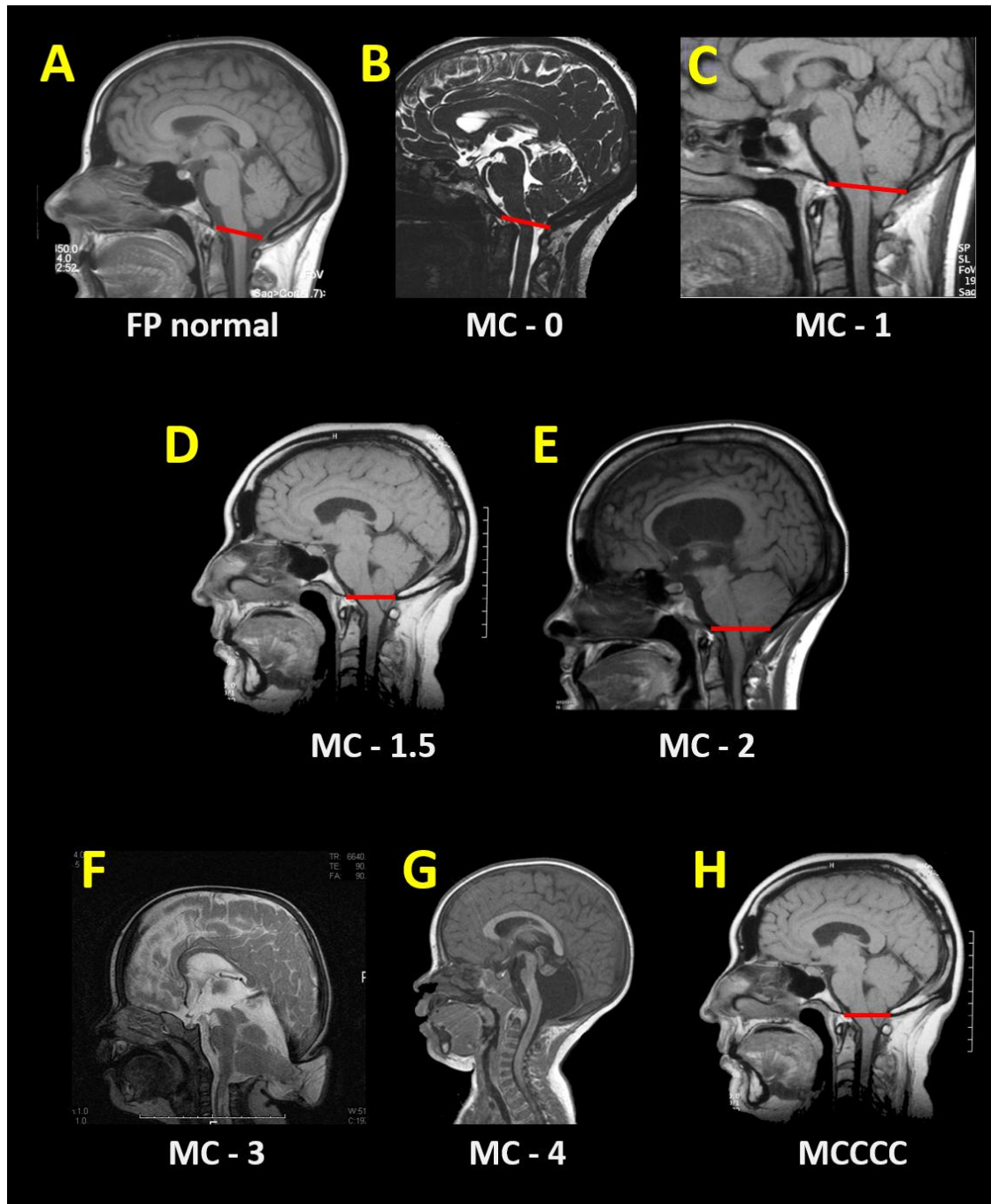


Figura 2. Clasificación de las malformaciones de Chiari. Imágenes sagitales de Resonancia magnética en línea media. **A. Fosa posterior (FP) normal**, obsérvese como las amígdalas del cerebelo se sitúan por encima de la línea que une el punto más inferior del clivus con el extremo inferior de la escama occipital. Ambos puntos delimitan el foramen magnum (FM). **B. Malformación de Chiari tipo 0 (MC-0).** Ausencia de cisterna magna, con un descenso de las amígdalas de 0 a 3 mm. Los pacientes tienen siringomielia con mínimos datos de herniación amigdalor o sin ellos.⁴¹ **C. Malformación de Chiari tipo 1 (MC-1).** Fosa posterior pequeña, con ectopia de las amígdalas del cerebelo, pero unión bulbo-medular en el interior del cráneo. **D. Malformación de Chiari tipo 1.5 (MC-1.5).** Herniación caudal de las amígdalas cerebelosas mayor de 3 mm por debajo del foramen FM. Sin embargo, el óbex se encuentra por debajo del FM.^{39,43-46} **E. Malformación de Chiari tipo 2 (MC-2).** Herniación caudal de las amígdalas a través del FM mayor a 3 mm acompañada de un descenso del vermis cerebeloso, tronco del encéfalo y cuarto ventrículo. Se asocia a espina bífida, y con frecuencia, a hidrocefalia. **F. Malformación de Chiari tipo 3 (MC-3).** Defecto óseo craneal con salida del contenido de la fosa posterior. **G. Malformación de Chiari tipo 4 (MC-4).** Aplasia o hipoplasia del cerebelo asociada a una aplasia de la tienda del cerebelo. **H. Malformación compleja de la charnela cráneo-cervical (MCCCC).** Cualquier descenso de las amígdalas cerebelosas asociado a tres o más anomalías óseas de la charnela craneocervical, como son: asimilación del atlas al occipital, disrafia del arco posterior del atlas, odontoides retrocurva, invaginación basilar, platibasia, entre otras.

1.3 ETIOPATOGENIA DE LA MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1

Históricamente la MC se ha considerado como una patología puramente congénita que debemos diferenciar de las formas adquiridas, en las que la ectopia del cerebelo se ha producido por la presencia de un tumor cerebral, hidrocefalia, etc. El origen de esta entidad es poco conocido. A lo largo de la historia se han propuesto varias teorías etiopatogénicas para explicar las formas congénitas de la MC-1 y lairingomielia y/o hidrocefalia secundarias. Estas teorías se resumen en los apartados siguientes. No obstante, la hipótesis más aceptada en el momento actual es la existencia de una anomalía del mesodermo paraxial, que ocurriría en el desarrollo embrionario precoz del feto y que condicionaría una disminución del volumen final de la FP.^{45,49-52} Se considera que la MC-1 es consecuencia de una desproporción cráneo-encefálica que condiciona una ectopia amigdalor, dado que la existencia de una FP pequeña es un hallazgo común en estos pacientes.

1.3.1 REDUCCIÓN VOLUMÉTRICA DE LA FOSA POSTERIOR

Actualmente se considera que la reducción en la capacidad de la FP, y la consiguiente desproporción continente/contenido, sería el factor etiológico primario que condiciona las MC. Esta teoría, introducida por Marín-Padilla en 1965, es la más aceptada y cuenta con el soporte de hallazgos clínicos y de neuroimagen.^{20,53-64} Por otra parte, las teorías de Marín-Padilla son las únicas que aportan una base experimental sólida, ya que, a pesar de la voluminosa literatura existente, disponemos de muy pocos modelos animales. Este autor reprodujo en el laboratorio anomalías muy similares a las observadas en los pacientes con MC, usando como agente teratogénico la vitamina A administrada en hembras de hámster embarazadas.⁵³ Los recién nacidos presentaban una reducción significativa del basicondrocráneo y una FP con una capacidad volumétrica reducida. En estos animales, el crecimiento postnatal del cerebelo en

una fosa posterior de capacidad limitada provoca la deformación plástica del cerebelo y la ectopia amigdalal como fenómenos adaptativos.^{53,57} Según Marín-Padilla, la MC traduce una insuficiencia primaria del mesodermo para-axial, que ocurriría en la etapa embriológica posterior al cierre de los pliegues neurales. La diferencia principal entre la MC-1 y otras anomalías del esqueleto axial es el grado de afectación en los pliegues neurales y, en consecuencia, en el desarrollo del sistema nervioso central.

Existen controversias sobre qué parte del hueso occipital es la que está “acortada”. La gran mayoría de estudios muestran un clivus y un hueso occipital más corto,^{18,56,60,62,64-68} mientras que otros autores muestran un acortamiento de la escama o de la parte supraoccipital o de ambas.^{18,20,56,66,67,69} Sin embargo, sobre esta teoría también existen controversias, ya que algunos autores han descrito un volumen de la FP normal,^{20,70} e incluso aumentado en pacientes con MC-1.⁶³

Milhorat et al.⁷⁰ comentaron que en aquellos pacientes que presentaban una FP y un hueso occipital normal, la ectopia amigdalal podría ser debida a otras causas diferentes a la hipoplasia de la FP (*Chiaris* adquiridos). Por ello, solo los casos en los que se produzca un acortamiento del hueso occipital serían los que dan lugar a un tamaño reducido de la FP, pudiendo hablar entonces de MC-1 congénita. Los casos de MC-1 producidos por otras causas, normalmente trastornos asociados como la inestabilidad del complejo occipito-atlanto-axial, el síndrome de la médula anclada, lesiones intracraneales ocupantes de espacio o la presencia de una derivación de LCR lumboperitoneal, presentarían una ectopia amigdalal asociada a una FP con una morfometría normal, lo que indicaría que se trata de una MC-1 adquirida.

1.3.2 LA HIPÓTESIS DE LA TRACCIÓN MEDULAR

A pesar de su poca consistencia, las teorías mecánicas de la tracción caudal han sido de las más populares desde su introducción por Penfield y Coburn en 1938 para explicar los hallazgos en una paciente con una MC-1 y un meningocele torácico.⁷¹ Según estos autores, el anclaje de la médula al mielomeningocele y la desproporción durante el tercer trimestre de gestación entre el crecimiento cráneo-caudal del raquis y la médula, provocaría una tracción descendente del tronco del encéfalo y del cerebelo.⁷¹ Por extensión, esta línea conceptual se aplicó también para justificar la herniación amigdalor de la MC-1. A pesar de que estas teorías continúan siendo mencionadas de forma ocasional, prácticamente nadie en la actualidad acepta su importancia etiopatogénica. Goldstein y Kepes descartaron estas teorías mecanicistas al demostrar que el anclaje de la médula espinal en animales de experimentación recién nacidos no provocaba ectopias cerebelosas en la etapa adulta.⁷²

1.3.3 HIPERTROFIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Barry et al. propusieron que la anomalía primaria responsable de las MC era un crecimiento anómalo del sistema nervioso iniciado en la cuarta semana del desarrollo embrionario.⁷³ El encéfalo de estos pacientes se hipertrofiaría, provocando un descenso del tentorio que reduciría la capacidad del espacio infratentorial y favorecería la herniación de las estructuras neurales de la FP.⁷³

1.3.4 LA HIDROCEFALIA COMO FACTOR DESENCADENANTE

Esta hipótesis fue introducida por Chiari quien sugirió que la hidrocefalia era el factor primario que provocaba la herniación cerebelosa.²⁹ Chiari, en su trabajo comentaba que la extensión de las amígdalas y de la parte medial de los lóbulos inferiores son siempre el resultado de una hidrocefalia de inicio muy precoz y de características crónicas.^{27,29} De acuerdo con esta teoría, la hidrocefalia genera una desproporción entre el continente craneal y el contenido del espacio infratentorial, provocando una herniación del cerebelo y/o del tronco del encéfalo. Esta hipótesis recibió el soporte experimental de Margolis y Kilham, quienes reprodujeron ectopias cerebelosas congénitas en hámsteres en los que inducían una hidrocefalia secundaria a la infección por un reovirus.⁷⁴ Chiari ya observó que el grado de hidrocefalia no se relacionaba con el grado de ectopia amigdalas, lo que le hizo proponer que otros factores adicionales, como la insuficiencia en el desarrollo craneal, jugarían un papel relevante en la etiopatogenia de la malformación.²⁷ En la actualidad no se cuestiona que la hidrocefalia es casi siempre un fenómeno secundario y no la causa de la MC-1.

1.3.5 OTRAS TEORÍAS SOBRE LA ETIOPATOGENIA DE LA MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1

Existen otras teorías que, sin ningún fundamento, han tenido una especial difusión en nuestro país. Royo-Salvador introdujo la hipótesis de que la MC-1, la platibasia, la impresión basilar y la siringomielia tendrían un factor etiológico común: la escoliosis idiopática asociada a una desproporción entre el crecimiento raquídeo y medular. Esta asincronía provocaría secundariamente una tracción descendente del tronco del encéfalo y del cerebelo.^{75,76} En el momento actual las teorías de este autor, que sigue apoyando y constituyen la base del tratamiento

que realiza a los enfermos, son muy cuestionadas por no disponer de suficientes fundamentos científicos.

1.3.6 ETIOPATOGENIA DE LA SIRINGOMIELIA.

Las teorías existentes para explicar lairingomielia presentan lagunas que no explican en su totalidad la formación y la posterior progresión de la cavidad. Sin embargo, una constante común en todas las hipótesis es que las anomalías en la dinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR) generadas por la impactación amigdalara nivel del FM tienen un papel primordial en su etiopatogenia.⁷⁷ Destacan varias hipótesis que intentan explicar la causa de la entrada del LCR en el tejido medular, bien a través del conducto central—y de su comunicación con el IV ventrículo,⁷⁸— o a través de una migración transmedular que ocurriría en los espacios de Virchow-Robin⁷⁹ o en la región de entrada de las raíces dorsales.⁸⁰ Sin embargo, ninguna de estas teorías explica los mecanismos de entrada del LCR en una cavidad rodeada de LCR y sometida a las leyes físicas que gobiernan las presiones hidrostáticas.⁸¹ Está ampliamente aceptado que lairingomielia asociada a la MC progresa, aunque casi siempre de forma lenta. La teoría más plausible que explicaría esta progresión sería que las pulsaciones arteriales de las arterias espinales se transmiten al interior de la cavidad, lo que provoca ondas de presión intracavitarias—en especial acusadas durante las maniobras de Valsalva—que facilitan la disección craneocaudal de la cavidad.^{82,83}

1.4 BASES GENÉTICAS EN LA MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1

Hay varias razones que apoyarían la posibilidad de un factor genético, como serían la asociación familiar observada y la coexistencia con anomalías genéticas (Klippel-Feil o acondroplasia). Se han publicado de forma aislada casos de familias con varios miembros afectados. Milhorat et al.⁸⁴ encuentran que en su

serie, un 12% de los casos tienen un familiar próximo afectado de MC-1 o siringomielia. Se ha descrito una mayor concordancia en gemelos monozigóticos que dizigóticos así como una agregación familiar (se ha estimado una prevalencia familiar entre el 3% y el 12%)^{18,32,85} y se ha asociado con trastornos de base genética conocida.³² Pero el hecho de haberse observado una elevada frecuencia de casos esporádicos de MC-1, parece indicar que en una gran proporción de los casos podría tratarse de una enfermedad de herencia compleja, donde diversos factores (genéticos y ambientales) podrían estar involucrados.

Como ya se ha descrito con anterioridad, una proporción de los casos con MC-1 es debido a una FP hipoplásica, producida por el acortamiento del hueso occipital, concretamente, el basioccipital, sugiriendo un desarrollo anómalo de los somitas occipitales durante la 3ª o 4ª semana de gestación, indicando una insuficiencia del mesodermo paraxial como causa patogénica de la MC-1.⁵⁹ Se desconoce si la insuficiencia mesodérmica de la MC-1 es una causa primaria (genética), secundaria al daño gestacional temprano o a las alteraciones del crecimiento óseo post-natal.⁵⁵ Sin embargo, existen evidencias que sugieren, que, por lo menos en un subgrupo de los casos de MC-1, los factores genéticos pueden jugar un rol importante, incluyendo la agregación familiar,^{32,86} un mayor grado de concordancia en gemelos monozigotos y la presentación de la MC-1 como parte de síndromes mendelianos.^{32,87,88} En el síndrome de Crouzon, se ha descrito una mutación específica (FGFR2) que ha sido asociada con MC-1 y siringomielia en una pequeña serie de casos.⁸⁹ También se ha descrito una mutación (PAX2) en dos hermanos con MC-1 y coloboma.⁹⁰ Únicamente, hay un estudio realizado en 23 pacientes con MC-1 familiar, en el que se ha realizado un amplio estudio genómico, donde se describen 2 loci, uno en el cromosoma 9 y otro en el 15, éste último con dos puntos máximos con un LOD score (logaritmo de odds) de 3.3 en el cromosoma 15 brazo q.⁹¹

Hasta la actualidad no se ha identificado ningún gen individual causante de la MC-1. Urbizu y col.⁹² encontraron asociación genética entre la MC-1 y cuatro polimorfismos de un nucleótido único (SNP) situados en diferentes genes (*CDX1*, *FLT1* y *ALDH1A2*), involucrados en el desarrollo del mesodermo paraxial, somitas

y desarrollo vascular, permaneciendo significativo en el subgrupo de los pacientes con FP reducida, indicando que estas variantes pueden dar susceptibilidad a desarrollar MC-1. También, encontraron una modesta relación entre los dos SNP, con asociación significativa con MC-1 en ALDH1A2 y el ángulo basal y el ángulo de Wackenheim, ambos dados por la inclinación del hueso basioccipital, sugiriendo que estas dos variantes pueden estar involucradas en la inclinación del hueso basioccipital afectando de esta manera a la FP.

A pesar de estos casos, no se pueden sacar conclusiones definitivas en torno a las sospechas de un componente genético y una asociación familiar de esta entidad.

1.5 CLÍNICA

La MC-1 se define principalmente por el descenso amigdalario a través del FM, pero hasta la actualidad no se ha correlacionado la severidad de la sintomatología con el grado de ectopia amigdalario.^{18,36,68,85,93-95} Esto se debe al hecho de que hay diferentes mecanismos que pueden producir la sintomatología de la MC-1. Como consecuencia de esta concurrencia de mecanismos, el abanico de manifestaciones clínicas que se pueden presentar es muy amplio, haciendo muy difícil definir la MC-1 por la sintomatología, ya que puede haber pacientes asintomáticos y pacientes sintomáticos, pero con una gran variedad de combinación y gravedad de síntomas.

La sintomatología de la MC-1 empieza generalmente en la segunda o tercera década de la vida (entre los 25 y los 45 años), aunque suele aparecer de forma más temprana en pacientes con siringomielia.^{18,20,62,63} En los últimos años se han descrito casos de MC-1 en personas de edad avanzada^{96,97} y han aumentado los casos de diagnóstico en edad infantil.^{85,98-101}

Los síntomas suelen ser de inicio insidioso y curso progresivo y siempre están asociados a una disfunción neurológica (del cerebelo, del tronco encefálico o de la medula espinal), causada principalmente por la compresión directa de las estructuras neurales en la unión craneocervical, y de manera secundaria por las alteraciones de la circulación del LCR a este nivel, que pueden producir hidrocefalia y/o siringomielia. A veces, la clínica empieza de forma brusca tras maniobras de hiperextensión cervical, manipulación dentaria o quiropráctica, intervención quirúrgica, trauma cervical o una maniobra de Valsalva. Pero, no hay que olvidar que un número considerable de MC-1 se detectan de forma incidental en el estudio de cefaleas, cervicalgias o cribaje familiar.

La sintomatología comprende diferentes áreas del sistema nervioso central, incluyendo el sistema visual, auditivo, los pares craneales bajos, el cerebelo y las vías motoras y sensitivas, entre otros. Los síntomas pueden ser fluctuantes, con periodos de agudización y remisión.¹⁰²

La cefalea suboccipital es el síntoma más frecuente de estos pacientes (60-80%) y por el que más frecuentemente consultan. Las cefaleas son de localización occipital, opresiva y aumentan con maniobras de Valsalva. Tienen tendencia a irradiar a la región retroocular y de los hombros. Sin embargo, la cefalea también puede tener características inespecíficas o mostrar un perfil tensional.¹⁰³

El segundo síntoma más frecuente son los mareos o los vértigos, sobre todo posicionales o desencadenados con los movimientos cefálicos.

Las cervicalgias, que son también muy frecuentes, y se caracterizan por carecer de distribución radicular y estar acompañadas de molestias continuas, urentes y profundas, localizadas en los hombros, la nuca, el pecho y las extremidades superiores. Típicamente también aumentan con maniobras de Valsalva.

Otros síntomas frecuentes son los otológicos (75%), manifestándose como acúfenos y presión en el oído. Ocasionalmente, en los estudios otológicos se puede encontrar hipoacusia neurosensorial leve con vestibulopatía periférica. También

los síntomas oculares son frecuentes (75%), referidos como cefalea retroorbicular, diplopia, fotopsias, visión borrosa y fotofobia, muchos de ellos con exploración neurooftalmológica normal.

Cuando existe compresión medular o bulbar (50%), aparecen síntomas de compromiso de vías motoras, sensitivas o de pares craneales bajos, que producen anomalías de la función orofaríngea y pueden manifestarse por tos, estridor, disfagia, movimientos anormales de las cuerdas vocales, reflujo gastroesofágico, infecciones respiratorias recurrentes, intolerancia alimentaria o retraso del crecimiento⁹⁹ y/o apneas del sueño.¹⁰⁴

En los casos asociados a siringomielia (35-75%)^{18,105,106} se puede manifestar un síndrome centromedular. La clínica típica consiste en debilidad segmentaria y atrofia de las manos, con arreflexia e hipoestesia disociada suspendida en tronco o extremidades (pérdida de la sensibilidad para la temperatura y el dolor con conservación del tacto). En la siringomielia, la cavidad se puede extender hacia los cordones laterales de la médula, lo que produce debilidad e hiperreflexia en extremidades inferiores, con compromiso de la sensibilidad táctil y síndrome de Horner. Este último debido a alteraciones del haz intermediolateral a nivel de C8, T1 y T2. En el caso de extensión hacia los cordones posteriores, con compromiso de la sensibilidad profunda, puede existir ataxia sensitiva. Si la cavidad siringomiélica se extiende hasta el bulbo puede aparecer disfagia u otras manifestaciones de la afectación de los últimos pares craneales.

La MC-1 puede ir asociada a hidrocefalia (3-10%),^{105,106} malformaciones óseas de la unión cráneo-cervical (50%):¹⁰⁷ silla turca vacía, platibasia, impresión basilar, cóndilo occipital accesorio y restos del proatlas. También pueden existir malformaciones de la columna vertebral: anomalía de Klippel-Feil, asimilación del atlas al occipital, odontoides retrocurva o escoliosis.^{18,108}

Los trabajos de Marín-Padilla han descrito anomalías faciales y de la vía aérea superior (VAS)^{57,59} que podrían explicar algunos trastornos de la deglución, respiratorios o del sueño que presentan estos pacientes. Existen trabajos que

compararon pacientes con MC-1 con un grupo control, encontrando que los pacientes con Chiari presentaban un tamaño de la VAS reducido, un paladar largo y delgado, elevación de la laringe y la epiglotis, así como un músculo constrictor superior de la faringe delgado.^{59,109} Otro trabajo comparó entre pacientes con MC-1 con y sin síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y encontró que los pacientes con MC-1 que tenían un SAHS presentaban un menor paso anteroposterior.¹¹⁰

En la edad pediátrica es mayor la frecuencia de disfunción orofaríngea (reflujo gastroesofágico, disfagia, etc.) y la escoliosis, mientras que las cefaleas son menos frecuentes que en los adultos.¹¹¹

A pesar de existir un criterio diagnóstico, los síntomas y signos de presentación de la MC-1 son imprecisos y comunes a otras enfermedades, lo que hace que frecuentemente se realicen diagnósticos erróneos y se confunda con los de otras enfermedades (fibromialgia, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, migrañas y trastornos psiquiátricos) todo ello colaborando al retraso del diagnóstico. Esto también se potencia por el hecho de que la MC-1 se considera una enfermedad rara, no bien conocida por muchos profesionales. Todavía hoy no es infrecuente que los pacientes accedan al neurocirujano después de muchos años de haber iniciado su sintomatología.

1.6 DIAGNÓSTICO

El elemento clave para el diagnóstico de la MC-1 es que exista un descenso de las amígdalas cerebelosas a través del FM (**Figura 1**). El estudio diagnóstico de elección es la resonancia magnética (RM), esencialmente en las secuencias potenciadas en T1, valoradas en los planos sagital y coronal. Sin embargo, las secuencias potenciadas en T2 permiten un análisis más preciso de los espacios subaracnoideos de la FP.⁹³ La RM también permite valorar el tamaño del sistema ventricular (para descartar la presencia de hidrocefalia) y realizar el diagnóstico

de una potencial siringomielia. Para ello, la RM craneal debe completarse con una RM espinal holomedular (cervical, dorsal y lumbar). La tomografía computarizada (TC) se utiliza para el estudio de las potenciales anomalías óseas concomitantes, al tiempo que permite definir con más precisión las anomalías arteriales y venosas que pueden existir en la FP de estos pacientes. Las relaciones de las estructuras vasculares con los elementos óseos facilitan la planificación quirúrgica, cuando el paciente es tributario de cirugía.

Varios estudios han intentado determinar el límite de herniación amigdalina para definir si un paciente tiene o no una MC-1.^{1,112,113} Se acepta que una herniación de más de 3 mm por debajo del FM tiene una alta sensibilidad y especificidad, por lo que se ha escogido como punto de corte.¹ Sin embargo, muchos radiólogos y otros profesionales exigen que exista un descenso de más de 5 mm. Por otra parte, éste no puede ser el único signo radiológico a tener en cuenta, ya que no se ha observado una correlación con el grado de descenso amigdalina y la gravedad de los síntomas que presentan los enfermos de MC-1.^{37,39,114} Los estudios por RM permiten realizar análisis de morfometría de la fosa posterior y de las estructuras faciales, elementos que podrían influir en la existencia de los trastornos respiratorios nocturnos que presentan muchos pacientes con MC. En la sección de Pacientes y Métodos de esta memoria se definen las diferentes estructuras anatómicas que se pueden medir a partir de la RM y que se han utilizado en los diferentes estudios que constituyen esta Tesis Doctoral.

1.6.1 ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

Además de las exploraciones de neuroimagen, en nuestro centro el protocolo diagnóstico de un paciente con una MC incluye estudios neurofisiológicos como son los potenciales evocados auditivos de tronco del encéfalo, potenciales evocados somatosensoriales de extremidades superiores e

inferiores y un estudio del sueño. Estas pruebas permiten valorar el grado de afectación y la severidad de la enfermedad, al tiempo que ayudan a establecer una indicación quirúrgica.⁴⁸

1.6.1.1 POTENCIALES EVOCADOS

Los pacientes con una MC-1 presentan una FP pequeña con fenómenos compresivos a nivel de las estructuras neurales que discurren a este nivel. Este defecto puede provocar diferentes presentaciones clínicas en los pacientes, que van desde la ausencia de síntomas, hasta una gran combinación de síntomas y signos. Sin embargo, diferentes autores no han encontrado ninguna asociación entre el descenso de las amígdalas con la severidad de las manifestaciones clínicas^{115,116} ni con la presencia o no de siringomielia^{39,115,117} Esto puede generar dificultades en algunos pacientes para establecer una indicación quirúrgica, sobre todo en los casos asintomáticos u oligosintomáticos. Un estudio realizado en nuestro centro demostró que la realización de potenciales evocados (PE) puede detectar, incluso en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos, una afectación de la vía sensitiva y/o auditiva a nivel central.¹¹⁸ Por ello, en nuestro centro, el protocolo de estudio de los pacientes con una MC-1 incluye la realización de PE, lo que facilita la decisión terapéutica en determinados casos.

Los PE son técnicas neurofisiológicas mediante las que se registran las modificaciones de la actividad eléctrica cerebral en respuesta a diferentes estímulos sensoriales estandarizados. La realización de una exploración de PE variará en algunos aspectos según el estímulo que los origina y el área de registro, generando diferentes tipos de protocolos, ya sean potenciales evocados visuales (PEV), auditivos de tronco cerebral (PEATC) o somatosensoriales (PESS).

Aunque la realización de PE actualmente no se considera un estudio rutinario en la MC en muchos centros, desde 1998 en nuestro servicio se ha incluido la realización de PEATC y PESS en el protocolo diagnóstico general de los

pacientes con una MC-1.¹¹⁸ Estas pruebas se realizan siguiendo los estándares y las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Neurofisiología Clínica^{119,120}, las recomendaciones para el uso clínico de PESS¹²¹ y los estándares recomendados para PEATC.¹²²

Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

Los PEATC registran la actividad generada por el sistema nervioso auditivo desde la periferia (órgano de Corti de la cóclea) hasta el colículo inferior, situado en el tronco cerebral, como respuesta a la estimulación acústica. Para registrar la respuesta, se coloca un electrodo de superficie en cada mastoide y otro electrodo en Cz, de acuerdo con el sistema internacional EEG 10-20 de colocación de electrodos. Además, se añade un electrodo como tierra en la región frontal.

El estímulo sonoro se aplica mediante auriculares circumaurales con clics. Se promedian generalmente al menos 1000 respuestas al clic para cada trazado, y se realizan y superponen al menos dos repeticiones de cada respuesta promediada para asegurar la reproducibilidad. Una vez obtenido el trazado, se miden las latencias de cada onda (I, III y V) y las interlatencias (I-III, III-V y I-V), así como el cociente de amplitud V/I o IV/I de forma absoluta (comparando con individuos sanos) y relativa (comparando con el oído contralateral).

Potenciales evocados somatosensoriales

Los PESS registran respuestas a diferentes niveles tras la aplicación de un estímulo eléctrico sobre un nervio periférico sensitivo o sobre la porción sensitiva de un nervio mixto. El estímulo se realiza habitualmente en el nervio mediano (NM) para los brazos y en el nervio tibial posterior (NTP) para las extremidades inferiores. De este modo, el estímulo se transmitirá hasta la corteza sensorial primaria a través del sistema cordonal posterior o lemniscal. Analizando esta

respuesta, se puede evaluar la integridad de la vía somatosensorial en las porciones tanto centrales como periféricas del sistema nervioso.

Para los PESS de NTP se colocan electrodos de superficie en diferentes niveles: periférico (en hueco poplíteo), lumbar (L1 con referencia L3), cervical (Cv7 con referencia Fpz') y cortical (Cz' con referencia Fpz'). Cz' se localiza a media distancia entre Cz y Pz y Fpz' se localiza 2 cm por detrás de Fpz. Para los PESS de NM se colocan electrodos de superficie en diferentes niveles: periférico (Erb's ipsilateral con referencia en Erb's contralateral), cervical (Cv7 con referencia en Fpz') y cortical con referencia cefálica (C3'/C4'-Fpz') y extracefálica (C3'/C4'- hombro contralateral). El estímulo se realiza mediante pulsos eléctricos y se promediarán un mínimo de 1000 estímulos y se realizarán dos repeticiones para cada extremidad para asegurar su reproducibilidad.

Para los PESS de NTP se valoran fundamentalmente: la presencia o ausencia, así como las latencias de los potenciales periférico (N8), lumbar (N22) y cervical (N28), la presencia o ausencia, latencia y amplitud del potencial cortical (P37), el intervalo lumbar-cortical (N22-P37) o el tiempo de conducción central (TCC), así como la simetría interlado de estos parámetros. Para los PES de NM, se valoran: la presencia o ausencia, amplitudes y latencias de los potenciales periférico (N9), cervical (N13) y cortical (N20), el intervalo periférico-cervical (N9-N13) y cervico-cortical (N13-N20) o TCC, así como la simetría interlado de cada uno de estos parámetros.

1.6.1.2 ESTUDIO DEL SUEÑO

Debido a la alta prevalencia de los trastornos del sueño asociados a la MC, en la literatura se recomienda que se considere la realización de un estudio de sueño a estos pacientes. Los aspectos relacionados con los estudios de sueño, objeto fundamental de esta Tesis Doctoral, se describen de forma extensa en el capítulo 2 de esta memoria.

1.7 TRATAMIENTO.

1.7.1 CONTROVERSIAS Y OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

Aparte del manejo sintomático de las manifestaciones clínicas asociadas (como el dolor neuropático, la disfagia o la diplopía), el único tratamiento etiológico posible en la MC-1 es quirúrgico, ya que se encamina a reparar un problema anatómico. Sin embargo, las indicaciones del tratamiento quirúrgico continúan siendo actualmente motivo de controversia. Los pacientes asintomáticos diagnosticados de MC-1 (hallazgos incidentales) sin siringomielia, no deben ser considerados candidatos a cirugía. En cambio, cuando existe una siringomielia y el paciente se encuentra oligosintomático, los neurocirujanos tienen opiniones diferentes: el porcentaje de encuestados que indica cirugía varía del 9% a 75%.¹²³ En las MC-1 oligosintomáticas, o en las que el diagnóstico ha sido incidental, es evidente que el tratamiento quirúrgico sólo está justificado si sus resultados son superiores a la evolución natural de la enfermedad, todavía hoy no plenamente establecida.

Los objetivos de la cirugía son: a) mejorar la relación entre el continente y el contenido de las estructuras de la FP, b) mejorar el flujo de LCR a nivel del foramen magnum y c) mejorar los síntomas, frenar la progresión del deterioro neurológico y disminuir las manifestaciones clínico-radiológicas de la siringomielia de forma duradera.

1.7.2 CIRUGÍA DESCOMPRESIVA DE FOSA POSTERIOR:

Actualmente, existen diversas técnicas para tratar la MC-1, pero todas tienen en común la descompresión del FM. En general la descompresión se consigue a través de una incisión suboccipital en la línea media, que va desde la

protuberancia occipital externa hasta aproximadamente la tercera vértebra cervical. Una vez que se progresa con la disección muscular, se llegan a exponer la escama occipital y el arco posterior del atlas. Es importante preservar las inserciones de los músculos en la parte posterior del axis para evitar la posible inestabilidad cráneo-cervical. Una vez conseguida la exposición de estas estructuras, se deben reseca la parte más inferior de la escama occipital y la parte posterior del atlas. Esta resección debe ser lo suficientemente grande como para evitar que el cerebelo descienda y vuelva a obstruir de nuevo la unión cráneo-cervical. Tras reseca la porción ósea, se encuentra la membrana atlanto-occipital que también debe reseca. Algunos neurocirujanos no abren la duramadre, mientras que otros continúan con la descompresión mediante duroplastia (**Figura 3**).

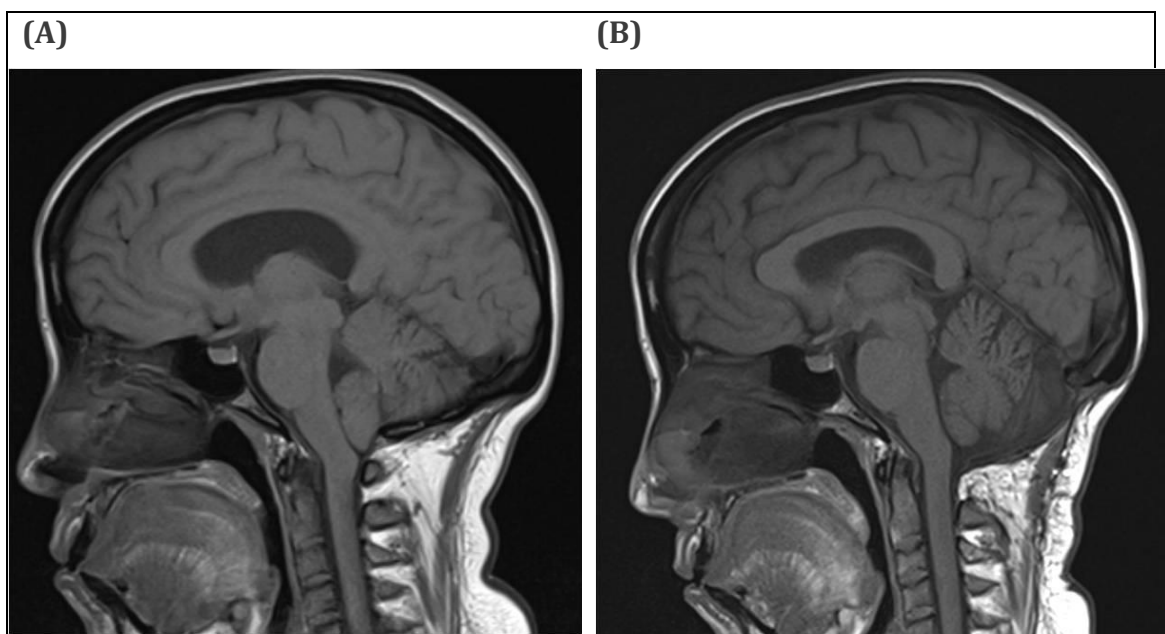


Figura 3. Imagen de Resonancia Magnética de un paciente con una MC-1.5 antes (A) y después de la cirugía de reconstrucción de la fosa posterior (B). Se puede observar que tras la cirugía aumenta el espacio de LCR en la cisterna magna y se revierte el descenso amigdalario. En este caso se ha practicado una extensa craniectomía occipital y se ha colocado una amplia plastia dural.

En 1994 nuestro grupo propuso una técnica quirúrgica para el tratamiento de la MC-1 que fue denominada “reconstrucción de la fosa posterior” (RFP).²³ Consiste en la apertura de la duramadre con preservación de la aracnoides y la colocación de una plastia que amplía el espacio de la unión cráneo-cervical. Esta plastia puede ser autóloga, de un banco de tejidos o de material sintético. Una vez que se coloca la plastia, es necesario cerrarla herméticamente para evitar la filtración de LCR. Finalmente, se realiza el cierre hermético de la fascia nugal, planos musculares, tejido subcutáneo y de la piel. La imagen que aparece en la **figura 3** se ha realizado mediante esta técnica.

Durante la cirugía, algunos neurocirujanos utilizan diferentes técnicas para controlar si se ha obtenido el resultado adecuado, como la ecografía intraoperatoria, para valorar el espacio creado mediante la descompresión ósea y decidir si se abre o no la duramadre. También se pueden registrar potenciales evocados motores, PESS y PEATC para ver si hay mejoría en la conducción de los estímulos nerviosos a este nivel, también con el objeto de evitar abrir la duramadre. Sin embargo, no todos los neurocirujanos emplean estos métodos complementarios de forma rutinaria. En nuestro centro, consideramos que utilizar estos métodos para evitar abrir la duramadre no está indicado, ya que, a nuestro criterio, la apertura amplia de la membrana dural constituye el pilar fundamental de esta cirugía.

Como en todo tratamiento quirúrgico, la descompresión del FM para el tratamiento de la MC-1 no está exenta de complicaciones. Sin embargo, el índice de mortalidad o de secuelas graves, deberían estar por debajo del 2%. La mayoría de las complicaciones tienen que ver con trastornos en el LCR y suelen ser de alrededor del 10%. Estas complicaciones incluyen la fístula de LCR, meningitis, hidrocefalia, o progresión de la siringomielia. Son más frecuentes en los casos en los que se abren las meninges. De ahí, la controversia sobre si realizar la duroplastia o no. Algunos autores consideran que en los casos en los que se practica la duroplastia, es preferible utilizar material del propio paciente; esto facilita la cicatrización y minimiza el riesgo de fístula y de meningitis. Nosotros, en cambio, utilizamos plastias de pericardio bovino, que permiten disponer de una

plastia muy amplia, sin necesidad de realizar otras maniobras quirúrgicas en el enfermo. Otras complicaciones que se han descrito son los hematomas postquirúrgicos y el paro respiratorio.

La mayoría de los pacientes mejoran su calidad de vida tras el tratamiento quirúrgico.¹²⁴ En algunas series refieren que la cirugía alivia el cuadro clínico sólo temporalmente y es frecuente el deterioro clínico tardío tras el tratamiento quirúrgico, que llega en algunas series hasta el 25%.^{47,102} Sin embargo, ninguno de estos estudios aportan exploraciones con RM postquirúrgicas que permitan determinar la causa del empeoramiento clínico.

Los síntomas que experimentan mayor mejoría son las cefaleas y las cervicalgias, seguidos por los síntomas atribuibles a la compresión directa del cerebelo o del tronco cerebral (disfagia, ataxia, nistagmos y diplopía). Por el contrario, los síntomas atribuibles a la siringomielia (dolor, escoliosis y pérdida de la sensibilidad) son los que suelen mejorar en menor grado.

En todos los pacientes en los que se consigue una reconstrucción efectiva de la FP se obtiene de manera simultánea una reducción significativa o incluso un colapso completo de la cavidad siringomiélica.²³ Este control de la siringomielia se ha mantenido estable en prácticamente todos los casos tratados en el Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH) durante el tiempo de seguimiento. En aquellos casos en los que la RFP no es efectiva, o cuando la cavidad no se reduce, en nuestro centro se revalora la necesidad de reintervención quirúrgica sobre la FP o se recurre a realizar una cirugía directa sobre la cavidad siringomiélica (derivación siringopleural o siringoperitoneal).

Es importante considerar que el deterioro neurológico tardío suele asociarse a una técnica quirúrgica que no ha sido capaz de restaurar la anatomía normal, a la presencia de una hidrocefalia activa o descompensada, a la existencia de malformaciones adicionales de la charnela ósea que provoquen una compresión anterior del tronco del encéfalo, a la inestabilidad de la charnela craneocervical secundaria al tratamiento quirúrgico o a la recidiva o nueva

creación de una cavidadiringomiélica, asociada por lo general a una cirugía ineficaz o insuficiente.

Se ha observado que los pacientes que se someten al tratamiento quirúrgico en fases avanzadas de la enfermedad y en los que predomina el síndrome siringomiélico, la cirugía aporta poco a su mejoría funcional. El objetivo terapéutico fundamental en estos casos es detener la progresión de la enfermedad, pero los déficits neurológicos ya instaurados no suelen ser reversibles. Por ello, la selección de los pacientes para el tratamiento quirúrgico debe ser precoz y hacerse antes de que surjan déficits neurológicos importantes.

1.7.3 CIRUGÍA DE LA SIRINGOMIELIA

Si después del tratamiento sobre la FP la siringomielia persiste, se debe revalorar si se ha producido una descompresión inadecuada de la unión cráneo-cervical. Se considera que hasta en un 10-20% de los pacientes la cavidad siringomiélica puede no controlarse de forma adecuada, ya sea por la descompresión insuficiente de la FP o por formación de tejido cicatricial excesivo (aracnoiditis) que compromete el flujo de LCR. Una vez descartado el compromiso de espacio a este nivel, se debe evaluar el drenaje directo de la cavidad siringomiélica mediante catéteres o derivaciones al espacio subaracnoideo, cavidad peritoneal o pleural.¹²⁵ En nuestro centro, afortunadamente esto suele suceder en muy pocas ocasiones y si debe tratarse la cavidad siringomiélica de forma secundaria se recurre a la implantación de una derivación siringopleural o siringoperitoneal.

1.7.4 TRATAMIENTO DE LA HIDROCEFALIA

Aproximadamente un 10% de los pacientes con MC-1 presentan hidrocefalia. En estos casos, el tratamiento suele empezar con la colocación de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal, antes de plantearse la descompresión de la unión cráneo-cervical. Algunos grupos han propuesto tratar la hidrocefalia asociada a la MC-1 mediante una ventriculostomía endoscópica con la que no es necesario implantar el sistema valvular. Sin embargo, esta maniobra se considera controvertida. No obstante, debe considerarse que colocar una válvula antes de realizar una cirugía sobre la FP puede ayudar a que no se cree una correcta cisterna magna postquirúrgica, ya que el LCR tendrá tendencia a drenar a través de la válvula y no a acumularse en la región retrocerebelosa. Esto puede comprometer la resolución de la siringomielia. Por ello, cuando el enfermo presenta una hidrocefalia en nuestro centro monitorizamos la PIC y decidimos si las alteraciones de la PIC indican que ésta debe tratarse primero o después de la RFP. Si los pacientes requieren una válvula, seleccionamos una válvula programable asociada a un dispositivo antigravitatorio. Esta combinación permite controlar la cantidad drenada de LCR y favorece el mantenimiento de la neocisterna magna conseguida con la cirugía de la FP.

2. TRASTORNOS DEL SUEÑO

En la actualidad, la nueva clasificación de la Sociedad Americana de Medicina del Sueño (ICSD-3)²⁴ define más de 91 trastornos relacionados con el sueño, que han sido agrupados en: insomnio, trastornos respiratorios durante el sueño (TRS), hipersomnias, alteraciones del ritmo circadiano, parasomnias y trastornos de movimiento durante el sueño. A pesar de que diversos autores han relacionado diferentes TS con la MC-1, en la actualidad todavía existen pocos estudios que analicen los TS en esta malformación.

Hasta el momento solo existen cuatro artículos que analicen en un grupo amplio de pacientes con MC-1 su relación con los TRS.^{115,126-128} De estos trabajos, se puede concluir que existe una prevalencia elevada (del 60 al 72%) de TRS en estos pacientes.^{115,126-128} Del mismo modo, otros trabajos hablan de una prevalencia aumentada de hipersomnias^{115,127,128} y peor calidad del sueño.^{127,126} Mientras que otros trabajos hablan del trastorno de la conducta en sueño REM^{129,130}, movimientos periódicos de las piernas durante el sueño^{131,132} y síndrome de piernas inquietas¹³³ en estos pacientes.

La MC-1 se caracteriza por el descenso de las amígdalas cerebelosas por debajo del FM. Estas anomalías estructurales pueden comprometer el correcto funcionamiento del segmento superior de la médula espinal y del tronco del encéfalo, por lo que podría alterar el funcionamiento de las estructuras del sueño, de los pares craneales bajos y de los centros cardiorrespiratorios.

Por lo tanto, de los datos previos se puede afirmar que los TS se encuentran dentro de la cohorte de síntomas y signos que pueden presentar los pacientes afectados de una MC. Dado que el estudio de los TS constituye el objetivo básico de la presente Tesis Doctoral, en los próximos apartados de este capítulo se describirán los trastornos del sueño más frecuentes, así como las herramientas que se utilizan para su estudio, haciendo énfasis sobre cuales suelen ser las alteraciones más frecuentes que pueden presentar los pacientes afectados de una MC-1.

2.1 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

La clasificación de los distintos trastornos del sueño es una tarea que se remonta a finales de la década de los 70, cuando se publicó el primer texto formal, *Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders* por la *Association of Sleep Disorders Centers*, y podría decirse que marcó el inicio de la Medicina del Sueño como disciplina. Esta clasificación inicial ha sido objeto de revisión en los últimos 25 años. En 1990 se publicó la *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD) con el objetivo de estandarizar los diagnósticos de las distintas patologías del sueño para un mayor entendimiento entre especialistas. Desde entonces se han ido realizando revisiones de esta clasificación, estando actualmente ya en la tercera edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD-3), que se publicó en el año 2014 y actualmente es considerado el texto de referencia en la clasificación y diagnóstico de los distintos trastornos del sueño.¹³⁴ En la **tabla I** se enumeran los diferentes trastornos del sueño aceptados en el momento actual.

2.1.1 INSOMNIO

El síntoma de insomnio se define como la dificultad para iniciar o mantener el sueño, despertar precoz o sueño no reparador o de pobre calidad, a pesar de tener adecuadas oportunidades y circunstancias para el sueño. Esta alteración del sueño debe ir asociada a una repercusión diurna referida como: fatiga o malestar, déficit de atención y/o concentración o memoria, disfunción social o pobre rendimiento escolar, irritabilidad o trastornos del humor, somnolencia diurna, reducción de motivación, energía o iniciativa, tendencia a accidentes laborales o de tráfico y/o tensión, cefalea o síntomas gastrointestinales. Estas alteraciones del sueño suelen ocurrir durante 3 o más veces por semana y se debe referir menos de 6 horas de tiempo total de sueño.

Tabla I. Clasificación de los trastornos del sueño de la ICSD-3

<p>Trastorno de Insomnio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agudo - Crónico - <i>Variantes normales:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Excesivo tiempo en cama • Dormidor corto <p>Trastornos respiratorios durante el sueño</p> <ul style="list-style-type: none"> - SAHOS - SAHCS - <u>Sd. Hipoventilación</u> (SOHS) - <i>Variante normal:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Ronquido y <u>catatrenia</u> <p>Hipersomnias de origen Central</p> <ul style="list-style-type: none"> - Narcolepsia - Hipersomnia idiopática - Hipersomnia recurrente - Hipersomnia secundaria (Médica/Farmacológica) - <u>Sd. Sueño</u> insuficiente. <p>Trastornos del ritmo circadiano</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avance de Fase - Retraso de Fase - Trastorno del ritmo irregular - Trastorno del ritmo libre - Trabajo a turnos - Jet Lag 	<p>Parasomnias</p> <ul style="list-style-type: none"> - NREM <ul style="list-style-type: none"> • Despertar <u>confusional</u> • Terrores nocturnos • Sonambulismo • Trastorno alimentario nocturno - REM <ul style="list-style-type: none"> • Pesadillas • Parálisis del sueño • Trastorno de la conducta en sueño REM - Otros: enuresis - Variantes normalidad: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Somniloquias</u> <p>Trastornos del movimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Sd. Piernas inquietas</u> - Movimientos periódicos de las piernas - Movimientos rítmicos - <u>Mioclónicas propioespinales</u> - Bruxismo - Calambres - <i>Variantes normales:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mioclónicas hipnagógicas</u> • <u>Mioclónicas fragmentarias excesivas</u> • <u>Temblores podal hipnagógico</u> <p>Enfermedades asociadas al sueño</p> <ul style="list-style-type: none"> - IFF, Epilepsia, cefalea, reflujo, <u>laringoespasmo</u>, isquemia <u>miocardiaca</u>.
---	--

SAHOS: Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; **SAHCS:** Síndrome de apnea-hipopnea central del sueño; **SOHS:** Síndrome de obesidad hipoventilación del sueño; **REM:** Sueño de movimiento ocular rápido; **NREM:** No REM; **IFF:** Insomnio familiar fatal.

El trastorno de insomnio, siguiendo así los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR y de la clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICD), se ha registrado con una prevalencia del 4% al 6%.^{135,136} Dependiendo de si el trastorno dura más o menos de 3 meses se clasificaría como insomnio agudo o crónico respectivamente.

Debido a que el síntoma de insomnio está presente en muchos otros trastornos del sueño, es muy importante, para poder clasificar el síntoma de insomnio como un “trastorno de insomnio primario”, haber descartado en primer lugar cualquier otro trastorno de sueño subyacente, además de otras patologías médicas o interacciones medicamentosas concomitantes.¹³⁷

El tratamiento de primera elección del trastorno de insomnio agudo es con benzodiacepinas durante 2-4 semanas.¹³⁸ Sin embargo, el tratamiento de primera

elección del trastorno de insomnio crónico es la terapia cognitivo conductual (T-CC), que ha demostrado una curación en el 70% de los casos y una mejoría significativa en el 90% de los casos.¹³⁹ La T-CC consiste en combinación de las medidas higiénicas del sueño, la restricción del tiempo en cama, el control de estímulos, terapias de relajación y la intención paradójica.¹³⁹ Con esta combinación de terapias se consigue mejorar la calidad del sueño de forma significativa, pudiendo incluso llegar a dormir sin medicación y alcanzando un sueño más fisiológico y natural.

2.1.2 TRASTORNOS RESPIRATORIOS ASOCIADOS CON EL SUEÑO

La ICSD-3 divide los trastornos respiratorios relacionados con el sueño en el síndrome de apnea central (SAHCS), síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHOS) y síndromes de hipoventilación relacionados con el sueño. Se enumeran a continuación las características principales de las entidades más frecuentes.

2.1.2.1 TRASTORNOS DE APNEA CENTRAL

2.1.2.1.1 APNEA CENTRAL PRIMARIA

De causa desconocida, se caracteriza por episodios recurrentes de cese de flujo aéreo durante el sueño sin asociación con esfuerzo respiratorio, pudiendo asociarse clínicamente a sueño nocturno fragmentado, crisis asfícticas o excesiva somnolencia diurna. Se define como la presencia en la PSG de 5 o más eventos respiratorios con la ausencia de esfuerzo respiratorio de más de 10 segundos de duración, asociados a un microdespertar y/o desaturación de oxígeno (**Figura 4**).

El tratamiento del SAHCS suele realizarse con equipos de ventilación no invasiva, ya sea del tipo BIPAP o Servo-adaptativa.¹⁴⁰

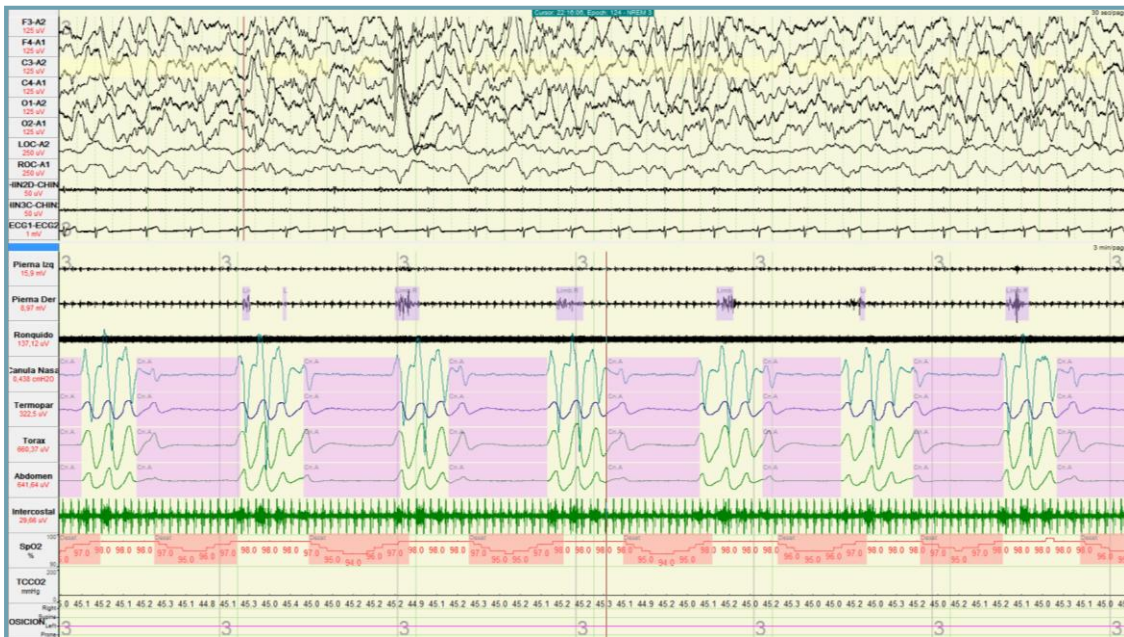


Figura 4. Imagen polisomnográfica de apneas centrales. Imagen de una época de 3 minutos de un registro polisomnográfico de un paciente con MC-1, donde se observa una apnea central, con ausencia de flujo naso-bucal y de esfuerzo tóraco-abdominal y electromiográfico, asociado a desaturación de oxígeno.

2.1.2.1.2 PATRÓN RESPIRATORIO DE CHEYNE-STOKES

Caracterizado por una sucesión recurrente de apneas, hipopneas o ambas, que se alternan con periodos de hiperpnea. Como en las otras formas de apnea central, los eventos respiratorios, apneas o hipopneas, se asocian con un esfuerzo ventilatorio ausente o mínimo, respectivamente.

La PSG debe mostrar al menos 10 apneas/hipopneas centrales por hora de sueño, con un patrón característico de *crescendo-decrescendo* asociado a frecuentes *arousal* (microdespertares) durante el sueño, habitualmente coincidentes con el momento de máxima hiperpnea (**Figura 5**). Este patrón ocurre característicamente durante el sueño no REM (NREM), y en un contexto clínico de enfermedad médica, habitualmente insuficiencia cardiaca congestiva y accidentes vasculares cerebrales. En el síndrome de Cheyne-Stokes el tratamiento

suele ser también con equipos de ventilación no invasiva, ya sea del tipo BIPAP o Servo-adaptativa.¹⁴⁰

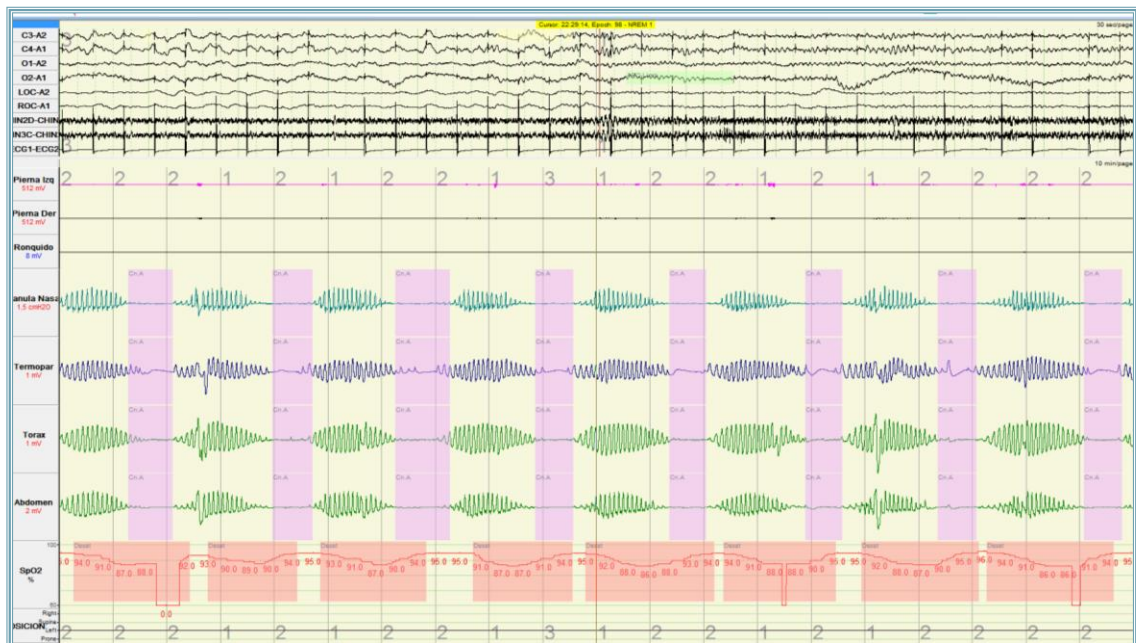


Figura 5. Estudio de polisomnografía que muestra un patrón respiratorio de Cheyne-Stokes. Imagen de una época de 10 minutos de un registro polisomnográfico donde se observa respiración periódica de Cheyne-Stokes, donde se suceden apneas centrales seguidas de un patrón crescendo-decrescendo de hiperpnea.

2.1.2.1.3 RESPIRACIÓN PERIÓDICA RELACIONADA CON LA ALTITUD

Se caracteriza por periodos respiratorios cíclicos de apnea central-hiperpnea (en ciclos de 12 a 34 segundos) presentes a altitudes superiores a 4.000 metros, siendo un fenómeno universal a altitudes mayores de 7.600 metros. Pueden estar presentes despertares durante el sueño o fatiga diurna. Cabe señalar que la respiración periódica puede ser una adaptación normal a la altitud, y que no existen puntos de corte sobre el número de apneas centrales que deberíamos considerar normales a una determinada altitud.

2.1.2.2 SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (SAHOS)

El SAHOS es una de las patologías más diagnosticadas en las unidades de medicina del sueño. El SAHOS se caracteriza por episodios recurrentes durante el sueño de obstrucción total (apnea) o parcial (hipopnea) y/o esfuerzo respiratorio asociado a microdespertar (RERA) de la vía aérea superior como consecuencia de una alteración anatómico-funcional que conduce a su colapso (**Figura 6**).

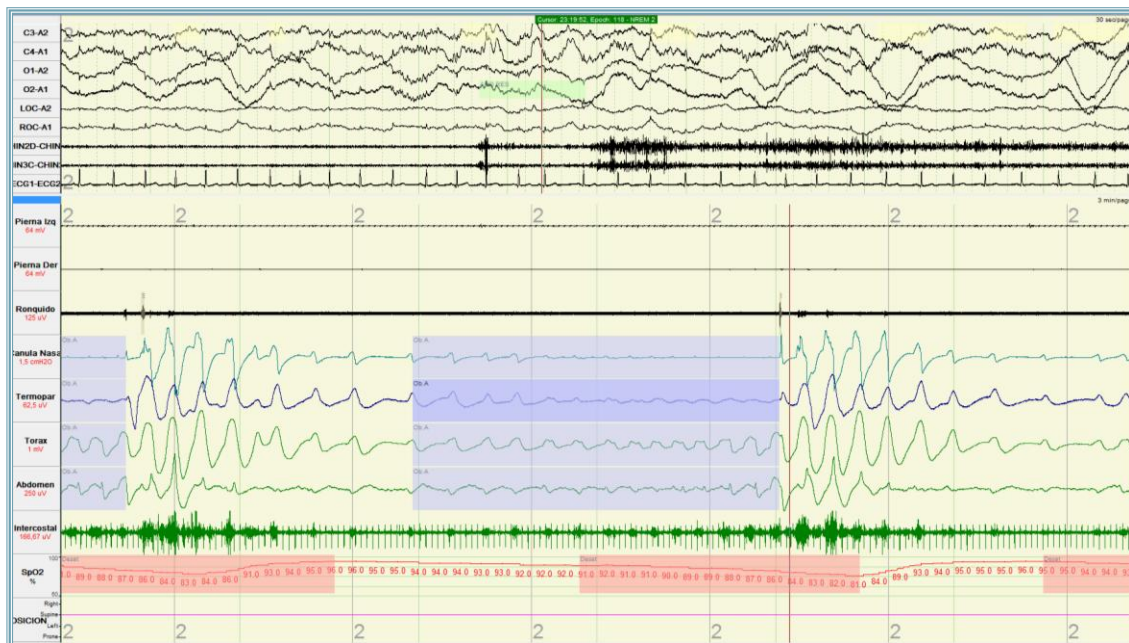


Figura 6. Imagen polisomnográfica de una apnea obstructiva. Imagen de una época de 3 minutos de un registro polisomnográfico de un paciente con MC-1, donde se observa una apnea obstructiva, con una disminución del flujo naso-bucal mayor del 90% asociado a un aumento del esfuerzo tóraco-abdominal y electromiográfico, además de estar relacionado con una desaturación de oxígeno mayor del 3%.

Los criterios diagnósticos de la Academia Americana de Medicina del Sueño descritos en la ICSD-3 son:

- a. Estudio polisomnográfico (PSG) o poligrafía cardiorrespiratoria (PCR) que muestra un índice de alteración respiratoria (IAR) del sueño (sumatorio de apneas, hipopneas y RERAs) en número de ≥ 15 eventos/hora.
- b. Estudio polisomnográfico o poligrafía cardiorrespiratoria que muestra un IAR en número de ≥ 5 eventos/hora asociado a clínica (ronquido y/o apneas, crisis asfícticas, somnolencia diurna, sueño no reparador, fatiga y/o insomnio) o asociado a alguna enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, arritmia cardíaca y/o ictus cerebral)

Si definimos el SAHOS como un IAR ≥ 5 junto con presencia de sintomatología diurna (excesiva somnolencia diurna), se estima que su prevalencia es del 4% en varones y del 2% en mujeres.¹⁴⁰ El factor predisponente más importante para esta condición es la obesidad. La evidencia actual sugiere que el SAHOS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial (HTA) y se asocia con la diabetes mellitus (DM) tipo 2, aunque la naturaleza de esta asociación está siendo objeto de investigación en el momento actual.¹⁴¹ Los pacientes con patología de base, como la obesidad mórbida o la EPOC, podrían desarrollar hipertensión pulmonar o *cor pulmonale*, y cuando el SAHOS coexiste con determinadas condiciones comórbidas, como la cardiomiopatía dilatada o isquémica, podría provocar un empeoramiento de estas patologías de base.

El tratamiento del SAHOS de primera línea es el CPAP y, de segunda línea, las férulas de avance mandibular y la cirugía.¹⁴⁰

2.1.2.3 SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN RELACIONADOS CON EL SUEÑO

En esta sección de la clasificación se incluyen aquellos trastornos respiratorios que se asocian a hipercapnia medida mediante capnografía durante el sueño. Actualmente se define como:

- a. Aumento de la presión arterial de CO₂ por encima de 55 mmHg durante 10 minutos.
- b. Aumento de la presión arterial de CO₂ de 10 mmHg durante el sueño respecto a la vigilia y con un valor por encima de 50 mmHg durante al menos 10 minutos.

Cuando no se dispone de medidor de capnografía se debería sospechar una hipoventilación cuando:

- a. La saturación arterial de oxígeno (SpO₂) durante el sueño es inferior al 90% durante más de 5 minutos, con un nadir de al menos 85%.
- b. Más de un 30% del tiempo total de sueño con SpO₂ inferior al 90%.

En la hipoventilación el tratamiento suele ser con equipos de ventilación no invasiva, ya sea del tipo BIPAP o Servo-adaptativa.¹⁴⁰

2.1.2.4 CATATRENIA

Considerado actualmente como una variante de la normalidad, se caracteriza por un sonido espiratorio durante el sueño, habitualmente en fase REM, que es monótono y mantenido, y que puede llegar a parecer un gruñido. Suele producirse después de una inspiración forzada, y se produce siempre en la

fase espiratoria del ciclo respiratorio, pudiendo durar varios segundos. Se presenta en *clusters* de minutos hasta una hora, varias veces a lo largo de la noche. Esta condición no suele provocar alteraciones subjetivas nocturnas o diurnas y no se asocia a otras condiciones patológicas.

2.1.3 HIPERSOMNIAS DE ORIGEN CENTRAL

Esta categoría incluye la narcolepsia, la hipersomnias idiopática, la hipersomnias recurrente, el síndrome de sueño insuficiente, la hipersomnias debida a drogas o sustancias, la hipersomnias debida a condición médica y la hipersomnias no orgánica (o psiquiátrica).

Todos los diagnósticos incluidos en esta categoría tienen como síntoma principal la excesiva somnolencia diurna, que debe estar presente diariamente durante al menos tres meses (excepto en el caso de la hipersomnias recurrente y la debida a drogas o sustancias) y no se debe a alteraciones del ritmo circadiano, trastornos respiratorios relacionados con el sueño u otras causas de sueño nocturno fragmentado.

2.1.3.1 NARCOLEPSIA CON CATAPLEJÍA

Clásicamente, la somnolencia característica de la narcolepsia cursa en accesos incoercibles de sueño, especialmente ante situaciones pasivas, con periodos de sueño involuntarios durante el día que resultan muy refrescantes. Este tipo de narcolepsia requiere la presencia de cataplejía definida (pérdida del tono muscular bilateral y autolimitado, con preservación de la conciencia y desencadenado por estímulos emocionales, habitualmente positivos, como la risa). La pentada clínica la completan: la parálisis del sueño, las alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas y un sueño nocturno fragmentado. Aunque estos

síntomas pueden no estar presentes en la totalidad de los pacientes. Siempre que sea posible deberemos confirmar este diagnóstico mediante una PSG con un tiempo total de sueño mínimo de 6 horas, seguida por un test de latencias múltiples de sueño (TLMS), que debe evidenciar una latencia media de sueño igual o inferior a 8 minutos, con dos o más periodos de sueño REM (**Figura 7**). Alternativamente, puede confirmarse el diagnóstico mediante la determinación de niveles de hipocretina-1 en LCR, que deberán ser inferiores o iguales a 110 pg/ml⁵.¹⁴²

Actualmente no existe un tratamiento curativo de la narcolepsia, por lo que el tratamiento es sintomático. Para la somnolencia se utiliza el metilfenidato o midodal, para el insomnio el oxibato sódico y para la cataplejía el oxibato sódico o los antidepresivos tricíclicos.¹⁴³

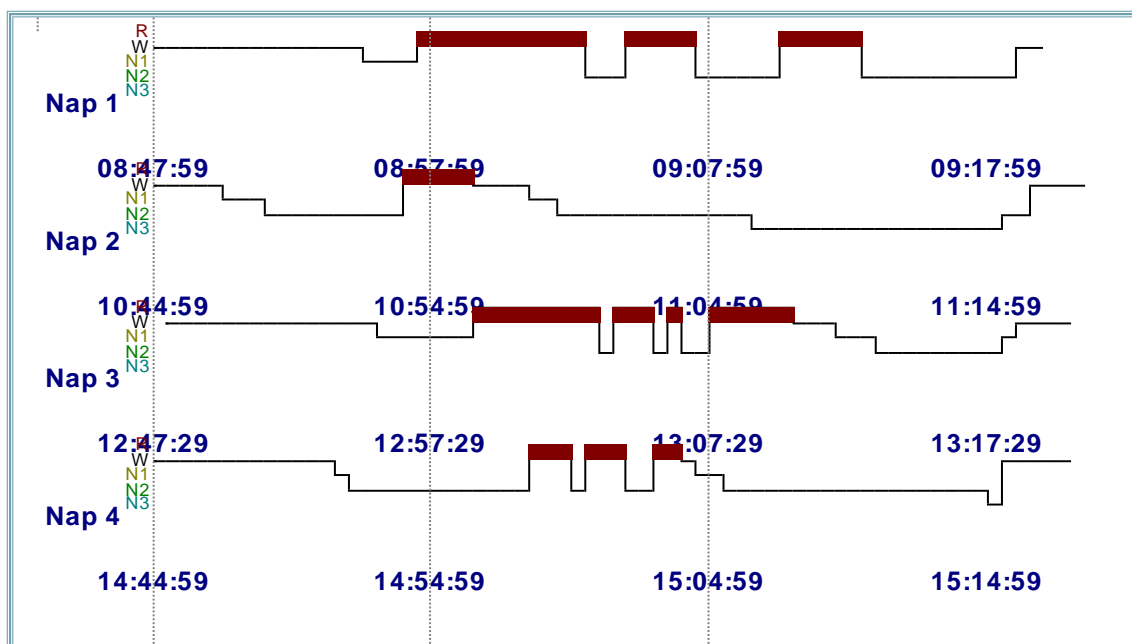


Figura 7. Test de latencias múltiples de sueño en paciente narcoléptico. Test de latencias múltiples de sueño, donde se observan 4 siestas de 20 minutos realizadas cada 2 horas. Se registra sueño REM en todas las siestas realizadas y una latencia media de sueño de 5 minutos.

2.1.3.2 NARCOLEPSIA SIN CATAPLEJÍA

La presencia de cataplejía es dudosa o este síntoma está ausente, siendo el resto de los síntomas clínicos iguales a los de la narcolepsia con cataplejía. En este caso el diagnóstico debe confirmarse igualmente mediante PSG con un tiempo total de sueño mínimo de 6 horas, seguida de un TLMS que evidencie una latencia media de sueño igual o inferior a 8 minutos y dos o más periodos de sueño REM. La determinación de niveles de hipocretina-1 en LCR no se incluye dentro de los criterios diagnósticos en este caso, al obtenerse valores iguales o inferiores a 110 pg/ml en tan sólo un 10% de los casos.¹⁴²

2.1.3.3 NARCOLEPSIA DEBIDA A CONDICIÓN MÉDICA (CON O SIN CATAPLEJÍA)

Es la narcolepsia sintomática o secundaria. Los criterios diagnósticos son los mismos que los descritos en los dos subtipos anteriores, pero el cuadro clínico se presenta en el contexto de una enfermedad médica o neurológica.

Los trastornos descritos como causantes de narcolepsia secundaria incluyen lesiones hipotalámicas, tumores, accidentes vasculares cerebrales, encefalitis paraneoplásica y otras patologías.

2.1.3.4 HIPERSOMNIA RECURRENTE

Incluye el síndrome de Kleine-Levin y la hipersomnía relacionada con la menstruación. La excesiva somnolencia en estos casos no se presenta a diario, sino de forma recurrente en periodos de dos días a cuatro semanas al menos una vez al año, con niveles normales de alerta entre los ataques de sueño.

2.1.3.5 HIPERSOMNIA IDIOPÁTICA

Las características de la somnolencia en la hipersomnias idiopática difieren de aquellas presentes en la narcolepsia, con dificultad para levantarse por la mañana o tras una siesta, así como un periodo de sueño nocturno habitualmente ininterrumpido. En el caso de la hipersomnias idiopática con tiempo de sueño prolongado, el periodo de sueño nocturno es superior a 10 horas. El diagnóstico debe establecerse tras descartar otras posibles causas de hipersomnias, y mediante PSG que evidencie una latencia de sueño inferior a 10 minutos y una latencia media de sueño inferior a 8 minutos con menos de dos periodos de sueño REM en el TLMS.¹⁴⁴

2.1.3.7 SÍNDROME DE SUEÑO INSUFICIENTE

La somnolencia en este caso es consecuencia de un periodo de sueño nocturno más corto que el esperable para la edad del paciente, resultando insuficiente. Una característica distintiva de este trastorno es que el paciente tiende a dormir considerablemente más horas durante periodos vacacionales o los fines de semana, para intentar compensar así un estado de deuda crónica de sueño. El tratamiento principal es aplicar unas buenas medidas higiénicas del sueño y reajustar el horario de sueño a sus necesidades.

2.1.3.8 HIPERSOMNIA DEBIDA A CONDICIÓN MÉDICA

La causa directa de la hipersomnias es una enfermedad médica o neurológica coexistente. Las características de la somnolencia son variables, pudiendo ser similares a las de la narcolepsia o a las de la hipersomnias idiopática, pero en ningún caso puede presentarse cataplejía. La ICSD-3 enumera como

posibles causas de somnolencia debida a condición médica la enfermedad de Parkinson, TCE, trastornos genéticos (enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de Prader-Willi), tumores, infecciones y lesiones vasculares o degenerativas del SNC (especialmente aquellas que afectan el hipotálamo), trastornos endocrinos, como el hipotiroidismo, y condiciones metabólicas específicas, como la encefalopatía hepática o la insuficiencia renal crónica, entre otras.

2.1.3.9 HIPERSOMNIA DEBIDA A DROGAS O SUSTANCIAS

Categoría diagnóstica reservada para pacientes cuya hipersomnía se crea de forma secundaria al consumo de sustancias. Se incluyen los casos de tolerancia o interrupción de determinados tratamientos médicos o el consumo de alcohol. Algunos de los fármacos asociados con somnolencia son las benzodiazepinas, barbitúricos, determinados antiepilépticos o los analgésicos opioides. Se han descrito casos de hipersomnía de rebote tras el cese brusco del consumo de estimulantes.

2.1.4 TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO

Los trastornos del ritmo circadiano del sueño, también llamados trastornos del ritmo sueño-vigilia, se caracterizan por una incapacidad para dormir debida al desajuste entre el marcapasos cerebral que controla el ritmo circadiano del sueño de la persona y el horario de sueño-vigilia deseado o necesario, normal en el medio en que se desenvuelve la persona. Pueden manifestarse con insomnio o con hipersomnía y se asocian con frecuencia a síntomas disfóricos inespecíficos, como malestar y falta de energía.

Los ritmos circadianos son ritmos biológicos intrínsecos de carácter periódico que se manifiestan con un intervalo de 24 horas. En

mamíferos, el ritmo circadiano más importante es el ciclo vigilia-sueño. En los humanos, el marcapasos circadiano central o reloj biológico se encuentra en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo anterior, que es regulado por señales externas del entorno (zeitgebers), de los cuales el más potente es la exposición a la luz-oscuridad. La luz es percibida por la retina, que modula la síntesis de melatonina y ayuda a sincronizar el reloj interno y la alternancia natural día-noche. Además, la luz artificial y el momento de su exposición pueden modificar el patrón de producción de la melatonina y afectar al sueño. Por otra parte, la melatonina está relacionada con otra variable biológica, la temperatura corporal, de tal forma que el pico de melatonina es simultáneo al valle de la temperatura corporal, momento que coincide con la máxima fatiga y mínima alerta.

En los trastornos del ritmo circadiano la cantidad y calidad del sueño es normal, pero ocurren en un momento incorrecto de acuerdo a los horarios habituales. En ellos, el marcapasos circadiano está retrasado o adelantado respecto a la hora deseada o puede estar, simplemente, desajustado. Los trastornos del ritmo circadiano se subdividen en: retraso de fase, avance de fase, trastorno de ritmo irregular, trastorno de ritmo libre, jet lag y trastorno del trabajador a turnos.^{145,146}

2.1.4 .1 TRASTORNO DE FASE RETRASADA DE SUEÑO (RETRASO DE FASE)

Existe un retraso en el tiempo de presentación del periodo de sueño en relación con el tiempo deseado de sueño y de despertar, que se manifiesta como una incapacidad para dormirse a una hora convencional y levantarse a una hora socialmente aceptable. Este patrón de sueño, aunque retrasado, es estable en un ciclo de 24 horas, y si se permite al paciente dormir libremente, no va a referir dificultad para mantener un sueño continuo. Los registros actigráficos u obtenidos mediante diarios de sueño mostraran un retraso estable del periodo de sueño durante al menos 7 días. Es el trastorno circadiano más frecuente, siendo

típico en adolescentes y adultos.¹⁴⁷ El tratamiento consiste en la implementación de melatonina de acción rápida una hora antes de la hora deseada de acostarse con la asociación de luminoterapia al despertar.

2.1.4 .2 TRASTORNO DE FASE AVANZADA DE SUEÑO (AVANCE DE FASE)

Existe un adelanto del tiempo de presentación del periodo de sueño en relación con el tiempo deseado de sueño y de despertar, que se manifiesta como una incapacidad para mantenerse dormido a una hora convencional y levantarse a una hora socialmente aceptable. Este patrón de sueño, aunque avanzado, es estable en un ciclo de 24 horas, y si se permite al paciente dormir libremente, no va a referir dificultad para mantener un sueño continuo. Los registros actigráficos u obtenidos mediante diarios de sueño mostraran un avance estable del periodo de sueño durante al menos 7 días. Este trastorno es frecuente principalmente en gente de edad avanzada.¹⁴⁷ El tratamiento para reajustar el ritmo de sueño es la realización de luminoterapia por la tarde-noche hasta una hora antes de acostarse.

2.1.4.3 TRASTORNO DE SUEÑO-VIGILIA IRREGULAR

La característica principal de este trastorno es la falta de un patrón definido de vigilia y sueño en un ciclo de 24 horas, que puede ser evidenciado mediante actigrafía, demostrando horarios de sueño irregulares, aunque con un tiempo de sueño normal, durante al menos tres días a la semana. Este patrón irregular va asociado a quejas subjetivas de insomnio o hipersomnia de presentación variable a lo largo del día.¹⁴⁷ El tratamiento es con melatonina de liberación prolongada.

2.1.4 .4 RITMO LIBRE

Trastorno circadiano caracterizado por síntomas de sueño (insomnio o hipersomnias) debidos a una falta de sincronización del marcapasos intrínseco del paciente con un periodo de luz-oscuridad de 24 horas. Algunos individuos adoptarán un patrón de sueño acorde con el ritmo de su marcapasos, desplazando sus periodos de sueño de forma variable cada día. Este trastorno de sueño suele afectar a individuos con ceguera total (hasta un 50%), siendo excepcionalmente raro en individuos no ciegos.¹⁴⁷ El tratamiento es fortalecer los estímulos circadianos externos y la administración de melatonina de liberación prolongada.

2.1.4.5 TRASTORNO DE SUEÑO POR TRABAJO A TURNOS

Caracterizado por síntomas de insomnio o hipersomnias relacionados con horarios laborales en el periodo de sueño habitual durante al menos un mes (horarios de trabajo nocturnos o de inicio en la madrugada, así como turnos rotatorios). El tratamiento consiste en aplicar unas buenas medidas higiénicas de sueño y combinarlo estratégicamente con melatonina de acción rápida.

2.1.4.6 JET-LAG

Desajuste temporal entre el periodo de sueño y la vigilia debido a una alteración en el reloj circadiano interno que se produce al realizar viajes transmeridianos a través de, al menos, dos husos horarios. El diagnóstico de este tipo de trastorno debe implicar quejas subjetivas de insomnio, excesiva somnolencia o manifestaciones gastrointestinales en el mismo día o en los dos días siguientes al viaje. El reajuste ocurre a una velocidad de 88 minutos por día si se viaja al oeste y de 55 minutos al día si se viaja al este.

2.1.5 PARASOMNIAS

Las parasomnias podrían definirse como eventos clínicos indeseados que acompañan al sueño (término derivado del prefijo griego *para*, que significa *junto con*, y *somnus*, nombre latín correspondiente a *sueño*).

Estos eventos son básicamente manifestaciones de la activación del SNC transmitidas hacia el sistema musculoesquelético y el sistema nervioso autónomo a través de determinados canales biológicos. Son trastornos clínicos que pueden producir lesiones, fragmentación del sueño y efectos psicosociales indeseados, y que pueden afectar al paciente, pero también al compañero/a de cama.

La ICSD-3 divide las parasomnias en tres categorías: parasomnias asociadas con el sueño NREM, parasomnias asociadas con el sueño REM y un tercer grupo que incluye otras parasomnias.

2.1.5.1 PARASOMNIAS ASOCIADAS CON EL SUEÑO NREM

2.1.5.1.1 DESPERTARES CONFUSIONALES

Consisten en cuadros de confusión mental o comportamiento confusional durante o después de despertares durante el sueño (*arousal*), típicamente durante el sueño de ondas lentas en la primera mitad de la noche, aunque también pueden producirse en el despertar por la mañana o tras una siesta prolongada. Suele existir amnesia del episodio. Son especialmente prevalentes en edad infantil y adultos menores de 35 años, sin diferencias de género. La PSG pone de manifiesto un despertar que se produce desde fases de sueño NREM, especialmente desde el sueño profundo (fase N3), con una actividad EEG durante

el episodio que puede mostrar paroxismos de ondas lentas delta, o cambios abruptos de frecuencias EEG hacia ritmos theta o alfa, difusos y poco reactivos.

2.1.5.1.2 SONAMBULISMO

Son comportamientos complejos durante el sueño, habitualmente iniciados en el contexto de una reacción de despertar (*arousal*) durante fases de sueño profundo, asociados típicamente a episodios clínicos de deambulación con un estado alterado de conciencia. Otras características clínicas diagnósticas son la dificultad para despertar al sujeto, con confusión mental si se logra, amnesia completa o parcial del episodio, comportamientos inapropiados o similares a los de la rutina durante la vigilia y potencialmente peligrosos en algunos casos (autolesiones, violencia, ataques o comportamientos sexuales inapropiados).

La PSG puede poner de manifiesto reacciones de *arousal* durante el sueño NREM, habitualmente tras el primer o segundo periodo de sueño de ondas lentas, aunque también ocasionalmente durante fases más superficiales (N2), con presencia de un aumento brusco de la frecuencia cardiaca, incremento del tono muscular y persistencia de la actividad EEG de sueño, esto es, actividad delta difusa y rítmica o frecuencias mixtas theta-delta (**Figura 8**). Además, evidencia la existencia de eventuales precipitantes de este tipo de parasomnia, como las apneas durante el sueño o los movimientos periódicos de las piernas. El sonambulismo tiene su pico de presentación entre los 8 y los 12 años (prevalencia de hasta el 17%), pudiendo persistir en la edad adulta o incluso presentarse *de novo* en esta franja etaria (prevalencia de alrededor del 4%). El tratamiento de primera línea son las medidas protectoras y el tratamiento con clonazepam.¹⁴⁸

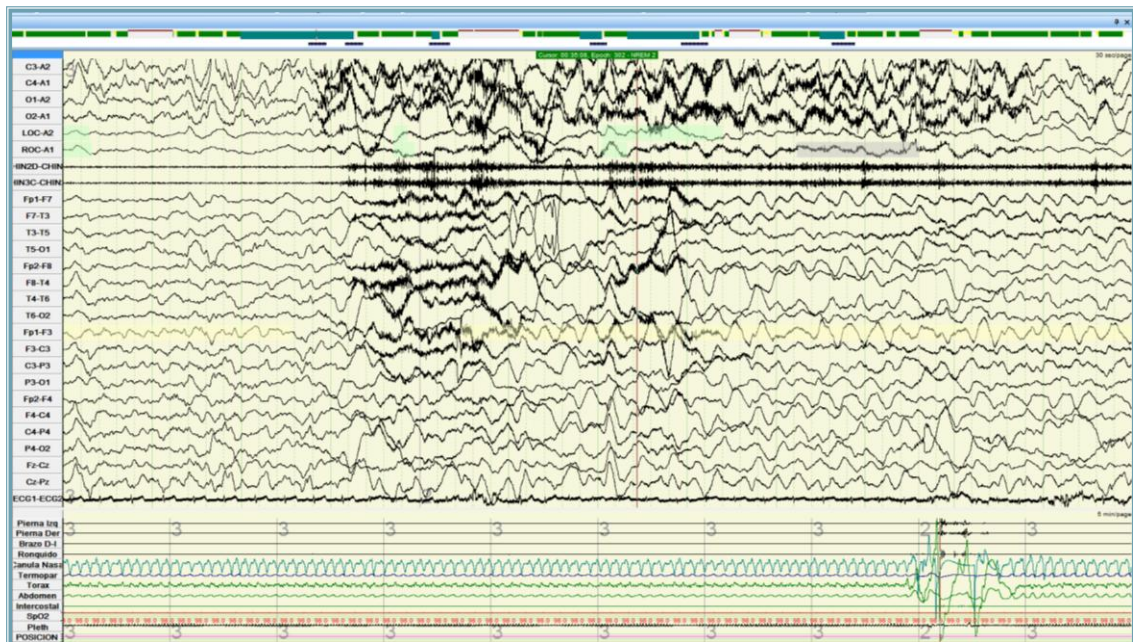


Figura 8. Registro polisomnográfico nocturno de un episodio de sonambulismo. Registro polisomnográfico con registro de electroencefalografía donde se observa un despertar desde sueño lento profundo (N3) con hipersincronía delta. En el hipnograma se puede observar que en el transcurso de la noche se han producido 6 episodios de hipersincronía delta desde sueño N3.

2.1.5.1.3 TERRORES NOCTURNOS

Episodios bruscos de inicio en fases de sueño lento de intenso miedo o llanto acompañados por una activación del sistema nervioso autónomo, con dificultad para el despertar del sujeto y existencia de confusión mental si se consigue y amnesia total o parcial del episodio. Los hallazgos polisomnográficos son superponibles a aquellos descritos en el caso del sonambulismo. Menos frecuente que el sonambulismo, este tipo de parasomnia afecta principalmente a niños (prevalencia entre el 1 y el 6,5%), aunque puede observarse en un pequeño porcentaje de población adulta (2%). El tratamiento de primera línea son las medidas protectoras y el tratamiento con clonazepam.¹⁴⁸

2.1.5.1.4 SÍNDROME DE INGESTA RELACIONADO CON EL SUEÑO

Caracterizado por episodios involuntarios de ingesta durante el periodo principal de sueño, que pueden asociarse a insomnio, hipersomnias o sensación de sueño no reparador. Pueden observarse comportamientos potencialmente peligrosos en este contexto, como cocinar o ingestión de sustancias tóxicas, aunque lo habitual es el consumo de alimentos con un elevado contenido calórico de forma compulsiva, o combinaciones poco adecuadas de alimentos que pueden ocasionar malestar o anorexia al día siguiente, e incluso aumento ponderal y obesidad. Los episodios de ingesta ocurren durante *arousal* parciales durante el sueño, con un recuerdo no completo posterior. Los hallazgos polisomnográficos más frecuentes son múltiples despertares confusionales, con o sin ingesta asociada, en el contexto de sueño lento profundo (y ocasionalmente durante el sueño REM). El nivel de alerta varía desde un estado de total inconsciencia hasta varios niveles de conciencia parcial, siendo el patrón EEG predominante un ritmo de vigilia (disociación clínico-EEG). La edad de presentación más frecuente es entre los 22 a 29 años, y el curso evolutivo de este tipo de parasomnia es habitualmente crónico. El tratamiento de primera línea es con topiramato.¹⁴⁹

2.1.5.2 PARASOMNIAS ASOCIADAS CON EL SUEÑO REM

2.1.5.2.1 TRASTORNO DEL COMPORTAMIENTO DEL SUEÑO REM

El trastorno del comportamiento del sueño REM (TCSR) se caracteriza esencialmente por comportamientos anormales durante las fases de sueño REM. El paciente va a referir sueños vívidos de contenido desagradable, habitualmente de amenaza, persecución, lucha o visión de animales. Clínicamente se pueden producir comportamientos que recuerdan a escenas de defensa o pelea, con

presencia de puñetazos, patadas, bofetadas, gritos o vocalizaciones, en las que el paciente representa el contenido de los sueños, con habitual amnesia posterior del comportamiento motor durante el sueño, pero no del contenido onírico. La deambulación en el TCSR es excepcional, y los ojos permanecen habitualmente cerrados, características diferenciales respecto al sonambulismo.

El signo polisomnográfico cardinal para el diagnóstico del TCSR es la ausencia de la atonía muscular fisiológica durante los periodos de sueño REM (sueño REM sin atonía), con incrementos de la amplitud de la señal EMG, que pueden ser mantenidos (tónicos) o discontinuos en brotes fásicos (**Figura 9**).

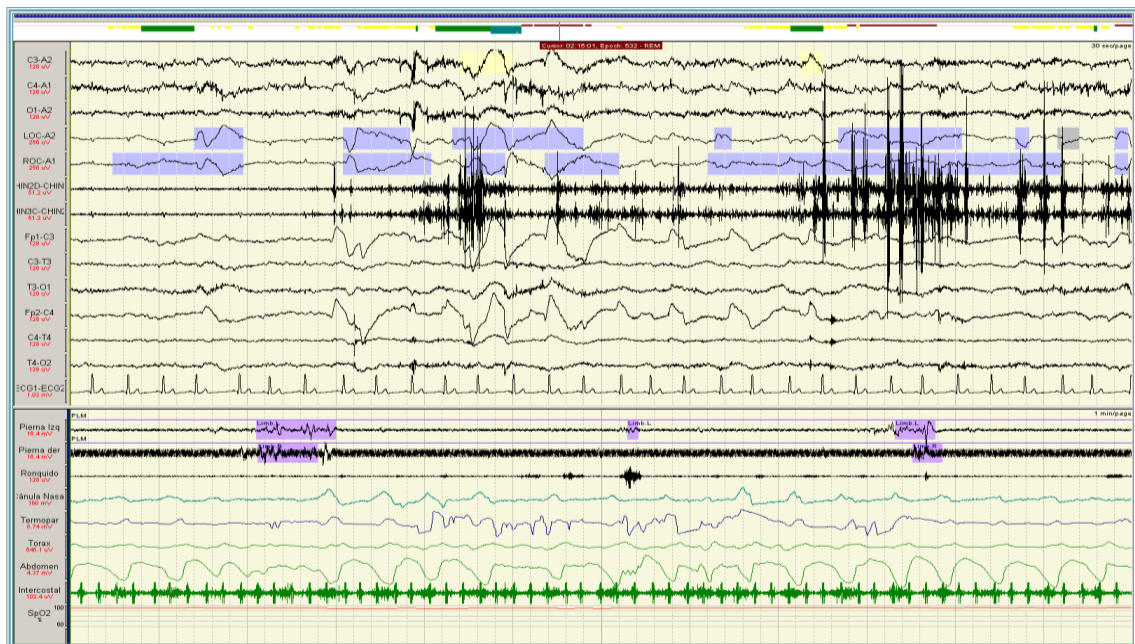


Figura 9. Registro polisomnográfico de sueño REM con ausencia de atonía, Imagen de una época de sueño REM sin atonía, donde se observa aumento de carácter fásico de la actividad electromiográfica en los electrodos del mentón.

Es una parasomnia de presentación en la edad adulta, a partir de los 50 años, y con predominio en el género masculino. De particular importancia es su asociación con condiciones neurológicas, especialmente con sinucleinopatías (enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y atrofia

multisistémica),¹⁵⁰ narcolepsia, accidentes vasculares cerebrales, esclerosis múltiple, neoplasias de tronco encefálico, enfermedad de Machado-Joseph e hidrocefalia normotensiva entre otras.¹⁵¹

Predisponen a este tipo de parasomnia el consumo de fármacos, particularmente venlafaxina, mirtazapina e inhibidores de la recaptación de serotonina. El tratamiento de primera elección es el clonazepam y de segunda línea la melatonina.¹⁵²

2.1.5.2.2 PARÁLISIS DEL SUEÑO AISLADA Y RECURRENTE

Episodios que cursan con una incapacidad para mover el tronco y todas las extremidades al inicio del sueño o al despertar, de segundos o pocos minutos de duración. El EEG de sueño puede poner de manifiesto persistencia de la atonía muscular característica del sueño REM en la vigilia o bien intrusión de ritmos cerebrales típicos de la vigilia (alfa) durante los periodos de sueño REM. La parálisis de sueño aislada puede llegar a afectar entre un 15 a 40% de la población en algún momento de su vida. Se han descrito como factores precipitantes la existencia de ciclos sueño/vigilia irregulares y estados de privación de sueño.

2.1.5.2.3 PESADILLAS

Episodios recurrentes de experiencias mentales desagradables que ocurren durante el sueño REM, habitualmente asociados a un despertar posterior. Las pesadillas son secuencias de sueños angustiosos, que suelen implicar ansiedad, miedo, rabia, vergüenza y otros sentimientos negativos. Tras el despertar se recuerda con claridad el contenido, en un estado de total alerta.

Suelen producirse en la segunda mitad del sueño, y las pesadillas aisladas suelen ser una experiencia casi universal, aunque van a representar una queja importante de salud para un 2-8% de la población.

Los registros polisomnográficos pueden poner de manifiesto reacciones abruptas de despertar durante fases de sueño REM, precedidas por un incremento de la frecuencia cardiaca o respiratoria.

El uso de agentes farmacológicos implicados en la transmisión de noradrenalina, serotonina y dopamina pueden estar asociados a una mayor frecuencia de presentación de pesadillas.

2.1.6 TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RELACIONADOS CON EL SUEÑO

Son trastornos primariamente caracterizados por movimientos repetitivos, en algunos casos estereotipados, que van a provocar una disrupción del sueño normal o una alteración diurna, que puede manifestarse como fatiga o excesiva somnolencia. Algunos de los trastornos del movimiento incluidos en esta categoría pueden estar presentes durante la vigilia, pero la ICSD-3 los incluye dentro de esta clasificación si se presentan de forma diferente durante el sueño (bruxismo) o van asociados a trastornos del movimiento intrínsecos del sueño en un elevado porcentaje (como el síndrome de piernas inquietas).

2.1.6.1 SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

El diagnóstico del síndrome de piernas inquietas (SPI) es clínico, basado en la totalidad de los criterios diagnósticos enumerados en la **tabla II**. Es un trastorno más frecuente en mujeres que en hombres (1,5/1), y puede llegar a afectar al 5-10% de la población adulta.

Tabla II. Criterios diagnósticos del síndrome de piernas inquietas

- A) Urgencia o necesidad de mover las piernas, debido a sensaciones desagradables o incómodas.
- B) Los síntomas se manifiestan o empeoran en situaciones de reposo (sentarse o tumbarse).
- C) Los síntomas se alivian o mejoran con el movimiento (andar o mover las piernas).
- D) Los síntomas empeoran o se presentan exclusivamente a última hora de la tarde o durante la noche.
- E) El trastorno no es debido a otra patología de sueño, médica o neurológica, ni al consumo de sustancias o fármacos.

El SPI primario tiene dos fenotipos: el fenotipo de inicio temprano, que tiende a debutar antes de los 45 años, con síntomas intermitentes y de progresión lenta, y el fenotipo de inicio tardío, de debut entre los 45 y los 60 años, de progresión más rápida con sintomatología estable y menos discontinua. Las formas secundarias de SPI pueden ser debidas a otras patologías médicas o condiciones, como el embarazo, estados avanzados de insuficiencia renal y déficit de hierro (niveles séricos de ferritina inferiores a 50 mg/dl).¹⁵³

Como factores fisiopatológicos primarios se encuentran el déficit de dopamina y niveles disminuidos de hierro en el SNC.

Un 80-90% de los pacientes con SPI van a presentar manifestaciones motoras en forma de movimientos periódicos de piernas durante el sueño e incluso durante la vigilia, que van a evidenciarse mediante PSG.

El tratamiento del SPI esporádico y hereditario es tratamiento crónico sintomático y se realiza principalmente con agonistas dopaminérgicos (pramipexol, rotigotina, ropirinol) o con fármacos del ligando de las subunidades alfa-2-delta de los canales de calcio (pregabalina, gabapentina).^{154,155} Cuando el SPI es secundario a déficit de hierro el tratamiento es con hierro oral o intravenoso.¹⁵⁶

2.1.6.2 TRASTORNO DE MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE LAS PIERNAS

El síndrome de movimientos periódicos de las piernas (MPP) se caracteriza por un movimiento repetitivo y estereotipado de dorsiflexión del dedo gordo del pie, acompañado de una flexión del tobillo, rodilla y cadera a intervalos de 5-90 segundos, con una duración de 0,5 a 5 segundos, que recurren con una periodicidad en sueño lento superficial y menos frecuentemente durante la vigilia (**Figura 10**). Los MPP se han relacionado con varios trastornos de origen espinal, tales como esclerosis múltiple, síndrome de Isaac, enfermedad de motoneurona, espondilosis cervical, lesiones medulares, tumores y anestesia espinal.

El índice de MPP debe ser siempre considerado en un contexto clínico de alteración del sueño nocturno o síntomas diurnos como la fatiga o la excesiva somnolencia, careciendo de significación clínica en individuos asintomáticos, en los que no debería catalogarse la presencia de MPP como un trastorno.

La prevalencia del trastorno de MPP es desconocida, aunque los MPP aislados están presentes en un 34% de los mayores de 60 años, en un 1-5% de los pacientes con insomnio y se asocian a tres trastornos primarios de sueño: SPI (80-90%), trastorno del comportamiento REM (70%) y narcolepsia (45-65%). El tratamiento de primera elección de los MPP es con agonistas dopaminérgicos.¹⁵⁷

2.1.6.3 CALAMBRES DE PIERNAS RELACIONADOS CON EL SUEÑO

Sensaciones dolorosas causadas por contracciones musculares del tercio inferior de la pierna o pequeños músculos del pie. Pueden presentarse en vigilia y sueño, teniendo una duración variable de segundos hasta varios minutos. Suelen aliviarse mediante el estiramiento de los grupos musculares implicados.

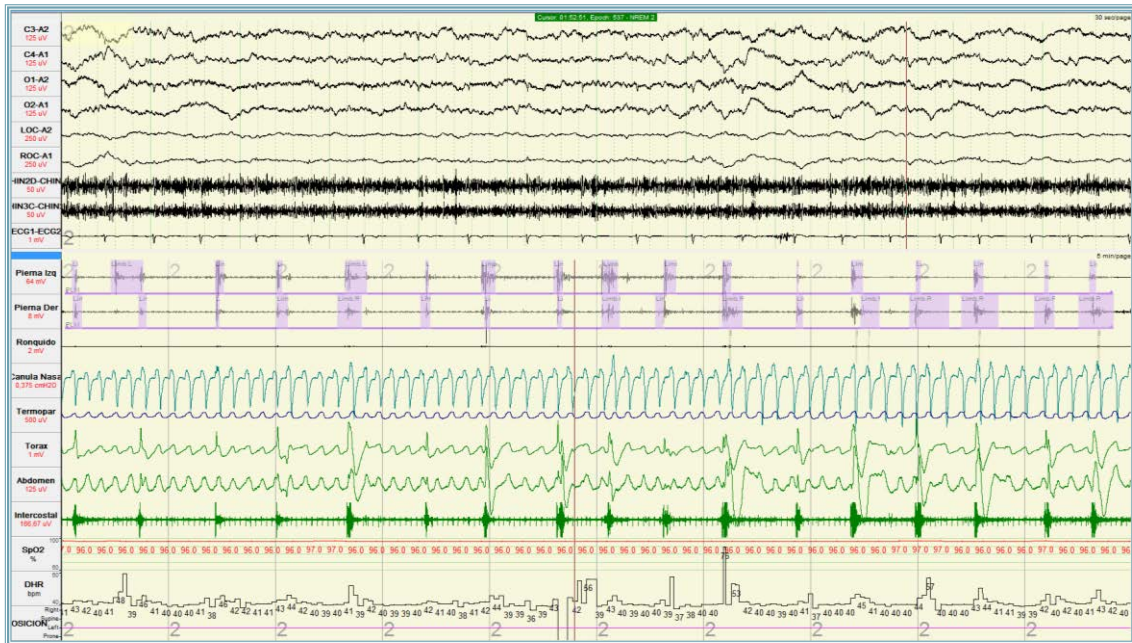


Figura 10. Movimientos periódicos de las piernas. Época de 5 minutos de duración donde se observan movimientos periódicos de ambas piernas asociados a microdespertares, cambios de la frecuencia cardíaca y artefacto de movimiento en los canales tóraco-abdominales y de electromiografía intercostal.

2.1.6.4 BRUXISMO

Se caracteriza por la acción de apretar o rechinar los dientes durante el sueño. Esta condición puede dar lugar a lesiones dentales, dolor mandibular o hipertrofia de los músculos maseteros, y aunque menos frecuentemente, a sueño nocturno fragmentado si se asocia a reacciones de despertar.

Para evaluar mediante PSG el bruxismo, debería monitorizarse al menos la actividad de un músculo masetero y registrar el sonido durante el periodo de sueño. Se considera diagnóstica la presencia de 25 brotes de actividad muscular y como mínimo dos episodios audibles de rechinar de dientes durante el periodo total de sueño.¹⁵⁸

2.1.6.5 TRASTORNOS RÍTMICOS DEL MOVIMIENTO DURANTE EL SUEÑO

Esta división incluye tres subtipos de trastornos: *head rolling*, *head banging* y *body rocking*. Aunque pueden presentarse raramente en la edad adulta, son trastornos del sueño típicamente infantiles.

2.2 POLISOMNOGRAFÍA NOCTURNA: DESCRIPCIÓN E INDICACIONES

2.2.1 INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

La polisomnografía (PSG) nocturna es una técnica neurofisiológica que estudia el sueño mediante el registro de múltiples parámetros fisiológicos durante el ciclo vigilia-sueño. Es un estudio inocuo para el paciente, ya que no presenta ningún efecto adverso o indeseable. No existen corrientes eléctricas hacia el paciente, ni radiaciones, y se realiza sin ningún tipo de anestesia o sedación. El paciente duerme espontáneamente, durante un tiempo variable, normalmente unas 8 horas, mientras los aparatos registran su sueño.

Tras el registro, se realiza el análisis de los datos obtenidos por un especialista en medicina del sueño. En la pantalla se realiza el estadiaje de los distintos estadios del sueño y se revisan los diferentes sucesos del sueño según las monitorizaciones incluidas. En cada estudio deben revisarse las 8-10 horas de sueño y sigue siendo, a pesar de los avances, un procedimiento largo y costoso.

La PSG nos permite monitorizar las diferentes variables fisiológicas que suceden durante el período de sueño, siendo en la actualidad la prueba patrón oro para el diagnóstico de cualquier trastorno de sueño. En este capítulo nos centraremos principalmente en la monitorización del sueño y de la respiración.

2.2.2 CLASIFICACIÓN DE LOS DIFERENTES ESTUDIOS DE SUEÑO

Debido a la gran variedad de tipos de registro existentes en la actualidad y a la ausencia de estandarización de la mayoría de ellos, tanto en el tipo como el número de parámetros incluidos, la AASM ha clasificado los diferentes tipos de estudios del sueño en diferentes niveles según el equipamiento utilizado (**Tabla III**).

Tabla III. Clasificación de los tipos de estudios para el diagnóstico de los trastornos respiratorios durante el sueño

Nivel I: Polisomnografía convencional	El registro tiene que estar constantemente vigilado por un técnico. Las variables que deben incluirse son: EEG, EOG, EMG, flujo, esfuerzo respiratorio y saturación de oxígeno. La posición y las piernas son recomendables pero opcionales.
Nivel II: Polisomnografía portátil	Los registros no tienen que estar vigilados por un técnico. El número mínimo de canales es de 7. Las variables mínimas que se incluyen son: EEG, EOG, EMG, flujo, esfuerzo respiratorio y saturación de oxígeno. La posición y las piernas son recomendables pero opcionales.
Nivel III: Poligrafía cardiorrespiratoria (PCR)	El número mínimo de canales es de 4. Se monitorizan únicamente las variables de la ventilación que como mínimo tiene que ser: dos canales de esfuerzo respiratorio o bien uno de esfuerzo y otro de flujo asociado a ECG o frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno. No necesitan ser vigilados.
Nivel IV: Uno o dos bioparámetros	Solo se utiliza uno o dos canales para monitorizar los parámetros fisiológicos. Típicamente son flujo y oximetría. No precisan ser no vigilados.

EEG: Electroencefalograma; **EOG:** Electrooculograma; **EMG:** Electromiograma.

2.2.2.1 POLISOMNOGRAFÍA NOCTURNA

Es el método de elección para el estudio de los trastornos del sueño. Debe realizarse en un laboratorio de sueño con las condiciones adecuadas para el confort del paciente, durante la noche o en el horario habitual de sueño. El registro debe ser supervisado por un técnico habilitado, debe durar un mínimo de 6,5 horas e incluir al menos 3 horas de sueño.

La PSG está clasificada como un equipo de nivel 1 si se hace en un centro hospitalario y de nivel 2 si se realiza de forma ambulatoria (**Tabla III**). Las variables que incluye son:

- 1- Variables neurofisiológicas, destinadas a estadificar el sueño y cuantificar los microdespertares. Estas variables son: el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG) y el electromiograma (EMG) del mentón.
- 2- Variables Cardiorrespiratorias, para cuantificar las alteraciones respiratorias y sus repercusiones. Entre ellas destacan: Flujo aéreo nasobucal (termistor y presión nasal), esfuerzo respiratorio (movimiento torácico y abdominal) prioritariamente con transductores inductivos, saturación de oxígeno (oximetría de pulso), electrocardiograma y ronquido (micrófono).

La posición corporal puede ser registrada o consignada por el técnico que supervisa. El registro de movimientos de miembros inferiores mediante electromiograma o acelerómetros es incluido habitualmente. La revisión del registro (estadificación de sueño, cuantificación y catalogación de eventos respiratorios) debe hacerse por inspección individual y manual de las épocas del registro, realizada por médicos y técnicos entrenados o acreditados.

2.2.2.2 POLIGRAFÍA CARDIORRESPIRATORIA

La poligrafía cardiorrespiratoria (PCR) es la simplificación de la PSG, donde únicamente se incluyen variables respiratorias, por lo que su indicación diagnóstica únicamente es para aquellos pacientes en los que se sospecha un TRS y con una alta sospecha diagnóstica pre-test (pacientes con somnolencia, obesidad y/o enfermedad cardiovascular).

La PCR está clasificada como un equipo de nivel 3 (**Tabla III**), esto significa que no incluye las variables neurofisiológicas y únicamente incluye variables respiratorias, con un mínimo de 3 parámetros de los siguientes: flujo aéreo nasobucal (termistor y presión nasal), esfuerzo respiratorio (movimiento torácico y abdominal) prioritariamente con transductores inductivos, saturación de oxígeno, electrocardiograma y/o ronquido.

La revisión del registro y la catalogación de los eventos respiratorios, según los estándares actuales de la Sociedad Americana de Medicina del Sueño (AASM) deben hacerse con una codificación manual, con la inspección individual de las épocas del registro y realizada por médicos y/o técnicos entrenados o acreditados. No se aconseja la revisión automática por un software.

2.2.3 CODIFICACIÓN DEL SUEÑO

Para la codificación del sueño son necesarias las variables neurofisiológicas, es por este motivo que su codificación se realizará únicamente con los equipos de nivel 1, es decir la PSG. Los parámetros básicos para el estudio de la macroestructura de sueño, incluyen el EEG, el EOG y el EMG del mentón: A) La señal EEG nos permitirá ir identificando la actividad cerebral de base (vigilia y sueño), los diferentes cambios en la amplitud y la frecuencia de la actividad cerebral (Beta \geq 13 Hz, Sigma 14 Hz, Alfa 8-12 Hz, Theta 4-7 Hz y Delta \leq 3 Hz) e identificar los diferentes grafoelementos fisiológicos que se suceden

durante el sueño, como las puntas de vértex, los complejos K, los husos de sueño, las ondas delta y las ondas de sierra, útiles para la clasificación de las diferentes estadios de sueño. Además, el EEG puede ser útil para valorar la actividad epileptiforme, los microdespertares y el patrón alternante cíclico. B) La señal EOG se utiliza para registrar el movimiento ocular tanto vertical como horizontal y C) la señal EMG valora los cambios de la actividad tónica y fásica de los músculos. Se recomienda el registro de los músculos mentonianos.

La colocación de los electrodos se realiza según el sistema internacional 10-20. Los montajes propuestos en la última actualización de la sociedad americana¹⁵⁹ son; F3-M2, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O1-M2, O2-M1 o bien Fz-Cz, Cz-Oz, C4-M1 con electrodos de reserva como Fz, C3, O1 y M2.

La codificación de los estadios de sueño consiste principalmente en diferenciar los diferentes estados de conciencia que presenta la persona: vigilia, sueño NREM (que engloba Estadio N1, Estadio N2 y Estadio N3) y por último el sueño REM. La codificación del sueño se realizará con épocas de registro de 30 segundos. A cada época se le asignará una fase de sueño. Cuando en una época coexiste más de un estadio de sueño, se le asignará el estadio presente en mayor proporción. A continuación se describen las diferentes fases del sueño:

Vigilia. La vigilia puede tener dos aspectos según se trate de vigilia activa o vigilia relajada. La vigilia activa consiste en una actividad EEG de frecuencias rápidas (> 15 Hz), desincronizada y de bajo voltaje, entre las que se puede intercalar alguna onda delta y theta de bajo voltaje. En la actividad EOG observaremos abundantes movimientos oculares rápidos o bien de parpadeo. En la actividad EMG observaremos un tono muscular aumentado y es donde tendremos la máxima amplitud. Durante la vigilia relajada y al cerrar los ojos, obtendremos una actividad EEG llamada actividad alfa (8-12 Hz), en forma de husos y reactiva a la apertura palpebral, es decir que desaparece y se transforma en frecuencias rápidas y desincronizada al abrir los ojos. Hay que recordar que en un 10-20% de la población, a pesar de tener los ojos cerrados, puede no aparecer alfa y persistir esta actividad rápida desincronizada. Es por este motivo que la AASM recomienda

la colocación de electrodos en áreas occipitales donde la actividad alfa es máxima (**Figura 11**).

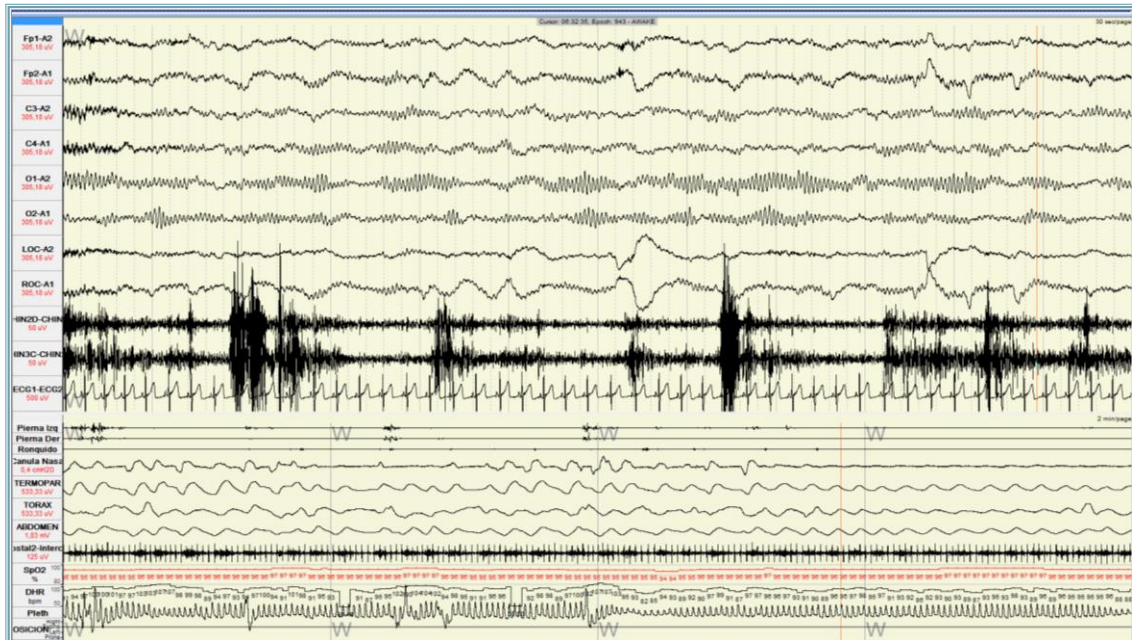


Figura 11. Estudio de polisomnografía que muestra una época de vigilia. Época de 30 segundos de vigilia, donde se observa actividad alfa en los canales occipitales, asociada a movimientos oculares y con cambios en la intensidad electromiográfica del mentón.

Estadio N1. La transición de vigilia a N1 se caracteriza por una caída de la actividad alfa en más del 50% de la época y es sustituida por actividad theta de bajo voltaje. Durante este estadio pueden aparecer grafoelementos típicos de sueño como son las puntas de vértex, que consisten en ondas agudas de una duración menor de 0,5 segundos con máxima representación en región central. En el EOG observaremos movimientos oculares lentos, definidos por una morfología sinusoide y con una pendiente de más de 0,5 segundos. La actividad EMG es ligeramente inferior que en el estado de vigilia (**Figura 12**).

Estadio N2. Se caracteriza por la presencia de husos de sueño y complejos K que aparecen sobre una actividad de fondo que no debe ser lenta y de amplitud elevada como para ser considerada estadio de sueño lento profundo. Los husos de

sueño o “spindles” se definen como un tren de ondas distintas a la actividad de fondo, con una frecuencia de 11-16 Hz, típicamente 12-14 Hz, con una duración mayor o igual a 0,5 segundos y normalmente con mayor expresión en regiones centrales. Los complejos K se definen como una onda negativa seguida de un componente positivo que sobresale de la actividad de base, con una duración igual o mayor a 0,5 segundos y normalmente con máxima representación en regiones frontales.

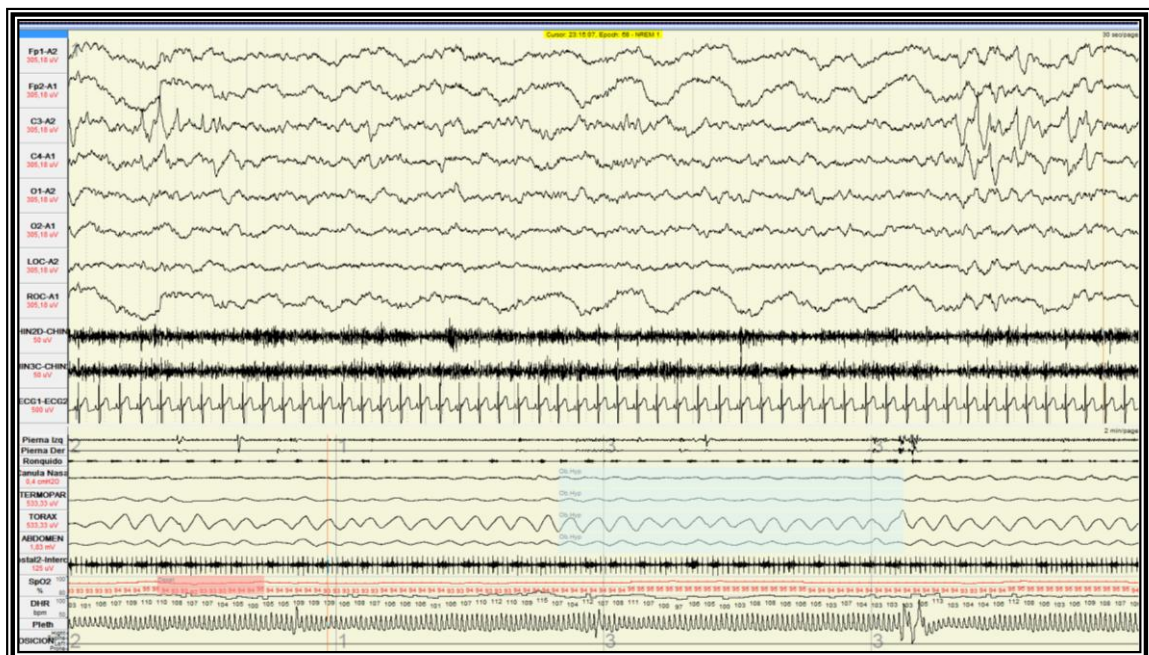


Figura 12. Estudio de polisomnografía que muestra una época de estadio de sueño N1. Época de 30 segundos de sueño de estadio N1 en el que se observa una actividad lentificada con frecuencias mixtas entre las que predominan las frecuencias theta y entre las que se intercalan en los canales centrales las puntas de vértex. En los canales frontales y oculares se observa movimiento ocular lento.

También podemos encontrar POST (Puntas positivas occipitales transitorias del sueño) que como su nombre indica son ondas agudas con polaridad positiva respecto a la región occipital que pueden aparecer durante el estadio N1 y se hacen más prominentes durante el estadio N2. En el EOG persisten movimientos oculares lentos (pendiente mayor a 250 ms) que no se deben confundir con los

complejos K del estadio N2, para diferenciarlos veremos que la actividad ocular realiza un movimiento convergente mientras que los complejos K van en fase en ambos canales de EOG. La actividad EMG persiste con menos actividad tónica respecto la vigilia (**Figura 13**). Iniciaremos la codificación de N2 cuando aparezca en la primera mitad de la época un complejo K no asociado a microdespertar o un huso de sueño. Se finalizará de N2 ante la presencia de vigilia, estadio N3 y REM. Así mismo se ha incluido que tras un microdespertar ante características de N1 podemos iniciar la codificación de N1.

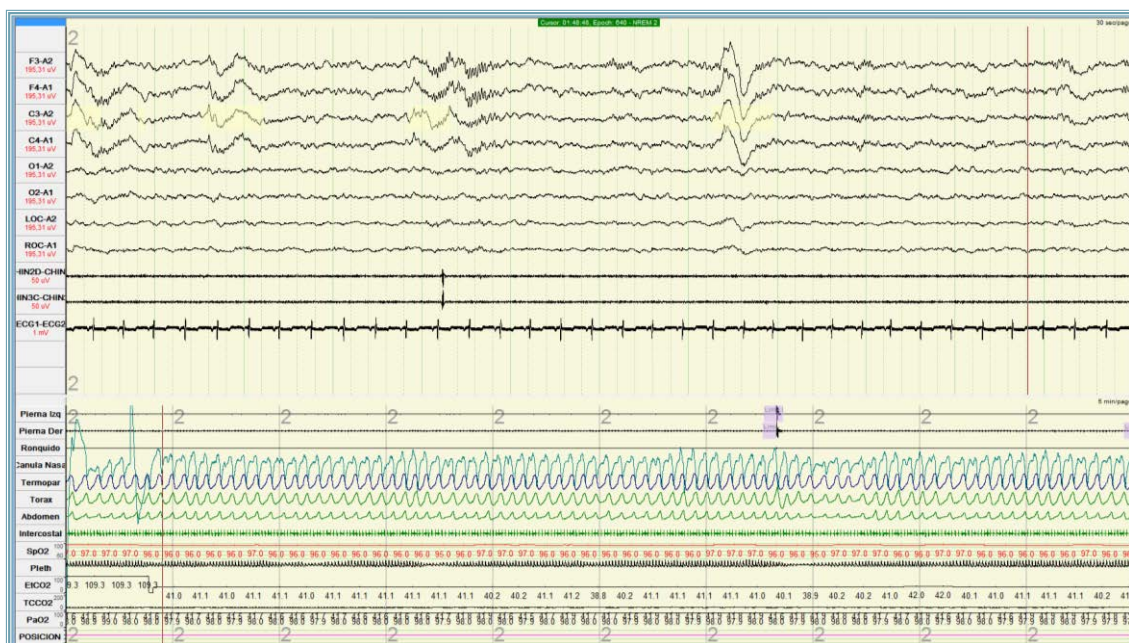


Figura 13. Estudio de polisomnografía que muestra una época de estadio de sueño N2. Época de 30 segundos de sueño de estadio N2, en el que se observa una actividad lentificada con frecuencias mixtas entre las que predominan las frecuencias theta y entre las que se intercalan en los canales centrales y frontales los grafoelementos típicos como son los husos de sueño y los complejos K. Ausencia de movimientos oculares. Actividad electromiográfica de bajo tono.

Estadio de sueño lento profundo o N3. Se caracteriza por la aparición en el 20% de la época de ondas delta de una frecuencia de 2 Hz o inferior y con una amplitud mayor de 75 μ V medido de pico a pico en región frontal. Los husos de sueño

pueden persistir durante este estadio. En el canal de EOG los movimientos oculares no aparecen principalmente porque se contaminan por la actividad cerebral que debido a su elevado voltaje difunde a los canales oculares. En el canal EMG persiste un tono muscular bajo (**Figura 14**).

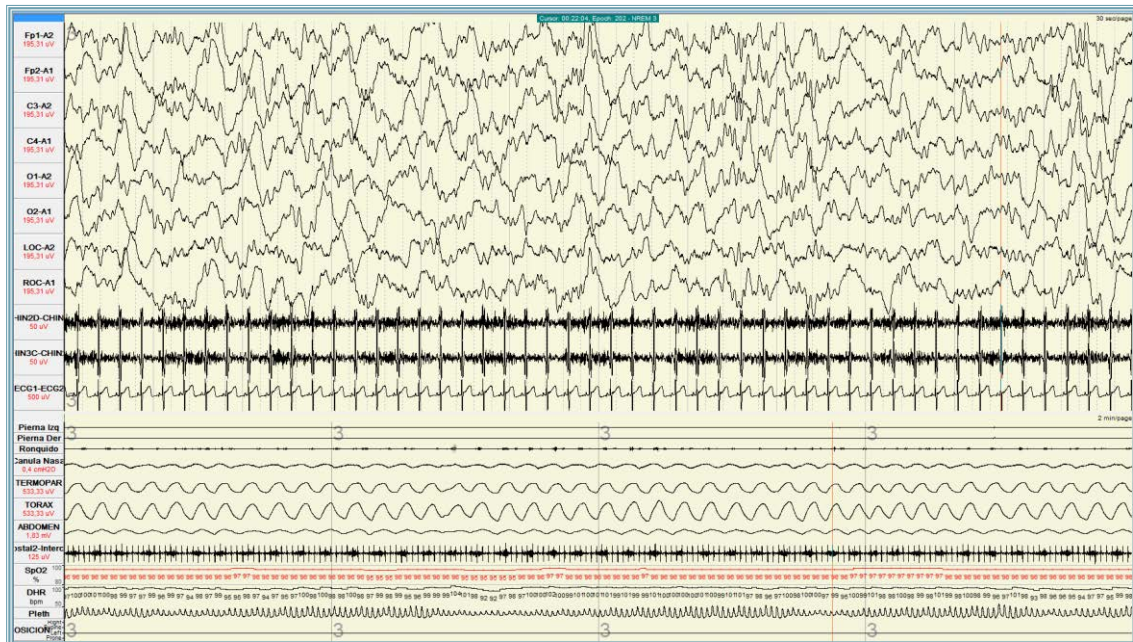


Figura 14. Estudio de polisomnografía que muestra una época de estadio de sueño N3. Época de 30 segundos de sueño de estadio N3, en la que se observa una actividad lentificada con frecuencias delta difusas que ocupan más del 20% de la época.

Sueño REM. Se caracteriza por el cumplimiento de 3 criterios indispensables. En primer lugar, la actividad EEG se transforma en una actividad mixta de bajo voltaje que recuerda la actividad del estadio N1 excepto porque no aparecen las puntas de vértex, aunque sí que pueden aparecer las ondas en diente de sierra que consisten en brotes de ondas agudas a 2-6 Hz de predominio en regiones centrales y aunque no siempre, suelen preceder a un brote de movimientos oculares rápidos. El segundo criterio es que en el EOG tienen que observarse movimientos oculares rápidos que se definen como movimientos conjugados, irregulares y agudos con una deflexión inicial del movimiento ocular menor a 0,5 segundos. El tercer y último criterio es que la actividad EMG tiene que estar muy

disminuida, la disminución máxima comparada con el resto de los estadios. No se debe considerar REM si existe una actividad muscular relativamente elevada. Únicamente se observarán brotes de actividad muscular transitoria, también llamados “twitches”, que son brotes de actividad muscular muy breve (menor a 250 ms) sobreimpuestos a la hipotonía muscular. Estos brotes presentan una actividad máxima durante el movimiento ocular rápido. La fase de REM con movimientos oculares rápidos se denomina REM fásico (**Figura 15**), mientras que la fase de REM sin movimientos oculares rápidos se denomina REM tónico.

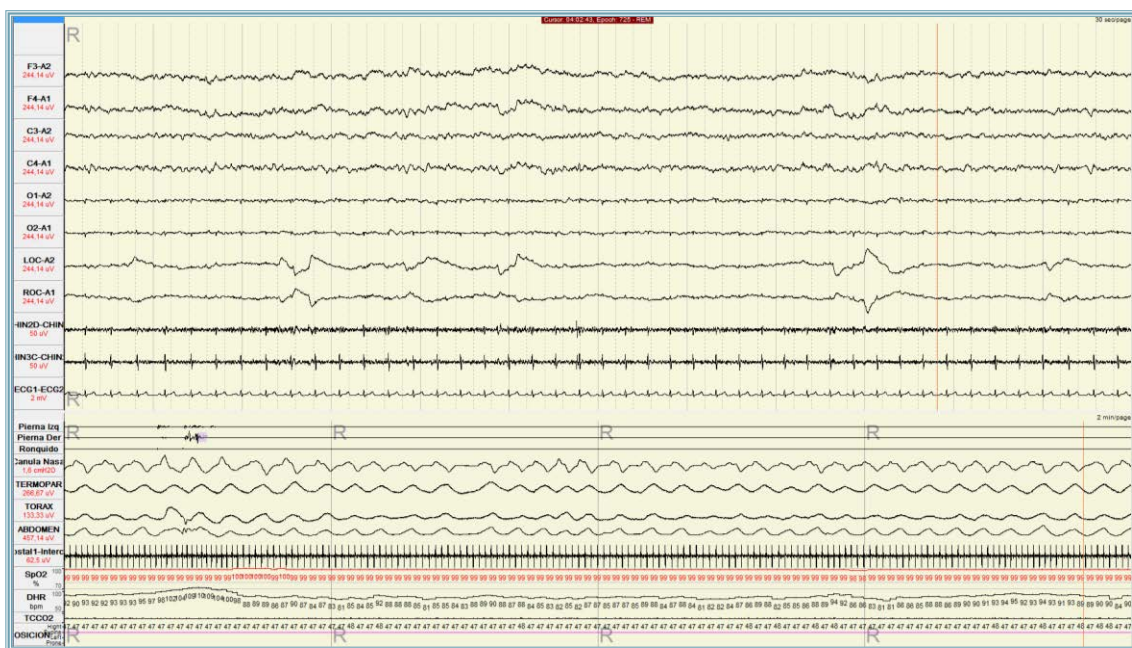


Figura 15. Estudio de polisomnografía que muestra una época de estadio de sueño REM. Época de 30 segundos de sueño de estadio REM, en el que se observa una actividad de frecuencias mixtas de bajo voltaje que asocia movimientos oculares rápidos y disminución significativa de la actividad electromiográfica del mentón.

Se inicia la codificación de REM cuando coinciden en la misma época los tres criterios que lo definen. A partir de este momento se puede retroceder hasta encontrar un aumento del tono muscular en más del 50% de la época o la aparición de un huso de sueño o complejo K, punto a partir del cual se podrá marcar REM. Para salir de un periodo de REM desde una época con los 3 criterios de sueño REM, seguiremos codificando REM hasta encontrar un aumento del tono muscular en más del 50% de la época, o la aparición de un huso de sueño o

complejo K en la primera mitad de la época, o vigilia, o estadio N3, o un microdespertar seguido de una época de N1 con movimientos oculares lentos; si son rápidos seguiremos codificando REM.

Microdespertar. Los microdespertares se definen como un aumento de las frecuencias de la actividad cerebral (theta, alfa y/o beta) durante el sueño, que puede durar de 3 a 10 segundos y debe ir precedido y seguido de 10 segundos de sueño. Además, puede ir acompañado o no de aumento de la actividad EMG durante el sueño NREM, en cambio debe ir obligatoriamente acompañado de aumento de EMG durante el sueño REM. Los microdespertares son frecuentes durante la codificación de las fases de sueño. Si un microdespertar va precedido de un complejo K, este complejo K no se considera criterio de estadio N2. Cuando encontremos un microdespertar podremos cambiar de fase si a partir de entonces cumple criterios de otra fase, principalmente a N1 (**Figura 16**).

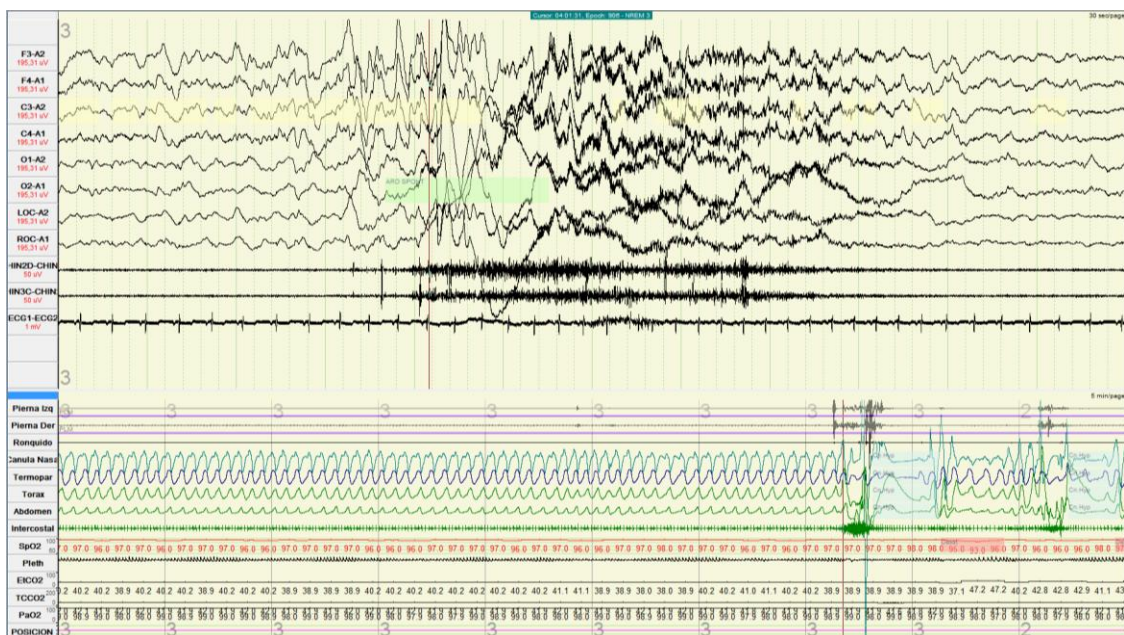


Figura 16. Estudio de PSG que muestra un microdespertar. Época de 30 segundos de sueño con un microdespertar, en el que se observa un aumento brusco de la actividad alfa y beta con actividad electromiográfica sobreañadida tanto en los canales de EEG como en el mentón, teniendo en conjunto una duración mayor a 3 segundos.

Hipnograma. Con la codificación de las diferentes fases de sueño de un registro conseguimos dibujar el hipnograma, que se define como la representación temporal de la vigilia y los distintos estadios de sueño durante el registro, así como sus ciclos. Los diferentes parámetros que se valoran y desprenden del hipnograma se definen en la **figura 17** y **tabla IV**.

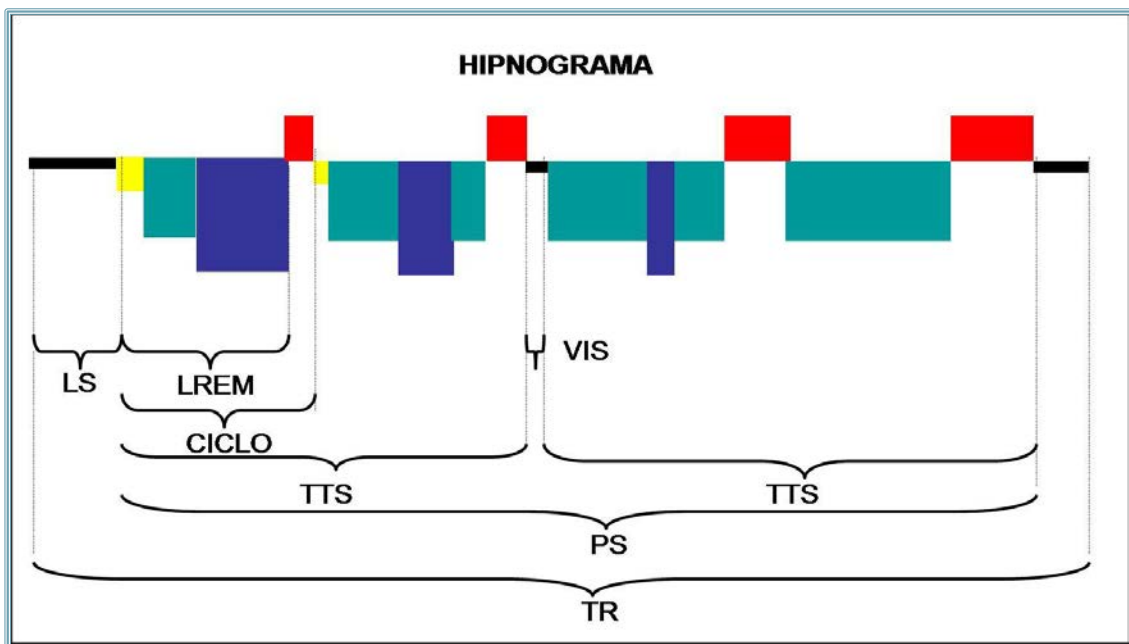


Figura 17. Representación de un hipnograma y sus parámetros. En las abscisas se distribuyen las horas del registro y en las ordenadas los diferentes estadios de sueño. **LS:** Latencia de sueño; **LREM:** Latencia REM; **TTS:** Tiempo total de sueño; **VIS:** Vigilia intrasueño; **PS:** Periodo de sueño; **TR:** Tiempo de registro.

2.2.4 CODIFICACIÓN DE LOS EVENTOS RESPIRATORIOS

La monitorización de los eventos respiratorios se aplica, sobre todo, al estudio de los trastornos respiratorios durante el sueño. Todavía hoy en día existen discrepancias sobre cuál es la mejor metodología para monitorizar los eventos respiratorios.

Los parámetros necesarios de monitorización para realizar una buena identificación y clasificación de los diferentes eventos respiratorios son: el flujo, el esfuerzo respiratorio y las consecuencias fisiológicas, tanto de los gases sanguíneos como de microdespertar y/o activación simpática.

El diagnóstico y la codificación de los trastornos respiratorios se realiza con los equipos de nivel 1 o PSG, que está considerada la prueba “gold” estándar, y con los equipos de nivel 2, que incluye la PCR, pero en aquellos pacientes con una alta sospecha pre-test de TRS. Los equipos de nivel 3 únicamente están permitidos como herramientas de cribaje de los TRS.

Los diferentes eventos respiratorios definidos por el consenso nacional sobre el SAHS realizado en el 2012 se describen en la **tabla V**.¹⁶⁰ Asimismo, los parámetros respiratorios se describen en la **tabla VI**.

2.2.5 INDICACIONES DE LA POLISOMNOGRAFÍA NOCTURNA

En la **Tabla VII** se especifican las indicaciones de la PSG nocturna aceptadas actualmente por la Sociedad Americana del Sueño.¹⁶¹

Tabla IV. Parámetros del sueño que se desprenden del hipnograma

Tiempo de registro (TR)	Duración total del registro expresado en minutos.
Tiempo en cama (TC)	Duración del periodo de tiempo comprendido desde que se apagan las luces hasta que se vuelven a encender a la mañana siguiente antes de levantarse.
Periodo total de sueño (PTS)	Tiempo comprendido desde el comienzo del sueño y la última fase de sueño registrada. Incluye el tiempo de vigilia intrasueño.
Tiempo total de sueño (TTS)	Duración en minutos del sueño registrado sin incluir la vigilia. Es de gran variabilidad interindividual, pudiendo oscilar entre 5 y 9 horas de sueño nocturno. En individuos sanos y adultos la media suele estar entre 7-8h.
Tiempo de vigilia intrasueño (VIS)	Duración en minutos del tiempo de vigilia que hay desde que se ha iniciado el sueño hasta la última época del registro.
Eficiencia de sueño (ES)	Es la relación del tiempo total de sueño y tiempo en cama. $(TTS/TC) \times 100$. La ES en un individuo sano está por encima del 90%. Se considera una eficiencia baja de sueño por debajo del 85%.
Latencia de sueño (LS)	Es el tiempo transcurrido desde que se apagan las luces hasta la primera época de sueño, o bien, hasta la tercera época de sueño según diferentes autores. La LS considerada dentro de la normalidad es menor a 20 minutos.
Latencia REM (LREM)	Es el tiempo transcurrido entre el inicio del sueño NREM y la primera época de REM. Se considera normal una LREM entre 90 y 120 minutos.
Estadio N1	Se evalúan minutos y porcentajes. Se considera normal entre el 5-10% del TTS.
Estadio N2	Se evalúan minutos y porcentajes. Compreendida entre el 40-50% del TTS.
Estadio N3	Se evalúan minutos y porcentajes. Ambos se engloban como sueño lento profundo. Sus valores de normalidad oscilan entre el 20 y 30% del TTS.
Número de episodios de sueño REM	Número de apariciones de estadio de sueño REM.
Número de despertares	Es el número de despertares (>50% de la época de vigilia) que hay desde la primera época de sueño a la última.
Índice de despertares	Es el número de despertares en relación con el tiempo total de sueño.
Número de microdespertares	Se evalúan el número de microdespertares durante el tiempo de sueño.
Índice de microdespertares	Se evalúa el número de microdespertares en relación con el tiempo total de sueño
Número de cambios de fase	Es el número de cambios de fase en relación al tiempo total de registro.

Tabla V. Definición de los eventos respiratorios

Apnea obstructiva	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales.
Apnea central	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales.
Apnea mixta	Es un evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo.
Hipopnea	Reducción discernible (> 30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración o una disminución notoria del sumatorio toracoabdominal que se acompaña de una desaturación ($\geq 3\%$) y/o un microdespertar en el EEG.
Esfuerzo respiratorio asociado a microdespertar (ERAM)	Período > 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (idealmente detectado por un incremento progresivo de la presión esofágica) que acaba, con un microdespertar (no hay una reducción evidente de la amplitud del flujo para hipopnea). También puede detectarse por periodos cortos de limitación del flujo -aplanamiento de la señal de la sonda nasal o reducciones del sumatorio toracoabdominal acompañados de un microdespertar).

Tabla VI. Parámetros de los eventos respiratorios

Índice de apnea-hipopnea (IAH)	Consiste en la suma de apneas y de hipopneas y dividido por las horas de sueño (o por las horas de registro, si se utiliza un equipo de poligrafía respiratoria).
Índice de alteración respiratoria (IAR)	Es la suma de apneas más hipopneas más ERAM por hora. El IAR se corresponde con el Respiratory Disturbance Index (RDI) de la bibliografía.
SaO2 media	Valor medio de la saturación de oxígeno durante el TTS.
SaO2 mínima	Valor mínimo de la saturación de oxígeno durante el TTS.
Índice de desaturación de oxígeno (IDO)	Número de eventos de desaturación de oxígeno por hora de sueño.
CT90	Porcentaje de tiempo que está la saturación de oxígeno por debajo del 90%.

Tabla VII. Indicaciones de la polisomnografía (PSG)

- 1) En el diagnóstico del SAHOS, SAC e hipoventilación nocturna.
- 2) En el diagnóstico del trastorno de la parasomnia REM.
- 3) En el diagnóstico de los movimientos periódicos de las piernas.
- 4) En la realización de graduación de CPAP.
- 5) En la confirmación del SAHOS en aquellos pacientes con alta probabilidad en que ha resultado negativa la poligrafía cardiorrespiratoria.
- 6) En pacientes diagnosticados de SAHOS en tratamiento con CPAP que han aumentado o perdido peso de forma sustancial.
- 7) En pacientes con buena adaptación al CPAP en los que todavía persisten síntomas o bien cuando, tras la ausencia de síntomas, éstos reaparecen.
- 8) Previa y posterior a la cirugía otorrinolaringológica en pacientes con un SAHOS moderado-grave.
- 9) En la reaparición de síntomas tras la cirugía y en el seguimiento de pacientes con SAHOS moderado-grave a los que se les indica un dispositivo de avance mandibular.
- 10) En pacientes con enfermedad neuromuscular asociada.
- 11) En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en que se sospeche un trastorno de sueño asociado a excepción de la hipoventilación-hipoxemia durante el sueño.
- 12) Actualmente se están realizando trabajos que recomendarían la realización de PSG para la monitorización durante el sueño de pacientes con ventilación mecánica no invasiva.

SAHOS: Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; **SAC:** Síndrome de apnea central del sueño; **REM:** Estadio de sueño REM; **CPAP:** Presión continua y positiva de aire.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

Los trastornos del sueño, a pesar de su alta prevalencia en la población general, han pasado desapercibidos durante mucho tiempo en los pacientes con MC-1. Los últimos estudios que aparecen en la literatura, a pesar de ser muy heterogéneos y realizados con series muy limitadas, orientan hacia una alta prevalencia de trastornos respiratorios en estos pacientes. A pesar de ello, la valoración sistemática de los diferentes trastornos del sueño, y en especial los trastornos respiratorios del sueño, en este tipo de pacientes es muy escasa. Además, en la actualidad se desconoce la implicación de los diferentes trastornos del sueño en la fisiopatología, en la clínica y en la respuesta a la cirugía de los pacientes con una MC-1. Del mismo modo, no se ha estudiado si los trastornos respiratorios podrían ayudar a la toma de decisiones en el tratamiento de estos pacientes.

Las hipótesis que los diferentes estudios de la presente Tesis Doctoral pretenden verificar o refutar son las siguientes:

- 1) Un porcentaje elevado de pacientes con una MC-1 presentan trastornos del sueño asociados.
- 2) Los pacientes que presentan una clínica más florida presentarán con mayor frecuencia alteraciones en la PSG.
- 3) Los pacientes con mayores alteraciones anatómicas en los parámetros cráneo-morfométricos se asociarán a mayores alteraciones en la PSG.
- 4) Los pacientes con MC-1 con una alteración del paso de la vía aérea superior presentarán mayores alteraciones de los parámetros respiratorios nocturnos.

- 5) Los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de reconstrucción de fosa posterior mejorarán sus parámetros polisomnográficos después del tratamiento quirúrgico.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Describir la incidencia de las anomalías en la polisomnografía nocturna en una serie homogénea de pacientes con MC-1 y estudiar la relación entre los parámetros polisomnográficos con la sintomatología clínica y los hallazgos morfométricos de la RM craneal, tanto de las estructuras craneofaciales como de las que conforman la vía aérea superior.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En este compendio de estudios realizados, los objetivos específicos que pretendíamos realizar son:

1. Describir la frecuencia de aparición de alteraciones en la polisomnografía nocturna en una serie extensa y homogénea de pacientes con diagnóstico de MC-1.
2. Relacionar los tipos de alteraciones polisomnográficas con los hallazgos clínicos y anatómicos en pacientes con MC-1.
3. Definir subgrupos de pacientes con probabilidades distintas de presentar alteraciones en la polisomnografía en función de parámetros morfométricos cráneo-cervicales.

4. Definir subgrupos de pacientes con probabilidades distintas de presentar alteraciones en la polisomnografía en función de parámetros morfométricos faciales y de la vía aérea superior.
5. Describir las variaciones polisomnográficas en aquellos pacientes que han realizado una cirugía descompresiva de fosa posterior.



PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

A excepción del primer artículo (**revisión**) y el segundo trabajo (**capítulo de libro publicado**) que constituyen los fundamentos de esta Tesis Doctoral, el resto de los artículos están elaborados a partir de series de pacientes que parten de la misma fuente y a los que se les ha practicado estudios morfométricos y polisomnográficos que se describen en los siguientes apartados de esta sección de Pacientes y Métodos. Además de los conceptos generales utilizados, se intentará matizar las particularidades de cada uno de los estudios realizados.

1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes con una malformación de Chiari incluidos en los diferentes estudios se han seleccionado de forma consecutiva después de ser referidos al Servicio de Neurocirugía del HUVH para estudio y tratamiento. Estos pacientes forman parte de una base de datos elaborada por el Servicio de Neurocirugía y que se cumplimenta desde el año 2006. Los pacientes proceden de Cataluña y de otras comunidades autónomas españolas, dado que nuestro centro se ha erigido como un centro de referencia extraoficial para el diagnóstico, la investigación y el tratamiento de este tipo de malformaciones. La base de datos también incluye pacientes estudiados y tratados con anterioridad al año 2006, aunque en este caso se han introducido de forma retrospectiva. Esta base de datos se aloja en un servidor seguro y de acceso protegido por doble mecanismo de seguridad. Ha sido desarrollada en MySQL, PHP y Java Script en código abierto y es propiedad de la UNINN. Se encuentra ubicada en la red dentro del dominio “www.neurotrauma.com” y en ella se almacenan datos demográficos, síntomas y signos e información neurorradiológica y neurofisiológica, tanto en lo que se refiere al diagnóstico como al seguimiento de los enfermos. La cumplimentación de esta base de datos ha sido realizada de forma exclusiva por los dos autores

responsables del tratamiento quirúrgico de estos pacientes (Dr. J. Sahuquillo y Dra. M.A. Poca), directores de la presente Tesis Doctoral. Estos autores son los responsables de la seguridad de la información que contiene la base de datos, que ha sido debidamente registrada y sigue todos los requisitos de seguridad exigidos en el momento actual.

Para introducir su información en esta base de datos, los pacientes firman un consentimiento informado que incluye la siguiente información: *“De acuerdo con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), el paciente/representante legal del mismo queda informado y presta su consentimiento a la incorporación de sus datos personales a ficheros de los que es responsable la Unidad de Investigación de Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN) para fines epidemiológicos, de archivo y/o de investigación. Las bases de datos que registran la actividad quirúrgica del Servicio de Neurocirugía, las complicaciones de la cirugía e información sobre la patología específica que afecta al paciente, han sido debidamente inscritas en la Agencia Española de Protección de Datos. Para ejercitar su derecho de acceso, oposición, modificación, o cancelación de esta autorización le rogamos lo haga a través de correo postal a Servicio de Neurocirugía, Planta novena del AGE, Paseo Vall d’Hebron 119-129, 08035, Barcelona o al correo electrónico: datospersonales@neurotrauma.com. He comprendido todo lo anterior perfectamente y soy consciente de que puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.”*

El segundo (**prevalencia**), tercer (**predicción**) y sexto (**morfometría buco-orofaríngea y sueño**) artículos de la Tesis comparten parte de la selección de pacientes y de la metodología. En estos trabajos, se realizó un estudio prospectivo con una selección consecutiva de los pacientes estudiados en el Servicio de Neurocirugía durante el periodo 2006-2013. Se incluyeron 90 pacientes con MC-1, con una edad superior a 18 años y con un descenso amigdalár (DA) en la RM ≥ 3 mm. Para los análisis, los pacientes se subclasificaron en dos subtipos de malformación: MC-1, con el óbex por encima del FM, y MC-1.5,

en los que junto con un DA ≥ 3 mm el óbex de los pacientes se situaba por debajo del FM. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban una hipertrofia adenoidea o amigdalar, una malformación compleja de la charnela cráneo-cervical, una cardiopatía congestiva avanzada o recibían mediación psicotrópica que pudiera interferir en el sueño.

En el tercer artículo (**predicción**), además, se utilizó un grupo de pacientes adicional para la validación de los resultados (n= 74), que siguió el mismo proceso de selección que los pacientes previos (criterios de inclusión y exclusión previamente descritos), aunque el periodo de selección fue posterior (2013-2017).

En el sexto artículo (**morfometría buco-orofaríngea y sueño**), en preparación, el proceso de selección de los 90 pacientes con MC-1 fue el mismo que el aplicado en el resto de los trabajos previos, pero con la diferencia de que el periodo de selección de los pacientes fue del 2004 al 2010 y que el criterio de la definición de MC-1 que se aplicó fue el de un descenso amigdalar de más de 5 mm. En este estudio, para comparar los resultados de las variables morfométricas de la RM se seleccionó un grupo control de 49 individuos con una fosa posterior normal (no afectos de MC-1).

En el séptimo artículo (**cambios postquirúrgicos**), en preparación, se realizó un trabajo retrospectivo durante el periodo 2006 y 2016, y se incluyó aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión previamente descritos, pero que además tuvieran un estudio de sueño con el diagnóstico de un TRS asociado, que hubieran sido candidatos de cirugía de RFP y que tuvieran un estudio de sueño post cirugía de RFP.

2. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Todos los artículos de esta Tesis, a excepción del primero (**revisión**) y del capítulo de libro, incluyen pacientes a los que se les realizó un estudio de RM, ya sea para el diagnóstico de la enfermedad y valoración de patología asociada, como para la realización de diferentes medidas morfométricas, tanto craneales como orofaríngeas. Los datos se obtuvieron utilizando una RM de 1,5 T (modelos MAGNETOM Symphony o Vision, Siemens, Erlangen, Alemania). En todos los pacientes y controles se obtuvo una secuencia sagital convencional de spin-echo ponderada en T1 (TR 450–600 mseg, TE 12–20 mseg, adquisiciones 2). La secuencia se obtuvo con un grosor de corte de 4 a 5 mm y un espacio entre cortes de 0,1–0,3, con una matriz de imagen de 144–256 × 256–384 y FOV de 196 × 230-mm. En todos los pacientes, se obtuvieron secuencias sagitales, transversales y coronales convencionales de spin-echo ponderado en T1, ponderado en T2 y FLAIR rápido. Las mediciones faciocraneales, orofaríngeas y cerebrales se evaluaron mediante un corte de RM sagital y medio del cráneo ponderado en T1. Las mediciones de las cavidades siringomiélicas se realizaron mediante cortes sagitales holomedulares de RM ponderados en T2. Para los análisis morfométricos de los estudios realizados, a excepción del cuarto (**morfometría buco-orofaríngea**), se exportaron imágenes representativas de los exámenes de RM a un formato de archivo de imagen compatible y se analizaron utilizando el software de dominio público Image J versión 1.43 (National Institutes of Health, EE. UU.). El cuarto trabajo (Urbizu y col.) se realizó mediante el sistema de archivo y comunicación de imágenes digitales (PACS) en una estación de postprocesamiento NUMARIS/4 syngo versión MR 2004A (Siemens). A partir de las imágenes digitalizadas, se evaluó una versión reducida de los parámetros craneométricos más completos, previamente utilizados y publicados por nuestro grupo.

Los estudios de neuroimagen en el segundo artículo (**prevalencia**) se utilizaron para el diagnóstico de la enfermedad y la valoración de patología asociada. En el tercer artículo (**predicción**) se realizaron las medidas morfométricas tal y como se describen en los apartados de “*análisis morfométrico de fosa posterior*” de esta sección. En el cuarto artículo (**morfometría buco-orofaríngea**) se amplió el estudio de la RM con las medidas cefalométricas de la orofaringe, tal y como se describe en el apartado de “*medidas morfométricas de las partes blandas en la cefalometría*”, y se aplicó a aquellos pacientes con MC-1 y a los individuos del grupo control. En el sexto artículo (**morfometría buco-orofaríngea y sueño**) se amplió el estudio de la RM con las medias cefalométricas faciales y de la orofaringe descritas en los apartados de “*parámetros cefalométricos craneales*” y “*medidas morfométricas de las partes blandas en la cefalometría*” y se compararon los resultados entre los pacientes MC-1 con SAHS y no SAHS. Finalmente, en el séptimo artículo (**cambios postquirúrgicos**) se compararon las medias morfométricas de la RM pre y post quirúrgicas, tal y como se describen en el apartado de “*análisis morfométrico de la fosa posterior tras la cirugía descompresiva.*”

2.1 ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE LA FOSA CRANEAL POSTERIOR

En los diferentes estudios de esta Tesis, además de la valoración diagnóstica habitual en los estudios de neuroimagen, se realizaron una serie de mediciones craneométricas adicionales a partir de las imágenes digitalizadas de la RM, realizadas en un corte sagital medio de RM ponderadas en T1. Las medidas recogidas se definen a continuación y se han resumido en la **figura 18**. Los parámetros utilizados en los análisis morfométricos han sido:

1) Medidas respecto al plano del FM

- *Diámetro anteroposterior del FM.* Se define como una línea entre basion y opisthion (línea de McRae) redondeada al milímetro.⁵⁶
- *Descenso amigdalor por debajo del FM.* Se cuantifica a partir del punto más caudal de las amígdalas cerebelosas hasta alcanzar la perpendicular del plano del FM.¹ A la posición de las amígdalas por encima del FM se le asigna un valor negativo.
- *Impresión basilar respecto a la línea de McRae.* Perpendicular entre la línea de McRae y la punta de la apófisis odontoides. Los valores pueden ser negativos (por debajo de la línea de McRae) o positivos (por encima de la línea de McRae).⁵⁶
- *Impresión basilar respecto de la línea de Chamberlain.* Se define como la distancia en mm desde la punta de la odontoides por encima o por debajo de la línea de Chamberlain (línea trazada desde la parte posterior del paladar duro hasta la punta del opisthion -parte más caudal de la escama occipital-). Los valores pueden ser negativos (por debajo de la línea de Chamberlain) o positivos (por encima de la línea de Chamberlain).^{162,163}
- *Distancia entre fastigium y foramen magnum.*⁵⁶ Se define como la distancia entre el punto más posterior del cuarto ventrículo hasta la perpendicular con la línea anteroposterior del FM.
- *Distancia entre pons y foramen magnum.*⁵⁶ Se define como la distancia entre el punto más inferior de la unión anterior de la protuberancia y el mesencéfalo hasta la perpendicular con la línea anteroposterior del FM.
- *Distancia entre el cuerpo calloso y el foramen magnum.*⁵⁶ Se define como la distancia entre el punto más inferior y posterior del cuerpo calloso hasta la perpendicular con la línea anteroposterior del FM.

2) Medidas angulares

- *Ángulo occipito-tentorial.* Ángulo formado por el tentorio y el supraoccipucio.⁹¹

- *Ángulo basal.* Ángulo formado por una línea que se extiende desde el nasion al centro de la silla turca y una segunda línea que va desde el centro de la silla turca al basion.¹⁶⁴
- *Ángulo de Wackenheim.* Ángulo formado por una línea que se extiende a lo largo de la superficie posterior del clivus prolongada a la parte más supero-dorsal de la apófisis odontoides y luego hacia abajo a la porción más infero-dorsal del cuerpo vertebral de C2.¹¹⁶
- *Ángulo de la odontoides.* Ángulo entre la línea del polo superior de la apófisis odontoides respecto al medio de la línea basal (línea entre la parte anterior y posterior de C2).

3) Dimensiones de la fosa posterior

- *Longitud del tentorio.* Medida desde la línea media anterior (posterior a la vena de galeno) hasta la protuberancia occipital interna.⁵⁶
- *Longitud supraoccipital.* Medida desde el centro de la protuberancia occipital hasta el opisthion.⁵⁶
- *Longitud del clivus.* Distancia entre la clinoides posterior y la parte más inferior del clivus (basion) en el mismo corte sagital medio de RM en el que se evalúa la herniación amigdalara.⁵⁶
- *Altura de la FP.* Línea entre el final superior del área tentorial y la línea basion -opisthion.⁵⁶
- *Diámetro anteroposterior.* Línea entre la protuberancia occipital interna y el dorso de la silla turca.⁵⁶

4) Áreas de la fosa posterior

- *Área total de la fosa posterior en el plano sagital.* Se dibuja un polígono con los siguientes límites: la longitud total del tentorio hasta su inserción en el hueso occipital, una línea que sigue el margen cortical interno del hueso occipital desde la inserción del tentorio al opisthion, la línea opisthion-basion, clivus

del basion al dorso de la silla turca y una última línea que se extiende desde el último punto a la parte más anterosuperior del tentorio.⁵⁶

- *Área ósea de la fosa posterior.* Polígono delimitado por suboccipucio, foramen magnum y clivus.⁵⁶

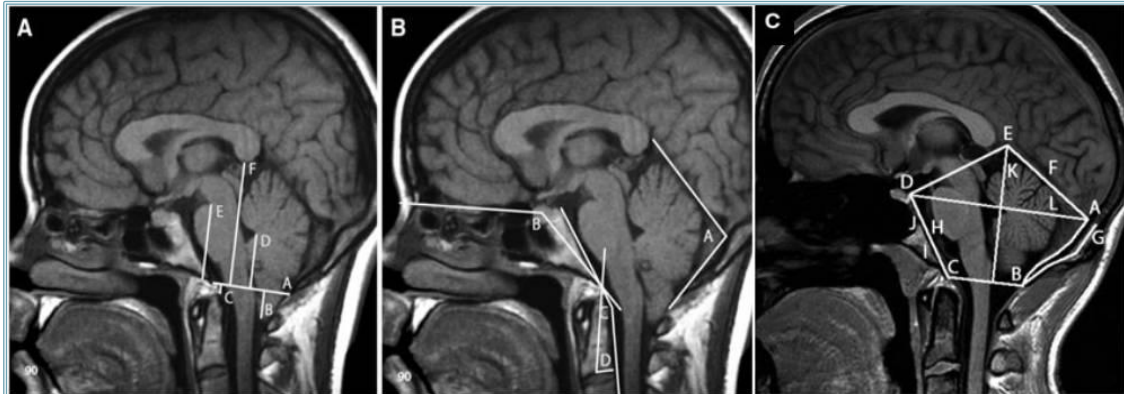


Figura 18. Representación de las medidas morfométricas más utilizadas, realizadas en el corte medio sagital T1WI de Resonancia Magnética. A) Medidas respecto al plano del foramen magnum (FM): (A) FM, (B) Descenso amigdalas, (C) Impresión basilar, (D) Distancia entre fastigium y FM, (E) Distancia entre pons y FM, (F) Distancia entre corpus callosum y FM. **B) Medidas angulares:** (A) Ángulo occipito-tentorial, (B) Ángulo basal, (C) Ángulo de Wackenheim, (D) Ángulo de la odontoides. **C) Dimensiones de la fosa posterior:** (K) Altura, (L) Diámetro anteroposterior, (F) Longitud del tentorio, (G) Longitud supraoccipital, (H) Longitud del clivus, (I) Longitud basioccipital, (J) Longitud basiesfenoide. **D) Áreas de la fosa posterior:** Área total de la fosa posterior en el plano sagital: polígono delimitado por tentorio, suboccipucium, FM y clivus (A, B, C, D, E). Área ósea de la fosa posterior: polígono delimitado por suboccipucium, FM y clivus (A, B, C, D).

5) Medidas de la cavidad siringomiélica

- *Extensión de la siringomielia.* Definida como el número de cuerpos vertebrales entre el límite superior e inferior de la cavidad.²³
- *Diámetro máximo AP de la siringomielia (DS).* El diámetro máximo anteroposterior de la siringomielia en su porción más amplia. Se mide en el corte sagital medio de RM.²³

- *Diámetro máximo AP de la médula espinal (DME)*. Medido en el mismo nivel en el que se midió el DS.²³
- *Diámetro máximo del canal raquídeo (DCR)*. Medido en el mismo nivel en el que se midió el DS.²³
- *Ratio siringo-medular (%)*. Se calcula del cociente $DS/DME \times 100$.²³
- *Ratio médula-canal (%)*. Se calcula del cociente $DME/DCR \times 100$.²³

2.2 ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR

Como ya se ha comentado con anterioridad, diferentes autores han objetivado diversas alteraciones de la vía aérea superior en los pacientes con MC-1. En nuestros estudios, además de la valoración diagnóstica habitual en los estudios de neuroimagen, se realizaron una serie de mediciones cefalométricas adicionales a partir de las imágenes digitalizadas de la RM.

2.2.1 PARÁMETROS CEFALOMÉTRICOS ÓSEOS

Para las medidas cefalométricas óseas se utilizaron los parámetros aplicando los valores de normalidad descritos en Sandro de Nardi et al¹⁶⁵ (**Figuras 19, 20 y 21**) y para las medidas cefalométricas de los tejidos blandos, los descritos por Urbizu et al¹⁶⁶ (**Figura 22**).

Puntos óseos utilizados (Figura 19):

- *Basion (Ba)*: Punto más anterior e inferior del orificio occipital mayor.
- *Nasion (N)*: Vértice superior de la escotadura nasal del frontal.
- *Silla turca (S)*: Centro geométrico de la fosa pituitaria (silla turca) localizado en el hueso esfenoides.

- *Dorso de la silla turca (dS)*: Borde superior de la fosa pituitaria (silla turca) localizado en el hueso esfenoides.
- *Punto A (A)*: Punto más posterior de la concavidad anterior del maxilar superior.
- *Punto B (B)*: Punto más posterior de la concavidad anterior de la mandíbula.
- *Espina nasal anterior (Ans)*: Punto más anterior de la espina nasal anterior.
- *Espina nasal posterior (Pns)*: Punto más posterior de la espina nasal posterior.
- *Gnation (Gn)*: Punto más antero-inferior de la mandíbula a nivel medio de la sínfisis.
- *Tubérculos geni (Ge)*: Punto más posterior de la sínfisis mandibular, que algunos autores identifican con el retrognation.
- *Mentón (Me)*: Punto más inferior de la mandíbula a nivel medio de la sínfisis.
- *Incisivo Superior (In1U)*: Línea axial desde el incisivo superior.

Medidas lineales y angulares (Figura 20):

- *Longitud N-S*: Mide la longitud anterior de la base del cráneo. Los valores normales se sitúan entre 68 mm y 74 mm, valores inferiores (< 68 mm) son considerados acortados y valores superiores (> 74 mm) son considerados alargados.¹⁶⁵
- *Longitud N-A*: Mide la longitud del tercio medio facial. No existen valores de normalidad.
- *Longitud N-B*: Mide la longitud facial anterior hasta el punto B. No existen valores de normalidad.
- *Longitud N-Me*: Mide la altura facial. Medida desde los puntos N-Me. Los valores de normalidad se sitúan entre 105 y 120 mm. Con valores inferiores a 105 mm se considera una facies acortada y con valores superiores a 120 mm se considera una facies alargada.¹⁶⁵

- *Longitud Me-(Ans-Pns)*: Mide la altura facial infero-anterior. Se mide a través de la distancia entre Me y la perpendicular de Ans-Pns. Se consideran valores dentro de la normalidad entre 60 y 70 mm. Con valores inferiores (< 60 mm) se considera una altura facial anterior acortada y con valores superiores (> 70 mm) se considera una altura facial alargada.¹⁶⁵
- *Ángulo S-N-A (Posición maxilar)*: El ángulo está formado con los puntos de Silla turca, Nasion y punto A. Se consideran valores normales entre 80° y 84° . Con valores inferiores ($< 80^\circ$), se considera una retrusión maxilar y con valores superiores ($> 84^\circ$) se considera que existe protrusión maxilar.¹⁶⁵
- *Ángulo S-N-B (Posición mandibular)*: El ángulo está formado con los puntos silla turca, Nasion y punto B. Se consideran valores normales entre 78° y 82° . Con valores inferiores ($< 78^\circ$), se considera retrognatia y con valores superiores ($> 82^\circ$), se considera que existe prognatia.¹⁶⁵
- *Ángulo A-N-B (Maloclusión dental)*: El ángulo se configura con los puntos: punto A, Nasion y punto B. Se clasifica en: Clase I, con valores de $0-4^\circ$. Valores inferiores ($< 0^\circ$) se clasifican como Clase II y valores superiores ($> 4^\circ$) se clasifican como Clase III.¹⁶⁵
- *Ángulo N-S-InU1 (Inclinación del incisivo superior)*: Ángulo configurado con los puntos Nasion, silla turca y incisivo superior. Los valores normales se encuentran entre 101° y 105° . Con valores inferiores ($< 101^\circ$) se considera endoinclinación y con valores superiores ($> 105^\circ$) se considera exoinclinación.¹⁶⁵
- *Ángulo N-S-Gn (Forma facial)*: Ángulo configurado con los puntos Nasion, Silla turca y Gnation. Se considera normocéfalo cuando existe un ángulo comprendido entre 66° y 68° , braquicéfalo, con valores inferiores ($< 66^\circ$) y dolicocefalo, con valores superiores ($> 68^\circ$).¹⁶⁵

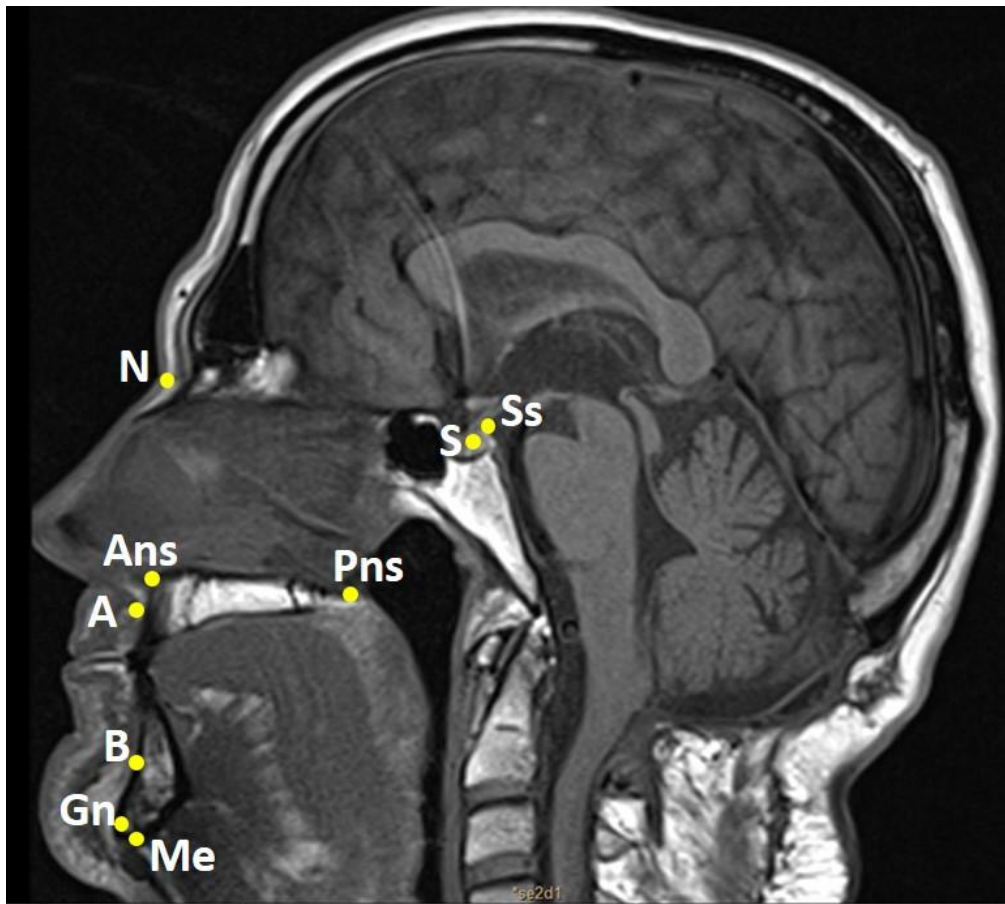


Figura 19. Puntos óseos en cefalometría. N: Nasion; S: Silla turca; Ss: Borde superior silla turca; Ans: Espina nasal anterior; Pns: Espina nasal posterior; A: Punto A; B: Punto B; Gn: Gnathion; Me: Mentón.

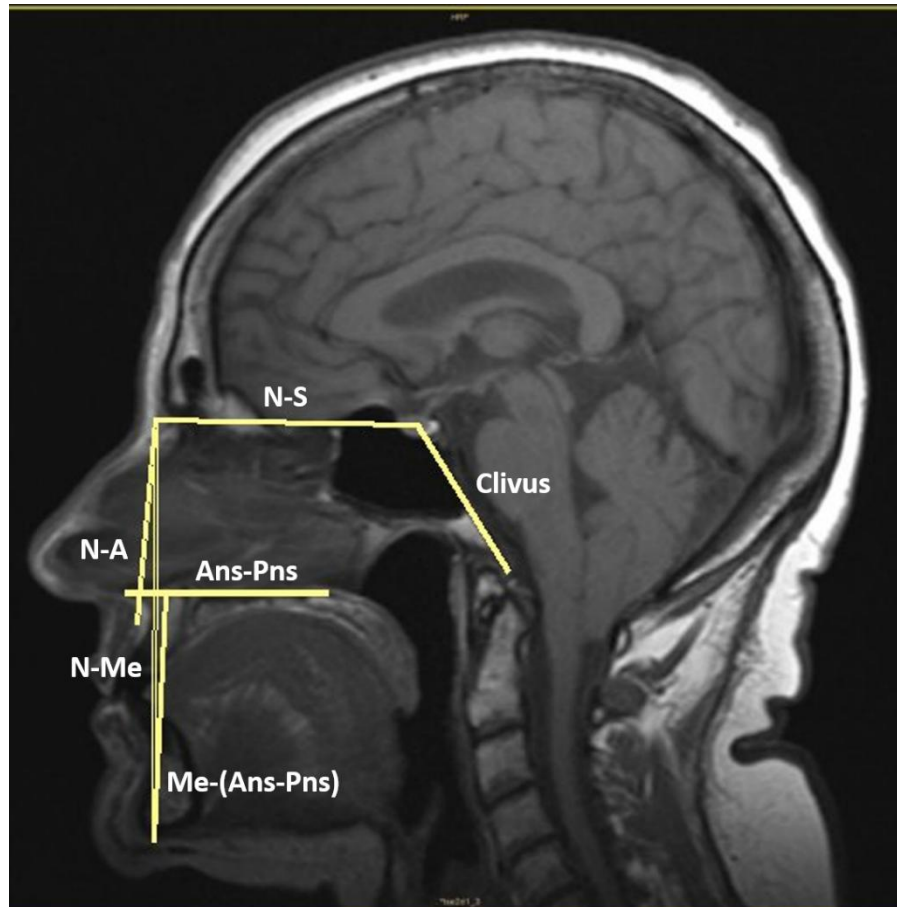


Figura 20. Medidas lineales en cefalometría. N-Me (**Altura facial anterior**): Distancia desde N a Me; Ans-Pns (**Longitud maxilar**): Distancia de Ans a Pns; Me-(Ans-Pns) (**Altura facial anteroinferior**): Distancia desde Me hasta la perpendicular de Ans-Pns; N-A: Longitud de N a A; N-B: Longitud desde N a B; N-Me (**Altura facial anterior**): Longitud de N a Me. **N**: Nasion; **S**: Silla turca; **A**: Punto A; **Me**: Mentón. **Ans**: Espina nasal anterior; **Pns**: Espina nasal posterior.

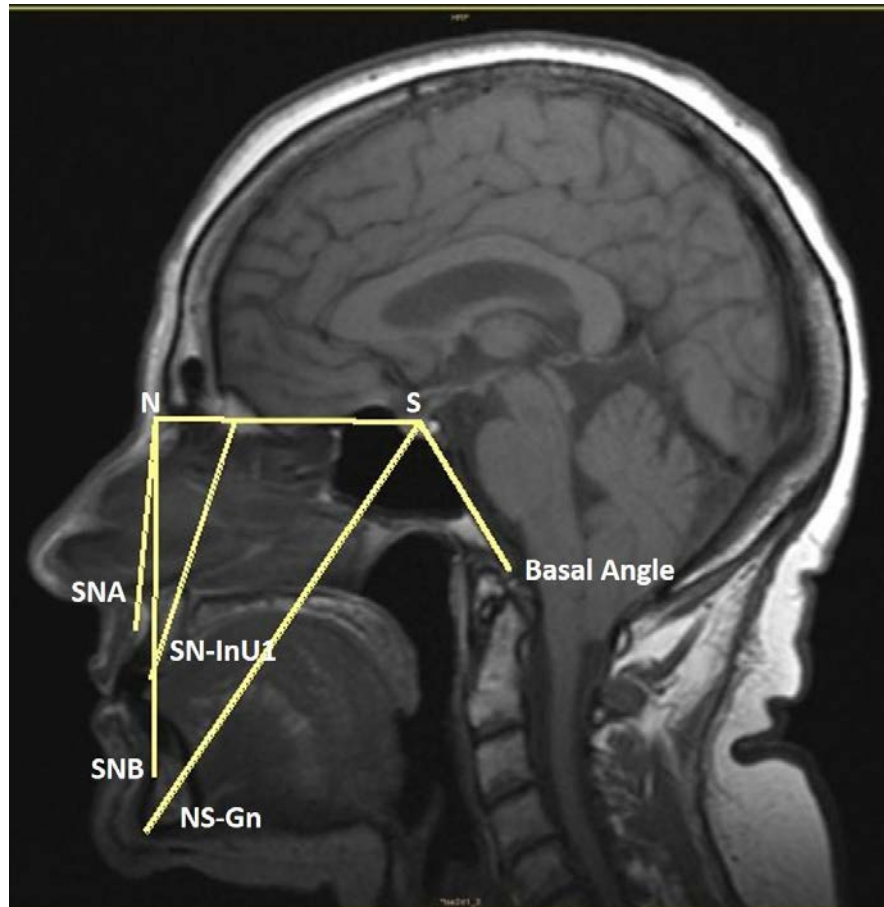


Figura 21. Medidas angulares en cefalometría. Ángulo SNA (Posición maxilar): Silla-Nasion-punto A; **Ángulo SNB (Posición mandibular):** Silla-Nasion-punto B; **Ángulo ANB (Maloclusión dental):** Punto A-Nasion-punto B; **SN-InU1 (Ángulo incisivo):** Silla-Nasion-InU1; **SN-Gn (Forma facial):** Silla-Nasion-Gnation; **N-S-C (Ángulo basal):** Nasion- centro silla turca- clivus (basión).

2.2.2 MEDIDAS MORFOMÉTRICAS DE LAS PARTES BLANDAS EN LA CEFALOMETRÍA

A continuación, se describen las medidas morfométricas de los tejidos blandos de la VAS más habituales realizadas en los estudios cefalométricos **(Figura 22)**.

- *Área de la cavidad oral*: Se estima como el límite de la superficie de la cavidad oral calculada entre la punta del incisivo central, la línea del maxilar y el paladar blando, epiglotis, vallécula, el punto más anterior y superior del hueso hioides, la base de la lengua y el tubérculo genial.
- *Área lingual*: Se estima siguiendo el contorno de la lengua, donde los límites se definen por los siguientes puntos: punta de la lengua, vallécula, el punto más anterior y superior del hueso hioides y el tubérculo genial.
- *Longitud lingual*: Distancia entre la punta de la lengua y la vallécula.
- *Diámetro anteroposterior de la cavidad faríngea*: Distancia desde el incisivo superior hasta la pared posterior faríngea a nivel de la punta de la epiglotis.
- *Longitud vertical de la VAS*: Distancia entre la espina posterior nasal hasta la vallécula.
- *Longitud del paladar blando*: Distancia entre la espina nasal posterior y la úvula.
- *Grosor de la úvula*: Distancia del máximo grosor de la úvula dibujado de la perpendicular desde la línea de la espina nasal hasta la úvula.
- *Mínimo diámetro de la vía aérea superior faríngea*: Distancia más estrecha del paso aéreo medido en la perpendicular desde la úvula hasta la pared faríngea posterior.
- *Mínimo diámetro de la vía aérea media faríngea*: Distancia más estrecha del paso aéreo medido en la perpendicular desde el punto más externo de la lengua hasta la pared faríngea posterior.

- *Mínimo diámetro de la vía aérea inferior faríngea:* Distancia más estrecha del paso aéreo medido en la perpendicular desde el punto más externo de la epiglotis hasta la pared faríngea posterior.
- *Nivel de la epiglotis:* Distancia vertical desde la punta de la epiglotis a la base de la odontoides.
- *Diámetro de la vía aérea superior faríngea:* Línea perpendicular desde el Pns a la parte más posterior de la faringe.

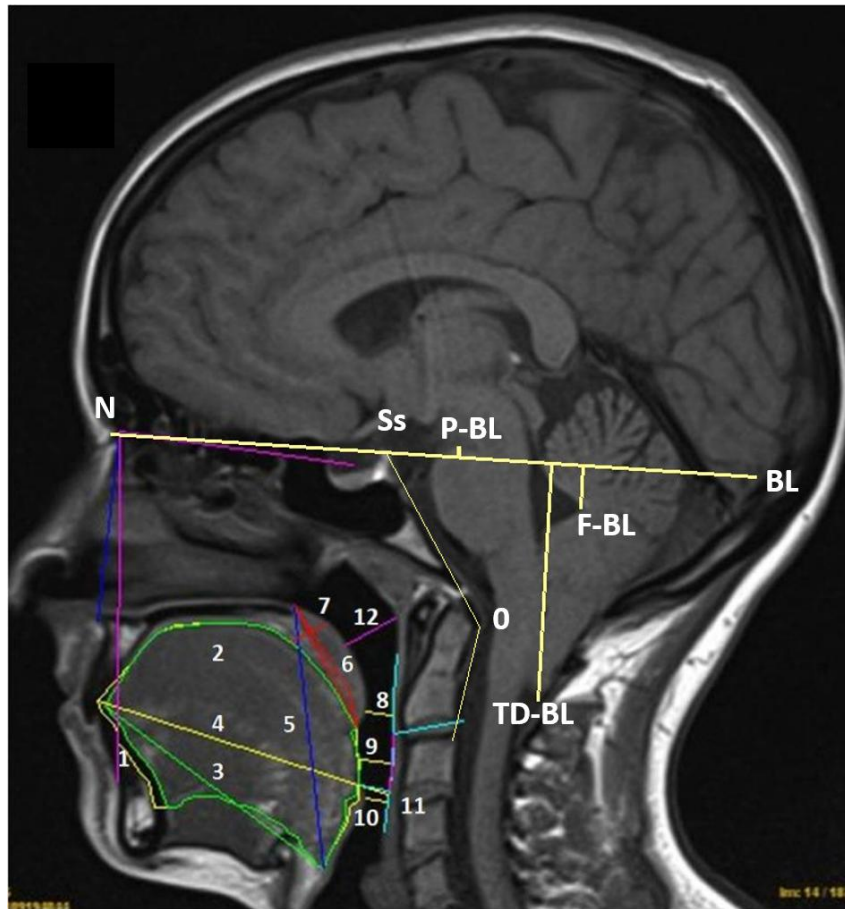


Figura 22. Medidas morfométricas de la vía aérea superior (VAS). (1) Área cavidad oral (superficie amarilla), (2) Área lingual (superficie verde), (3) Longitud lingual (línea verde), (4) Diámetro anteroposterior de la cavidad faríngea (línea amarilla), (5) Longitud vertical de la VAS (línea azul). (6) Longitud del paladar blando (línea roja 1), (7) Grosor de la úvula (línea roja 2), (8) Mínimo diámetro de la vía aérea superior faríngea (línea amarilla 1), (9) Mínimo diámetro de la vía aérea media faríngea (línea amarilla 2), (10) Mínimo diámetro de la vía aérea inferior faríngea (línea amarilla 3), (11) Nivel de la epiglotis (línea lila 1), (12) Diámetro de la vía aérea faríngea superior. P-NSs: Longitud del pons; F-NSs: Longitud del fastigium; TD-NSs: Descenso amigdalario.

2.3 ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE LA FOSA POSTERIOR TRAS LA CIRUGÍA DESCOMPRESIVA

Debido a que después de la cirugía de descompresión de fosa posterior (DFP) desaparece la referencia del opisthion, y de este modo la línea de McRae, deben utilizarse otras líneas que permitan realizar una cuantificación del cambio de posición de las amígdalas del cerebelo y otras estructuras de la FP. Hasta el momento, las más utilizadas por nuestro grupo son las mediciones realizadas sobre la línea basal (**Figura 23**).²³ Sin embargo, en esta Tesis se han realizado dos métodos distintos, con el objeto de reducir las potenciales modificaciones que pueden existir en función del grado de flexión cefálica en el momento de realizar la RM. Estos dos métodos han sido:

Método 1

Medidas realizadas en base a una línea de referencia formada a partir de una extensión del paladar duro o línea basal (LBp) (**Figura 23**).²³

- *Descenso amigdalár:* Descenso o ascenso amigdalár medido en referencia a la LBp. Los valores por debajo de la línea basal son valores positivos y por encima son valores negativos.
- *Longitud del fastigium:* Distancia entre el fastigium (punto más posterior del techo del cuarto ventrículo) y la LBp.
- *Longitud del pons:* Distancia entre la unión entre la protuberancia y el mesencéfalo y la LBp. Los valores por debajo de la línea basal son valores negativos y por encima son valores positivos.
- *Área total de la FP:* Superficie formada por el tentorium, el reborde interno de la plastia dural implantada durante la cirugía y el clivus.
- *Cisterna magna:* Cavidad de LCR que se formó entre el cerebelo, y la plastia dural implantada durante la cirugía.

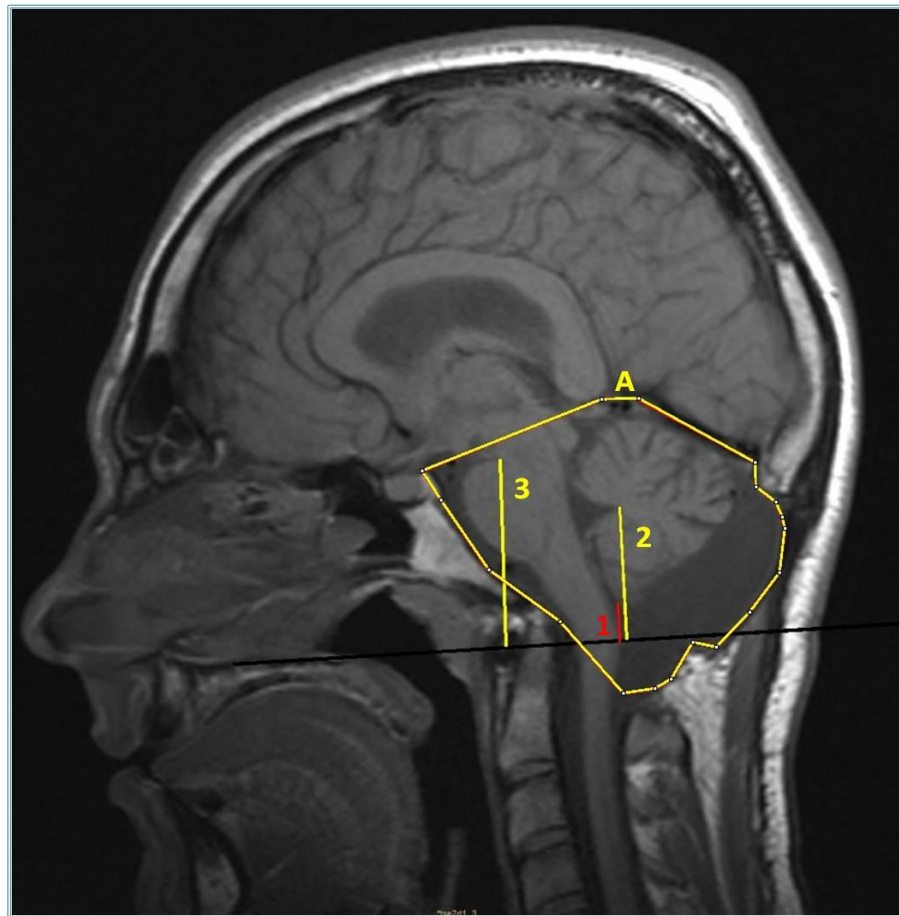


Figura 23. Análisis morfométrico tras la cirugía descompresiva posterior con la línea basal de paladar duro. 1) Descenso amigdalario por debajo de la línea basal. **2)** Distancia entre fastigium y línea basal. **3)** Distancia entre pons y línea basal. **A)** Área total de la fosa posterior en el plano sagital.

Método 2

Después de constatar que con el método anterior las medidas podían variar en función de la flexión cervical, se diseñó una nueva línea de referencia que permitiera mediciones más estables. Esta línea parte del nasion y pasa por el suelo de la fosa anterior, es la *línea basal de la fosa anterior (LFA)* (**Figura 24**).

- *Descenso amigdalario*: Medición del descenso o ascenso amigdalario en referencia a la LFA. Los valores por debajo de la LFA son valores positivos y por encima son valores negativos.

- *Longitud del fastigium*: Distancia entre el fastigium (punto más alto en el techo del cuarto ventrículo) y la LFA,
- *Longitud del pons*: Distancia entre el pons y la LFA. Los valores por debajo de la LFA son valores negativos y por encima son valores positivos.

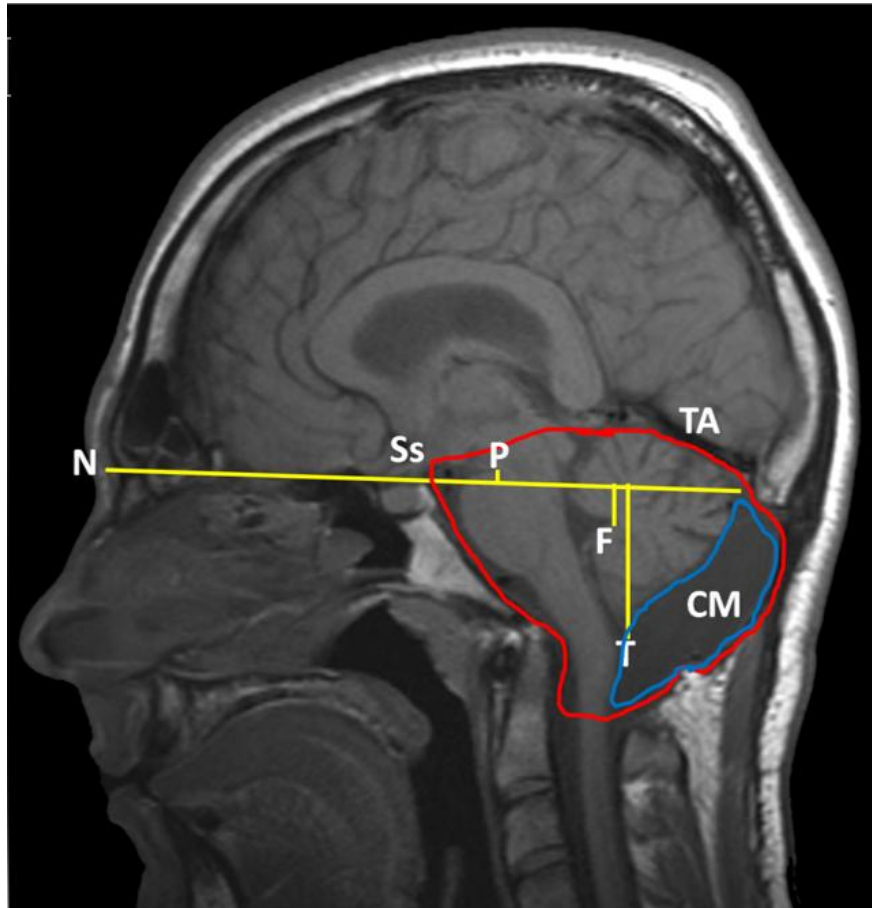


Figura 24. Análisis morfométrico tras la cirugía descompresiva posterior con la línea basal de la fosa anterior. T) Descenso amigdalario por debajo de la línea basal. F) Distancia entre fastigium y línea basal. P) Distancia entre pons y línea basal. TA) Área total. CM) Cisterna magna.

3. ESTUDIOS DE SUEÑO: POLISOMNOGRAFÍA NOCTURNA Y POLIGRAFÍA CARDIORRESPIRATORIA

Todos los pacientes de los estudios que constituyen esta Tesis (a excepción del cuarto artículo (**morfometría buco-orofaríngea**) fueron diagnosticados de los trastornos respiratorios del sueño en base a un estudio de sueño, realizado ya sea por una polisomnografía nocturna (PSG) o por una poligrafía cardiorrespiratoria (PCR). En el segundo artículo (**prevalencia**) todos los pacientes fueron exclusivamente diagnosticados con PSG, mientras que en los siguientes se combinan pacientes estudiados tanto con PSG como con PCR. Esto es debido a que en el tercer artículo (**predicción**) se incluyeron pacientes con PCR en el grupo de validación. Finalmente, en el séptimo artículo (**cambios postquirúrgicos**) sobre los cambios postquirúrgicos, al tratarse de un estudio retrospectivo, también incluyeron pacientes con ambos tipos de estudios de sueño. Este aspecto se discute y justifica debidamente en cada uno de los artículos realizados.

Los estudios de **PSG** se realizaron con el equipo de PROFUSION (Compumedics, Abbotsford, Victoria, Australia) y se siguieron los estándares marcados según la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño (AASM) editado en su segunda versión (versión 2.2), con la excepción del registro de electroencefalografía (EEG), en el cual se utilizó un montaje de EEG extendido para pacientes neurológicos. Todos los estudios incluyeron análisis del EEG (Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2, M1 y M2), electrodos de electrooculograma (EOG) derecho e izquierdo referidos a M1 y M2, respectivamente, y electromiograma submentoniano (EMG). Las mediciones respiratorias se realizaron con un termistor de flujo de aire oronasal y una cánula de presión nasal, movimientos inductivos torácicos y abdominales, electromiografía diafragmática, saturación de oxígeno arterial (SaO₂) utilizando un oxímetro de pulso, ronquidos inductivos, electrocardiograma, sensor piezoeléctrico para movimientos de piernas, grabaciones de posición corporal y tiempo transitorio de pulso.

Los estudios con la **PCR** se realizaron con el equipo SOMNEA (Compumedics, Abbotsford, Victoria, Australia), que incluía el análisis de la cánula de presión nasal, movimientos inductivos torácicos y abdominales, SaO₂ utilizando un oxímetro de pulso y registros de posición corporal.

Se obtuvieron grabaciones de video y audio para cada estudio de PSG. Todos los datos de PSG y PCR se recopilaron y almacenaron en un sistema digital. Para la codificación del sueño y de los parámetros respiratorios se realizaron siguiendo los criterios de codificación de la AASM del 2012. La codificación de los registros tanto de los parámetros neurofisiológicos como respiratorios se hicieron de forma manual y codificados por el propio autor de esta Tesis (AF). Se establecieron los criterios de severidad definidos por la misma sociedad que se encuentran ampliamente explicados y definidos en los apartados “*codificación del sueño*” y de la “*codificación de los eventos respiratorios*” de la sección de “Antecedentes y estado actual del tema” de esta memoria.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Durante la realización de los diferentes estudios se han utilizado distintos programas de análisis estadístico, fundamentalmente el programa R v3.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.R-project.org>) y el entorno de desarrollo integrado R Studio v0.99.879 (RStudio, Inc., Boston, MA, USA; “www.rstudio.com”, además del programa SPSS 17.0 (SPSS, Inc.).

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARACIONES ENTRE GRUPOS

En todos los estudios se obtuvo la estadística descriptiva para cada variable. La prueba de Shapiro-Wilk y la gráfica de probabilidad inversa se usaron

para determinar si los datos seguían una distribución normal. Para las variables continuas, las estadísticas resumidas incluyeron la media y la desviación estándar, cuando las variables seguían una distribución normal. Las variables que no seguían una distribución normal se resumieron con la mediana, rango intercuartil y los valores máximo y mínimo. Para resumir las variables categóricas se utilizaron porcentajes y tamaños de muestra.

Para comparar diferencias entre grupos en variables categóricas se usó la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según el número de casos por cada grupo. Las diferencias entre las medias o medianas entre grupos se determinaron mediante una prueba t-Student de dos colas o la prueba U de Mann-Whitney, dependiendo del tipo de distribución de las variables de interés. Para correlacionar dos variables continuas, se utilizó Kendall tau (cuando los datos no siguieron una distribución normal) o el test de Pearson (para datos que siguieron una distribución normal).

A menos que se especifique lo contrario, las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando el valor de la P era ≤ 0.05 . En el análisis de comparación en el cuarto y sexto estudio, el umbral significativo se modificó a una $P < 0.0045$, después de aplicar la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

4.2 ENFOQUES DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO SUPERVISADO LOGÍSTICO

En el tercer trabajo (**predicción**), para detectar pacientes con alto riesgo de TRS, se utilizaron dos enfoques supervisados de aprendizaje automático: regresión logística múltiple (RLM) y el árbol de inferencia condicional de la técnica de partición recursiva no sesgada (URP-CTREE).

4.2.1 REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

Para determinar los factores predictores y la variable de resultado de los efectos de las covariables se escogió un punto de corte RDI igual o superior a 10 eventos/h, correspondiente a un SRBD leve (RDI 5-15 eventos/h), según la AASM. Para este modelo, la ausencia de un trastorno del sueño clínicamente significativo (RDI < 10 eventos/h) se codificó como 0 y se codificó como 1 cuando el RDI fue superior o igual a 10 eventos/h. En una escala continua para el punto de corte RDI preseleccionado se probaron individualmente mediante análisis univariante. Todas las variables con una $p < 0,25$ en el análisis univariante fueron luego incluidas en un análisis RLM. Las variables que no fueron estadísticamente significativas a un valor de $P < 0,05$ se eliminaron, generándose un nuevo modelo sin ellas. En el tercer paso, las variables excluidas en el análisis univariante se agregaron individualmente al modelo final para probar la significancia estadística. En el modelo final, se informaron los coeficientes originales, su significación estadística, los intervalos de confianza (IC) del 95% y la razón de posibilidades (OR). Para la RLM, un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Para el modelo final, los valores de pseudo R cuadrado de Nagelkerke se utilizaron como una medida de bondad de ajuste. Los valores de pseudo R cuadrado varían de 0 a 1, y los valores más altos indican un mejor ajuste del modelo.

4.2.2 ÁRBOL DE INFERENCIA CONDICIONAL DE LA TÉCNICA DE PARTICIÓN RECURSIVA NO SESGADA (URP-CTREE)

Además del método de regresión logística convencional, utilizamos la técnica URP-CTREE. Este método es una herramienta de regresión estructurada de árbol de partición recursiva insesgada que identifica subgrupos homogéneos dentro de una población heterogénea inicial. Para realizar este análisis, utilizamos

la función CTREE implementada en el paquete partykit R, un conjunto de herramientas para representar, resumir y visualizar modelos de clasificación y regresión estructurados en árbol. En resumen, CTREE realiza una búsqueda exhaustiva de todas las posibles divisiones de las variables de entrada y selecciona las covariables que muestran la mejor división. Para este modelo, usamos un punto de corte de RDI ≥ 10 eventos/h para definir el resultado binario.

4.2.3 COMPARATIVA DE LOS ENFOQUES SUPERVISADOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO UTILIZADOS

La exactitud de los dos modelos (RLM y URP-CTREE) se evaluó tanto entre la cohorte interna del estudio como con en una segunda cohorte de validación externa, utilizando las siguientes medidas: (1) matrices de confusión con precisión, sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativos y positivos, (2) el área calculada bajo la curva y (3) la raíz del error cuadrático medio para evaluar la diferencia entre los valores predichos por un modelo y los valores observados. Posteriormente se comparó la precisión, sensibilidad y especificidad de los 2 modelos de predicción.

4.3 ESTUDIO DE CONCORDANCIA INTEROBSERVADOR DE LAS MEDIDAS CEFALOMÉTRICAS DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR

El estudio de concordancia interobservador de las medidas cefalométricas realizadas en el cuarto estudio de esta Tesis (**morfometría buco-orofaríngea**) se realizó mediante coeficientes de correlación mixtos intraclase de 2 vías (IC 95%) en medidas repetidas para todas las mediciones en 15 pacientes y 15 sujetos control seleccionados al azar. En el estudio de las dimensiones de la orofaringe y su potencial repercusión en los TRS (estudio en desarrollo en el momento actual),

la concordancia entre observadores se ha realizado mediante el coeficiente Kappa entre 3 observadores.



RESULTADOS: ESTUDIOS REALIZADOS

RESULTADOS: ESTUDIOS REALIZADOS

Esta Tesis Doctoral se presenta como compendio de publicaciones, realizadas a partir de la metodología expuesta, e incluye 4 artículos originales y 1 capítulo de libro ya publicados, 1 artículo finalizado que se encuentra en proceso de revisión, 2 artículos en fase de desarrollo final y una serie de comunicaciones a congresos nacionales e internacionales que se detallan en el material Anexo de la Tesis.

Relación de artículos y capítulos de libro publicados:

- **Alteraciones del sueño, un síndrome olvidado en los pacientes con malformación de Chiari tipo I.** Ferré A, de la Calzada MD, Poca MA, Solana E, Romero O, Sahuquillo J. *Neurología*. 2014 Jun; 29(5):294-304. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.01.008>
- **Controversias y actualizaciones en el tratamiento de la malformación de Chiari tipo 1.** Sahuquillo J, Ferré Á, Poca MA. Capítulo 22A. del libro "Cirugía Raquimedular". García de Sola R, Botella Asunción C, Isla Guerrero A. 2014. Editorial Viguera, Barcelona. ISBN (obra completa): 978-84-92931-26-2
- **Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1: A Prospective Study of 90 Patients.** Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J. *Sleep*. 2017 Jun 1; 40(6). DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx069>
- **A conditional inference tree model for predicting sleep-related breathing disorders in patients with Chiari malformation type 1: Description and external validation.** Ferré A, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Urbizu A, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J. *J Clin Sleep Med*. 2019 Jan 15;15(1):89-99. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.7578>
- **Cephalometric oropharynx and oral cavity analysis in Chiari malformation Type I: a retrospective case-control study.** Urbizu A,

Ferré A, Poca MA, Rovira A, Sahuquillo J, Martin BA, Macaya A. J Neurosurg. 2017 Feb; 126:626-633. DOI: <https://doi.org/10.3171/2016.1.JNS151590>

Artículos finalizados en proceso de revisión:

- **CO₂-induced intracranial hypertension and high-amplitude B-waves in a patient with Chiari 1 malformation and sleep apnea syndrome that resolved following CPAP therapy.** Poca MA, Ferré A, de la Calzada MD, Moncho D, Fernandez-Torrelles S, Sahuquillo J. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. En proceso de revisión.

Artículos en fase final de desarrollo:

- **Cefalometría facial y orofaríngea en los pacientes con MC-1: Estudio comparativo entre pacientes con y sin apneas del sueño.** Ferré A, Poca MA, Urbizu A, Vila J, Moncho D, Romero O, Sampol G, Quintana M y Sahuquillo J.
- **Cambios polisomnográficos después de la cirugía descompresiva posterior en los pacientes con MC-1 y SAHS: ¿Qué parámetros morfométricos se asocian con un mayor riesgo de SAHS de estos pacientes?** Ferré A, Poca MA, Moncho D, Mestres O, Romero O, Sampol G y Sahuquillo J.

Comunicaciones presentadas a congresos nacionales e internacionales:

Ver Anexos

1. ALTERACIONES DEL SUEÑO, UN SÍNDROME OLVIDADO EN LOS PACIENTES CON MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1

Alteraciones del sueño, un síndrome olvidado en los pacientes con malformación de Chiari tipo 1. *Alex Ferré Masó, María Dolores de la Calzada, María Antonia Poca, Elisabeth Solana, Odile Romero Tomás, Juan Sahuquillo. Neurología. 2014 Jun; 29(5):294-304*

DOI: 10.1016/j.nrl.2011.01.008; PMID: 21420201; **Factor de Impacto:** 1,381. Tercer cuartil de la categoría Neurología Clínica. Citaciones: 14. Citaciones por Publish or Perish: 5. *Altmetric attention score* 1.

Mencionado por lectores a través de Mendeley: 24; Búsquedas generales del artículo: 12,298,765; Búsquedas por Neurología: 270

Artículo 1. Palabra clave: **revisión.**

El primer artículo de la presente Tesis Doctoral constituye una revisión de la patología, publicada en la revista de Neurología, en la que presenta un resumen actualizado sobre la asociación de los trastornos del sueño en los pacientes con una MC-1. La MC-1 incluye una serie de anomalías congénitas que tienen como común denominador la ectopia de las amígdalas del cerebelo por debajo del FM, lo que puede condicionar fenómenos compresivos sobre el tronco del encéfalo y la porción superior de la médula espinal, pudiendo afectar las estructuras relacionadas con el sueño, como la función de los pares craneales y los propios centros respiratorios, condicionando distintos tipos de apneas y diversas alteraciones en la estructura del sueño (poca eficiencia, mala calidad, etc.). Sin embargo, a pesar de su importancia, los trastornos del sueño en la MC-1 han sido estudiados en un número muy limitado de publicaciones, centradas en series cortas y heterogéneas de pacientes.

Al iniciar este proyecto de investigación fue evidente la escasa bibliografía que existía sobre este tema, detectándose que hasta la fecha no se había realizado

ningún estudio de revisión sobre la implicación de los trastornos del sueño en los pacientes afectados de una MC-1. Este hecho motivó la elaboración de esta revisión en el que se analizaron de forma exhaustiva todas las publicaciones que existían hasta la fecha, intentando objetivar los hallazgos de los diferentes trastornos del sueño que habían sido publicados en pacientes con MC-1. Al realizar esta revisión, también se hizo patente la necesidad que existe de buscar elementos que ayuden a definir a qué pacientes con una MC-1 debería realizarse un estudio del sueño y en qué momento. También era obvia la necesidad de poner de manifiesto no sólo la prevalencia, sino también qué tipo específico de trastornos respiratorios presentaban estos pacientes y cuáles eran las alteraciones en la arquitectura de su sueño nocturno. Tampoco existía en la literatura indicaciones sobre el seguimiento y tratamiento que debía realizarse sobre los trastornos del sueño de los pacientes con una MC-1. Los estudios publicados, también ponían de manifiesto, la existencia todavía de importantes controversias en la comorbilidad de los trastornos del sueño y su implicación en la morbimortalidad en los pacientes con esta malformación. Para intentar resolver estos aspectos, todos los autores hacían referencia a que debían desarrollarse estudios incluyendo series más largas y homogéneas de pacientes.

Todos estos fundamentos se convirtieron en los objetivos y la realización de los diferentes estudios que constituyen esta Tesis Doctoral.

**Alteraciones del sueño, un síndrome olvidado en los pacientes
con malformación de Chiari tipo 1.**

Alex Ferré, María Dolores de la Calzada, María Antonia Poca, Elisabeth Solana, Odile Romero Tomás, Juan Sahuquillo.

Neurología. 2014 Jun;29(5):294-304.

doi: 10.1016/j.nrl.2011.01.008.

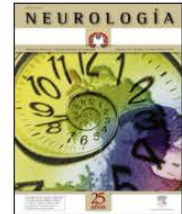
PMID: 21420201

Artículo reproducido con permiso (Anexo A.5.3):

<https://www.sciencedirect.com/journal/neurologia>



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia


REVISIÓN

Alteraciones del sueño, un síndrome olvidado en los pacientes con malformación de Chiari tipo I

A. Ferré Masó^{a,*}, M.A. Poca^{b,c}, M.D. de la Calzada^c, E. Solana^c, O. Romero Tomás^a y J. Sahuquillo^{b,c}

^a Neurofisiología Clínica, Unidad de Sueño, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Unidad de Investigación de Neurocirugía y Neurotraumatología (UNINN), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 8 de febrero de 2010; aceptado el 13 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 21 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Malformación de Chiari;
Malformación de Chiari tipo I;
Malformación de Arnold-Chiari;
Alteraciones del sueño;
Apneas;
Hipopneas;
Síndrome de apnea del sueño

Resumen

Introducción: La malformación de Chiari tipo I (MC-I) se caracteriza por la existencia de una ectopia de las amígdalas del cerebelo que se sitúan por debajo del foramen mágnum, lo que puede asociarse a fenómenos compresivos del tronco del encéfalo, de la médula espinal alta y de los pares craneales. Las manifestaciones clínicas más frecuentes suelen ser las cefaleas occipitocervicales y los mareos, aunque el cortejo sintomático puede ser muy extenso. Sin embargo, un aspecto menos conocido es la repercusión de la malformación sobre las alteraciones respiratorias nocturnas y los trastornos del sueño.

Fuentes: MEDLINE e información de pacientes con MC-I valorados en los servicios de neurocirugía y neurofisiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Desarrollo: Artículo de revisión realizado a partir del análisis de todos los estudios publicados en MEDLINE a partir del año 1966, localizados a través del motor de búsqueda PubMed, utilizando combinaciones de las palabras clave: «Chiari malformation» o «Arnold-Chiari malformation» y «sleep apnea» o «sleep disorders».

Conclusiones: Los pacientes con una MC-I presentan una mayor prevalencia de trastornos del sueño que la población general. En algunos estudios el 50% de los pacientes con MC-I presentan un síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), habiéndose descrito incluso casos de muerte súbita probablemente relacionados con estos fenómenos. Estos resultados recomiendan incluir el análisis de los parámetros respiratorios nocturnos en el estudio de los pacientes con MC-I. Identificar la presencia de un SAHS contribuye a optimizar el tratamiento de estos pacientes, mejorando la calidad de vida y su pronóstico.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: doctorferre@gmail.com (A. Ferré Masó).

KEYWORDS

Chiari malformation;
Chiari malformation
type I;
Arnold-Chiari
malformation;
Sleep disorders;
Apnea;
Hypopnea;
Sleep apnea
syndrome

Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation**Abstract**

Introduction: Chiari type I malformation (CM-I) is characterised by caudal ectopia of the cerebellar tonsils through the foramen magnum. This is associated with brain stem, high spinal cord, and cranial nerve compression phenomena. The most frequent symptoms are occipital headaches and dizziness. Less well-known symptoms are sleep disorders and nocturnal respiratory abnormalities.

Sources: MEDLINE and information from patients evaluated at the Neurosurgery and Clinical Neurophysiology Departments at Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Development: Review article based on data obtained from MEDLINE articles since 1966, using combinations of the following keywords: «Chiari malformation» or «Arnold-Chiari malformation» and «sleep apnea» or «sleep disorders».

Conclusions: CM-I patients show a higher prevalence of sleep disorders than that observed in the general population. Some studies report a 50% prevalence of sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS), probably associated with sudden death in some cases. These results support analysing sleep respiratory parameters in these patients. Identifying SAHS symptoms may help optimise treatment, thereby improving quality of life and prognosis.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los epónimos malformación de Chiari y Arnold-Chiari han sido utilizados como sinónimos para definir a una serie de malformaciones que se caracterizan por la existencia de una ectopia de las amígdalas del cerebelo que se sitúan por debajo del foramen mágnum. De una forma casi generalizada, y por un sentido de justicia histórica, el epónimo malformación de Arnold-Chiari ha sido sustituido por el de malformación de Chiari. Clásicamente se han diferenciado cuatro tipos de malformaciones de Chiari, en función de las anomalías asociadas, aunque la más frecuente es la malformación de Chiari tipo I (MC-I), para la que se exige que las amígdalas del cerebelo se sitúen al menos 3 mm por debajo del foramen mágnum (fig. 1)¹. Sin embargo, en el momento actual existen todavía importantes controversias clínicas, etiopatogénicas y terapéuticas relacionadas con esta malformación.

En los pacientes con una MC-I, la ectopia de las amígdalas del cerebelo causa un bloqueo más o menos importante a nivel de la unión cráneo-cervical, lo que dificulta la libre circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) y explica el desarrollo, en algunos enfermos, de siringomielia o hidrocefalia asociadas². Esta malformación también puede asociarse a otras anomalías óseas de la charnela cráneo-cervical, a aracnoiditis de la fosa posterior, escoliosis y aumentos de la presión intracraneal³. También se ha descrito la asociación de la MC-I con una capacidad volumétrica menor en la fosa posterior cuando se compara con individuos normales⁴⁻⁶. Estas anomalías estructurales pueden comprometer el correcto funcionamiento del segmento superior de la médula espinal y del tronco del encéfalo, por lo que puede alterar el funcionamiento de las estructuras del sueño, de los pares craneales bajos y de los centros cardiorrespiratorios.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes afectados de una MC-I son muy variables y dependen del complejo malformativo asociado y de la existencia o no de cavidades siringomiélicas e hidrocefalia en el momento del

diagnóstico. La cefalea, las cervicalgias y los mareos son los síntomas más frecuentes. Las cefaleas tienen características inespecíficas, aunque se localizan en la región occípito-cervical y suelen aumentar cuando se realizan maniobras de Valsalva. Las sensaciones de «mareo» que presentan estos pacientes son, a menudo, vértigos, que suelen desencadenarse por los movimientos de rotación cefálica. Estos pacientes también pueden presentar disfagia, ataxia, dolor radicular cervical, alteraciones sensitivas y/o

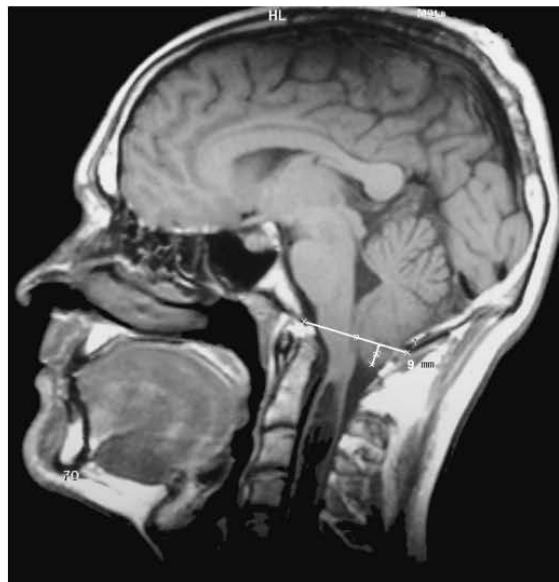


Figura 1 Imagen de resonancia magnética (proyección sagital potenciada en T1) de un paciente con malformación de Chiari tipo I que presenta un descenso de las amígdalas cerebelosas de 9 mm por debajo del foramen occipital.

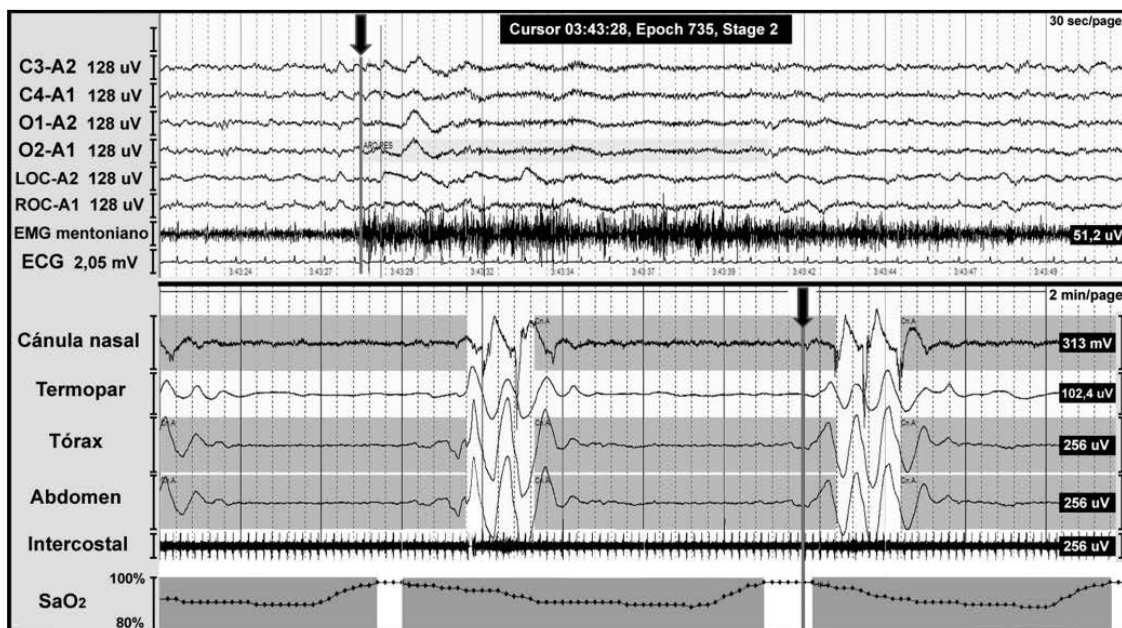


Figura 2 Apneas centrales en un paciente con malformación de Chiari tipo I. Registro polisomnográfico nocturno con presencia de apneas centrales (incluidas en las franjas grises). La línea gris al final del evento respiratorio (flecha) indica el inicio del microdespertar cortical, que se visualiza en los canales de electroencefalografía con una escala de tiempo diferente. La parte inferior de la figura muestra el descenso de la saturación de oxígeno secundario a la apnea.

motoras, entre otros síntomas. En los últimos años diversos autores han hecho énfasis en un aspecto menos conocido de esta patología como son las alteraciones del sueño y los trastornos respiratorios nocturnos que presentan muchos de estos pacientes y que pueden llegar a conducir a un fallo respiratorio⁷⁻¹⁵ o incluso a la muerte súbita¹⁶⁻²².

En la actualidad, la nueva clasificación de la sociedad americana de medicina del sueño (ICSD-2)²³ define más de 91 trastornos relacionados con el sueño, que han sido agrupados en: insomnio, trastornos respiratorios durante el sueño, hipersomnia, alteraciones del ritmo circadiano, parasomnias y trastornos de movimiento durante el sueño. A pesar de que diversos autores han objetivado diferentes tipos de apneas e hipopneas en los pacientes con MC-I, no existen estudios que analicen la calidad de sueño ni las alteraciones del ritmo circadiano relacionados con esta malformación. Esta revisión pretende actualizar los trastornos del sueño que pueden presentar los pacientes con una MC-I.

Tipos de trastornos respiratorios durante el sueño

Los trastornos respiratorios durante el sueño son una enfermedad crónica muy prevalente y están asociados a una fragmentación del sueño y una hipoxemia intermitente. La ICSD-2²³ clasifica los síndromes respiratorios en: a) alteraciones respiratorias centrales durante el sueño (SAHCS); b) alteraciones respiratorias obstructivas durante

el sueño (SAHOS), y c) síndrome de hipoventilación-hipoxemia durante el sueño (SHS).

El SAHOS se caracteriza por un cese o disminución del esfuerzo transitorio de la respiración que puede originarse en el sistema nervioso central, o bien ser secundario a una disfunción muscular, y se define como la presencia en la polisomnografía (PSG) de 5 o más eventos respiratorios con la ausencia de esfuerzo respiratorio de más de 10 s de duración, asociados a microdespertar y/o desaturación de oxígeno (fig. 2).

El SAHOS se caracteriza por una obstrucción total o parcial de la vía aérea superior y se define como la presencia en la PSG de 5 o más eventos respiratorios con la presencia de esfuerzo respiratorio de más de 10 s de duración asociados a microdespertar y/o desaturación de oxígeno (fig. 3).

El SHS se caracteriza por una saturación de oxígeno menor del 90% durante más de 5 min con un nadir del 85%, o bien una saturación de oxígeno menor del 90% durante el 30% del registro o una presión arterial de CO₂ (PaCO₂) > 45% durante el periodo diurno.

Centros y vías relacionados con el control respiratorio

La respiración puede tener un control automático o bien voluntario. La respiración automática, indispensable durante el sueño, está controlada por una red neuronal situada en el nivel inferior del tronco cerebral, que coordina la activación de las neuronas inspiratorias, post-inspiratorias



Figura 3 Registro polisomnográfico nocturno que muestra apneas obstructivas (incluidas en las franjas grises) en un paciente con malformación de Chiari tipo I. La línea gris al final del evento respiratorio (flecha) indica el inicio del microdespertar cortical, que se visualiza en los canales de electroencefalografía y el descenso de la saturación de oxígeno.

ylas espiratorias, que a su vez están reguladas por el sistema de arousabilidad, los quimiorreceptores centrales y/o periféricos sensibles a la PaCO_2 y/u O_2 y los mecanorreceptores respiratorios. La coordinación de la respiración no sólo es necesaria para el control de la respiración, sino también para la vocalización, la deglución y el vómito²⁴.

La respiración automática a nivel de tronco cerebral está controlada por tres grupos de neuronas interconectadas: el grupo respiratorio pontino (GRP), el grupo respiratorio ventral (GRV) y el grupo respiratorio dorsal (GRD)^{25,26}.

El GRP incluye el complejo parabraquial/Kölliker-Fuse, localizado a nivel rostro-dorsal de la protuberancia. Tiene la función de controlar la respiración, incluida la coordinación de la fase respiratoria y de la integración de los reflejos de los mecanorreceptores pulmonares. El núcleo parabraquial además transmite información desde las neuronas respiratorias medulares hacia la amígdala, el hipotálamo y otras estructuras suprapontinas²⁷.

El GRV consiste en una columna neuronal longitudinal y bilateral localizada en la región ventrolateral del bulbo y que se extiende desde inmediatamente debajo del núcleo facial hasta cordón medular cervical (C1). La porción más rostral del GRV incluye el complejo de Böttinger, que contiene las neuronas espiratorias que inhiben a las inspiratorias del GRV y proyectan a la médula espinal. El complejo pre-Böttinger consiste en neuronas propriobulbares, que tienen un papel crucial en la generación del ritmo respiratorio²⁴. Caudalmente al complejo pre-Böttinger se encuentra la parte rostral del GRV, localizado centralmente al núcleo ambiguo y contiene las neuronas bulboespinales inspiratorias. La parte más caudal del GRV se corresponde con el núcleo retroambi-

gualis, se extiende hasta la raíz C1 y contiene las neuronas espiratorias bulboespinales, que proyectan a las neuronas motoras intercostales y abdominales.

El GRD, localizado en el tracto del núcleo solitario, es el primer relevo central de los quimiorreceptores, los barorreceptores y los mecanorreceptores periféricos, por lo que constituye la primera estación del proceso e integración de los reflejos respiratorios y cardiovasculares²⁸.

El control automático de la respiración se realiza a partir de una monitorización constante por los sensores aferentes y los quimiorreceptores centrales. También influyen en este proceso el pH plasmático, la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y la PaCO_2 . Cuando se producen alteraciones gasométricas y del equilibrio ácido-base plasmático, los centros respiratorios se activan, aumentando y disminuyendo la frecuencia respiratoria, con el objeto de corregir estos cambios²⁹. Los quimiorreceptores de la carótida proporcionan una activación tónica de las neuronas respiratorias del tronco cerebral a través del tracto solitario y se activan con la hipoxia. Los quimiorreceptores localizados en la superficie ventrolateral del bulbo son muy sensibles a los cambios locales del CO_2 . Pequeños descensos de los niveles de CO_2 originan una disminución de la frecuencia respiratoria y viceversa.

Es importante recordar que los centros respiratorios están situados, a su vez, próximos a los núcleos de los pares craneales bajos (VII, IX, X, XI, XII), encargados, en su mayoría, de inervar la musculatura de la vía aérea superior. Esto explicaría por qué ciertas alteraciones estructurales a nivel inferior del tronco cerebral o nivel superior de la médula espinal, además de afectar a los centros respiratorios, también pueden influir mediante la alteración de la circulación

y la función periférica de los quimiorreceptores o la función motora de estos nervios³⁰.

Control de la respiración durante el sueño

Durante el sueño, el control de la respiración depende única y exclusivamente de la respiración automática. Fisiológicamente, durante el sueño existe una respuesta disminuida a los estímulos de hipoxia e hipercapnia, además de un discreto incremento de la resistencia de la vía aérea superior, secundaria a una hipotonía de la musculatura dilatadora. Estos fenómenos explican por qué al dormir disminuyen el volumen corriente y la frecuencia respiratoria y, por lo tanto, existe una discreta hipoventilación, con un incremento de 2-7 mmHg de la PaCO₂ y un descenso de la PaO₂.

El patrón respiratorio durante el sueño suele ser periódico en los estadios iniciales 1 y 2, mucho más regular en los estadios 3 y 4 e irregular durante el sueño REM. Durante el REM el patrón respiratorio presenta cambios bruscos en los que la respiración varía tanto en amplitud como en frecuencia, especialmente cuando aparecen los movimientos oculares rápidos. En el sueño REM el diafragma es el único músculo respiratorio funcionando, por lo que alteraciones en esta musculatura pueden proporcionar una hipoventilación profunda durante esta fase de sueño.

Trastornos respiratorios nocturnos en los pacientes con malformación de Chiari tipo I

Existen numerosos estudios sobre los trastornos respiratorios durante el sueño en pacientes con MC-I³¹. La mayor parte de estos estudios han objetivado alteraciones respiratorias de características centrales³²⁻⁴³, pero también se han descrito alteraciones obstructivas⁴⁴⁻⁵⁰ y mixtas (figs. 2 y 3)^{18,48,51-58}. Duvilliers et al⁵⁶ objetivaron que el SHS podía estar presente en un bajo porcentaje de pacientes. Sin embargo, otros estudios presentan como primer y único síntoma un síndrome de hipoventilación y/o fallo respiratorio agudo en un paciente con MC-I^{14,39}.

Sólo cuatro artículos analizan los trastornos respiratorios durante el sueño en un grupo amplio de pacientes con MC-I, observándose que la prevalencia de estas alteraciones puede situarse en un 60-72% de los pacientes estudiados, con un predominio de los eventos respiratorios de características obstructivas^{31,37,56,57}.

Si se analizan los artículos publicados hasta el momento actual en los que se estudian los trastornos respiratorios en pacientes con MC tipo I (tabla 1), observamos que inicialmente muchos de ellos presentan casos aislados de pacientes, en los que se observa una tendencia a los eventos respiratorios de características centrales y/o mixtas. Sin embargo, a medida que ha ido aumentando el tamaño de las series de pacientes con MC-I estudiados, esta tendencia de alteraciones respiratorias centrales se ha ido transformando en un predominio de los eventos obstructivos. Sin embargo, los pacientes con MC-I que presentan siringomielia o invaginación basilar continúan teniendo un mayor número de alteraciones respiratorias de tipo central³⁷.

Aunque habitualmente los trastornos respiratorios se asocian a otras alteraciones neurológicas tales como: siri-

gomielia, parálisis de pares craneales, ataxia, signos de vías largas, parálisis diafragmática y disfunciones autonómicas, algunos autores hacen hincapié en que las alteraciones respiratorias durante el sueño pueden ser el primer y único síntoma de la MC-I, tanto en la edad adulta como en la edad pediátrica, siendo en esta última en la que aparecen alteraciones respiratorias predominantemente de tipo central^{35,38,39,42,48,52}. Por este motivo, algunos autores recomiendan la realización de una resonancia magnética craneal en aquel paciente que inicie con un SAHCS⁵⁰.

También es importante remarcar que en los pacientes con MC-I las alteraciones respiratorias se han relacionado con un empeoramiento de la siringomielia⁵⁹ y de la hipertensión intracraneal^{60,61}.

Origen de los trastornos respiratorios nocturnos en la malformación de Chiari tipo I

El mecanismo fisiopatológico de los trastornos respiratorios en los pacientes con MC-I todavía no es bien conocido, aunque se podría explicar a través de una disfunción troncoencefálica. Diversos estudios han objetivado que el tamaño y el volumen de la fosa posterior están disminuidos en los pacientes con una MC-I^{4,6,62}. En estos pacientes, la falta de espacio y el potencial efecto compresivo subsiguiente podrían alterar el funcionamiento de estructuras neuronales a este nivel, ocasionando alteraciones respiratorias principalmente durante el sueño.

En los eventos respiratorios centrales se supone que hay una disfunción por compresión de los centros respiratorios centrales, una compresión de los pares craneales IX y X y/o una alteración de los nervios aferentes causada por la expansión de la siringomielia⁶³.

Las alteraciones respiratorias obstructivas podrían aparecer en relación con una disfunción o hipofunción por compresión de los pares craneales (IX, X, XI y XII) que facilitan el colapso de la vía aérea superior. No obstante, no hay que olvidar que los pacientes con MC-I también tienen factores anatómicos que pueden facilitar la aparición de eventos obstructivos como son la macroglosia, aumento del perímetro cervical y la retrognatia⁶⁴.

Se ha descrito que en la siringomielia, frecuentemente asociada a MC-I, se puede alterar la función del tracto solitario y del núcleo ambiguo, y que dicha lesión puede cursar con disfagia y disfonía, lo que podría favorecer la presencia de apneas obstructivas³⁰.

Un mecanismo adicional que también podría explicar la existencia de trastornos respiratorios durante el sueño es la hipercapnia. Incluso en los sujetos normales, durante el sueño existe un incremento de la PaCO₂ de 2-4 mmHg. La hipercapnia es un potente vasodilatador, por lo que un incremento del CO₂ sanguíneo durante el sueño puede aumentar de forma significativa la presión intracraneal y así exacerbar la compresión sobre de las estructuras neurales ubicadas en la fosa posterior y charnela cráneo-cervical⁶².

Reversibilidad de los trastornos respiratorios después del tratamiento

Dado que la MC-I constituye un problema estructural, anatómico, su tratamiento requiere una corrección quirúrgica.

Tabla 1 Estudios publicados en los que se objetiva la prevalencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), tipo de apneas y respuesta a la cirugía en pacientes con malformación de Chiari tipo I

Autor	Año	N.º	SAHS PRED	PREV SAHS	RTA CDFP
Miralbes et al ³⁸	2008	1	AC		—
Gosalakal ⁵⁰	2008	1	AO		Sí (parcial)
Henriques-Filho et al ⁶⁸	2008	36	AC	63%	—
Dauvilliers et al ⁵⁶	2007	40	AO	70%	—
Murray et al ⁴²	2006	3	AC/Bradip		Sí
Gagnadoux et al ⁵⁷	2006	16	AC/AO	75%	Sí (> AC)
Tsara et al ¹⁴	2005	1	AO		No
Hanigan et al ⁴⁵	2004	2	AO		—
Hershberger et al ⁴¹	2003	1	AC		Sí
Botelho et al ⁴⁶	2003	32	AO	60%	—
Yoshimi et al ⁵³	2002	1	1.º AO 2.º AC		1.º AMD — Sí 2.º CDFP — Sí
Lam et al ⁵²	2000	1	AC > AO		Sí
Botelho et al ³⁷	2000	11	AC	72%	—
Zolty et al ³⁵	2000	1	AC		Sí
Rabec et al ³⁹	1998	2	AC		—
Shihara et al ⁴⁸	1995	1	AO/AC		—
Doherty et al ⁵⁸	1995	1	AO		Sí (parcial)
Arcaya et al ³⁶	1993	1	AO/AC		Sí
Cirignota et al ¹⁸	1991	1	AO/AC		—
Abroug et al ⁵⁵	1990	1	AO/AC		Sí
Levitt et al ³²	1987	1	AO/AC		Sí
Ruff et al ⁴⁷	1987	1	AO		Sí

AC: apnea central; AMD: amigdalectomía; año: año de publicación; AO: apnea obstructiva; CDFP: cirugía descompresiva de fosa posterior; N.º: número de pacientes incluidos en el estudio; PREV SAHS: prevalencia del síndrome de apnea-hipopnea (central y obstructiva); RTA CDFP: respuesta a la cirugía descompresiva de fosa posterior; SAHS PRED: tipo de síndrome de apnea-hipopnea predominante.

Los objetivos del tratamiento quirúrgico en este tipo de pacientes son los siguientes: a) conseguir un incremento volumétrico de la fosa posterior; b) mejorar o anular el gradiente de presiones cráneo-espinal existente a nivel del foramen magnum; c) restaurar la anatomía normal de los espacios subaracnoideos; d) eliminar la cavidad siringomiélica, en los casos en que esta coexista con la MC-I, y e) aliviar la compresión sobre el tronco del encéfalo. Con estos objetivos, el tratamiento quirúrgico generalmente aceptado para la MC-I es la cirugía de descompresiva de la fosa posterior (CDFP) o del foramen magnum.

La CDFP ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de los síntomas neurológicos de la MC-I, pero existen algunos estudios que han demostrado que tras la realización de la intervención quirúrgica también se obtiene una mejoría de los parámetros respiratorios (tabla 1)^{4,9-11,14,32,35,36,42,43,52-55,65}. La intervención descompresiva sobre la fosa posterior contribuye fundamentalmente a mejorar los parámetros respiratorios centrales, mientras que en los obstructivos se han encontrado resultados diversos (sin cambios después de la cirugía, mejoría parcial o reversión completa de las alteraciones prequirúrgicas) (tabla 1).

Dos estudios, uno de Doherty et al⁵⁸ y otro de Ely et al⁵¹, exponen sendos casos de recurrencia de un SAHOS después de 2 y 5 años de la cirugía descompresiva respectivamente, por lo que los autores recomiendan controles evolutivos de estos pacientes. La recurrencia tras la intervención puede ser un indicador precoz de la recurrencia de la ectopia

amigdal⁵⁷. Sin embargo, se ha descrito que hasta un 14% de casos del síndrome de apneas del sueño puede aparecer de forma inmediata a la intervención de la MC-I (dentro de los 5 primeros días post-intervención), pudiendo en algunos pacientes llegar a producir la muerte^{54,57}. Este fenómeno se ha relacionado a la formación de edema posquirúrgico en la fosa posterior^{54,57}.

Otros trastornos del sueño en los pacientes con malformación de Chiari tipo I

Hipersomnia

Diversos autores han objetivado que los pacientes con MC-I presentan una mayor prevalencia de somnolencia diurna que la población normal. Sin embargo, esta somnolencia sólo se ha cuantificado en tres estudios mediante la escala de Epworth. Gagnadoux et al⁵⁷ objetivan una prevalencia de somnolencia diurna, definida con una puntuación > 8 en la escala de Epworth, en el 83% de los pacientes, mientras que en más del 50% la puntuación supera los 10 puntos. Dauvilliers et al⁵⁶ encuentran somnolencia (Epworth > 10) en un 26% de los pacientes con malformación de Chiari, aunque este porcentaje sube al 48% cuando sólo se considera la población adulta (> 18 años). Bothelo et al⁴⁶ describen somnolencia diurna, expresada en la escala de Epworth con una puntuación > 9, en el 72% de los pacientes con MC-I.



Figura 4 Registro polisomnográfico nocturno de un paciente con malformación de Chiari tipo I en el que se objetivan movimientos periódicos de las piernas. La línea gris al final de uno de los movimientos de piernas (flecha) se asocia a activación simpática (objetivada en los canales de frecuencia cardíaca [DFC], transición de la onda de pulso [PTT] y la amplitud de la onda de pulso [PLETIS]) y a un microdespertar cortical visible en los canales de electroencefalografía.

En los tres estudios la somnolencia podría explicarse por la elevada prevalencia de trastornos respiratorios registrados durante el sueño de los pacientes.

Alteraciones en la arquitectura de sueño

Existen pocos estudios dirigidos a analizar las alteraciones en la estructura del sueño de los pacientes con una MC-I. Por otra parte, todos estos estudios incluyen series muy cortas de pacientes, lo que no permite extrapolar los hallazgos a la población global de pacientes con MC-I. Estos estudios sólo muestran discretas alteraciones de la arquitectura de sueño. Dauvilliers et al⁵⁶ objetivan que, especialmente en los pacientes de más de 18 años, existe una disminución del tiempo total de sueño, con una eficiencia del 74 al 76%, así como un descenso del sueño lento profundo y del sueño REM. Bothelo et al³⁷ constatan una mayor fragmentación del sueño, con una eficiencia del sueño < 90% en el 81% de los pacientes, reducción del sueño REM en el 63% y del sueño lento profundo en el 36%. Las alteraciones observadas en ambos estudios podrían explicarse o estar asociadas a las alteraciones respiratorias que presentan estos pacientes.

Parasomnias en pacientes con malformación de Chiari tipo I

De las diversas parasomnias que se definen en la ICSD-2, en los pacientes con MC-I únicamente se han objetivado casos

de trastornos de la conducta en sueño REM, sin que se hayan descrito casos de parasomnias NREM ni de otras parasomnias durante el REM.

El trastorno de la conducta en sueño REM (TCSR) es una parasomnia caracterizada por la pérdida de la atonía muscular durante el sueño REM, con una desinhibición motora concomitante a nivel mesencefálico, lo que origina una hiperactivación motora con movimientos y vocalizaciones durante el sueño REM. Esta conducta motora coincide con sueños vívidos con un contenido usualmente agresivo y violento. El TCSR se ha relacionado con enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Parkinson), narcolepsia, agripnia excitada, esclerosis múltiple, accidente vascular cerebral y tumores cerebello-pontinos⁶⁶.

Sólo existen dos artículos en los que se relaciona el TCSR con la MC-I. El primero corresponde a Lapierr et al⁶⁷ y en él se define que el TCSR puede aparecer en malformaciones cráneo-vertebrales, siendo eventualmente el primer signo de una MC-I no diagnosticada. El segundo estudio corresponde a Henriques-Filho et al⁶⁸, quienes diagnostican un TCSR en un 19% de los pacientes con MC-I, de los cuales el 28% presentaba un síndrome de apnea-hipopnea del sueño asociado. Estos autores proponen un mecanismo fisiopatológico de disgenesia troncoencefálica, debido a microtraumatismos crónicos de las estructuras neurales sobre los elementos óseos de la charnela craneocervical. En este estudio los autores hacen énfasis sobre un paciente en el que se le realizó una cirugía descompresiva de la fosa posterior y después del tratamiento quirúrgico

mejoró tanto de las apneas como del TCSR. Estos hallazgos podrían justificar el mecanismo fisiopatológico propuesto por los autores, pero no permiten descartar la existencia de un «seudo-TCSR», descrito por Iranzo et al⁶⁹. De acuerdo con este autor, el pseudo-TCSR consiste en una actividad motora exagerada, incluso con vocalizaciones, que puede presentarse durante el despertar de los eventos respiratorios en lugar de durante el sueño REM⁶⁹.

Trastornos de movimiento asociados al sueño

De los diferentes trastornos de movimiento que se encuentran descritos en la literatura, en la MC-I sólo se han publicado dos artículos referidos a estos fenómenos. Ambos estudios se centran sobre el síndrome de movimiento periódico de las piernas durante el sueño (MPP).

El síndrome de MPP se caracteriza por un movimiento repetitivo y estereotipado de dorsiflexión del dedo gordo del pie, acompañado de una flexión del tobillo, rodilla y cadera a intervalos de 5-90 s, con una duración de 0,5 a 5 s, que recurren con una periodicidad en sueño lento superficial y menos frecuentemente durante la vigilia (fig. 4). Los MPP se han relacionado con varios trastornos de origen espinal, tales como esclerosis múltiple, síndrome de Isaac, enfermedad de motoneurona, espondilosis cervical, lesiones medulares, tumores y anestesia espinal.

Sólo hemos encontrado dos referencias en las que se demuestre un aumento significativo de MPP en pacientes con MC-I, que están presentes hasta en el 62% de los pacientes, porcentaje muy superior al de la prevalencia de este problema en la población normal (5%)^{55,70}. Cabe destacar que todos los pacientes incluidos en estos estudios presentaban una siringomielia asociada^{55,70}.

Existe un único estudio en el que se relaciona la MC-I con el síndrome de piernas inquietas (SPI)⁷¹. Además de la MC-I, estos pacientes no presentaban ningún otro proceso potencialmente causante del SPI y todos ellos eran resistentes al tratamiento farmacológico habitual (agonistas dopaminérgicos). En este estudio, los pacientes presentaban un índice de MPP muy elevado en la PSG, confirmando el diagnóstico de SPI. A pesar de estos hallazgos, no puede concluirse que el SPI es secundario a MC-I⁷¹.

Insomnio

De acuerdo con los criterios de la ICDS-2, el insomnio se define como una dificultad repetida en conciliar el sueño, mantener el sueño y/o despertar precoz, que se asocian a una sensación de sueño poco reparador y de mala calidad, condicionando una o más de las siguientes manifestaciones diurnas.

En la literatura se han escrito pocos casos de insomnio y ansiedad asociados a MC-I^{17,72,73}. En estos estudios se sugiere que la MC-I puede ser una causa precipitante y perpetuante de ansiedad, y es de difícil control y con mala respuesta al tratamiento. Sin embargo, después de la cirugía de fosa posterior, aunque los síntomas no llegan a remitir, los autores refieren una discreta mejoría y una mejor respuesta terapéutica de la ansiedad^{72,73}. Estos autores proponen como fundamentos fisiopatológicos de esta asociación dos teorías: a) la compresión del tronco del encéfalo condicionaría un

compromiso de la vía serotoninérgica del núcleo dorsal y medio del rafe, regulador de los estados de ansiedad agudos y crónicos, y del núcleo coeruleus, responsable del aporte noradrenérgico del córtex y, por tanto, un importante regulador de la ansiedad, y b) la ansiedad vendría generada por la presencia de la sintomatología propia de la malformación de Chiari⁷³.

Otro aspecto que se debe considerar es que los trastornos respiratorios durante el sueño también pueden debutar clínicamente en forma de insomnio y ansiedad, debido a la fragmentación y la deuda crónica de sueño que producen los eventos respiratorios. Por ello, se recomienda que en pacientes con presentaciones psiquiátricas atípicas se descarte siempre patología neurológica.

Recomendaciones para la valoración de pacientes con malformación de Chiari tipo I

Debido a la elevada prevalencia de trastornos respiratorios que presentan los pacientes con una MC-I, y hasta que se definan criterios más específicos, el estudio de esta patología debería incluir un cribado clínico de estos trastornos, ya que pueden estar presentes sin que existan otras anomalías neurológicas asociadas. Un aspecto relevante en el manejo de los pacientes con una MC-I es la importancia de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de las alteraciones respiratorias, con el objeto de minimizar la potencial morbilidad asociada a estos trastornos. Por ello, en los pacientes con MC-I que presenten una sospecha clínica de alteraciones respiratorias nocturnas o cuando se requiere establecer una indicación quirúrgica debería practicarse un estudio polisomnográfico.

Dentro de las alteraciones respiratorias que pueden presentar estos pacientes es importante identificar y diferenciar fenómenos obstructivos, centrales y/o mixtos, con el objeto de dirigir adecuadamente el tratamiento del paciente. Siguiendo un esquema simplista, la estrategia terapéutica de los trastornos respiratorios de estos pacientes se debería dirigir a: a) cirugía descompresiva de la fosa posterior, en los casos en los que existan eventos centrales; b) presión positiva continua en la vía respiratoria; c) cirugía otorinolaringológica, si se diagnostica una causa obstructiva periférica; d) tratamiento postural en aquellos casos que presenten un SAHOS postural, o e) una combinación de las distintas maniobras terapéuticas^{53,74,75}. Es importante recordar que se han descrito casos de pacientes con MC-I con apneas o hipopneas obstructivas o mixtas en los que, en ausencia de problemas obstructivos orofaríngeos, la cirugía descompresiva de fosa posterior ha mejorado o normalizado la sintomatología respiratoria. La figura 5 muestra un posible algoritmo terapéutico que se debe seguir en función de los hallazgos respiratorios nocturnos de estos pacientes.

Conclusiones

Los pacientes con una MC-I pueden presentar diversos trastornos del sueño, de los cuales los más estudiados han sido los trastornos respiratorios, debido a su alta prevalencia e importantes repercusiones clínicas. Sin embargo, estos

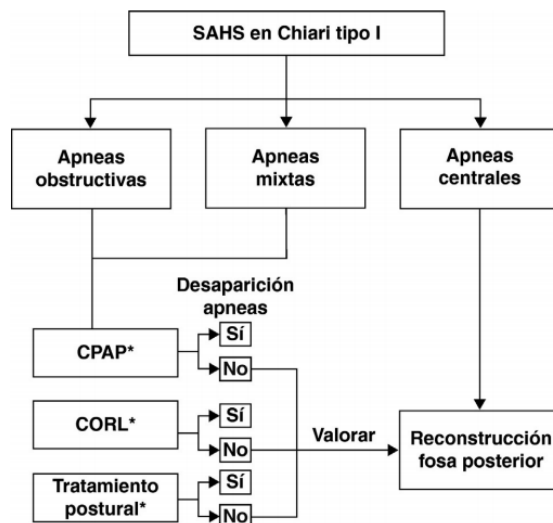


Figura 5 Algoritmo terapéutico que debe seguirse en los pacientes con malformación de Chiari tipo I y alteraciones respiratorias nocturnas. CORL: cirugía otorrinolaringológica; CPAP: tratamiento con presión positiva de aire continua; tratamiento postural: consiste en un sistema que colocado en la espalda impide adoptar la posición supina.

pacientes también pueden presentar hipersomnolencia, insomnio, trastornos de la conducta en sueño REM, síndrome de MPP y SIP. Por ello, la anamnesis de estos pacientes debe dirigirse a descartar estos fenómenos, ya que muchos de ellos pueden pasar desapercibidos, tanto para el paciente como para los clínicos. Detectarlos de forma precoz va a permitir aplicar un tratamiento adecuado y mejorar la calidad de sueño, la calidad de vida y disminuir la morbimortalidad asociada a la malformación de Chiari tipo I.

Financiación

Esta revisión ha sido parcialmente financiada por la beca FIS PI07/0681 del Fondo de Investigación Sanitaria concedida a M.A. Poca.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecimientos a todos los compañeros de trabajo, tanto de la unidad de sueño, como de neurocirugía, que me apoyan y estimulan para seguir trabajando en proyectos de investigación.

Bibliografía

- Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1986;7:795–9.
- Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery.* 1999;44:1005–17.
- Kurschel S, Maier R, Gellner V, Eder HG. Chiari I malformation and intra-cranial hypertension: a case-based review. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:901–5.
- Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, Nakanishi N, Inoue Y. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg.* 1997;86:40–7.
- Tubbs RS, Hill M, Loukas M, Shoja MM, Oakes WJ. Volumetric analysis of the posterior cranial fossa in a family with four generations of the Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;1:21–4.
- Tubbs RS, Bailey M, Barrow WC, Loukas M, Shoja MM, Oakes WJ. Morphometric analysis of the craniocervical juncture in children with Chiari I malformation and concomitant syringobulbia. *Childs Nerv Syst.* 2009;25:689–92.
- Fanfulla F, Eleftheriou D, Patrino V, Bruschi C, Rampulla C. Chronic respiratory failure in a patient with type I Arnold-Chiari malformation (ACM1) and syringomyelia. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1998;53:138–41.
- Gentry JB, Gonzalez JM, Blacklock JB. Respiratory failure caused by Chiari I malformation with associated syringomyelia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001;103:43–5.
- Ali MM, Russell N, Awada A, McLean D. A craniocervical malformation presenting as acute respiratory failure. *J Emerg Med.* 1996;14:569–72.
- Alvarez D, Requena I, Arias M, Valdes L, Pereiro I, De la TR. Acute respiratory failure as the first sign of Arnold-Chiari malformation associated with syringomyelia. *Eur Respir J.* 1995;8:661–3.
- Fish DR, Howard RS, Wiles CM, Simon L. Respiratory arrest: a complication of cerebellar ectopia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:714–6.
- Chaouch N, Merai S, Cheikh RS, Ben Romdhane K, Ben Mrad S, Besbes M, et al. Acute respiratory failure as the sole inaugural sign of Arnold-Chiari malformation. Two cases. *Rev Pneumol Clin.* 2007;63:319–22.
- Gladding P, Whyte K. Subacute respiratory failure due to Arnold-Chiari I malformation. *Intern Med J.* 2005;35:731–2.
- Tsara V, Serasli E, Kimiskidis V, Papagianopoulos S, Katsaridis V, Fylaktakis M, et al. Acute respiratory failure and sleep-disordered breathing in Arnold-Chiari malformation. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107:521–4.
- Omer S, al Kawi MZ, Bohlega S, Bouchama A, McLean D. Respiratory arrest: a complication of Arnold-Chiari malformation in adults. *Eur Neurol.* 1996;36:36–8.
- Nogues MA, Gene R, Encabo H. Risk of sudden death during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:585–9.
- Iwabuchi K, Miyauchi T, Kyuuma Y, Hosaka H, Kunimi Y, Yagishita S. A sudden-death in a case of Arnold-Chiari malformation (type I) with sleep apnea. *No To Shinkei.* 1985;37:575–81.
- Cirignotta F, Coccagna G, Zucconi M, Gerardi R, Lugaresi A, Cortelli P, et al. Sleep apneas, convulsive syncopes and autonomic impairment in type I Arnold-Chiari malformation. *Eur Neurol.* 1991;31:36–40.
- Quebada PB, Duhaime AC. Chiari malformation Type I and a dolichodontoid process responsible for sudden cardiorespiratory arrest. Case report. *J Neurosurg.* 2005;103:567–70.

20. Stephany JD, Garavaglia JC, Pearl GS. Sudden death in a 27-year-old man with Chiari I malformation. *Am J Forensic Med Pathol.* 2008;29:249–50.
21. Rocker GM, MacAulay MA, Sangalang V. Sudden death and Chiari malformations. *Intensive Care Med.* 1995;21:621.
22. Martinot A, Hue V, Leclerc F, Vallee L, Closset M, Pruvo JP. Sudden death revealing Chiari type 1 malformation in two children. *Intensive Care Med.* 1993;19:73–4.
23. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: 2005.
24. Benarroch EE. Brainstem respiratory control: substrates of respiratory failure of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2007;22:155–61.
25. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci.* 2003;26:239–66.
26. Bianchi AL, Denavit-Saubie M, Champagnat J. Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiol Rev.* 1995;75:1–45.
27. Alheid GF, Milsom WK, McCrimmon DR. Pontine influences on breathing: an overview. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004;143:105–14.
28. Zec N, Kinney HC. Anatomic relationships of the human nucleus of the solitary tract in the medulla oblongata: a Dil labeling study. *Auton Neurosci.* 2003;105:131–44.
29. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest.* 2000;117:205–25.
30. Nogues MA, Benarroch E. Abnormalities of respiratory control and the respiratory motor unit. *Neurologist.* 2008;14:273–88.
31. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *Neurosurg Rev.* 2005;28:169–76.
32. Levitt P, Cohn MA. Sleep apnea and the Chiari I malformation: case report. *Neurosurgery.* 1988;23:508–10.
33. Moro ER, Teive HA, de Souza SM, Lambrecht F, Werneck LC. Type I Chiari malformation: report of 2 cases with unusual clinical presentation. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57:666–71.
34. Zager EL, Ojemann RG, Poletti CE. Acute presentations of syringomyelia. Report of three cases. *J Neurosurg.* 1990;72:133–8.
35. Zolty P, Sanders MH, Pollack IF. Chiari malformation and sleep-disordered breathing: a review of diagnostic and management issues. *Sleep.* 2000;23:637–43.
36. Arcaya J, Cacho J, Del Campo F, Grande J, Maillo A. Arnold-Chiari malformation associated with sleep apnea and central dysregulation of arterial pressure. *Acta Neurol Scand.* 1993;88:224–6.
37. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. Polysomnographic respiratory findings in patients with Arnold-Chiari type I malformation and basilar invagination, with or without syringomyelia: preliminary report of a series of cases. *Neurosurg Rev.* 2000;23:151–5.
38. Miralbes TS, Garcia OA, Lopez PJ, Saenz MI, Jimenez EV, Pena Segura JL, et al. Central sleep apnea syndrome as the first sign of type I Chiari malformation. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:277–81.
39. Rabec C, Laurent G, Baudouin N, Merati M, Massin F, Foucher P, et al. Central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: evidence of pathophysiological heterogeneity. *Eur Respir J.* 1998;12:1482–5.
40. Keefover R, Sam M, Bodensteiner J, Nicholson A. Hypersomnolence and pure central sleep apnea associated with the Chiari I malformation. *J Child Neurol.* 1995;10:65–7.
41. Hershberger ML, Chidekel A. Arnold-Chiari malformation type I and sleep-disordered breathing: an uncommon manifestation of an important pediatric problem. *J Pediatr Health Care.* 2003;17:190–7.
42. Murray C, Seton C, Prelog K, Fitzgerald DA. Arnold Chiari type 1 malformation presenting with sleep disordered breathing in well children. *Arch Dis Child.* 2006;91:342–3.
43. Balk RA, Hiller FC, Lucas EA, Scrima L, Wilson FJ, Wooten V. Sleep apnea and the Arnold-Chiari malformation. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:929–30.
44. Fernandez Sanchez LJ, Guasch AE, Perez GR, Gilsanz RF. Syringomyelia and Chiari type 1 malformation with associated bilateral vocal cord paralysis and obstructive sleep apnea syndrome. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2005;52:639–41.
45. Hanigan WC, Zallek SN. Headaches, shunts, and obstructive sleep apnea: report of two cases. *Neurosurgery.* 2004;54:764–8.
46. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniovertebral junction malformation. *J Neurosurg.* 2003;99:1004–9.
47. Ruff ME, Oakes WJ, Fisher SR, Spock A. Sleep apnea and vocal cord paralysis secondary to type I Chiari malformation. *Pediatrics.* 1987;80:231–4.
48. Shiihara T, Shimizu Y, Mitsui T, Saitoh E, Sato S. Isolated sleep apnea due to Chiari type I malformation and syringomyelia. *Pediatr Neurol.* 1995;13:266–7.
49. Attal P, Lepajolec C, Harboun-Cohen E, Gaultier C, Bobin S. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndromes in children. Therapeutic results. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1990;107:174–9.
50. Gosalakal JA. Sleep-disordered breathing in Chiari malformation type 1. *Pediatr Neurol.* 2008;39:207–8.
51. Ely EW, McCall WV, Haponik EF. Multifactorial obstructive sleep apnea in a patient with Chiari malformation. *J Neurol Sci.* 1994;126:232–6.
52. Lam B, Ryan CF. Arnold-Chiari malformation presenting as sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2000;1:139–44.
53. Yoshimi A, Nomura K, Furune S. Sleep apnea syndrome associated with a type I Chiari malformation. *Brain Dev.* 2002;24:49–51.
54. Paul KS, Lye RH, Strang FA, Dutton J. Arnold-Chiari malformation. Review of 71 cases. *J Neurosurg.* 1983;58:183–7.
55. Abroug F, Dougui M, Knani J, Hmouda H, Belghith M, Khouaja F, et al. Sleep apnea syndromes and Arnold-Chiari malformation. *Rev Mal Respir.* 1990;7:159–61.
56. Dauvilliers Y, Stal V, Abril B, Coubes P, Bobin S, Touchon J, et al. Chiari malformation and sleep related breathing disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:1344–8.
57. Gagnadoux F, Meslier N, Svab I, Menei P, Racineux JL. Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. *Neurology.* 2006;66:136–8.
58. Doherty MJ, Spence DP, Young C, Calverley PM. Obstructive sleep apnoea with Arnold-Chiari malformation. *Thorax.* 1995;50:690–1.
59. Pasterkamp H, Cardoso ER, Booth FA. Obstructive sleep apnea leading to increased intracranial pressure in a patient with hydrocephalus and syringomyelia. *Chest.* 1989;95:1064–7.
60. Sugita Y, Iijima S, Teshima Y, Shimizu T, Nishimura N, Tsutsumi T, et al. Marked episodic elevation of cerebrospinal fluid pressure during nocturnal sleep in patients with sleep apnea hypersomnia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985;60:214–9.
61. Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest.* 1989;95:279–83.
62. Becker HF. Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *Neurosurg Rev.* 2005;28:177–8.
63. Nogues M, Gene R, Benarroch E, Leiguarda R, Calderon C, Encabo H. Respiratory disturbances during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *Neurology.* 1999;52:1777–83.
64. Marin-Padilla M. Cephalic axial skeletal-neural dysraphic disorders: embryology and pathology. *Can J Neurol Sci.* 1991;18:153–69.

65. Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep*. 1995;18:149–57.
66. Abad VC, Guilleminault C. Review of rapid eye movement behavior sleep disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004;4:157–63.
67. Lapiere O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*. 1992;42:1371–4.
68. Henriques-Filho PS, Pratesi R. Sleep apnea and REM sleep behavior disorder in patients with Chiari malformations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66:344–9.
69. Iranzo A, Santamaria J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2005;28:203–6.
70. Nogue M, Cammarota A, Leiguarda R, Rivero A, Pardal A, Encabo H. Periodic limb movements in syringomyelia and syringobulbia. *Mov Disord*. 2000;15:113–9.
71. Kaplan Y, Oksuz E. Association between restless legs syndrome and Chiari type 1 malformation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110:408–10.
72. Caykoylu A, Ekinci O, Albayrak Y, Kuloglu M, Deniz O. Arnold-Chiari I malformation association with generalized anxiety disorder: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1613–4.
73. Chisholm BT, Velamoor R, Chandarana PC, Cochrane DK. Anxiety disorder in a case of Arnold-Chiari malformation. *J Psychiatry Neurosci*. 1993;18:67–8.
74. Naderi S, Acar F, Acar G, Men S. Resolution of neurogenic arterial hypertension after suboccipital decompression for Chiari malformation. Case report, *J Neurosurg*. 2005;102:1147–50.
75. Gillespie MB, Flint PW, Smith PL, Eisele DW, Schwartz AR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:335–9.

2. CONTROVERSIAS Y ACTUALIZACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1

Controversias y actualizaciones en el tratamiento de la malformación de Chiari tipo 1. Sahuquillo J, Ferré Á, Poca MA. Capítulo 22A del libro "Cirugía Raquimedular". García de Sola R, Botella Asunción C, Isla Guerrero A. 2014. Editorial Viguera, Barcelona. ISBN (obra completa): 978-84-92931-26-2

Palabra clave: **capítulo de libro.**

Este capítulo de libro fue redactado para una publicación neuroquirúrgica y constituye una revisión completa y actualizada sobre la malformación de Chiari tipo 1 (MC-1). En el capítulo se revisan todos los aspectos que implican esta patología, desde las controversias sobre la etimología del síndrome y su clasificación, hasta los aspectos más clínicos. Para ello, se realiza una revisión histórica de la patología, se expone la nueva clasificación de la MC-1, donde se profundiza en los conceptos de MC-0 y MC-1.5. También se actualizan los temas de epidemiología y etiopatogenia, se revisa el cuadro clínico de estos pacientes, con la incorporación de los trastornos del sueño, como un elemento indispensable a evaluar y descartar en estos pacientes, especialmente si éstos son oligosintomáticos o asintomáticos o requieren una intención quirúrgica. Posteriormente se exponen las controversias sobre la enfermedad y su posible componente hereditario y se realiza, finalmente, una exhaustiva revisión sobre el diagnóstico y tratamiento quirúrgico en estos pacientes.

Algunos comentarios sobre esta obra han sido:

- *En su elaboración han participado algunos de los mayores expertos españoles en cada una de las patologías y lesiones, cada uno de los cuales ha aportado su conocimiento y experiencia al servicio de una obra que constituye el manual de cabecera de los especialistas en neurocirugía y*

cirugía ortopédica que ejercen su labor en el área de la cirugía raquimedular, que engloba un conjunto de patologías cada vez más frecuentes.

- *Estamos ante un compendio exhaustivo en el que prima un claro orden pedagógico. Se parte de una base histórica, anatómica y funcional, para continuar con el manejo clínico y las técnicas diagnósticas y quirúrgicas. Se ha hecho especial énfasis en el quirófano y su entorno tecnológico, que ha sido uno de los motivos principales de la vertiginosa evolución del tratamiento de esta patología, hasta convertir la cirugía en una opción posible, incluso para pacientes de alto riesgo quirúrgico y dificultad técnica.*
- *Una obra que establece una base sobre la que avanzar y progresar, comparte el conocimiento de los principales especialistas del país para ayudar a los cirujanos de columna a tener una visión global de la patología y facilita una rápida puesta al día en conocimientos a los residentes y profesionales que se están acercando a esta actividad profesional.*

<http://www.viguera.com/es/libros/63-cirugia-raquimedular.html>

La revisión inicial realizada y este capítulo de libro me permitieron centrar la patología, tener una visión global de la misma y entender los aspectos que debían desarrollarse en los diferentes estudios que constituyen la presente Tesis Doctoral.

**Controversias y actualizaciones en el tratamiento de la
malformación de Chiari tipo 1.**

Sahuquillo J, Ferré Á, Poca MA.

Capítulo 22A del libro "Cirugía Raquimedular".

Editores: García de Sola R, Botella Asunción C, Isla Guerrero A.

2014. Editorial Viguera, Barcelona.

ISBN (obra completa): 978-84-92931-26-2

Artículo reproducido con permiso (Anexo A.5.3)

22.

Patología malformativa occipitocervical

22.A.

Controversias y actualizaciones en el tratamiento de la malformación de Chiari tipo 1

Joan Sahuquillo, María Antonia Poca, Álex Ferré

The treatment of Chiari malformation type I is perhaps one of the more vexing and controversial topics in neurosurgery. There is a lack of agreement as to what defines the malformation, its symptoms, and its natural history.

M. Proctor, 2011

La frase de Proctor [1] define bien las controversias que todavía hoy afectan a la malformación de Chiari [1]. Su definición, los reiterados intentos de reclasificación, el tratamiento de lairingomielia asociada y los debates sobre la técnica quirúrgica idónea han sido en las últimas dos décadas motivo de un número considerable de artículos. Contribuyen a fomentar el debate el desconocimiento de la evolución natural de la enfermedad, así como la falta de consenso en su etiopatogenia.

Recuerdo histórico y definición

Las designaciones malformación de Chiari (MCH) y de Arnold-Chiari se han utilizado como sinónimos para definir una serie de anomalías congénitas que tienen como común denominador la ectopia de las amígdalas del cerebelo por debajo del foramen magno (FM). Por las razones ya tratadas en una revisión anterior, el término 'malformación de Arnold-Chiari' se ha sustituido por el de malformación de Chiari [2] a pesar de que el *Index Medicus* continúa utilizando el término *Arnold-Chiari malformation* para indexar las publicaciones referentes a este grupo heterogéneo de patologías. La primera descripción de esta anomalía la hizo Cruveilhier, quien en uno de sus tratados describe lo que hoy conocemos como MCH-2 en un paciente afecto de espina bífida y diastematomyelia en el que '[...] la parte superior de la región cervical se encontraba considerablemente ensanchada y contenía el bulbo raquídeo y parte

J. SAHUQUILLO, ET AL

del cerebelo elongado que recubría el cuarto ventrículo que estaba también elongado y dilatado' [3]. En 1883, Cleland reportó los hallazgos necrópsicos de nueve niños con espina bífida, encefalocele o anencefalia de los cuales uno presentaba el fenotipo de una MCH-2 asociado a espina bífida [4]. En 1891, Hans Chiari describió tres tipos de anomalías del rombencéfalo, todas ellas asociadas a hidrocefalia [5,6]. Su trabajo se tradujo al inglés en 1971 con la finalidad de reconsiderar el epónimo Arnold-Chiari y reemplazarlo por el de malformación de Chiari [7]. Hoy en día, resulta evidente que la contribución de Arnold fue mínima y posterior a la de Chiari, ya que describió los hallazgos de un recién nacido con malformaciones múltiples entre las que se encontraba una herniación del cerebelo y del IV ventrículo en el canal cervical [8]. En 1907, Schwalbe y Gredig –discípulos de Arnold–, a partir de una revisión sesgada de la bibliografía acuñaron de manera arbitraria el término 'malformación de Arnold-Chiari' para englobar a todas estas malformaciones [9]. Con la perspectiva histórica actual, resulta evidente que las descripciones de Cruveilhier, Cleland y Arnold se referían a la malformación de Chiari tipo 2 (MCH-2). Así pues, la descripción de la malformación de Chiari tipo 1 (MCH-1) es exclusiva de Chiari. Las malformaciones tipo 3 (encefalocele craneocervical) y tipo 4 (hipoplasia del cerebelo) son entidades con una escasa incidencia, que no parecen guardar ninguna relación con los tipos 1 y 2 y que consideramos aquí como anomalías embrionarias que deben separarse de los dos primeros tipos.

Clasificación de las malformaciones de Chiari

A los cuatro tipos propuestos por Chiari se han añadido otras propuestas tales como la malformación de Chiari tipo 0 (MCH-0), como forma *minor*, o intermedias entre los tipos 1 y 2 (tipo 1,5). Para simplificar la discusión del tema, presentamos en la tabla una propuesta de clasificación. Todas las anomalías primarias

tienen su origen en alteraciones embriológicas conocidas y en algunos casos existe una transmisión hereditaria de tipo autosómico. Las formas adquiridas se desarrollan de manera secundaria a una desproporción craneoencefálica (craneoestenosis), a una reducción crónica del espacio infratentorial –en general por quistes aracnoideos supravermianos– o a una hipotensión licuoral primaria de origen raquídeo (quistes aracnoideos dorsales). En esta categoría, también incluimos las malformaciones inducidas por la implantación de derivaciones lumboperitoneales. Excluimos de esta clasificación las herniaciones amigdalares agudas/subagudas –como el edema cerebral, la hiponatremia o las hidrocefalias– con una etiopatogenia distinta y que, sólo de modo excepcional, provocan siringomielia. En este trabajo, nos vamos a centrar únicamente en las anomalías congénitas.

En 1998, Iskandar et al acuñaron el término 'Chiari 0' para describir a cinco pacientes pediátricos con siringomielia, sin herniación amigdalares y con una fosa posterior tensa que mejoraron tras la descompresión de la fosa posterior [10]. Trabajos posteriores de éste y otros grupos han confirmado esta entidad y han observado como factor etiopatogénico común una reducción volumétrica de la fosa posterior (FP) y alteraciones en la dinámica del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el FM [11-13]. Algunos autores han sugerido el término *tight cisterna magna* para definir la misma entidad [13]. La definición de la MCH-0 solventa el problema de la definición de la MCH-1, que durante muchos años se ha basado en un grado variable de descenso amigdalares por debajo del FM. Este descenso –que oscila entre 3-5 mm– se basa fundamentalmente en el estudio de Barkovich que condicionó durante muchos años el diagnóstico neurorradiológico de esta malformación [14]. Sin embargo, este estudio concluía únicamente que las malformaciones de Chiari con ectopias amigdalares inferiores a 3 mm eran clínicamente poco relevantes, sin sugerir en ningún caso que el diagnóstico de MCH-1 debiera hacerse con el umbral de los 3 mm. Cualquier herniación de las amígdalas del cerebelo por debajo de la línea

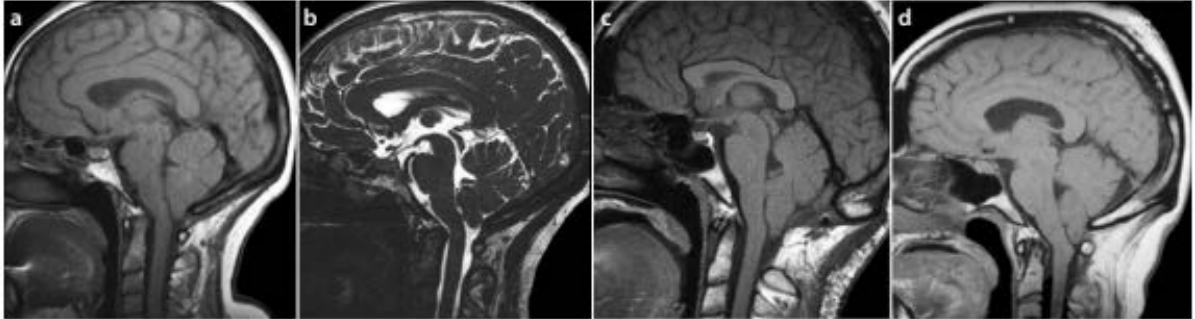


Figura 1

a y b) Imágenes de RM sagitales (T_1 y T_2) de una paciente de 49 años de edad afectada de una malformación de Chiari (MCH) tipo I con clínica predominante de sensación de inestabilidad y exploración neurológica normal. Obsérvese el descenso amigdalár de 5 mm en T_1 (a) y la obliteración de la cisterna magna en T_2 (b); c y d) Ejemplos de pacientes con una MCH tipo 1,5. En ambos casos se puede observar que el óbex se sitúa por debajo del foramen magno. La imagen c corresponde a un paciente de 30 años intervenido en otro centro hospitalario al que se le practicó una descompresión de la fosa posterior sin apertura dural. El paciente no presentó ningún cambio clínico después de la cirugía. Obsérvese la importante reacción cicatricial que actúa como una pseudoescama occipital sin permitir la recuperación volumétrica de la fosa posterior.

opistión-basió, sobre todo cuando se acompaña de siringomielia, debe sugerir el diagnóstico (Figs. 1a, 1b).

La experiencia acumulada en el tratamiento quirúrgico y la mejora en las técnicas de neuroimagen han demostrado que algunos casos de MCH-1 presentan un descenso de las estructuras del tronco del encéfalo y del vermis o ambos, similar al descrito en la MCH-2. Los mismos autores que definieron la MCH-0 acuñaron el término 'Chiari 1,5' para definir aquellos pacientes sin espina bífida que presentan, además de la ectopia amigdalár, un descenso variable del tronco del encéfalo y un desplazamiento del óbex por debajo del FM [15]. En nuestra opinión, esta malformación es relativamente frecuente (Figs. 1c, 1d). Sin embargo, en la descripción original se incluyeron pacientes que asociaban malformaciones óseas de la charnela que preferimos englobar dentro del término 'malformaciones complejas' de la charnela craneocervical (Tabla I; Figs. 2a, 2b).

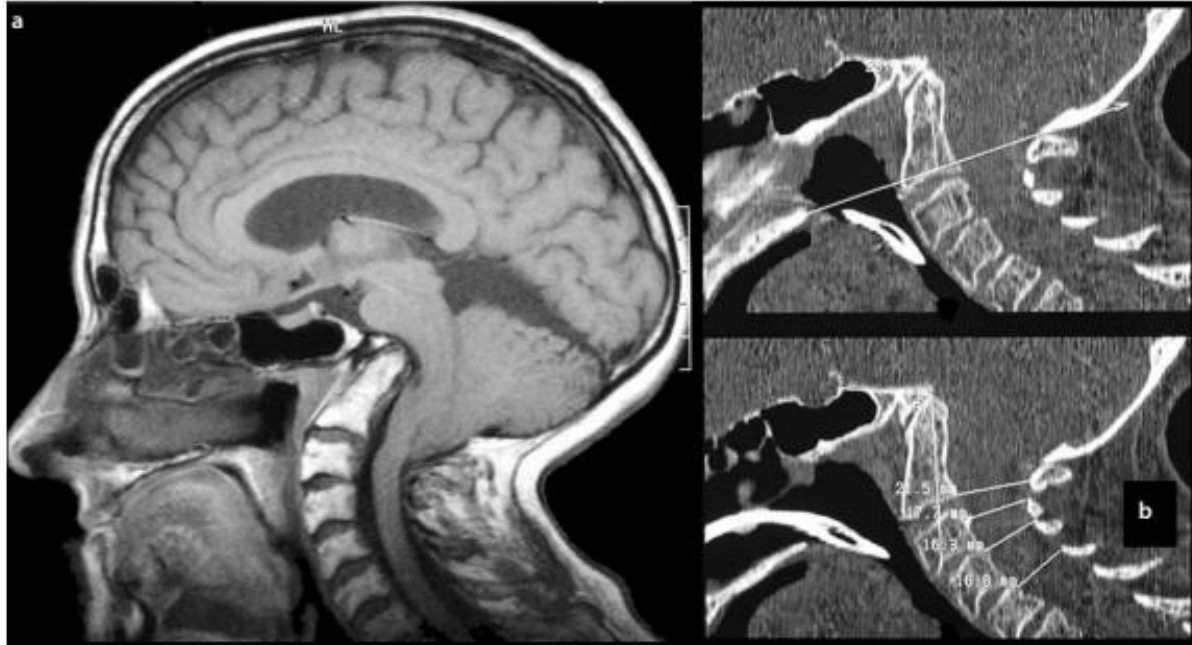
La MCH-2 presenta como característica diferencial la disrafia a distintos niveles y la asociación de una serie de anomalías cerebrales exclusivas de los pacientes con espina bífida y que no se observan en ningún otro tipo

de MCH –como heterotopías, fenestración del septo, poligiria o tentorio descendido– [16]. En el último apartado de la clasificación que proponemos incluimos cualquier malformación de Chiari (0, 1, 1,5 o 2) que presente además dos o más de las anomalías óseas de la charnela craneocervical tales como la asimilación del atlas al occipital, la disrafia del arco posterior del atlas, la odontoides retrocurva, la invaginación basilar o la platibasia, entre otras [17]. Estos pacientes requieren un manejo clínico distinto y a menudo más de un procedimiento quirúrgico. Discutir si las distintas formas son anomalías más o menos avanzadas de un mismo tipo de alteraciones embrionarias desborda los objetivos de este capítulo y requeriría un consenso internacional todavía inexistente.

Siringomielia

Un 30-60% de los pacientes con MCH-1 sintomática –tanto en adultos como en la edad pediátrica– presentan una cavidad siringomiélica asociada [18]. Los tér-

J. SAHUQUILLO, ET AL

**Figura 2**

RM (a) y TC ósea (b) de la charnela craneocervical de una paciente afectada de una malformación compleja de la charnela craneocervical. Las imágenes muestran un clivus hipoplásico y horizontalizado, con una aguda impresión basilar y odontoides telescopada y retrocurva, que ejerce una compresión anterior aguda sobre el tronco del encéfalo.

minos 'siringomielia,' 'hidromielia' y 'siringohidromielia' son los más utilizados, dependiendo de si la cavidad dilata el conducto endimario o si además existen lesiones excéntricas al mismo. En nuestra opinión, esta clasificación tiene un interés meramente histórico ya que, independientemente de la causa, la siringomielia se inicia como una dilatación del canal endimario que en su progresión puede extenderse de manera excéntrica hacia el parénquima medular. La siringomielia puede abrirse o no al IV ventrículo, lo que ha hecho que éstas se clasifiquen como comunicantes o no comunicantes. En casos extremos, las cavidades pueden extenderse al tronco (siringobulbia) y, de modo excepcional, hacia los ganglios de la base y el parénquima cerebral (siringocefalia). No es infrecuente encontrar siringomielias atróficas –sin tensión en la cavidad– en las MCH de larga

evolución. Este estado residual es el que persiste, en muchos pacientes, cuando la cirugía es efectiva y controla la evolución natural de la enfermedad (Fig. 3).

Epidemiología

Con las limitaciones impuestas por la variabilidad en los criterios diagnósticos y la falta de un registro internacional, la MCH constituye una patología poco frecuente. En el año 2003, se estimó que 215.000 pacientes de los Estados Unidos presentaban una MCH-1 asociada o no a siringomielia [19]. La prevalencia estimada de la MCH-1 fue de 6 casos por cada 10.000 habitantes y de 0,5 casos por cada 10.000 para la MCH-2 [19]. En España, esta malformación está registrada dentro de la

Tabla. Clasificación de las malformaciones de Chiari.

Categoría	Posición de las amígdalas ^a	Óbex	Características especiales
Tipo 0	0-3 mm	Por encima del FM	
Tipo 1	> 3 mm	Por encima del FM	
Tipo 1,5	> 3 mm	Por debajo del FM	
Tipo 2	> 3 mm	Por debajo del FM	Disrafias y varias anomalías cerebrales como heterotopías, fenestración del septo, poligiria, tentorio descendido
Malformación compleja ^b	Variable	Variable	Dos o más anomalías óseas de la charnela craneocervical, por ejemplo asimilación del atlas al occipital, disrafia del arco posterior del atlas, odontoides retrocurva, invaginación basilar, platibasia

FM: foramen magno. ^aDescenso de las amígdalas del cerebelo por debajo del FM. ^bMalformación compleja de la charnela craneocervical

Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), por definición enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica con una prevalencia inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes [20]. En una de las series más amplias de MCH-1, Milhorat et al observaron una clara predilección del sexo femenino y una edad media de presentación de $35,9 \pm 16,8$ años [21]. En los últimos años, la utilización rutinaria de la resonancia magnética (RM en el cribado de cefaleas y otros síntomas) ha permitido detectar un grupo numeroso de pacientes con formas oligosintomáticas o asintomáticas de la enfermedad en las que es importante el seguimiento clínico. Estas formas incidentales complican cualquier estimación de la verdadera frecuencia de la MCH-1 que con toda seguridad está infraestimada.

Etiopatogenia

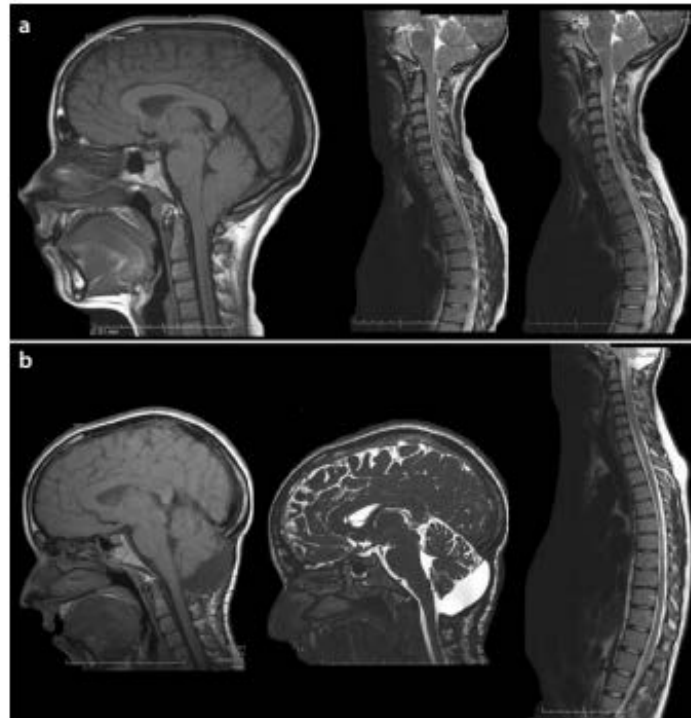
En el estudio de los factores etiopatogénicos de la MCH-1 conviene diferenciar los factores implicados en las anomalías del cerebelo de los responsables del inicio y progresión de la cavidad siringomiélica. Desde principios del siglo xx, se han propuesto diferentes teorías para ex-

plicar el origen de las cavidades intramedulares. La mayor o menor inclinación de los neurocirujanos a aceptar unas u otras ha condicionado, y condiciona todavía, la evolución del tratamiento quirúrgico de la MCH-1.

La hidrocefalia como factor desencadenante

Esta hipótesis fue introducida por Chiari, quien sugirió que la hidrocefalia era el factor primario que provocaba la herniación cerebelosa [7]. En su trabajo inicial de 1891 titulado *Concerning changes in the cerebellum due to hydrocephalus of the cerebrum*, Chiari comentaba que '[...] la extensión de las amígdalas y de la parte medial de los lóbulos inferiores son siempre el resultado de una hidrocefalia de inicio muy precoz y de características crónicas' [7,22]. De acuerdo con esta teoría, la hidrocefalia genera una desproporción entre el continente craneal y el contenido del espacio infratentorial, lo que provoca una herniación del cerebelo y del tronco del encéfalo o de ambos. Esta hipótesis recibió el apoyo experimental de Margolis y Kilham, quienes reprodujeron ectopias cerebelosas congénitas en hámsteres en los que inducían una hidrocefalia secundaria a la infección por un reovirus [23]. Chiari ya observó que el gra-

J. SAHUQUILLO, ET AL.

**Figura 3**

a) RM craneal y medular de una paciente de 23 años de edad afecta de una malformación de Chiari tipo I. Obsérvese la ectopia amigdalárica existente en la exploración prequirúrgica y la extensa siringomielia holomedular; b) Imágenes de RM craneal (T₁ y T₂) y medular (T₂) después de la práctica de una reconstrucción de la fosa posterior. Estas imágenes muestran que el cerebelo ha ascendido y se sustenta sobre una amplia neocisterna magna y que se ha producido un colapso de la cavidad siringomiélica.

do de hidrocefalia no se relacionaba con el grado de ectopia amigdalárica, lo que le hizo proponer que otros factores adicionales –la insuficiencia en el desarrollo craneal– desempeñaban un papel relevante en la etiopatogenia de la malformación [22]. En la actualidad, no se cuestiona que la hidrocefalia es casi siempre un fenómeno secundario y no la causa de la MCH-1.

Hipótesis de la tracción medular

A pesar de su poca consistencia, las teorías mecánicas de la tracción caudal han sido de las más populares desde su introducción por Penfield y Coburn en 1938 para

explicar los hallazgos en una paciente con una MCH-2 y un meningocele torácico [24]. Según estos autores, el anclaje de la médula al mielomeningocele y la desproporción durante el tercer trimestre de gestación entre el crecimiento craneocaudal del raquis y la médula provocaría una tracción descendente del tronco del encéfalo y del cerebelo [24]. Por extensión, esta línea conceptual se aplicó también para justificar la herniación amigdalárica de la MCH-1. A pesar de que estas teorías se siguen mencionando de modo ocasional, prácticamente nadie en la actualidad acepta su importancia etiopatogénica. Incluso en la MCH-2 existe una evidencia tanto clínica como experimental que contradice esta hipótesis. Es

conocido que ni todos los niños con una espina bífida desarrollan una MCH-2, ni la gran mayoría de pacientes con lipomas lumbosacros y una médula anclada presentan MCH. Goldstein y Kepes descartaron estas teorías mecanicistas al demostrar que el anclaje de la médula espinal en animales de experimentación recién nacidos no provocaba ectopias cerebelosas en la etapa adulta [25].

Hipertrofia del sistema nervioso central

Barry et al propusieron que la anomalía primaria responsable de las MCH era un crecimiento anómalo del sistema nervioso iniciado en la cuarta semana del desarrollo embrionario [26]. El encéfalo de estos pacientes se hipertrofiaría, lo que provoca un descenso del tentorio que reduciría la capacidad del espacio infratentorial y favorecería la herniación de las estructuras neurales de la FP [26].

Reducción volumétrica de la fosa posterior

La reducción en la capacidad de la FP, y la consiguiente desproporción continente/contenido, sería el factor embriológico primario que condiciona las MCH. Esta teoría, introducida por Marín-Padilla en 1965, es la más aceptada en la actualidad y cuenta con el apoyo de los hallazgos clínicos y de neuroimagen [27-36]. Por otra parte, las teorías de Marín-Padilla son las únicas que aportan una base experimental sólida, ya que, a pesar de la voluminosa bibliografía existente, disponemos de muy pocos modelos animales. Este autor reprodujo en el laboratorio anomalías muy similares a las observadas en los pacientes con MCH, usando como agente teratogénico la vitamina A administrada en hembras de hámster embarazadas [29]. Los recién nacidos presentaban una reducción significativa del basicondrocáneo y una FP con una reducida capacidad volumétrica [29]. En estos animales, el crecimiento posnatal del cerebelo –en una FP de capacidad limitada– provoca la deformación plástica del cerebelo y la ectopia amigdalárica

cofenómenos adaptativos [28,29]. Según Marín-Padilla, la MCH se traduce en una insuficiencia primaria del mesodermo paraaxial que ocurriría en la etapa embriológica posterior al cierre de los pliegues neurales. La diferencia principal entre la MCH-1 y otras disrafias del esqueleto axial es el grado de afectación en los pliegues neurales y, en consecuencia, en el desarrollo del sistema nervioso central. Esta teoría tiene el apoyo de un número considerable de estudios neurorradiológicos en los que se ha observado de un modo casi constante que los pacientes con una MCH-1 presentan una reducción significativa de la FP [32-35,37,38].

Otras teorías

Existen otras teorías que, sin ningún fundamento, han tenido una especial difusión en nuestro país. Royo-Salvador introdujo la hipótesis de que la MCH-1, la platibasia, la impresión basilar y la siringomielia tendrían un factor etiológico común: la escoliosis idiopática asociada a una desproporción entre el crecimiento raquídeo y medular. Esta asincronía provocaría secundariamente una tracción descendente del tronco del encéfalo y del cerebelo [39,40]. En nuestra opinión, este resurgimiento de las teorías de la tracción medular –cuyo mecanismo sería un *filum terminale* tenso– traduce la opinión del autor basada en una interpretación sesgada de los datos de un estudio retrospectivo de 58 pacientes con siringomielia en los que se identificaba un cono medular bajo por RM. La teoría del *filum* ha sido retomada, en parte, por Milhorat et al quienes, sin embargo, encuentran este tipo de anomalía en sólo un 10% de los pacientes [41]. Estas propuestas rescatan las teorías de finales de los años 1930 y proponen la peculiar técnica de la sección del *filum terminale* a diferentes niveles, como tratamiento causal del complejo malformativo. En Cataluña, la Agencia de Evaluación Tecnológica se hizo eco de esta técnica y publicó un estudio sobre la misma en el que se concluía la falta de evidencia para sustentarla [42]. Por otra parte, si esta teoría fuera válida, las técnicas quirúrgicas que reconstruyen la FP ten-

J. SAHUQUILLO, ET AL

drían el efecto secundario de hundir todavía más el cerebelo cuando se descomprimen las estructuras óseas, ya que la descompresión facilitaría el vector de fuerza craneocaudal. Sin embargo, la ptosis del cerebelo –descrita en algunos trabajos– ocurre sólo en casos excepcionales y cuando la pseudocisterna magna que se intenta reproducir es insuficiente para mantener el cerebelo en suspensión [38,43].

¿Cuál es la causa de la siringomielia?

Las teorías existentes para explicarla presentan lagunas que no explican en su totalidad la formación y la posterior progresión de la cavidad. Sin embargo, una constante común en todas las hipótesis es que las anomalías en la dinámica del LCR generadas por la impactación amigdalina en el FM tienen un papel primordial en su etiopatogenia [44]. Para analizar el problema de la siringomielia es importante diferenciar entre los factores que inician la cavidad y los que facilitan su progresión.

Factores iniciadores de la cavidad

Éste es todavía el principal aspecto no resuelto en las MCH y de las teorías sugeridas hasta la fecha, las basadas en fallos en el proceso de neurulación han sido descartadas [45]. Hay que destacar las hipótesis que explican la entrada de LCR en el parénquima medular o bien a través del conducto central –y de su comunicación con el IV ventrículo– o a través de una migración transmedular que ocurriría en los espacios de Virchow-Robin o en la región de entrada de las raíces dorsales.

Teoría hidrodinámica de Gardner

De acuerdo con esta teoría, la cavitación medular aparecería en etapas tempranas del desarrollo embriológico como consecuencia de un defecto en la perforación de los agujeros de Magendie y Luschka que conduciría a la dilatación progresiva del canal medular central por la transmisión del pulso del LCR desde el sistema ven-

tricular [46]. En estadios embriológicos anteriores a la perforación del techo del rombencéfalo, el canal central y los ventrículos laterales están siempre comunicados. Una vez perforado, la presión del latido arterial se desvía a los espacios subaracnoideos y se produce un colapso del canal central. Según Gardner, todas las cavidades siringomiélicas tendrían una comunicación inicial con el IV ventrículo y las oscilaciones de presión del LCR con el ciclo cardíaco tendrían el efecto que Gardner denominó *water-hammer* que provocaría la dilatación del conducto central [46]. Esta teoría tiene el apoyo de modelos animales en los que la inyección intracisternal de caolín provocaba una hidrocefalia y una dilatación del canal epidurario [47]. Sin embargo, se conoce que, en determinadas especies animales, el canal medular persiste permeable en la etapa adulta, por lo que su dilatación es un hallazgo casi constante en las hidrocefalias. Por otra parte, la RM demuestra en muchos casos cavidades aisladas, a una distancia considerable del IV ventrículo y sin comunicación aparente con el mismo [44]. Para justificar estas discrepancias, algunos autores defienden que la comunicación entre el IV ventrículo y el canal central existiría en algún momento aunque podría bloquearse o que esta comunicación podría ser imperceptible incluso para el patólogo [48]. Ninguna de estas hipótesis ha sido verificada.

Disociación craneoespinal de Williams

Uno de los autores más importantes en el estudio de la siringomielia fue Williams, quien cuestionó las teorías de Gardner tomando como base las medidas repetidas de las presiones ventriculares y subaracnoideas tanto en modelos experimentales como en pacientes [49-51]. Este autor propuso la teoría de que los bloqueos en el FM provocan una disociación entre la presión intraventricular y la subaracnoidea raquídea que se acentúa durante las maniobras de Valsalva [51,52]. Esta disociación craneoespinal genera un vector de fuerza que, además de favorecer la herniación del cerebelo, propulsa al LCR desde el espacio subaracnoideo hasta el interior de la cavidad siringomiélica. Una vez formada, la cavidad

adquiriría vida propia y progresaría por factores mecánicos [48]. Tachibana et al presentaron cinco pacientes con tumores de FP y herniación amigdalina en los que aparecían cavidades siringomiélicas, lo que demostraba que el origen de estas cavidades tiene una relación directa con la ectopia amigdalina y que la siringomielia se produce sin necesidad de que haya aracnoiditis o anomalías membranosas en la región del FM [53].

Teoría de Ball y Dayan

Según estos autores, la cavitación medular se produce por una entrada del LCR desde el espacio subaracnoideo hasta el interior de la médula a través de los espacios de Virchow-Robin [54]. De acuerdo con esta hipótesis, apoyada por estudios dinámicos del LCR practicados por RM, el llamado efecto pistón sobre las presiones del espacio subaracnoideo raquímedular o un vector de fuerza anómalo sobre la parte posterior de la médula favorecerían la entrada de LCR a través de los espacios perivasculares [55,56]. Aboulker modificó esta teoría al proponer que la vía de entrada del LCR se produciría en la zona de entrada de las raíces dorsales de los nervios raquídeos [57]. La principal limitación de estas teorías es que ninguna explica los mecanismos de entrada del LCR en una cavidad que, al estar rodeada de LCR, está sometida a las leyes físicas que gobiernan las presiones hidrostáticas. Desde el punto de vista de la dinámica de fluidos, no es posible justificar la entrada de líquido del espacio subaracnoideo al interior de la cavidad siringomiélica sin que exista un gradiente de presión entre ambas. En modelos experimentales, se ha demostrado que las presiones intracavitarias son siempre superiores a la presión intraventricular y a las del espacio subaracnoideo raquímedular en casi 4 mmHg [47]. La sugerencia de algunos autores de que la entrada de metrizamida en el interior de las cavidades siringomiélicas justificaría la hipótesis de la migración transmedular es errónea, ya que la entrada de contrastes de bajo peso molecular en el interior de una cavidad siringomiélica se produce por gradientes osmóticos y no hidrostáticos.

¿Cómo progresa la siringomielia?

Hay un amplio consenso en que la siringomielia asociada a la MCH progresa, aunque casi siempre de forma lenta. La teoría más plausible que explica esta progresión –y su infrecuente ruptura brusca– es la que propuso Williams [50]. De acuerdo con este autor, las pulsaciones arteriales de las arterias espinales se transmiten al interior de la cavidad, lo que provoca ondas de presión intracavitarias –en especial acusadas durante las maniobras de Valsalva– que facilitan la disección craneocaudal de la cavidad.

Cuadro clínico

Un número considerable de MCH-1 se detectan de forma incidental en el estudio de cefaleas, cervicalgias o cribaje familiar. En los casos sintomáticos, los pacientes presentan una clínica variable, abigarrada y a menudo inespecífica y que depende del complejo malformativo asociado y de la existencia o no de cavidades siringomiélicas. La descripción exhaustiva de la clínica está fuera de los objetivos de esta revisión, que puede encontrarse detallada en un trabajo reciente [58]. Las cefaleas afectan a más del 80% de los pacientes y su semiología y características diferenciales fueron revisadas por Pascual et al [59]. En muchos casos, las cefaleas tienen características inespecíficas, aunque se localizan con más frecuencia en la región occipitocervical. La sensación de inestabilidad y el mareo son con probabilidad los síntomas más frecuentes después de las cefaleas. A modo de resumen, se pueden sistematizar los síntomas que aparecen en la MCH-1 en tres grandes apartados: síndrome compresivo en el FM, síndrome centromedular y síndrome cerebeloso [60]. La prevalencia de signos y síntomas de afectación cerebelosa es variable en las distintas series. La ataxia y el nistagmo son frecuentes y, en algunos casos, puede aparecer oscilopsia. En los pacientes con siringomielia, la exploración neurológica puede objetivar una afectación corti-

J. SAHUQUILLO, ET AL

coespinal con alteraciones de reflejos y déficit motores o ambos, atrofia muscular por lo general de predominio en las extremidades superiores y, en algunos casos, dolor neuropático. La afectación de los pares craneales bajos se observa en el 15-25% de los pacientes [61]. En la edad pediátrica, es mayor la frecuencia de disfunción orofaríngea (reflujo gastroesofágico y disfagia, entre otros) y la escoliosis, mientras que las cefaleas son menos frecuentes que en los adultos [62].

Las alteraciones de la dinámica del LCR son frecuentes en los pacientes con MCH-1 y pueden ser la forma de inicio. La asociación entre hidrocefalia y MCH-1 está infraestimada en la bibliografía, ya que en casi ningún trabajo se definen los criterios de dilatación ventricular y en muchos pacientes ésta suele ser oligosintomática o asintomática, aunque puede descompensarse en el postoperatorio. La asociación de pseudotumor cerebral/MCH-1, aunque poco frecuente, ha pasado tradicionalmente desapercibida. En época reciente, se ha discutido sobre la relación entre la fibromialgia reumática, la fatiga crónica y la MCH-1. Conviene destacar que no existe hasta la fecha ningún trabajo que demuestre una relación causal entre estas patologías, que por el momento deben considerarse meras asociaciones.

Alteraciones del sueño en la MCH-1

En los últimos años, varios autores han puesto énfasis en un aspecto mucho menos conocido de la MCH-1: los trastornos del sueño y, en especial, los trastornos respiratorios durante el sueño, que pueden llegar a conducir a un fallo respiratorio que con probabilidad es la causa de muchos de los casos descritos de muerte súbita [63,64]. En nuestra serie, hemos observado una frecuencia superior al 60% de síndrome de apnea-hipopnea (SHAS) en pacientes con MCH-1 [65]. La anamnesis debe dirigirse a descartar estos fenómenos, ya que pueden pasar desapercibidos tanto para el paciente como para el médico. En el SAHS asociado a MCH-1, Botelho et al observaron que los eventos obstructivos (60%) predominan sobre los centrales (40%) y

que ambos mejoran después del tratamiento quirúrgico [66]. En nuestra experiencia, la mejoría clínica se observa de modo consistente en los parámetros respiratorios centrales, mientras que es menor en los obstructivos que a menudo debe complementarse con el tratamiento convencional del SAHS (presión respiratoria positiva y cirugía de la vía aérea superior o ambas) [65]. Aparte del SHAS, otros trastornos del sueño asociados a los pacientes con MCH-1 son la hipersomnia, que se observa en el 26-72% de pacientes con MCH-1 y podría estar en relación con la elevada prevalencia de SAHS [67], y los trastornos de movimiento asociados al sueño y en concreto los movimientos periódicos de las piernas que se dan, casi siempre, en pacientes con siringomielia.

Se ha sugerido que la MCH-1 puede ser una causa desencadenante o favorecedora de cuadros de ansiedad con mala respuesta al tratamiento [68]. Conviene destacar que la ansiedad pueden ser una consecuencia de la fragmentación y la falta crónica de sueño que producen los eventos respiratorios y que ésta tiene un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes [69]. Las alteraciones respiratorias durante el sueño pueden ser el primer y único síntoma de la MCH-1, por lo que siempre que exista una sospecha clínica o cuando se valore la indicación quirúrgica en casos oligosintomáticos debería practicarse un estudio polisomnográfico.

¿Es la MCH-1 una enfermedad hereditaria?

No deja de sorprender todavía el desconocimiento existente sobre la transmisión hereditaria de muchos casos de pacientes de MCH-1 y de la necesidad de descartar formas oligo/asintomáticas en familiares de primera generación. El origen genético de la MCH-1 se sustenta en varias líneas de evidencia como la agregación familiar, la afectación de gemelos univitelinos o trillizos y la potencial asociación de la MCH-1 con otras entidades de origen genético (malformación de Klippel-Feil, acondroplasia, neurofibromatosis tipo I, síndrome de Crouzon, dis-

plasia cleidocranial o deficiencia de la hormona del crecimiento, entre otros) [19,70]. En 1983, Coria et al publicaron la afectación de tres generaciones en un paciente con una MCH-1 en cuya familia las displasias occipitales y otras malformaciones de la charnela se detectaron en 9 de los 24 miembros estudiados [71]. La transmisión autosómica –dominante o recesiva– de la MCH-1 está hoy aceptada, aunque su penetrancia familiar y origen genético son todavía poco conocidos [21]. En un estudio retrospectivo de 500 pacientes se estableció que la prevalencia familiar de la malformación se situaba en el 3% [72] mientras que Milhorat et al determinaron que hasta el 12% de los pacientes estudiados tenían al menos un familiar afectado [21]. La familia más extensa que hemos estudiado demostró la presencia de una MCH-1 en ocho miembros de dos generaciones consecutivas. Nuestra hipótesis es que la penetración familiar de la malformación es mucho más importante de lo que refleja la escasa bibliografía que existe al respecto. Este aspecto tiene importancia clínica para orientar el consejo genético que los pacientes solicitan cada vez con mayor frecuencia.

Hasta la fecha, hay pocos estudios que hayan identificado alteraciones en genes específicos en pacientes con una MCH-1. Boyles et al, en el estudio de 23 familias, observaron ligamiento entre los cromosomas 9 y 15 [73]. Otras alteraciones en el genoma de pacientes con una MCH-1 incluyen la afectación de tres genes: el gen del *fibroblast growth factor receptor* [73]; el gen *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, que está mutado en la asociación de fibrosis quística y MCH-1, y el *paired box gene*, gen encontrado mutado en un paciente con MCH-1 asociado a coloboma [74]. Las mutaciones de los tres genes mencionados se han detectado de forma aislada y en enfermos en los que la MCH-1 se asocia a otra patología, por lo que estos resultados todavía se deben verificar.

Diagnóstico

El diagnóstico de la MCH-1 se basa en las imágenes de

RM, en esencia en las secuencias potenciadas en T₁ valoradas en los planos sagital y coronal. Las secuencias potenciadas en T₂ permiten un análisis más preciso de los espacios subaracnoideos de la FP (Fig. 1). En los pacientes con evidencia de MCH-1, debe explorarse siempre la médula para descartar cavidades siringomiélicas. La principal prueba complementaria de cara a la cirugía es el estudio de tomografía computarizada (TC) con reconstrucciones 3D que permite un análisis exhaustivo de la charnela craneocervical y el despistaje de malformaciones óseas asociadas que pueden pasar desapercibidas en la RM. En aquellos pacientes –incluso asintomáticos– en los que haya una dilatación ventricular (índice de Evans $\geq 0,30$), es importante el estudio de la presión intracraneal para objetivar la severidad de las alteraciones de la dinámica del LCR y la conveniencia o no de corregirlas antes de la cirugía sobre la FP.

Las pruebas neurofisiológicas (potenciales evocados somestésicos y de tronco) son importantes para el seguimiento clínico de estos pacientes y ayudan a establecer la progresión y la indicación quirúrgica de pacientes oligosintomáticos. Los estudios de la disfunción orofaríngea para detectar una afectación compensada de los pares bajos son de gran ayuda en algunos casos complejos para la toma de decisiones y la planificación quirúrgica.

Indicaciones del tratamiento quirúrgico

Éste es uno de los apartados en los que sigue habiendo un mayor desacuerdo. Muchos neurólogos y neurocirujanos están todavía condicionados en sus opiniones por series antiguas en las que la mejoría clínica fue escasa y en las que se reportaba una elevada tasa de complicaciones. Una limitación importante de muchas series es que sólo de forma excepcional se discute si los resultados perseguidos se obtienen en controles de RM. Con esta ambigüedad, es muy difícil, incluso en la actualidad, definir si los mediocres resultados clínicos obtenidos son a causa de la incapacidad del tratamiento para detener la evolución natural de la enfermedad o

J. SAHUQUILLO, ET AL

del empleo de una técnica quirúrgica ineficaz para conseguir los objetivos terapéuticos propuestos. La importancia clínica de una u otra explicación es fundamental de cara a definir el tratamiento óptimo de las MCH oligosintomáticas o en las que el diagnóstico ha sido fortuito. En estos últimos grupos, es evidente que el tratamiento quirúrgico sólo está justificado si sus resultados son superiores a la evolución natural de la enfermedad. La respuesta a estas dudas sólo puede obtenerse estandarizando la descripción de los síntomas, de la afectación neurológica y objetivando por medio de las pruebas de neuroimagen los resultados obtenidos.

Resulta evidente que, aparte del manejo sintomático de algunas manifestaciones clínicas asociadas –como dolor neuropático, disfagia o diplopía– el único tratamiento etiológico posible en la MCH-1 es quirúrgico. Sin pretender entrar en una discusión exhaustiva del tema, en nuestra opinión hay una serie de pacientes en los que el riesgo/beneficio justifican la cirugía: los pacientes oligosintomáticos en los que la polisomnografía objective SAHS de predominio central, los pacientes oligosintomáticos de menos de 50 años con cavidades siringomiélicas, los pacientes sintomáticos con ausencia de cisterna magna con o sin herniación amigdalara (MCH-0 y MCH-1), todos los pacientes sintomáticos con malformación de Chiari tipo 1,5 (MCH-1,5), las mujeres con MCH-1 o MCH-1,5 que planifiquen un embarazo, y también en niños con MCH-0, MCH-1 y MCH-1,5 con siringomielia y afectación de los pares craneales bajos o ambos. En otros casos, las preferencias del paciente, la estabilidad o progresión de la enfermedad y la afectación en la calidad de vida deben considerarse y discutirse de forma individual.

Técnica quirúrgica

De acuerdo con Bartzdorf, los objetivos de la cirugía son mejorar o anular el gradiente de presión craneoespinal en el FM, restaurar la anatomía normal de los espacios subaracnoideos, eliminar la cavidad siringomié-

lica en los casos en los que exista y aliviar la compresión sobre el tronco del encéfalo [75]. Para ello, el tratamiento generalmente aceptado es la descompresión de la fosa posterior (DFP). Sin embargo, las variaciones en la técnica quirúrgica –tamaño de la descompresiva, apertura dural, preservación o no de la aracnoides, resección o coagulación de las amígdalas– son todavía considerables y motivo de debate. En su forma tradicional, la DFP consiste en la práctica de una craneotomía suboccipital de extensión variable, con resección del reborde posterior del FM, del arco posterior del atlas y, en algunos casos, de las láminas de la C2. Completada la resección ósea, todos los autores son partidarios de reseccionar las bandas fibrosas que se encuentran de manera casi constante en la parte posterior del FM y que limitan la efectividad de la descompresiva ósea (Fig. 1c) [76,77]. A partir de ese punto, la apertura o no de la duramadre, la preservación de la aracnoides y la práctica o no de una plastia dural así como el tipo de material (duramadre humana liofilizada, materiales sintéticos, plastias heterólogas, entre otros) cambian de manera significativa. Algunos autores proponen dejar la duramadre abierta [38,78]. En 1994, propusimos una técnica quirúrgica para el tratamiento de la MCH-1 que denominamos, de acuerdo con los trabajos de Marín-Padilla, reconstrucción de la fosa posterior (RFP) [43,79]. Con pequeñas modificaciones, esta técnica se ha utilizado desde 1989 en más de 300 pacientes con MCH-1 y ha demostrado su eficacia a largo plazo en mejorar, estabilizar o incluso curar la enfermedad y la siringomielia asociada

¿Descompresión o reconstrucción de la fosa posterior?

La principal diferencia entre la RFP y las técnicas convencionales es que la primera tiene como finalidad aumentar el volumen de la FP para resolver el conflicto de espacio, recrear una cisterna magna (reexpansión aracnoidea) o pseudocisterna magna (colección de LCR subdural) con la finalidad de restaurar la dinámica nor-

mal del LCR en el FM, facilitar el ascenso de las amígdalas, evitar el hundimiento del cerebelo y colapsar la cavidad sirringomiélica (Fig. 3). Los estudios de RM postoperatorios en pacientes intervenidos con las técnicas tradicionales demuestran que estos objetivos se obtienen en muy pocos pacientes [80-82].

Colocación del paciente

Aparte de las consideraciones de comodidad para el cirujano y mejor acceso a determinadas regiones (región pineal), pocos neurocirujanos y anestesistas cuestionan que la posición semisentada tiene un riesgo elevado para el paciente [17]. En nuestro centro, la cirugía se practica siempre con el paciente en decúbito prono y con la cabeza flexionada y fijada en el cabezal de Mayfield. Es importante que durante la colocación se practique una discreta distracción de la cabeza y del cuello. En todos los pacientes, previamente a la cirugía se lleva a cabo un test de tolerancia en el que se pide al paciente que mantenga una posición de hiperflexión de la cabeza durante por lo menos dos horas y media. Los escasos pacientes que refieren sintomatología neurológica durante esta prueba se colocan con una posición neutra del cuello y sin distracción.

Incisión de piel y disección de los planos musculares

La incisión de piel se inicia a unos 3 cm por encima del inión y se extiende hasta la espinosa de la C4 para facilitar la exposición de los planos musculares (Fig. 4). Casi nunca colocamos clips hemostáticos y la hemostasia se lleva a cabo con coagulación bipolar. Después de disecar el plano subcutáneo de la fascia cervical, se practica una incisión triangular de base amplia de la inserción del trapecio y *semiespinalis capitis* en el inión que permita un cierre hermético de los planos musculares. La disección de la musculatura suboccipital y cervical se practica a través del plano avascular del rafe medio (ligamento nual) y siempre subperióstica con ayuda de

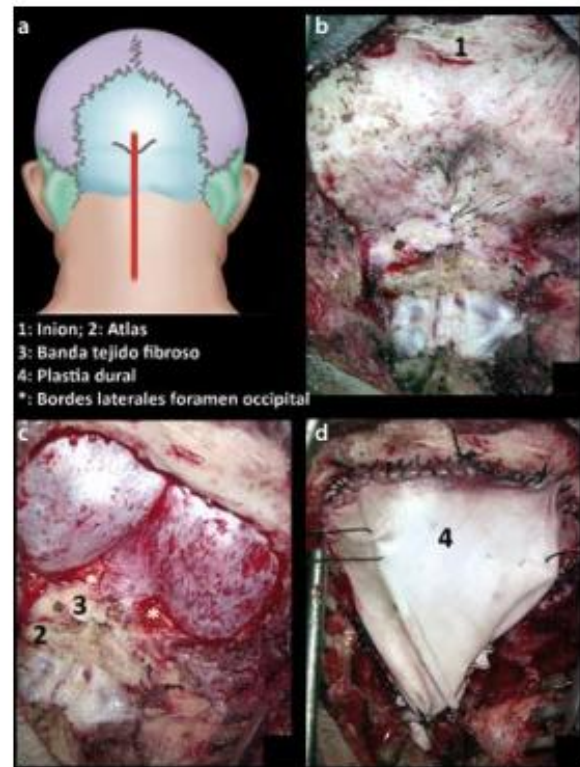


Figura 4

Imágenes correspondientes a una reconstrucción de la fosa posterior: a) Esquema de la incisión cutánea; b) Exposición de las escamas occipitales, arco posterior de la C1 (atlas) y parte de las láminas y espinosa de la C2; c) Craniectomía occipital con límite superior hasta el inión e inicio de resección del foramen magno; obsérvese la importante banda fibrosa que use el arco posterior de la C1 con el foramen magno; d) Imagen final de la plastia dural suturada y traccionada con dos puntos superiores y un punto de sutura distal fijado en la espinosa de la C2.

un bisturí eléctrico. La hemostasia de los planos musculares debe ser meticulosa para evitar al máximo la contaminación hemática del espacio subdural/subaracnoideo. En ese mismo tiempo, se diseca el arco posterior del atlas y la espinosa de la C2 para permitir un acceso cómodo al occipital en los pacientes con una escama occipital muy horizontalizada.

J. SAHUQUILLO, ET AL

Extensión de la craneotomía

Las mayores discrepancias en la técnica quirúrgica se encuentran en el tamaño de la craneotomía, en el tipo de plastia utilizada y en la mayor o menor manipulación de las estructuras neurales. Algunos autores consideran que la resección amplia del occipital es un factor de riesgo, ya que este tipo de cirugía aumenta de manera significativa las posibilidades de recidivas del cuadro clínico y sugiere que la técnica adecuada es la descompresión selectiva del FM y no de la FP [83]. La RFP consiste en una extensa craneotomía suboccipital bilateral que debe extenderse hasta visualizar el límite inferior de ambos senos transversos. La extensión lateral debe ser de unos 3-4 cm a cada lado de la línea media y es esencial la resección amplia del reborde posterolateral del FM y del arco posterior del atlas hasta visualizar los surcos de ambas arterias vertebrales (Fig. 4). Sólo de modo excepcional es necesario reseccionar la espinosa o las láminas de la C2 o de otros segmentos subaxiales. La extensión de la laminectomía no debe planificarse en función de la magnitud de la herniación amigdalara sino en función de la morfometría de la FP. En un estudio piloto en 10 pacientes intervenidos, observamos que la RFP permite una restauración volumétrica de la FP muy superior a la obtenida con las técnicas convencionales [43,79] y que el hundimiento del cerebelo guarda una estrecha relación con la ausencia de una neocisterna magna de tamaño suficiente para mantener al cerebelo en suspensión y no con el tamaño de la craneotomía.

Apertura de la duramadre

Algunos autores plantean una técnica extradural sin apertura de la duramadre, las incisiones durales para aumentar su distensibilidad o la apertura limitada de la misma en función de la ecografía o potenciales evocados intraoperatorios. Estas técnicas son contrarias a los fundamentos de la RFP y, en nuestra opinión, presentan un índice elevado de fracasos, facilitan la ptosis del cerebelo y la reacción cicatricial (Fig. 1c). Duddy y Williams sugi-

rieron que la falta de formación de una neocisterna magna viene provocada por el hundimiento del cerebelo a través de la craneotomía y que la ausencia de esta cisterna es la causa primordial del mal resultado quirúrgico o del deterioro neurológico tardío que estos autores atribuyeron erróneamente al tamaño de la descompresiva ósea [80]. En el estudio de Duddy y Williams, el descenso posquirúrgico del cerebelo se observó en el 53% de los casos, y este hundimiento coexistía siempre en los exámenes de neuroimagen con la ausencia de una adecuada cisterna magna. En la RFP, la duramadre debe abrirse en toda su extensión para poder colocar una plastia dural amplia. La ausencia de una colección líquida de suficiente volumen es la que provoca el hundimiento del cerebelo y no al contrario [43,79]. La ausencia de formación de una adecuada cisterna se debe en general a la fibrosis reactiva de las leptomeninges después de la cirugía y a la falta de un volumen adecuado de LCR capaz de mantener al cerebelo en su posición normal.

Manipulación intradural de la aracnoides y las amígdalas

En nuestra descripción inicial, la RFP se planteó como una técnica completamente extraaracnoidea que aconsejaba la apertura dural y preservar la aracnoides intacta. Esto se consigue habitualmente con técnica microquirúrgica o con el uso de lupas con un aumento moderado. Los pequeños desgarros aracnoideos que se producen durante esta fase se pueden sellar mediante coagulación bipolar de baja intensidad. Para facilitar la disección, son útiles las apneas breves y las maniobras de Valsalva para detectar desgarros no visualizables. En muy pocos casos se manipulan las estructuras intradurales ni tan siquiera en aquellos pacientes –muy poco frecuentes– en los que se observa una moderada aracnoiditis leptomenígea. En estos últimos casos, algunos autores recomiendan la lisis de las adherencias aracnoideas mientras otros han sugerido la escisión de las amígdalas. La obliteración del conducto central en el óbex es una técnica obsoleta. En los casos –poco frecuentes– de

aracnoditis intensa, en aquellos en los que la aracnoides no se vuelve a expandir, en los desgarros aracnoideos extensos o en los casos de Chiari 1,5 procedemos a abrir extensamente la aracnoides y a separar las amígdalas. Si éstas no se movilizan con facilidad, se procede a una resección subpial de las mismas hasta conseguir una visualización adecuada del foramen de Magendie.

Plastia dural

En la RFP, se practica una amplia plastia de la duramadre. El injerto dural ideal es el que evita fugas de LCR, induce una mínima reacción inflamatoria y evita las adherencias al cerebelo [84]. Aunque el tejido autólogo (fascia o pericráneo) son en teoría el mejor material, debido a su falta de antigenidad, no lo consideramos como la mejor opción porque en la RFP se requiere una superficie amplia de tejido para facilitar la técnica, además de que la resistencia a la tracción del tejido deber ser elevada y homogénea. Por todo ello, desde la retirada de la duramadre humana en 1995 hemos utilizado como injerto el pericardio bovino (Tutopatch[®], Primmer-Vigo GmbH, Erlangen, Alemania). En aquellos pacientes reticentes a la utilización de injertos biológicos, la mejor alternativa es la fascia lata del mismo paciente o el pericráneo. En nuestra opinión, y por razones cuya discusión desbordan los objetivos de esta revisión, no se recomienda utilizar plastias no biológicas ni tampoco las que no permiten la sutura hermética. Habitualmente, la plastia se sutura con puntos de seda separados unos 4 mm entre sí. La parte superior del injerto se ancla al pericráneo con 2-4 puntos para permitir una mayor reexpansión de la parte superior de la FP (Fig. 4d). Si al final de la reparación persisten fugas de LCR, puede utilizarse algún sellado de fibrina para reforzar la sutura. Como maniobra final se utilizan de tres a cuatro suturas de seda gruesa (del 0) que traccionan la duramadre y la anclan a la fascia cervical, después de completar el cierre de los planos musculares. Estas suturas tienen la finalidad de mantener la plastia moderadamente tensa y evitar la formación de adherencias con

las leptomeninges que ocurren cuando se desencadena el proceso inflamatorio propio de la asimilación de cualquier tipo de injerto.

Complicaciones y resultados

En general, la RFP se tolera bien y tiene una mortalidad quirúrgica inferior al 0,5%. Las complicaciones más frecuentes son los cuadros febriles diferidos –a partir del final de la primera semana– asociados en algunos casos a meningitis asépticas que se solucionan con una pauta descendente de dexametasona o de antiinflamatorios no esteroideos. Las fistulas de LCR, los pseudomieliomeningoceles o las cefaleas intensas pueden aparecer como complicaciones y suelen tener como factor etiológico común las alteraciones de la dinámica de LCR, lo que obliga, en ocasiones, a la práctica de punciones lumbares evacuadoras o a la implantación de una derivación del LCR ventriculoperitoneal. Cualquier maniobra quirúrgica sobre la FP puede, en ciertos casos, descompensar o activar algunas hidrocefalias. Esta descompensación puede agravar el cuadro clínico y, en ocasiones, es la causa de deterioro neurológico o del aumento de las cavidades siringomiélicas después de la cirugía. Williams afirmaba en uno de sus trabajos que 'la hidrocefalia no precisa ser sintomática para que deba ser tratada' [85]. Muchos de los pacientes con dilataciones, incluso mínimas, del sistema ventricular presentan alteraciones clínicamente significativas de la dinámica del LCR. En nuestro centro, en todos aquellos pacientes con un índice de Evans superior a 0,30, se procede de una manera sistemática a la monitorización de la presión intracraneal utilizando un sensor extradural que permite registros prolongados con una morbilidad extremadamente baja.

Reflexiones sobre los resultados de la cirugía en la MCH-1

Si se analiza la bibliografía, un concepto que se repite es el de que en muchos casos de MCH-1 la cirugía alivia el

J. SAHUQUILLO, ET AL

cuadro clínico sólo temporalmente y es frecuente el deterioro clínico tardío tras el tratamiento quirúrgico, que llega en algunas series hasta el 25% [60,86]. Sin embargo, ninguno de estos estudios con resultados poco favorables aportan exploraciones con RM posquirúrgicas que permitan dilucidar la causa del empeoramiento clínico. En nuestra opinión, el deterioro neurológico tardío suele asociarse a una técnica quirúrgica ineficaz en restaurar la anatomía normal, a la presencia de una hidrocefalia activa o compensada, a la existencia de malformaciones de la charnela ósea que provoquen una compresión anterior del tronco del encéfalo, a la inestabilidad de la charnela craneocervical secundaria al tratamiento quirúrgico y a la recidiva o nueva creación de una cavidad siringomiélica asociada por lo general a una cirugía ineficaz o insuficiente.

Nuestra experiencia con esta técnica nos permite afirmar que, en líneas generales, los únicos fracasos terapéuticos se limitan a un número muy reducido de casos en los que la cisterna magna no se desarrolló de una manera adecuada. Sin embargo, en la gran mayoría de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía se consiguieron unos resultados similares a los expuestos en nuestro trabajo inicial de 1994 y hubo una clara correlación entre la mejoría clínica y la capacidad de restaurar el volumen de la FP y de crear una cisterna o pseudocisterna magna que impida la ptosis posquirúrgica del cerebelo. Los análisis a largo plazo en una serie ya considerable de pacientes indican que estos resultados parecen ser definitivos, aunque es evidente que para poder demostrar este último punto se precisa un seguimiento de un número suficiente de pacientes durante un período superior a los 10 años.

El control de la siringomielia es un objetivo prioritario en los pacientes con una MCH-1, ya que la reversibilidad de la clínica dependerá, en gran parte, del grado de afectación neurológica que la siringomielia haya provocado en el momento de instaurar el tratamiento quirúrgico. En todos los pacientes en los que se consigue una reconstrucción efectiva de la FP se obtiene de manera simultánea una reducción significativa o inclu-

so un colapso completo de la cavidad siringomiélica (Fig. 3). Este control de la siringomielia se ha mantenido estable en todos los casos durante el tiempo de seguimiento. En aquellos casos en los que la RFP no es efectiva o la cavidad no se reduce recurrimos, en un segundo tiempo, a la cirugía sobre la cavidad siringomiélica (derivación siringopleural o siringoperitoneal). Hay un acuerdo generalizado en el que los pacientes que se someten al tratamiento quirúrgico en fases avanzadas de la enfermedad y en los que predomina el síndrome siringomiélico, la cirugía aporta poco a su mejoría funcional. El objetivo terapéutico fundamental en estos casos es detener la progresión de la enfermedad, pero en general los déficit neurológicos ya instaurados no son reversibles. Por eso, la selección de los pacientes para el tratamiento quirúrgico debe ser precoz y hacerse antes de que surjan déficit neurológicos importantes. En la actualidad, en los casos de MCH-1 asociados a siringomielia no es razonable demorar la cirugía y plantear una conducta expectante a la espera de un deterioro neurológico que justifique el tratamiento quirúrgico. En nuestra opinión, los casos que presentan una cavidad siringomiélica asociada se deben intervenir precozmente, en especial si estos pacientes son jóvenes. Hay datos suficientes que indican que estos pacientes evolucionan clínicamente con el tiempo y que los déficit neurológicos que se instauran son, en la mayoría de los casos, irreversibles.

Agradecimientos

Agradecemos al personal de enfermería de las plantas de hospitalización y quirófanos de neurocirugía (adultos y neurocirugía pediátrica) su colaboración en los distintos estudios que llevamos a cabo en los pacientes con una malformación de Chiari. También agradecemos a los pacientes, a sus familiares y a las asociaciones de pacientes afectados de una malformación de Chiari su confianza y colaboración continua en proyectos de investigación sobre esta malformación. Este capítulo ha

sido parcialmente financiado por la beca FIS PI07/0681 del Fondo de Investigación Sanitaria concedida a M.A.P.

Bibliografía

- Proctor MR, Scott RM, Oakes WJ, Muraszko KM. Chiari malformation. *Neurosurg Focus* 2011; 31: Introduction.
- Sahuquillo J, Poca MA. Actualizaciones en el tratamiento de la malformación de Chiari tipo I y del complejo Chiari-I/siringomielia. *Neurología* 1998; 13: 223-45.
- Cruveilhier J. L'anatomie pathologique du corps humain; descriptions avec figures lithographiées et coloriées; diverses altérations morbides dont le corps humain est susceptible. Paris: Bailliere; 1829-1842.
- Cleland J. Contribution to the study of spina bifida, encephalocele, and anencephalus. *J Anat Physiol* 1883; 17: 255-6.
- Chiari H. Über Veränderungen des Kleinhirns Infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1891; 17: 1172-5.
- Loukas M, Noordeh N, Shoja MM, Pugh J, Oakes WJ, Tubbs RS. Hans Chiari (1851-1916). *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 407-9.
- Wilkins RH, Brady IA. The Arnold-Chiari malformations. *Neurological classics* 38. *Arch Neurol* 1971; 25: 376-9.
- Arnold J. Myelocyste, Transposition von Gewebskeimen und Sympodie. *Beitr Path Anat* 1894; 16: 1-28.
- Schwalbe E, Gredig M. Über Entwicklungsstörungen des Kleinhirns, Hirnstamms und Halsmarks bei Spina Bifida (Arnold'sche und Chiari'sche Missbildung). *Beitr Path Anat* 1907; 40: 132-94.
- Iskandar BJ, Hedlund GL, Grabb PA, Oakes WJ. The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. *J Neurosurg* 1998; 89: 212-6.
- Tubbs RS, Elton S, Grabb P, Dockery SE, Bartolucci AA, Oakes WJ. Analysis of the posterior fossa in children with the Chiari 0 malformation. *Neurosurgery* 2001; 48: 1050-4.
- Isik N, Elmali I, Kaksi M, Gokben B, Isik N, Celik M. A new entity: Chiari zero malformation and its surgical method. *Turk Neurosurg* 2011; 21: 264-8.
- Kyoshima K, Kuroyanagi T, Oya F, Kamijo Y, El Noamany H, Kobayashi S. Syringomyelia without hindbrain herniation: tight cisterna magna. Report of four cases and a review of the literature. *J Neurosurg (Spine)* 2002; 96: 239-49.
- Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986; 7: 795-9.
- Tubbs RS, Iskandar BJ, Bartolucci AA, Oakes WJ. A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. *J Neurosurg* 2004; 101: 179-83.
- Rekate HL. *Comprehensive management of spina bifida*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991.
- Da Silva JA, Dos Santos AA Jr, Melo LR, De Araujo AF, Regueira GP. Posterior fossa decompression with tonsillectomy in 104 cases of basilar impression, Chiari malformation and/or syringomyelia. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 817-23.
- Pillay PK, Awad IA, Little JR, Hahn JF. Symptomatic Chiari malformation in adults: a new classification based on magnetic resonance imaging with clinical and prognostic significance. *Neurosurgery* 1991; 28: 639-45.
- Speer MC, Enterline DS, Mehlretter L, Hammock P, Joseph J, Dickerson M, et al. Chiari type I malformation with or without syringomyelia: prevalence and genetics. *Journal of Genetic Counseling* 2003; 12: 297-311.
- Izquierdo M, Avellaneda A. *Enfermedades raras. Un enfoque práctico DOI. 2004 EDITORIAL Y CIUDAD*.
- Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* 1999; 44: 1005-17.
- Chiari H. Über Veränderungen des Kleinhirns, des Pons und der Medulla Oblongata in Folge von Congenitaler Hydrocephalie. *Denkschr Akad Wiss Wien* 1896; 63: 71-116.
- Margolis G, Kilham L. Experimental virus-induced hydrocephalus. Relation to pathogenesis of the Arnold-Chiari malformation. *J Neurosurg* 1969; 31: 1-9.
- Penfield W, Coburn DF. Arnold-Chiari malformation and its operative treatment. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 40: 328-36.
- Goldstein F, Kepes JJ. The role of traction in the development of the Arnold-Chiari malformation. An experimental study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1966; 25: 654-66.
- Barry A, Patten BM, Stewart BH. Possible factors in the development of the Arnold-Chiari malformation. *J Neurosurg* 1957; 14: 285-301.
- Marín-Padilla M. Study of the sphenoid bone in human cranioschisis and craniorhachischisis. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1965; 339: 245-53.
- Marín-Padilla M. Mesodermal alterations induced by hypervitaminosis A. *J Embryol Exp Morphol* 1966; 15: 261-9.
- Marín-Padilla M, Marín-Padilla TM. Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci* 1981; 50: 29-55.
- Vega A, Quintana F, Berciano J. Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: a morphometric study. *J Neurol Sci* 1990; 99: 137-45.
- Marín-Padilla M. Cephalic axial skeletal-neural dysraphic disorders: embryology and pathology. *J Can Sci Neurol* 1991; 18: 153-69.

J. SAHUQUILLO, ET AL

32. Nyland H, Krogness KG. Size of posterior fossa in Chiari type I malformation in adults. *Acta Neurochir (Wien)* 1978; 40: 233-42.
33. Schady W, Metcalfe RA, Butler P. The incidence of craniocervical bony anomalies in the adult Chiari malformation. *J Neurol Sci* 1987; 82: 193-203.
34. Stovner LJ, Bergan U, Nilsen G, Sjaastad O. Posterior cranial fossa dimensions in the Chiari-I malformation: relation to pathogenesis and clinical presentation. *Neuroradiology* 1993; 35: 113-8.
35. Badie B, Batzdorf U. Posterior fossa volume and response to suboccipital decompression in patients with Chiari I malformation. In: *Proceedings of the 62th Annual Meeting of the AANS*. San Diego, EE. UU., 1994.
36. Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, Nakanishi N, Inoue Y. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg* 1997; 86: 40-7.
37. Dufton JA, Habeeb SY, Heran MK, Mikulis DJ, Islam O. Posterior fossa measurements in patients with and without Chiari I malformation. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 452-5.
38. Noudel R, Gomis P, Sotoares G, Bazin A, Pierot L, Pruvo JP, et al. Posterior fossa volume increase after surgery for Chiari malformation type I: a quantitative assessment using magnetic resonance imaging and correlations with the treatment response. *J Neurosurg* 2011; 115: 647-58.
39. Royo-Salvador MB. Siringomielia, escoliosis y malformación de Arnold-Chiari idiopáticas. Etiología común. *Rev Neurol* 1996; 24: 937-59.
40. Royo-Salvador MB. Platibasia, impresión basilar, retroceso odontoideo y kinking del tronco cerebral, etiología común con la siringomielia, escoliosis y malformación de Arnold-Chiari idiopáticas. *Rev Neurol* 1996; 24: 1241-50.
41. Milhorat TH, Bolognese PA, Nishikawa M, Francomano CA, McDonnell NB, Roonprapunt C, et al. Association of Chiari malformation type I and tethered cord syndrome: preliminary results of sectioning filum terminale. *Surg Neurol* 2009; 72: 20-35.
42. Allepuz A. Efectividad de la sección del filum terminale para el tratamiento de la malformación de Chiari tipo I. Barcelona: AATRM/Generalitat de Catalunya; 2009.
43. Sahuquillo J, Poca MA, Rovira A, Raspall G, Chasampi A. A new surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I/syringomyelia complex: preliminary results in 10 patients. In Samii M, ed. *Skull base surgery anatomy, diagnosis and treatment*. Basel: Karger; 1994. p. 1126-9.
44. Pinna G, Alessandrini F, Alfieri A, Rossi M, Bricolo A. Cerebrospinal fluid flow dynamics study in Chiari I malformation: implications for syrinx formation. *Neurosurg Focus* 2000; 8: E3.
45. De Lobtinière ACJ. Historical considerations. In Anson JA, Benzel EC, Awad IA, eds. *Syringomyelia and the Chiari malformations*. Park Ridge: American Association of Neurological Surgeons; 1997. p. 1-26.
46. Gardner WJ. Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocoele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28: 247-59.
47. Hall PV, Turner M, Aichinger S, Bendick P, Campbell R. Experimental syringomyelia: the relationship between intraventricular and intrasyrinx pressures. *J Neurosurg* 1980; 52: 812-7.
48. Williams B. Pathogenesis of syringomyelia. In Batzdorf U, ed. *Syringomyelia current concepts in diagnosis and treatment*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991. p. 59-90.
49. Williams B. Cerebrospinal fluid pressure-gradients in spina bifida cystica, with special reference to the Arnold-Chiari malformation and aqueductal stenosis. *Dev Med Child Neurol Suppl* 1975; 35: 138-50.
50. Williams B. A demonstration analogue for ventricular and intraspinal dynamics (DAVID). *J Neurosurg Sci* 1974; 23: 445-61.
51. Williams B. The valvular action in the Arnold-Chiari malformation. In Brock M, Dietz H, eds. *Intracranial pressure experimental and clinical aspects*. Berlin: Springer-Verlag; 1972. p. 338-42.
52. Williams B. Progress in syringomyelia. *Neurol Res* 1986; 8: 130-45.
53. Tachibana S, Harada K, Abe T, Yamada H, Yokota A. Syringomyelia secondary to tonsillar herniation caused by posterior fossa tumors. *Surg Neurol* 1995; 43: 471-5.
54. Ball MJ, Dayan AD. Pathogenesis of syringomyelia. *Lancet* 1972; 2: 799-801.
55. Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH, Patronas NJ. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment. *J Neurosurg* 1994; 80: 3-15.
56. Pujol J, Roig C, Capdevila A, Pou A, Martí-Vilalta JL, Kulisevsky J, et al. Motion of the cerebellar tonsils in Chiari type I malformation studied by cine phase-contrast MRI. *Neurology* 1995; 45: 1746-53.
57. Aboulker J. Syringomyelia and intra-rachidian fluids. IX. The rachidian fluid: its relations with the spinal cord, its place in CSF, its movements. *Neurochirurgie* 1979; 25: 81-97.
58. Avellaneda-Fernández A, Isla-Guerrero A, Izquierdo-Martínez M, eds. *Malformaciones de la unión cráneo-cervical (Chiari tipo I y siringomielia)*. Documento de consenso. Madrid: AWWWE; 2009.
59. Pascual J, Iglesias F, Oterino A, Vázquez-Barquero A, Berciano J. Cough, exertional, and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology* 1996; 46: 1520-4.
60. Paul KS, Lye RH, Strang FA, Dutton J. Arnold-Chiari malformation. Review of 71 cases. *J Neurosurg* 1983; 58: 183-7.
61. Jacob RP, Rhoton JAL. The Chiari I malformation. In Anson JA, Benzel EC, Awad IA, eds. *Syringomyelia and the Chiari malfor-*

PATOLOGÍA MALFORMATIVA OCCIPITOCERVICAL

- mations. Park Ridge: American Association of Neurological Surgeons; 1997. p. 57-67.
62. Albert GW, Menezes AH, Hansen DR, Greenlee JD, Weinstein SL. Chiari malformation type I in children younger than age 6 years: presentation and surgical outcome. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5: 554-61.
 63. Omer S, AlKawi MZ, Bohlega S, Bouchama A, McLean D. Respiratory arrest: a complication of Arnold-Chiari malformation in adults. *Eur Neurol* 1996; 36: 36-8.
 64. Nogues MA, Gene R, Encabo H. Risk of sudden death during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 585-9.
 65. Ferré-Masó A, Poca MA, De la Calzada MD, Solana E, Romero-Tomás O, Sahuquillo J. Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation. *Neurología* 2011; Mar 17. [Epub ahead of print].
 66. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. The effects of posterior fossa decompressive surgery in adult patients with Chiari malformation and sleep apnea. *J Neurosurg* 2010; 112: 800-7.
 67. Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, Tufik S. Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *Neurosurg Rev* 2005; 28: 169-76.
 68. Chisholm BT, Velamoor R, Chandarana PC, Cochrane DK. Anxiety disorder in a case of Arnold-Chiari malformation. *J Psychiatr Neurosci JPN* 1993; 18: 67-8.
 69. Mestres O, Poca MA, Solana E, Radoi A, Quintana M, Force E, et al. Evaluation of the quality of life of patients with a Chiari type I malformation. A pilot study in a cohort of 67 patients. *Rev Neurol* 2012; 55: 148-56.
 70. Parsley L, Bellus G, Handler M, Tsai AC. Identical twin sisters with Rubinstein-Taybi syndrome associated with Chiari malformations and syrinx. *Am J Med Genet Part A* 2011; 155A: 2766-70.
 71. Coria F, Quintana F, Rebollo M, Combarros O, Berciano J. Occipital dysplasia and Chiari type I deformity in a family. Clinical and radiological study of three generations. *J Neurol Sci* 1983; 62: 147-58.
 72. Tubbs RS, Beckman J, Naftel RP, Chern JJ, Wellons JC 3rd, Rozzelle CJ, et al. Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation type I. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7: 248-56.
 73. Boyles AL, Enterline DS, Hammock PH, Siegel DG, Slifer SH, Mehlretter L, et al. Phenotypic definition of Chiari type I malformation coupled with high-density SNP genome screen shows significant evidence for linkage to regions on chromosomes 9 and 15. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2776-85.
 74. Schimmenti LA, Shim HH, Wirtschafter JD, Panzarino VA, Kashtan CE, Kirkpatrick SJ, et al. Homonucleotide expansion and contraction mutations of PAX2 and inclusion of Chiari 1 malformation as part of renal-coloboma syndrome. *Hum Mutat* 1999; 14: 369-76.
 75. Batzdorf U. Chiari I malformation with syringomyelia. *J Neurosurg* 1988; 68: 726-30.
 76. Piper JG, Menezes AH. The relationship between syringomyelia and the Chiari malformations. In Anson JA, Benzel EC, Awad IA, eds. *Syringomyelia and the Chiari malformations*. Park Ridge: American Association of Neurological Surgeons; 1997. p. 91-112.
 77. Izu T, Sasaki H, Takamura H, Kobayashi N. Foramen magnum decompression with removal of the outer layer of the dura as treatment for syringomyelia occurring with Chiari I malformation. *Neurosurgery* 1993; 33: 844-50.
 78. Perrini P, Benedetto N, Tenenbaum R, Di Lorenzo N. Extra-arachnoidal cranio-cervical decompression for syringomyelia associated with Chiari I malformation in adults: technique assessment. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149: 1013-22.
 79. Sahuquillo J, Rubio E, Poca MA, Rovira A, Rodríguez-Baeza A, Cervera C. Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I syringomyelia complex. Preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. *Neurosurgery* 1994; 35: 874-84.
 80. Duddy JM, Williams B. Hindbrain migration after decompression for hindbrain hernia: a quantitative assessment using MRI. *Br J Neurosurg* 1991; 5: 141-52.
 81. Barkovich AJ, Sherman JL, Citrin CM, Wippold IFJ. MR of post-operative syringomyelia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1987; 8: 319-27.
 82. Balagura S, Kuo DC. Spontaneous retraction of the cerebellar tonsils after surgery for Arnold-Chiari malformation and posterior fossa cyst. *Surg Neurol* 1988; 29: 137-40.
 83. Klekamp J, Batzdorf U, Samii M, Bothe HW. The surgical treatment of Chiari I malformation. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138: 788-801.
 84. Park YK, Tator CH. Prevention of arachnoiditis and postoperative tethering of the spinal cord with Gore-Tex surgical membrane: an experimental study with rats. *Neurosurgery* 1998; 42: 813-23.
 85. Williams B. Management schemes for syringomyelia: surgical indications and nonsurgical management. In Anson JA, Benzel EC, Awad IA, eds. *Syringomyelia and the Chiari malformations*. Park Ridge: American Association of Neurological Surgeons; 1997. p. 125-43.
 86. Depreitere B, Van Calenbergh F, Van Loon J, Goffin J, Plets C. Posterior fossa decompression in syringomyelia associated with a Chiari malformation: a retrospective analysis of 22 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102: 91-6.

3. TRASTORNOS RESPIRATORIOS DURANTE EL SUEÑO EN LOS PACIENTES CON MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1: ESTUDIO PROSPECTIVO EN 90 PACIENTES

Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1: A Prospective Study of 90 Patients. Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J. *Sleep*. 2017 Jun 1;40(6)

DOI: 10.1093/sleep/zsx069. PMID:28453783. **Factor de Impacto:** 5,135.

Citaciones por Publish or Perish: 17. *Altmetric attention score* 4. Primer cuartil de la categoría clínica de Neurología

Mencionado por lectores a través de Mendeley: 30; Búsquedas generales del artículo: 15,183,592; Búsquedas por Sleep: 1431

Artículo 2. Palabra clave: **prevalencia.**

Artículo que pretende verificar las **hipótesis 1 y 2** de la Tesis y se centra en los **objetivos 1 y 2:**

Hipótesis:

- 1) Un porcentaje elevado de pacientes con una MC-1 presentan trastornos del sueño asociados.
- 2) Los pacientes que presentan una clínica más florida presentarán con mayor frecuencia alteraciones en la polisomnografía nocturna.

Objetivos:

- 1) Describir la frecuencia de aparición de alteraciones en la polisomnografía nocturna en una serie extensa y homogénea de pacientes con diagnóstico de MC-1.
- 2) Relacionar los tipos de alteraciones polisomnográficas con los hallazgos clínicos y anatómicos en pacientes con MC-1.

Este artículo fue **premiado por la Sociedad Española de Sueño** como el mejor trabajo publicado a lo largo de 2018 (PREMIO AL MEJOR TRABAJO PUBLICADO JOAQUÍN TERÁN 2018).

Artículo original que se publicó en la revista *Sleep*, donde se pretendía estudiar la prevalencia de trastornos del sueño en la cohorte más grande de pacientes con MC-1 publicada hasta la fecha. Al mismo tiempo se pretendía determinar la presencia de factores de riesgo asociados con los trastornos respiratorios que presentaban estos pacientes. Por este motivo se realizó un estudio prospectivo con la selección de pacientes de forma consecutiva. Se incluyeron a 90 pacientes adultos con MC-1, definidos por la presencia de un descenso amigdalario ≥ 3 mm. Se realizaron estudios clínicos, neurorradiológicos y del sueño. Además, los pacientes también se subclasificaron en 2 subtipos MC: MC-1, cuando los pacientes presentaban el óbex por encima del FM y MC-1.5, cuando, además del descenso de las amígdalas del cerebelo, los pacientes presentaban el óbex por debajo del FM. Los resultados obtenidos corroboraron una alta prevalencia de TRS en estos pacientes, con predominio de los eventos de tipo hipopnea y de características predominantemente obstructivas. Sólo seis pacientes presentaron eventos respiratorios de tipo central en un rango importante y la existencia de hipoventilación únicamente se hizo patente en 3 pacientes. La gravedad de los TRS se asoció con el sexo masculino, la edad avanzada, el exceso de peso y la presencia de hidrocefalia.

El estudio de la arquitectura del sueño mostró una disminución de la eficiencia del sueño, con un aumento de hiperarousabilidad (microdespertares nocturnos) y la vigilia después del inicio del sueño. Se descubrió, además, que la presencia de TRS estaba asociada a los cambios de los parámetros de la arquitectura de sueño, proporcionando un sueño de peor calidad. De acuerdo con los hallazgos de esta serie de pacientes, se recomendó realizar un estudio de sueño de forma sistemática a los pacientes con una MC, ya fuera del subtipo 1 o 1.5, pero especialmente a los hombres, pacientes de edad avanzada o con

sobrepeso o en aquellos que presentasen una hidrocefalia asociada a la malformación de Chiari.

**Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type
1: A Prospective Study of 90 Patients.**

Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Romero O, Sampol G,
Sahuquillo J.

Sleep. 2017 Jun 1;40(6).

doi: 10.1093/sleep/zsx069.

PMID:28453783

Artículo reproducido con permiso (Anexo A.5.3):

<https://academic.oup.com/sleep>

ORIGINAL ARTICLE

Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1: A Prospective Study of 90 Patients

Álex Ferré, MD^{1,2,3}; María A. Poca, MD, PhD^{3,4}; María D. de la Calzada, MD, PhD³; Dulce Moncho, MD, PhD^{1,3}; Odile Romero, MD^{1,2}; Gabriel Sampol, MD, PhD^{2,5}; Juan Sahuquillo, MD, PhD^{3,4}

¹Clinical Neurophysiology Department, Barcelona, Spain; ²Multidisciplinary Sleep Unit, Barcelona, Spain; ³Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN), Barcelona, Spain; ⁴Neurosurgery Department, Barcelona, Spain; ⁵Pneumology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Study objective: The aim of the present study is to describe the prevalence of sleep disorders in a large group of patients with Chiari malformation type 1 (CM-1) and determine the presence of risk factors associated with these abnormalities.

Methods: Prospective study with consecutive patient selection. We included 90 adult patients with CM-1, defined by the presence of a cerebellar tonsillar descent (TD) ≥ 3 mm. Clinical, neuroradiological studies, and nocturnal polysomnography (PSG) was carried out. In addition, patients were also subclassified into 2 CM subtypes: CM-1, with the obex above the foramen magnum (FM) and CM-1.5, in which along with a TD ≥ 3 mm, the obex was located below the FM.

Results: We observed a high prevalence (50%) of sleep-related breathing disorders (SRBDs) with predominant hypopnea. Only six patients showed a central apnea index of ≥ 5 . Hypoventilation was observed in only three patients. SRBD severity was associated with male sex, older age, excess weight, and the presence of hydrocephalus. No differences in clinical or PSG parameters were found when comparing CM subtypes (CM-1 and CM-1.5). Sleep architecture study showed decreased sleep efficiency with an increase in arousal and waking after sleep onset. The presence of SRBDs was found to be associated with poorer sleep architecture parameters.

Conclusions: This study confirms a high prevalence of SRBDs in patients with CM-1 and CM-1.5, with a predominant obstructive component. Nocturnal PSG recordings should be systematically conducted in these patients, especially those who are male, older, or overweight or those who present hydrocephalus.

Keywords: Chiari malformation type 1, Chiari malformation type 1.5, craniocervical junction malformation, sleep apnea, sleep disorders, sleep-related breathing disorders.

Statement of Significance

We present the largest study to date analyzing the prevalence of SRBDs and other sleep architecture abnormalities in patients with Chiari malformation type 1 and confirm the high prevalence of nocturnal respiratory alterations involving a predominance of obstructive events as well as poor sleep efficiency and quality. These findings are more frequent in men with older age, excess weight, and hydrocephalus. These patients will benefit from SRBD screening in the diagnostic protocol to evaluate the severity of the entity and help determine if surgical treatment is indicated.

INTRODUCTION

Chiari malformation type 1 (CM-1) is a congenital hindbrain anomaly characterized by a cerebellar tonsillar descent (TD) below the plane of the foramen magnum (FM) of at least 3 mm.¹ The presence of a small volumetric posterior cranial fossa is the most common finding in these patients, and consequently, compression of the cerebellum, the lower brain stem, and/or the upper cervical spinal cord may occur.²⁻⁴ Due to mechanical obstruction of cerebrospinal fluid (CSF) circulation at the level of the craniocervical junction (CVJ), patients with CM-1 may concomitantly present syringomyelia and/or hydrocephalus.⁵⁻⁷ Less frequently, bone abnormalities of the CVJ may also be present.^{8,9} Recently, Tubbs et al. introduced the term CM type 1.5 (CM-1.5) to describe a subgroup of patients classically included in the CM-1 definition who, in addition to tonsillar herniation, had an elongated brain stem, resulting in an obex location below the level of the FM.¹⁰ The compressive effect on neural structures at the level of the FM may also produce alterations in the lower cranial nerves, sleep-regulating structures, and cardiorespiratory centers.¹¹⁻¹⁴ These different alterations make the clinical presentation of CM-1 very heterogeneous. Headaches, neck pain, paresthesia, dizziness, unsteady gait, motor deficits in the upper or lower limbs, dysphagia, and nocturnal respiratory disorders are frequent symptoms reported by these patients.^{6,9,11,13} Dysfunction in the respiratory centers has been described in patients with CM-1 and implicated in sleep-related breathing disorders (SRBDs). In these patients,

SRBDs may be an etiological factor in potentially fatal complications, including respiratory failure,¹⁵⁻¹⁹ postoperative susceptibility to respiratory failure,²⁰⁻²³ and even sudden death.^{18,24-30}

SRBDs, which include nocturnal hypoventilation and central or obstructive sleep apnea, represent a chronic condition associated with disruption of sleep continuity and intermittent hypoxemia, leading to serious adverse effects.^{31,32} SRBDs may cause daytime hypersomnolence and is a risk factor for increased incidence of cardiovascular disease,^{32,33} impaired quality of life,³⁴ motor accidents,³⁵ and increased mortality.^{36,37} Duran et al. estimated that 28% of women and 26% of men in Spain have obstructive sleep apnea syndrome based on the criterion of an apnea-hypopnea index (AHI) score of 5 or higher.³⁸ The prevalence of SRBDs reported in the literature in adult patients with CM-1 is significantly higher (60%–75%).^{11,12,39-41} However, these studies presented significant heterogeneity and included case reports^{16,24,42-55} or small cohorts of patients with different subtypes of the CM (types 1 and 2), different age ranges, and different concomitant structural abnormalities, making the interpretation of the results difficult.^{11,39,41,56,57} In addition, data on the prevalence and significance of both obstructive apnea and central apnea in patients with CM-1 is still lacking, and the clinical and neuroradiological predictive factors for SRBDs in patients with CM-1 have not yet been identified.

In the present study, we describe the frequency and severity of SRBDs and sleep architecture alterations in a cohort of 90 adult patients who had been diagnosed with classical CM-1. The goal

of the study was to verify or refute the hypothesis that respiratory and sleep abnormalities are frequent in patients with CM-1 and that these alterations are more serious in the CM-1.5 subgroup.

PATIENTS AND METHODS

Patient Selection

Patients included in this study were prospectively selected from a group of patients diagnosed with primary CM-1 who had been referred to the Department of neurosurgery at Vall d'Hebron University Hospital (VHUU) between 2006 and 2013 (Figure 1). Inclusion criteria consisted of adult age (≥ 18 years), no previous posterior fossa surgery, and a diagnosis of CM-1 based on the Barkovich criterion (TD ≥ 3 mm below the FM identified by mid-sagittal T1-weighted magnetic resonance imaging [MRI]).¹ The study protocol for these patients has been previously published⁵⁸ and included clinical evaluation, neurological examination, cranial and spinal MRI, computed tomography (CT) of the CVJ with coronal, sagittal, and 3D reconstructions, and neurophysiological examination (brain stem auditory-evoked potentials, somatosensory-evoked potentials, and nocturnal polysomnography [PSG]).⁵⁸ Anamnesis included clinical manifestations and a systematic interview about sleep complaints, which focused mainly on excessive daytime sleepiness. Sleepiness was evaluated using the Epworth sleepiness scale (ESS) and was considered abnormal when the ESS score was >11 .⁵⁹

Patients were excluded if they presented complex CVJ malformation, defined as the coexistence of tonsillar herniation,

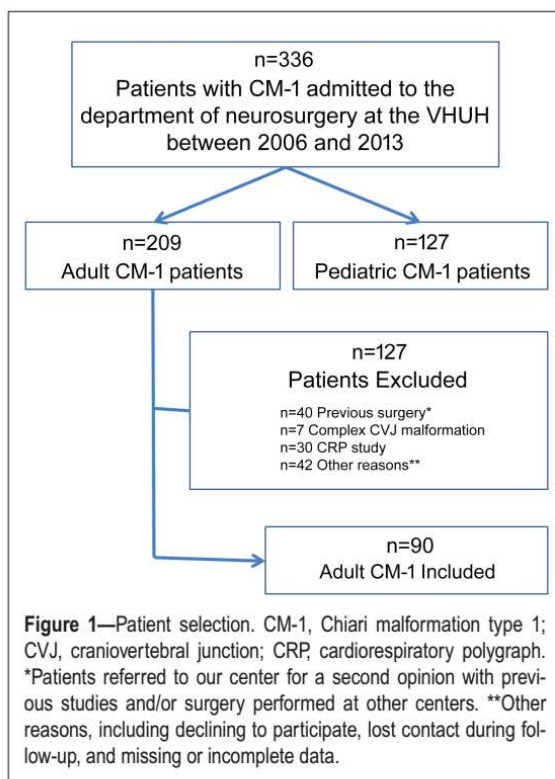
and at least three of the following abnormalities: significant retroflexed odontoid, basilar invagination (BI), platybasia, severe bone abnormalities in the C0–C2 complex, unilateral or bilateral occipital condyle hypoplasia, atlanto-occipital assimilation, and other abnormalities that cause anterior compression of the cervicomedullary junction.⁵⁸ Additional exclusion criteria were adenoidal or tonsillar hypertrophy, advanced congestive failure, and the use of psychotropic medication or other medications that affect sleep and/or SRBDs. Patients who underwent cardiorespiratory polygraphy (CRP) recordings instead of the conventional PSGs were also excluded. CRP instead of PSG was performed in some patients because access to conventional nocturnal PSG for patients referred to the VHUU was limited. In comparing these 30 patients with the 90 PSG-studied patients, we did not find any significant differences in terms of the CM subtype, body mass index (BMI), age, or ESS score. The present study was approved by the ethics committee of the VHUU (protocol #:PR-AG-326/2013), and written informed consent was obtained from all patients.

Chiari Malformation Type 1 Subclassification

The neuroradiological criteria generally used to define CM-1, which remain arbitrary and widely variable, are based on the finding of at least one of the cerebellar tonsils extending below the planum of the FM (basion-opisthion line). These variable cutoffs were obtained from several studies analyzing the relative position of the cerebellar tonsils in healthy volunteers, cohorts of patients with MRI imaging, and patients with symptomatic CM. Barkovich et al. were greatly active in defining CM-1 as a tonsillar herniation ≥ 3 mm below the FM.¹ However, the wide availability of high-field MRIs has allowed many patients with CM-1 to be studied in detail, showing that traditional neuroradiological criteria are not sensitive or specific enough for CM diagnosis nor do they correlate well with the more severe symptoms present in some patients, such as syringomyelic syndrome or sleep apnea.⁶⁰ With the aim of correlating neuroradiological and clinical findings, we subclassified our cohort of patients according to the criteria used in the recent literature.^{10,58,61–63} Initially, all patients were considered to present “classical CM-1,” but for the purpose of this study, they were reclassified into two subgroups: CM type 1, with a TD measuring ≥ 3 mm below the FM and the obex located above the level of the FM, and CM type 1.5, with a TD ≥ 3 mm and the obex located below the FM level (Figure 1). In this classification, we introduced a minor modification, previously described elsewhere,⁵⁸ in the threshold used to differentiate CM-1 from CM-1.5. We used a cutoff of 3 mm rather than the 5-mm value proposed by Tubbs et al., since it has been shown that the degree of TD is not related to the severity of symptoms or the presence or absence of syringomyelia.^{4,6,11}

Neuroimaging Studies

In addition to detecting TD below the FM, the presence or absence of hydrocephalus, BI, retroflexion of the odontoid process, and syringomyelia were also evaluated. Hydrocephalus was defined by an Evans index (EI) of ≥ 0.30 , which was calculated by dividing the maximum bifrontal distance in the axial MRI slice by the maximum inner diameter of the skull at the same level of measurement.⁶⁴ BI was defined as a congenital



abnormality in which the tip of the odontoid process projected above the Chamberlain line by at least 6 mm.^{11,41}

Nocturnal PSG

Conventional nocturnal PSG recordings were performed and evaluated by the same investigator (AF) according to the American Academy of Sleep Medicine (AASM) criteria,⁶⁵ with the exception of electroencephalography (EEG) recording; in our center, an extended EEG montage is used for neurological patients. All studies included analysis of the EEG (Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1, O2, M1, and M2), right and left electro-oculogram (EOG) leads referenced to M1 and M2, respectively, and submental electromyogram (EMG). Respiratory measurements were made for oronasal airflow (thermistor [ProTech, Phillips Respironichs®, Monroeville, PA, USA] and nasal pressure cannula [Compumedics®, Abbotsford, Australia]), inductive thoracic and abdominal movements (ProTech, Phillips Respironichs®), diaphragmatic EMG, arterial oxygen saturation (SaO₂) using a pulse oximeter (Compumedics®), inductive snoring (ProTech, Phillips Respironichs®), electrocardiogram, piezoelectric sensor for leg movements (Compumedics®), body position recordings (ProTech, Phillips Respironichs®), and pulse transient time. All PSG data were collected and stored using an E-Series digital system (Compumedics®). Video and audio-recordings were obtained for each study.

Respiratory Scoring Criteria

Apnea was defined as complete or near-complete cessation of airflow for >10 seconds (drop in the peak signal excursion by ≥90% of preevent baseline using an oronasal thermal sensor). Differentiation was made between obstructive and central apneas according to respiratory effort channels (the presence or absence of thoracoabdominal movement). Hypopnea was defined as a ≥30% reduction in flow amplitude with respect to the baseline using a nasal cannula pressure sensor with duration of at least 10 seconds and associated with either a drop of at least 3% in oxygen saturation (SatO₂) or arousal. Respiratory effort-related arousal (RERA) was defined as a sequence of breaths lasting 10 seconds and characterized by increasing respiratory effort or flattening of nasal pressure waveforms, leading to an arousal when the sequence of breaths did not meet the criteria for apnea or hypopnea. The AHI was defined as the sum of apnea and hypopnea divided by total sleep time (TST). The respiratory disturbance index (RDI) was defined as the sum of the number of apneas plus hypopneas and RERAs divided by TST. The diagnosis of SRBDs, established according to the definitions of the AASM,⁶⁶ required an RDI ≥5, with a stratification of mild (RDI: 5–14.9), moderate (RDI: 15–29.9), or severe (RDI: ≥30). We also calculated the oxygen desaturation index as a reduction in SaO₂ of ≥3%, and hypoventilation, which was defined when the cumulative percentages of time spent with SaO₂ at <90% (CT90) were ≥30% of the TST.³¹

Sleep Architecture

Sleep architecture was assessed using standard techniques defined by the AASM.⁶⁵ The sleep parameters evaluated were (1) TST, defined as time spent in sleep stages N1, N2, N3, and rapid eye movements (REM); (2) *sleep efficiency* (SE), with a TST as a percentage of the *total report time* (TRT); (3) *sleep*

latency (SL), with elapsed time in minutes from lights out to first epoch of stage N1, N2, N3, or REM; (4) *REM sleep latency* (RL), with elapsed time in minutes from SL to the first epoch of stage REM; (5) *wake after sleep onset* (WASO), with minutes scored as stage wake (W) from first sleep epoch to turning the light on; (6) *sleep stage percentages*, with time scored as N1, N2, N3, non-rapid eye movements (NREM), and REM as a percentage of TST (individually), and in which NREM was defined as the sum of N1, N2, and N3; (7) *number of cycles* (NSC): with the number of stage NREM and consecutive REM occurrences; (8) *arousals index* (AI), defined as the number of arousals scored per hour of TST; (9) *stage shift index* (SSCI), comprised of the number of stage transitions per hour of TRT; and (10) *periodic leg movements* (PLM) index, with the number of leg movements scored per hour of TST.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were obtained for each variable. For continuous variables, summary statistics included the mean, median, range, and the *SD*. Percentages and sample sizes were used to summarize categorical variables. The Shapiro–Wilk test and inverse probability plot were used to determine whether data followed a normal distribution. To compare the different variables of the study and evaluate the possible association between them, the appropriate test was applied according to the compliance of the application criteria. Statistical analyses were carried out with R v3.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.R-project.org>) and the integrated development environment R Studio v0.99.879 (RStudio, Inc., Boston, MA, USA; <http://www.rstudio.com>). Values of $p < .05$ were considered statistically significant.

RESULTS

Patient Group

Of the 336 patients with CM-1 admitted to the Department of Neurosurgery at the VHUH during the study period, 127 were excluded because of age (<18 years). Forty patients were excluded because they were referred to our center for a second opinion with previous studies and/or surgery performed at other centers, which could have involved different methodologies. Thirty patients were excluded because they underwent cardiopulmonary resuscitation study instead of conventional PSG. Seven patients had a complex CVJ malformation. Additional exclusion criteria were found in 42 patients. The final series included 90 patients who met all inclusion criteria and none of the exclusion criteria (Figure 2).

Demographic and Clinical Data

The demographic and clinical data of the patient group are summarized in Table 1. Briefly, 64.4% of the participants were women and 35.5% were men, with a mean age of 42 ± 12.2 years. The median TD of the complete group ($n = 90$) was 9 mm (minimum [min]: 3, maximum [max]: 30). Nine (10%) patients—8 in the CM-1 group and 1 in the CM-1.5 group—had a tonsillar descent <5 mm. The BMI of the complete study group was 25.6 ± 4.1, and the median ESS score was 5.0 (min: 0, max: 16), with an ESS score that was ≥11 in 7% of patients (Table 1). Eighty-four patients were clinically

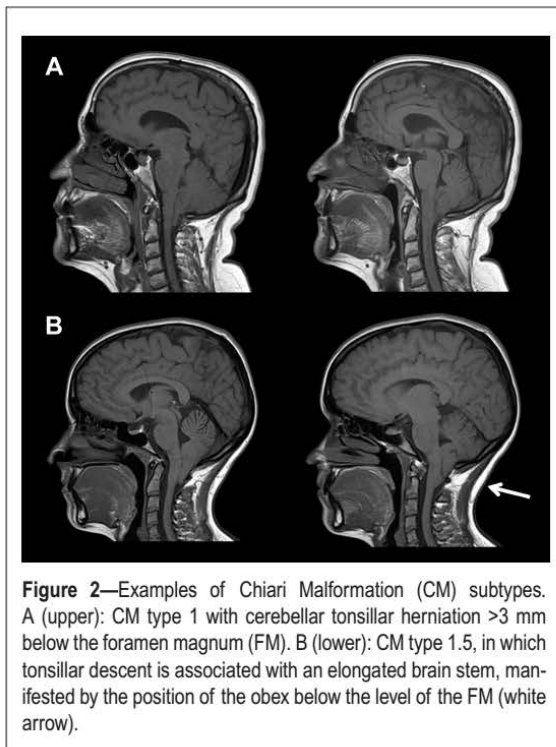


Figure 2—Examples of Chiari Malformation (CM) subtypes. A (upper): CM type 1 with cerebellar tonsillar herniation >3 mm below the foramen magnum (FM). B (lower): CM type 1.5, in which tonsillar descent is associated with an elongated brain stem, manifested by the position of the obex below the level of the FM (white arrow).

symptomatic and/or showed abnormal neurological findings on examination. The most common symptoms in this cohort were headache (80.0%), followed by sensory abnormalities (55.6%), and dizziness (40.0%). Abnormal cranial motor nerve manifestations (VII, IX, X, XI, and XII) were present in 22.2% of patients. The most frequent associated problems were syringomyelia (47.8%), hydrocephalus (18.9%), and retroflexed odontoid (18.9%), followed by BI (12.2%).

The CM-1 subtype was found in 77.7% of patients ($n = 70$), while the remaining 22.3% ($n = 20$) were classified as CM-1.5. TD was significantly different when comparing each subgroup of patients (median 8 mm in CM-1 [min: 3, max: 28] vs. median 10.5 mm [min: 4, max: 30], $p = .015$). Female sex was significantly more frequent in the CM-1.5 subtype. No statistical differences in age, weight, somnolence, or other clinical manifestations or associated abnormalities were found when comparing the two subgroups of patients (Table 1).

Respiratory Sleep Parameters

Forty-five (50%) of the 90 patients studied were found to have SRBDs ($RDI \geq 5$), which was moderate or severe in 27.8% of the total cohort (Table 2). The median RDI in these patients was 5.1 (min: 0.75, max: 57). We scored few RERAs with minimal differences in the overall comparison between RDI and AHI, and no differences in SRBD prevalence for both parameters with a cutoff of 5.1 e/h. The low RERA events could be explained by the new hypopnea definition, which includes a 30% cutoff for decrease in flow amplitude instead of 50%. The predominant respiratory abnormalities were hypopneas, which were more frequently

present in the supine position and during REM sleep (Table 2). In patients with apnea, the obstructive sleep subtype was predominant. Only 6 (6.6%) patients presented a $CAI \geq 5$. Five patients presented both central and obstructive respiratory events, but only one presented entirely central events. Central sleep apneas increased in prevalence with higher SRBD severity. Only three patients presented hypoventilation (Table 2). The median SaO_2 of the complete series was 95% (min: 59, max: 96), without statistically significant differences between patients with CM-1 and patients with CM-1.5 ($p = .342$). Likewise, no statistically significant differences in SRBD frequency or respiratory parameters between CM-1 and CM1.5 subtypes were observed (Table 2).

Associations Between SRBDs and Clinical and Anatomical Parameters

An increased frequency of moderate-to-severe SRBDs was found to be associated with male sex ($p = .012$), older age ($p = .001$), excess weight ($p = .030$), and the presence of hydrocephalus ($p = .010$; Table S1). SRBDs were present in 13 (76.5%) of the 17 patients with CM associated with hydrocephalus (in 9 SRBDs were moderate or severe) and was present in only 43.8% of patients without hydrocephalus. No differences in SRBD prevalence were found when comparing the CM-1 and CM-1.5 subgroups nor when evaluating the presence or absence of clinical manifestations or additional associated problems (syringomyelia, retroflexed odontoid, or BI; Table S1).

Sleep Architecture Findings

Sleep architecture parameters obtained are presented in Table S2. When we compared the sleep architecture of the different CM subtypes (CM-1 and CM-1.5), no statistically significant differences in sleep parameters were found (Table S2). However, the results were different when we analyzed patients with and without SRBDs. Patients with SRBDs ($RDI \geq 5$) showed poorer sleep quality with significantly increased N1 sleep stages and arousal when we compare to patients without SRBD (Table S3). Likewise, sleep architecture and sleep fragmentation were worse in patients with more severe SRBDs ($RDI \geq 15$). These patients showed a greater decrease in SE and the amount of REM sleep, and a greater increase in N1 sleep stages, arousal, and periodic limb movement Index (PLMI).

PLM remained in the normal range in both CM subtypes but was significantly greater in patients with CM-1 ($p = .035$; Table S2). PLM was found to be within the pathological range ($PLM \geq 15$) in 26.6% of patients with SRBDs, with increased prevalence (44%) in moderate-to-severe SRBDs. Syringomyelia was not found to be associated with greater PLM prevalence ($p = .702$).

Respiratory and Sleep Abnormalities in Asymptomatic Patients

Six patients in our series were asymptomatic at the time of diagnosis but had undergone MRI for other reasons (e.g., trauma), resulting in incidental diagnosis. The median age of these six patients was 42.5 years (min: 18, max: 67), while the median BMI was 23.1 (min: 15, max: 29), and the median ESS score was 6.0 (min: 4, max: 10). All asymptomatic patients were included in the CM-1 subtype group. Of these six asymptomatic patients, in whom CM-1 was discovered incidentally, four patients presented SRBDs and in three cases SRBDs were severe. The median RDI

Table 1—Demographic and clinical data in the total cohort and subtypes of patients with Chiari malformation^a.

	Total cohort (N = 90)	Chiari malformation subtypes		p
		CM-1 (n = 70)	CM-1.5 (n = 20)	
Female sex	58 (64.4%)	41 (58.6%)	17 (85%)	.029 ^b
Age in years	42.0 ± 12.2 [18–68]	42.6 ± 12.6 [18–68]	39.8 ± 12.4 [19–66]	.890
Body mass index (kg/m ²)	25.4 ± 4.2 [15–38]	26.1 ± 4.0 [15–38]	24.5 ± 4.9 [19–38]	.123
Body mass index > 30	12 (13.3%)	9 (12.9%)	2 (10.0%)	.805
Epworth sleepiness scale	5 [0–16]	4 [0–15]	5 [0–16]	.538
Epworth sleepiness scale > 11	6 (6.7%)	4 (5.7%)	2 (10.0%)	.500
Tonsillar herniation (mm)	9.0 [3–30]	8.0 [3–28]	10.5 [4–30]	.015 ^b
Associated problems				
Syringomyelia	43 (47.8%)	37 (52.9%)	6 (30.0%)	.071
Hydrocephalus	17 (18.9%)	11 (15.7%)	6 (30.0%)	.150
Retroflexed odontoid	17 (18.9%)	11 (15.7%)	6 (30.0%)	.229
Basilar invagination	11 (12.2%)	7 (10%)	4 (20.0%)	.150
Clinical symptoms				
Headache	72 (80.0%)	54 (77.1%)	18 (90.0%)	.205
Sensory abnormalities	50 (55.6%)	38 (54.3%)	12 (60.0%)	.650
Reflex abnormalities	38 (42.2%)	31 (44.3%)	7 (35.0%)	.458
Motor abnormalities	25 (27.8%)	20 (28.6%)	5 (25.0%)	.753
Cranial motor nerve abnormalities (VII, IX, X, XI, XII cranial nerves)	20 (22.2%)	15 (21.4%)	5 (25.0%)	.735

Abbreviations: CM, Chiari malformation; mm, millimeters.

^aResults are expressed as n (%). Variables that followed a normal distribution are presented as mean ± SD and minimum and maximum values [min–max]. Data that did not follow a normal distribution are presented as median and minimum and maximum values [min–max].

^bStatistically significant differences between CM-1 and CM-1.5, $p \leq .05$.

in these patients was 18.9 (min: 0, max: 55). When comparing age, BMI, and ESS, no statistical differences between symptomatic and asymptomatic patient groups were found.

DISCUSSION

In our study, we found a high prevalence (50.0%) of SRBDs in adult patients with CM-1 diagnosed according to the classical criteria, and we did not find an increased frequency of SRBDs in patients with CM-1.5. Obstructive hypopneas were the predominant respiratory event observed, particularly when patients slept in supine position and during REM sleep. Excess weight was associated with SRBDs, while male sex and older age were associated with a greater severity of these disorders. Hydrocephalus was also found to be associated with the presence and severity of SRBDs.

Prevalence and Possible Causes of SRBDs in Patients With CM-1

Several studies conducted on adults with CM-1 have reported a higher prevalence of SRBDs (59%–75%).¹² However, only 5 of these studies included more than 10 CM-1 patients, and only 1 had 40 patients.^{11,39,41,56,57} In the present study, we report on the largest cohort of adult patients with CM-1 to date. Notably,

we observed a slightly lower prevalence and severity of SRBDs than described in previous studies.^{11,39,41,56,57} However, 50% of our 90 patients presented SRBDs, which were moderate to severe in ~30%.

Obstructive hypopnea was the most predominant respiratory event found in our patients. We scored few RERAs with minimal differences values in the overall compute between RDI and AHI, without differences in prevalence of SRBD for both parameters for a cutoff of 5.1 e/h. This low RERAs compute probably could be explained by the inclusion in the new hypopnea definition, a 30% cutoff in flow amplitude instead of 50%.

We observed a lower prevalence of central events (6.7%) than that described in previous studies (15.4%–50%).^{11,39,41,56,57} Only 6 of our 90 patients had a CAI score ≥ 5 , and only one of these six presented pure central sleep apnea. In the literature, isolated case reports and small series have reported a high prevalence of central sleep apnea in patients with CM-1.^{39,56} However, in reports on greater numbers of patients, a predominance in obstructive respiratory events was also found, reflecting a possible bias in smaller cohorts.^{11,41} In addition, hypoventilation had a very low prevalence and severity in our patient group when compared with previous studies.^{11,41} Some of these differences may be explained by differences in inclusion criteria and the

Table 2—Sleep-related breathing disorder frequency and polysomnographic respiratory parameters in the total cohort and subtypes of patients with Chiari malformation.^a

	Total cohort (N = 90)	Chiari malformation subtypes		p ^b
		CM-1 (n = 70)	CM-1.5 (n = 20)	
SRBD classification				
Normal	45 (50.0%)	35 (50.0%)	10 (50.0%)	.679
Mild	20 (22.2%)	17 (24.3%)	3 (15.0%)	
Moderate	13 (14.4%)	9 (12.9%)	4 (20.0%)	
Severe	12 (13.3%)	9 (12.9%)	3 (15.0%)	
Obstructive apnea				
OAI ≥5	14 (15.7%)	10 (14.2%)	4 (21.1%)	.472
Central apnea				
CAI ≥5	6 (6.7%)	5 (7.2%)	1 (5.3%)	.763
Hypoventilation (n%)				
CT90 > 30%	3 (3.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	.475
PSG respiratory parameters				
RDI TST	5.1 [0–57]	5.4 [0–57]	4.3 [0–43.3]	.909
RDI NREM	2.8 [0–69]	2.9 [0–69]	1.7 [0–41]	.992
RDI REM	5.5 [0–120]	5.1 [0–120]	2.0 [0–68]	.603
RDI supine position	7.5 [0–110]	6.7 [0–110]	10.8 [0–72]	.836
RDI nonsupine position	0.9 [0–74]	0.9 [0–58]	0.6 [0–74]	.951
Central apnea index	0.0 [0–57]	0.0 [0–57]	0.1 [0–28]	.368
Obstructive apnea index	0.2 [0–79]	0.1 [0–79]	0.9 [0–16]	.353
Mixed apnea index	0.0 [0–8]	0.0 [0–8]	0.0 [0–3]	1.000
Hypopnea index	3.0 [0–40]	3.4 [0–40]	2.6 [0–35]	.914
Respiratory effort-related arousal	0.3 [0–9]	0.4 [0–9]	0.0 [0–3]	.159
Basal SatO ₂	96.0 [92–100]	96.0 [92–100]	97.0 [95–99]	.226
Mean SatO ₂	95.0 [95–99]	95.0 [91–99]	96.0 [95–98]	.980
Min SatO ₂	90.0 [59–96]	90.0 [59–96]	93.0 [80–96]	.342
ODI > 3	0.8 [0–34.5]	0.8 [0–34.5]	0.4 [0–25.6]	.799

Abbreviations: RDI, respiratory disturbance Index; CAI, central apnea index; OAI, obstructive apnea index; PSG, polysomnography; TST, total sleep time; CT90, percentage in time of oxygen saturation below 90%; REM, rapid eye movement sleep; NREM, non-rapid eye movement sleep; ODI, oxygen desaturation index.

^aResults are expressed as n (%) and median with minimum (min) and maximum (max) values when the data did not follow a normal distribution. Normal SRBD was defined as an RDI < 5; Mild SRBD was defined as an RDI of between 5 and 14.9; Moderate SRBD was defined as an RDI of between 15 and 29.9; Severe SRBD was defined as an RDI ≥30.

^bStatistically significant differences in prevalence between CM-1 vs CM-1.5, p ≤ .05.

intrinsic heterogeneity of patients with CM-1.^{11,39,41} The degree of TD did not correlate with the presence of nocturnal respiratory disorders in our study.

SRBDs in patients with CM may be caused by several mechanisms^{2,3,6,68,69} that involve direct compression of the central respiratory centers^{70,71} and/or compression of the lower cranial nerves (VII, VIII, IX, X, XI, and XII),⁷² producing central and obstructive respiratory events, respectively. Hypothetically, obstructive respiratory events could be related to lesions in the efferent cranial nerves (IX, X, XI, and XII), possibly leading

to pharyngeal collapse due to muscular hypotonia or atrophy.⁷² Certain biotype factors present in some patients with CM-1 may also be associated with an increased risk of obstructive events and should be studied prospectively in future studies.⁷³ Retrognathia, increased neck circumference, and macroglossia have been associated with small oral cavity and may also be involved in the pathophysiology of SRBDs in patients with CM.⁷⁴ Central respiratory events could be related to dysfunction of the central respiratory centers due to compression of the brain stem, which compromises the ascending reticular

activating system.⁵⁶ Another explanation for the central respiratory events in these patients could be the potential dysfunction of the afferent inputs from the carotid bodies to the brain stem.¹⁴

Risk Factors Associated With SRBDs

As in previous studies of both patients with CM^{11,39–41,56,57} and the general population,^{38,67} we observed that SRBDs were related with excess weight, male sex, and older age. Excess weight was found to be an independent factor for predicting the presence of moderate-to-severe SRBDs in our patients. These results highlight the importance of strict weight control in patients with CM. An additional risk factor for SRBDs in the present series was the presence of hydrocephalus. After completing an exhaustive clinical evaluation, we did not find any significant associations between clinical manifestations and SRBDs in our cohort. Furthermore, the asymptomatic patients in whom CM diagnosis was incidental presented an even higher SRBD prevalence when compared to the symptomatic patients described in this series. Although no definitive conclusions can be drawn due to the small group of incidental patients studied, it is important to note that sleep apnea syndrome may also be present in these patients and that SRBDs can be the first clinical manifestation of CM-1.^{16,24,42–55}

In the present series, hydrocephalus was associated with the presence and severity of SRBDs. The relationship between hydrocephalus and SRBDs in patients with CM may be explained by several mechanisms. It has been postulated that increased intracranial pressure (ICP), secondary to nocturnal hypercapnia and vasodilatation during apnea–hypopnea episodes, could be one such mechanism.⁷² At the same time, hydrocephalus may impair certain brain hemisphere functions essential to the maintenance of upper airway patency during sleep.^{75,76} On the other hand, SRBDs may contribute to the development of hydrocephalus and syringomyelia in patients with CM, due to increased ICP associated with CSF disturbances at the level of the FM.⁷⁷ An increase in ventricular dilatation may lead to secondary neuronal dysfunction in infratentorial structures by increasing the herniation of the cerebellar tonsils.⁷⁵

With regard to the association between SRBDs together with CM and other concomitant pathologies, such as syringomyelia or BI, previous studies have presented contradictory results. Some authors suggested that the presence of syringomyelia^{39,78} and BI^{11,39} was associated with an increased risk of SRBDs. The same authors, however, later found a lower prevalence of SRBDs in patients with CM-1 having syringomyelia.¹¹ In the present study, no association between SRBDs and syringomyelia, BI, or retroflexed odontoid was found.

Additional Sleep Abnormalities

Few previous studies have evaluated additional sleep parameters in patient with CM-1 using complete nocturnal PSG.^{11,39,41,56} The most consistent findings in these studies were decreased TST and efficiency (74%–76%)^{39,41,56} and an increased arousal index.^{11,56} Controversial results were described when reporting on slow-wave sleep and REM sleep.^{39,41} Our study shows low SE and an increased arousal index in the 90 patients studied but also found increased WASO and decreased REM sleep. This could be related to dysfunction of the reticular system

and/or the sleep nucleus,⁷⁹ producing increased hyperarousal, an increased wake state, and sleep fragmentation during the sleep period.⁸⁰ Hypersomnia has been reported in both adult and pediatric patients with CM-1, all of whom were found to have severe SRBDs.^{39,41,56} However, contrary to previous studies, and despite the poor sleep quality found in our patients, we observed a low prevalence of somnolence, regardless of the presence or absence of SRBDs. Similarly, a low prevalence of somnolence has been described in the general population and in patients with SRBD without CM.^{67,81} Regarding PLM, we found a lower prevalence of this symptom during sleep than previously described.^{43,82} The previously reported association between PLM and syringomyelia^{43,82} was not observed in our series.

The Role of PSG in Patients With CM-1

SRBD is an independent risk factor for cardiovascular disease, increased mortality, poorer quality of life, and increased motor accidents.⁸³ Treatment of SRBDs has been shown to be effective in terms of clinical and cardiovascular improvement.⁸³ Our results demonstrate high SRBD prevalence in CM-1, even in asymptomatic patients. Based on this finding, we recommend that PSG be systematically conducted on all patients with CM-1, especially in men with excess weight, older age, and hydrocephalus. Botelho et al.⁴⁰ describe an improvement in respiratory abnormalities in patients with CM-1 after surgery. Based on these results, we propose that the presence of SRBDs be an indication for surgery in oligo-symptomatic patients with CM-1.¹² In selecting the most adequate sleep test for SRBD diagnosis in patients with CM-1, the low RDI, absence of related symptoms in most patients, and additional abnormal sleep parameters observed indicate that PSG would be preferable to performing conventional CRP.⁸⁴

Study Limitations

There are a number of limitations in the present study. First, the definitive diagnosis of central or obstructive hypopnea theoretically requires esophageal pressure monitoring, which is rarely done in conventional PSG studies. For this reason, we cannot rule out a central component of hypopnea in some of the respiratory events registered in our patients. However, the presence of flow limitation and snoring during a high proportion of the hypopneas,⁸⁵ the higher number of obstructive apneas compared with central apneas, and postural-dependent symptoms suggest that obstructive hypopnea is predominant. Second, because the PSG was performed only during one night, sleep parameter alterations needed to be evaluated carefully because a first-night laboratory effect could not be ruled out. Third, SRBD symptomatic repercussions were only evaluated with ESS scores. More complex procedures evaluating subjective or objective parameters, such as quality-of-life questionnaires or multiple sleep latency tests, were not carried out to evaluate the clinical impact of SRBDs.

CONCLUSIONS

The present study reports on the largest series to date of patients with CM-1 in whom SRBD analysis was systematically

conducted. We observed a high incidence of nocturnal respiratory alterations, mainly obstructive hypopneas or apneas and poor sleep efficiency and quality. Based on our findings, we believe that nocturnal PSG should be systematically conducted on all patients diagnosed with CM-1, especially if they present hydrocephalus. Additional risk factors were male sex, older age, and excess weight. Contrary to our initial hypothesis, we cannot confirm that patients with CM-1.5 are more likely to present nocturnal respiratory disorders or other sleep abnormalities. However, further studies evaluating the impact of SRBDs on sleep quality and quality of life in these patients are still needed. In addition, it would be useful to carry out studies to evaluate sleep and respiratory alterations before and after surgery in patients with CM to determine whether surgery treats SRBDs.

REFERENCES

- Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1986; 7(5): 795–799.
- Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, Nakanishi N, Inoue Y. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg.* 1997; 86(1): 40–47.
- Tubbs RS, Bailey M, Barrow WC, Loukas M, Shoja MM, Oakes WJ. Morphometric analysis of the craniocervical juncture in children with Chiari I malformation and concomitant syringobulbia. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25(6): 689–692.
- Urbizu A, Poca MA, Vidal X, Rovira A, Sahuquillo J, Macaya A. MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of Chiari malformation type I. *J Neuroimaging.* 2014; 24(3): 250–256.
- Hayhurst C, Osman-Farah J, Das K, Mallucci C. Initial management of hydrocephalus associated with Chiari malformation Type I-syringomyelia complex via endoscopic third ventriculostomy: an outcome analysis. *J Neurosurg.* 2008; 108(6): 1211–1214.
- Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery.* 1999; 44(5): 1005–1017.
- Pillay PK, Awad IA, Little JR, Hahn JF. Symptomatic Chiari malformation in adults: a new classification based on magnetic resonance imaging with clinical and prognostic significance. *Neurosurgery.* 1991; 28(5): 639–645.
- da Silva JA, dos Santos AA Jr, Melo LR, de Araújo AF, Regueira GP. Posterior fossa decompression with tonsillectomy in 104 cases of basilar impression, Chiari malformation and/or syringomyelia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011; 69(5): 817–823.
- Sahuquillo J, Poca MA. Current surgical treatment of Chiari type I malformation and Chiari I-syringomyelia complex. *Neurologia.* 1998; 13(5): 223–245.
- Tubbs RS, Iskandar BJ, Bartolucci AA, Oakes WJ. A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. *J Neurosurg.* 2004; 101(2 Suppl): 179–183.
- Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniocervical junction malformation. *J Neurosurg.* 2003; 99(6): 1004–1009.
- Ferré Masó A, Poca MA, de la Calzada MD, Solana E, Romero Tomás O, Sahuquillo J. Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation. *Neurol (English Ed).* 2014; 29: 294–304.
- Greenlee JD, Donovan KA, Hasan DM, Menezes AH. Chiari I malformation in the very young child: the spectrum of presentations and experience in 31 children under age 6 years. *Pediatrics.* 2002; 110(6): 1212–1219.
- Nogués M, Gené R, Benarroch E, Leiguarda R, Calderón C, Encabo H. Respiratory disturbances during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *Neurology.* 1999; 52(9): 1777–1783.
- Ali MM, Russell N, Awada A, McLean D. A craniocervical malformation presenting as acute respiratory failure. *J Emerg Med.* 1996; 14(5): 569–572.
- Alvarez D, Requena I, Arias M, Valdés L, Pereiro I, De la Torre R. Acute respiratory failure as the first sign of Arnold-Chiari malformation associated with syringomyelia. *Eur Respir J.* 1995; 8(4): 661–663.
- Bullock R, Todd NV, Easton J, Hadley D. Isolated central respiratory failure due to syringomyelia and Arnold-Chiari malformation. *BMJ.* 1988; 297(6661): 1448–1449.
- Fish DR, Howard RS, Wiles CM, Simon L. Respiratory arrest: a complication of cerebellar ectopia in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988; 51(5): 714–716.
- Tsao TC, Juang YC, Chiang YC, Tsai YH, Lan RS, Lee CH. Pneumonia preceding respiratory failure. A rare, easily misleading clinical manifestation in adult Arnold-Chiari malformation. *Chest.* 1991; 99(5): 1294–1295.
- Adelman S, Dinner DS, Goren H, Little J, Nickerson P. Obstructive sleep apnea in association with posterior fossa neurologic disease. *Arch Neurol.* 1984; 41(5): 509–510.
- Krieger AJ. Respiratory failure as a surgical risk in patients with hind-brain anomalies. *Heart Lung.* 1973; 2(4): 546–551.
- Stefanini R, Tufik S, Soares MC, et al. Systematic evaluation of the upper airway in the adult population of São Paulo, Brazil. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 146(5): 757–763.
- Paul KS, Lye RH, Strang FA, Dutton J. Arnold-Chiari malformation. Review of 71 cases. *J Neurosurg.* 1983; 58(2): 183–187.
- Cirignotta F, Coccagna G, Zucconi M, et al. Sleep apneas, convulsive syncope and autonomic impairment in type I Arnold-Chiari malformation. *Eur Neurol.* 1991; 31(1): 36–40.
- Iwabuchi K, Miyauchi T, Kyuuma Y, Hosaka H, Kunimi Y, Yagishita S. [A sudden-death in a case of Arnold-Chiari malformation (type I) with sleep apnea]. *No To Shinkei.* 1985; 37(6): 575–581.
- Martinet A, Hue V, Leclerc F, Vallee L, Closset M, Pruvo JP. Sudden death revealing Chiari type I malformation in two children. *Intensive Care Med.* 1993; 19(2): 73–74.
- Nogués MA, Gené R, Encabo H. Risk of sudden death during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55(7): 585–589.
- Quebada PB, Duhaime AC. Chiari malformation Type I and a dolichodontoid process responsible for sudden cardiorespiratory arrest. Case report. *J Neurosurg.* 2005; 103(6 Suppl): 567–570.
- Rocker GM, MacAulay MA, Sangalang V. Sudden death and Chiari malformations. *Intensive Care Med.* 1995; 21(7): 621.
- Stephany JD, Garavaglia JC, Pearl GS. Sudden death in a 27-year-old man with Chiari I malformation. *Am J Forensic Med Pathol.* 2008; 29(3): 249–250.
- American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual.* 2nd edition. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
- Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997; 157(15): 1746–1752.
- Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(2): 159–165.
- Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2001; 24(1): 96–105.
- Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5(6): 573–581.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; 365(9464): 1046–1053.
- Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knuijan MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med.* 2014; 10(4): 355–362.
- Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of

- subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(3 Pt 1): 685–689.
39. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. Polysomnographic respiratory findings in patients with Arnold-Chiari type I malformation and basilar invagination, with or without syringomyelia: preliminary report of a series of cases. *Neurosurg Rev.* 2000; 23(3): 151–155.
 40. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. The effects of posterior fossa decompressive surgery in adult patients with Chiari malformation and sleep apnea. *J Neurosurg.* 2010; 112(4): 800–807.
 41. Dauvilliers Y, Stal V, Abril B, et al. Chiari malformation and sleep related breathing disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78(12): 1344–1348.
 42. Aarts LA, Willemsen MA, Vandenbussche NL, van Gent R. Nocturnal apnea in Chiari type I malformation. *Eur J Pediatr.* 2011; 170(10): 1349–1352.
 43. Abroug F, Dougui M, Knani J, et al. [Sleep apnea syndromes and Arnold-Chiari malformation]. *Rev Mal Respir.* 1990; 7(2): 159–161.
 44. Balk RA, Hiller FC, Lucas EA, Scrima L, Wilson FJ, Wooten V. Sleep apnea and the Arnold-Chiari malformation. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132(4): 929–930.
 45. Gosalakkal JA. Sleep-disordered breathing in Chiari malformation type I. *Pediatr Neurol.* 2008; 39(3): 207–208.
 46. Hershberger ML, Chidekel A. Arnold-Chiari malformation type I and sleep-disordered breathing: an uncommon manifestation of an important pediatric problem. *J Pediatr Health Care.* 2003; 17(4): 190–197.
 47. Lam B, Ryan CF. Arnold-Chiari malformation presenting as sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2000; 1(2): 139–144.
 48. Levitt P, Cohn MA. Sleep apnea and the Chiari I malformation: case report. *Neurosurgery.* 1988; 23(4): 508–510.
 49. Murray C, Seton C, Prelog K, Fitzgerald DA. Arnold Chiari type I malformation presenting with sleep disordered breathing in well children. *Arch Dis Child.* 2006; 91(4): 342–343.
 50. Rabec C, Laurent G, Baudouin N, et al. Central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: evidence of pathophysiological heterogeneity. *Eur Respir J.* 1998; 12(6): 1482–1485.
 51. Ruff ME, Oakes WJ, Fisher SR, Spock A. Sleep apnea and vocal cord paralysis secondary to type I Chiari malformation. *Pediatrics.* 1987; 80(2): 231–234.
 52. Shihara T, Shimizu Y, Mitsui T, Saitoh E, Sato S. Isolated sleep apnea due to Chiari type I malformation and syringomyelia. *Pediatr Neurol.* 1995; 13(3): 266–267.
 53. Tsara V, Serasli E, Kimiskidis V, et al. Acute respiratory failure and sleep-disordered breathing in Arnold-Chiari malformation. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005; 107(6): 521–524.
 54. Yoshimi A, Nomura K, Furune S. Sleep apnea syndrome associated with a type I Chiari malformation. *Brain Dev.* 2002; 24(1): 49–51.
 55. Zolty P, Sanders MH, Pollack IF. Chiari malformation and sleep-disordered breathing: a review of diagnostic and management issues. *Sleep.* 2000; 23(5): 637–643.
 56. Gagnadoux F, Meslier N, Svab I, Menei P, Racineux JL. Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. *Neurology.* 2006; 66(1): 136–138.
 57. Henriques-Filho PS, Pratesi R. Sleep apnea and REM sleep behavior disorder in patients with Chiari malformations. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008; 66(2B): 344–349.
 58. Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Cañas V, Sahuquillo J. Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type I? *J Neurosurg.* 2017; 126(2): 606–619.
 59. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. [Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome]. *Arch Bronconeumol.* 1999; 35(9): 422–427.
 60. Bogdanov EI, Heiss JD, Mendelevich EG, Mikhaylov IM, Haass A. Clinical and neuroimaging features of “idiopathic” syringomyelia. *Neurology.* 2004; 62(5): 791–794.
 61. Capra V, De Marco P, Merello E, et al. Craniosynostosis, hydrocephalus, Chiari I malformation and radiolunar synostosis: probably a new syndrome. *Eur J Med Genet.* 2009; 52(1): 17–22.
 62. Kim IK, Wang KC, Kim IO, Cho BK. Chiari 1.5 malformation: an advanced form of Chiari I malformation. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010; 48(4): 375–379.
 63. Snyder P. Chiari malformation and syringomyelia. *Radiol Technol.* 2008; 79(6): 555–558.
 64. Evans WA Jr. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry.* 1942; 47:931–937.
 65. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CH, Harding S, Marcus CL, Vaughn BV, et al. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated events: Rules, Terminology and Technical Specifications.* Vol 2.0. 2d ed. (Medicine AA of S, ed.). Illinois: Derin; 2012.
 66. Flemons WW, Buysse D, Redline S, et al. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999; 22:667–689.
 67. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328(17): 1230–1235.
 68. Kurschel S, Maier R, Gellner V, Eder HG. Chiari I malformation and intra-cranial hypertension: a case-based review. *Childs Nerv Syst.* 2007; 23(8): 901–905.
 69. Tubbs RS, Hill M, Loukas M, Shoja MM, Oakes WJ. Volumetric analysis of the posterior cranial fossa in a family with four generations of the Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Pediatr.* 2008; 1(1): 21–24.
 70. Neubauer JA. Mechanisms of apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 1995; 1(6): 491–497.
 71. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 118(5): 909–939.
 72. Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *Neurosurg Rev.* 2005; 28(3): 169–176.
 73. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1997; 127(8 Pt 1): 581–587.
 74. Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM. Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci.* 1981; 50(1): 29–55.
 75. Luigetti M, Losurdo A, Dittoni S, et al. Improvement of obstructive sleep apneas caused by hydrocephalus associated with Chiari malformation Type II following surgery. *J Neurosurg Pediatr.* 2010; 6(4): 336–339.
 76. Tran K, Hukins CA. Obstructive and central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: resolution following surgical decompression. *Sleep Breath.* 2011; 15(3): 611–613.
 77. Pasterkamp H, Cardoso ER, Booth FA. Obstructive sleep apnea leading to increased intracranial pressure in a patient with hydrocephalus and syringomyelia. *Chest.* 1989; 95(5): 1064–1067.
 78. Nogués M, Benarroch E. Abnormalities of respiratory control and the respiratory motor unit. *Neurologist.* 2008; 14(5): 273–288.
 79. Bliwise DL. Normal Aging. In: Kryger MH, Roth T, Dement W, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 5th edition. St Louis, MO: Elsevier; 2011:27–41.
 80. España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep.* 2011; 34(7): 845–858.
 81. Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, Rosen C, Nieto FJ; Sleep Heart Health Study Group. Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2004; 27(2): 305–311.
 82. Nogués M, Cammarota A, Leiguarda R, Rivero A, Pardal A, Encabo H. Periodic limb movements in syringomyelia and syringobulbia. *Mov Disord.* 2000; 15(1): 113–119.
 83. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47(3): 143–156.
 84. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al.; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(7): 737–747.
 85. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al.; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8(5): 597–619.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary data are available at *SLEEP* online.

FUNDING

This was not an industry supported study. The Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit is supported by a grant from the *Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya* (SGR 2014–844). This work has been supported in part by the *Fondo de Investigación Sanitaria* (Instituto de Salud Carlos III), grant number FIS PI11/00700, which was co-financed by the European Regional Development Fund (ERDF) and awarded to Dr. J. Sahuquillo. All authors have indicated no financial conflicts of interest. All work associated with this study was performed at Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was carried out as part of a doctoral thesis by one of the authors (AF) at the Universitat Autònoma de Barcelona. We would like to thank

Anahita Saheb, Maribel Martínez, Pilar Ramos, Pilar Villanueva, Vanesa Payar, Jaime Ros, Ines Cabañeros, Lourdes Colomer, and Laura Tárrega for technical support during nocturnal polysomnography. We also thank Sabrina Voss for English language support.

SUBMISSION & CORRESPONDENCE INFORMATION

Submitted for publication November, 2016

Submitted in final revised form February, 2017

Accepted for publication April, 2017

Address correspondence to: María A. Poca, MD, PhD, Department of Neurosurgery and Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN) Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119–129, 08035 Barcelona, Spain. Telephone: +34-93-2746213; Fax: +34-93-1815177; Email: pocama@neurotrauma.net

DISCLOSURE STATEMENT

None declared.

Downloaded from <https://academic.oup.com/sleep/article-abstract/40/6/zsx069/3766874> by guest on 19 April 2020

4. MODELO DE REGRESIÓN DE ÁRBOL DE INFERENCIA CONDICIONAL PARA PREDECIR LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DURANTE EL SUEÑO EN LOS PACIENTES CON MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1: DESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN EXTERNA

A conditional inference tree model for predicting sleep-related breathing disorders in patients with Chiari malformation type 1: Description and external validation. *Ferré A, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Urbizu A, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J. J Clin Sleep Med. 2019 Jan 15;15(1):89-99*

DOI: 10.5664/jcsm.7578. PMID:30621833. **Factor de Impacto:** 3.456. Primer cuartil de la categoría Neurología clínica. Citaciones por Publish or Perish: 1

Artículo 3. Palabra clave: **predicción.**

Artículo que pretende verificar la **hipótesis 2** de la Tesis y se centra en los **objetivos 2 y 3:**

Hipótesis:

2) Los pacientes que presentan una clínica más florida presentarán con mayor frecuencia alteraciones en la polisomnografía nocturna.

Objetivos:

2) Relacionar los tipos de alteraciones polisomnográficas con los hallazgos clínicos y anatómicos en pacientes con MC-1.

3) Definir subgrupos de pacientes con probabilidades distintas de presentar alteraciones en la polisomnografía en función de parámetros morfométricos cráneo-cervicales.

Artículo original que fue publicado en la revista *Journal Clinical of Sleep Medicine*, en el que se pretendía crear y validar un algoritmo para predecir aquellos pacientes con MC-1 que presentaban un alto riesgo de desarrollar TRS, usando parámetros clínicos y neurorradiológicos. Para ello se incluyeron de forma prospectiva 2 conjuntos de datos independientes. Se utilizó un grupo de pacientes con hallazgos definidos (grupo considerado de entrenamiento, n= 90) para obtener el mejor modelo posible, mientras que se utilizó un segundo grupo independiente de pacientes con una MC-1 para la validación (n= 74). En ambas cohortes, se llevaron a cabo los mismos estudios clínicos, neurorradiológicos y del sueño. Para el análisis, y la detección de pacientes con alto riesgo de TRS, se utilizaron dos enfoques supervisados de aprendizaje automático, la regresión logística múltiple (RLM) y el árbol de inferencia condicional de la técnica de partición recursiva no sesgada (URP-CTREE). Posteriormente, se comparó la precisión, sensibilidad y especificidad de los dos modelos de predicción. Los resultados mostraron que, usando la RLM, la edad, el sexo, el subtipo de MC y la longitud del clivus eran las variables predictivas significativas para un punto de corte del índice de alteración respiratoria (IAR) ≥ 10 . El modelo URP-CTREE predijo que los pacientes MC-1 que tenían ≥ 52 años y los hombres con CM-1 mayores de 29 años tenían un alto riesgo de presentar TRS.

La precisión de la predicción de pacientes con IAR ≥ 10 fue similar en las dos cohortes, aunque en el modelo URP-CTREE, la especificidad fue significativamente mayor en comparación con la RLM en ambos grupos de estudio. Estos hallazgos permitieron concluir que ambos modelos predictivos, la RLM y el URP-CTREE, son útiles para el diagnóstico de TRS en pacientes con MC. Sin embargo, el método de URP-CTREE es más fácil de aplicar e interpretar en la práctica clínica.

A conditional inference tree model for predicting sleep-related breathing disorders in patients with Chiari malformation type 1: Description and external validation.

Ferré A, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Urbizu A, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J

J Clin Sleep Med. 2019 Jan 15;15(1):89-99

doi: 10.5664/jcsm.7578

PMID:30621833

Artículo reproducido con permiso (Anexo A.5.3)

<https://jcsm.aasm.org/journal/jcsm>

SCIENTIFIC INVESTIGATIONS

A Conditional Inference Tree Model for Predicting Sleep-Related Breathing Disorders in Patients With Chiari Malformation Type 1: Description and External Validation

Álex Ferré, MD^{1,2,3}; María A. Poca, MD, PhD^{3,4}; María Dolores de la Calzada, MD, PhD³; Dulce Moncho, MD, PhD^{1,3}; Aintzane Urbizu, PhD⁵; Odile Romero, MD^{1,2,6}; Gabriel Sampol, MD, PhD^{2,6,7}; Juan Sahuquillo, MD, PhD^{3,4}

¹Clinical Neurophysiology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ²Multidisciplinary Sleep Unit, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN), Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ⁴Neurosurgery Department, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁵Conquer Chiari Research Center, Department of Mechanical Engineering, The University of Akron, Ohio; ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de la Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain; ⁷Pneumology Department, Vall d'Hebron Research Institute, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Study Objectives: The aim of this study is to generate and validate supervised machine learning algorithms to detect patients with Chiari malformation (CM) 1 or 1.5 at high risk of the development of sleep-related breathing disorders (SRBD) using clinical and neuroradiological parameters.

Methods: We prospectively included two independent datasets. A training dataset (n = 90) was used to obtain the best model, whereas a second dataset was used to validate it (n = 74). In both cohorts, the same clinical, neuroradiological, and sleep studies were carried out. We used two supervised machine learning approaches, multiple logistic regression (MLR) and the unbiased recursive partitioning technique conditional inference tree (URP-CTREE), to detect patients at high risk of SRBD. We then compared the accuracy, sensitivity, and specificity of the two prediction models.

Results: Age (odds ratio [OR] 1.1 95% confidence interval [CI] 1.05–1.17), sex (OR 0.19 95% CI 0.05–0.67), CM type (OR 4.36 95% CI 1.14–18.5), and divus length (OR 1.14 95% CI 1.01–1.31) were the significant predictor variables for a respiratory disturbance index (RDI) cutoff that was ≥ 10 events/h using MLR. The URP-CTREE model predicted that patients with CM-1 who were age 52 years or older and males with CM-1 who were older than 29 years had a high risk of SRBD. The accuracy of predicting patients with an RDI ≥ 10 events/h was similar in the two cohorts but in the URP-CTREE model, specificity was significantly greater when compared to MLR in both study groups.

Conclusions: Both MLR and URP-CTREE predictive models are useful for the diagnosis of SRBD in patients with CM. However, URP-CTREE is easier to apply and interpret in clinical practice.

Keywords: Chiari malformation type 1, craniocervical junction malformation, logistic regression, machine learning, magnetic resonance imaging, morphometric analysis, posterior cranial fossa, sleep apnea, sleep disorders, sleep-related breathing disorders

Citation: Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Urbizu A, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J. A conditional inference tree model for predicting sleep-related breathing disorders in patients with chiari malformation type 1: description and external validation. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(1):89–99.

BRIEF SUMMARY

Current Knowledge/Study Rationale: Sleep studies are not routinely considered in the workup of patients with Chiari malformation. However, evidence collected over the past decade shows that sleep disorders are highly prevalent in these patients. In the routine clinical workup for patients with Chiari malformation, clinicians should therefore identify those with a high likelihood of presenting clinically relevant sleep-related breathing disorders.

Study Impact: The current study proposes an easy algorithm than can facilitate the high pretest probability of sleep-related breathing disorders in patients with Chiari malformation to decide whether to recommend sleep study.

INTRODUCTION

Chiari malformation type 1 (CM-1) is traditionally defined as a congenital hindbrain anomaly characterized by a descent of the cerebellar tonsils (TD) through the foramen magnum (FM) of at least 3 mm.¹ Experimental work and morphometric studies have shown that CM-1 results mainly from a small posterior cranial fossa (PCF) due to a short/dysplastic occipital bone, which is a consequence of paraxial mesodermal underdevelopment.^{2,3} Together, small PCF and tonsillar

herniation cause compression of the lower brainstem, the lower cranial nerves, the upper cervical spinal cord, and the cerebellar components. CM-1 symptoms are heterogeneous and may include headache and neck pain, paresthesia, motor deficits, dysphagia, and nocturnal respiratory disorders.^{4–6} In some patients with CM-1, dysfunction of the respiratory drive has also been described, in addition to severe and potentially fatal complications that include respiratory failure, postoperative susceptibility to respiratory failure, and even sudden death.^{7–18} Surgical treatment of CM-1 with posterior

À Ferré, MA Poca, MD de la Calzada, et al.

Predicting SRBD in Patients With Chiari Malformation Type 1

fossa decompression or reconstruction is effective in reducing clinical symptoms.^{19–21}

Sleep-related breathing disorders (SRBDs) are highly prevalent among adults and are a well-documented independent risk factor for reduced vitality, impaired quality of life (QoL), and increased incidence of hypertension, cardiovascular disease, all-cause mortality, stroke, occupational and traffic accidents, and sudden cardiac death.^{22–26} Patients with CM-1 have a higher prevalence of SRBD than the prevalence described in population-based studies or control patients.^{6,27–31} In a previous study, we found a very high prevalence of SRBD (50%) in adult patients with CM-1, which was moderate to severe in ~30% of cases. In most of these patients, we found obstructive hypopneas or apneas and poor sleep efficiency and sleep quality.²⁷ Currently, few studies have addressed the clinical and radiological biomarkers that may help to detect patients with CM-1 at high risk of SRBD, and such studies are limited by small cohorts and contradictory results.^{6,27,29} Previous work has shown that age, male sex, excess weight, and the presence of hydrocephalus could increase the risk of SRBD. However, severity of SRBD was not related to any traditional clinical CM-1 symptom or the degree of TD.²⁷

Statistics, data mining, and artificial intelligence have improved significantly in the past two decades with the aid of parallel increases in computer storage and processing power, which allow the application of repetitive complex mathematical calculations to big data. Statistical learning or machine learning techniques are based on complex algorithms that have been successfully applied in predicting either quantitative or categorical outcomes.³² A traditional classification of machine learning techniques is to divide them into supervised and unsupervised techniques. A supervised learning problem in medicine starts with a dataset of patients in which we want to predict a categorical outcome (ie, apnea, no apnea) based on a set of variables, for example, demographic, clinical, radiological, biomarkers, etc.³² In supervised machine learning techniques, researchers have the outcome variable measured and so the algorithms are guided in the learning process. In unsupervised machine learning, researchers observe only the variables but do not have the outcome measurement; the algorithms try to detect some structure within the data and identify patterns and trends.³² Multiple logistic regression (MLR) is considered a classic algorithm of supervised machine learning because MLR uses a classification algorithm and learns from data when constructing the model to predict the outcome in binary classification problems. However, MLR assumes linearity, does not account for interactions, and does not provide direct decision rules for the stratification of patients.^{33,34} Hothorn et al. and Seibold et al. developed an unbiased recursive partitioning regression tool called the Conditional Inference Tree (URP-CTREE).^{33,35} The main advantage of this method over MLR is that it provides direct decision rules for stratification, its visual representation is directly interpretable, and it can be easily implemented in a clinical setting.^{33–36}

The goal of the current study is to develop and apply two supervised machine learning approaches, MLR and URP-CTREE, to screen for patients with CM-1 and identify those with a high risk of SRBD based on clinical and neuroradiological characteristics. In addition, we compared the accuracy of

the prediction models and conducted an external validation in a second independent cohort of patients.

METHODS

Our study was based on two independent datasets: a training dataset (n = 90) to obtain the best model and a second dataset for validating the model (n = 74). Both cohorts were studied in a single institution and underwent the same neuroradiological studies.

Sleep Studies and Scoring Criteria

Excessive daytime sleepiness in patients in both cohorts was estimated with the Epworth Sleepiness Scale (ESS).³⁷ ESS is considered abnormal in adults when the ESS score is ≥ 11 .³⁷ Conventional nocturnal polysomnography (PSG) recordings (PROFUSION, Compumedics, Abbotsford, Victoria, Australia) were performed and evaluated by the same investigator according to the American Academy of Sleep Medicine (AASM) standard criteria (version 2.2).³⁸ Respiratory measurements were made using an oronasal airflow thermistor and nasal pressure cannula, inductive thoracic and abdominal movements, diaphragmatic electromyography, arterial oxygen saturation (SaO₂) using a pulse oximeter, inductive snoring, electrocardiogram, piezoelectric sensor for leg movements, body position recordings, and pulse transient time. Cardiorespiratory polygraph (CRP) (SOMNEA, Compumedics, Abbotsford, Victoria, Australia) included analysis of the nasal pressure cannula, inductive thoracic and abdominal movements, SaO₂ using a pulse oximeter, and body position recordings. Video and audio recordings were obtained for each study, and all PSG and CRP data were collected and stored in a digital system.

Apnea was defined as a decrease of 90% in pre-event baseline airflow for at least 10 seconds detected by the oronasal thermal sensor. A differentiation was made between obstructive and central apneas according to respiratory effort channels (the presence or absence of thoracoabdominal movement). Hypopnea was defined as a $\geq 30\%$ reduction in flow amplitude with respect to the baseline using a nasal cannula pressure sensor for a duration of at least 10 seconds and associated with either a drop in SaO₂ of at least 3% or arousal. Respiratory effort-related arousal (RERA) was defined as a sequence of breaths lasting 10 seconds and characterized by increasing respiratory effort or flattening of nasal pressure waveforms, leading to arousal when the sequence of breaths did not meet criteria for apnea or hypopnea. The apnea-hypopnea index (AHI) was defined as the sum of apnea and hypopnea divided by total sleep time. The respiratory disturbance index (RDI) was defined as the sum of the number of apneas plus hypopneas and RERAs divided by total sleep time. The diagnosis of SRBD by PSG, established according to the definitions of the AASM,³⁹ required an RDI ≥ 5 events/h, with a stratification of mild (RDI 5–14.9 events/h), moderate (RDI 15–29.9), or severe (RDI ≥ 30 events/h). We also calculated the oxygen desaturation index as a reduction in SaO₂ of $\geq 3\%$ and hypoventilation, which was defined when the cumulative percentages of time spent at a SaO₂ of $< 90\%$ (CT90) were $\geq 30\%$ of the total sleep time.

Training Dataset

This study was approved by the ethics committee and written informed consent was obtained from all patients. The 90 patients included in the study were prospectively selected from a group of nonsurgically treated patients in whom primary CM-I was diagnosed and who had been referred to the department of neurosurgery from 2006 to 2013.²⁷ Inclusion criteria consisted of primary CM-I in patients aged 18 to 68 years in whom a TD ≥ 3 mm below the foramen magnum had been diagnosed in midsagittal T1W1 magnetic resonance imaging (MRI).¹ The study protocol for these patients included clinical evaluation, neurological examination, cranial and spinal MRI, computed tomography of the craniovertebral junction with coronal, sagittal, and three-dimensional reconstructions, and neurophysiological examination (brainstem auditory evoked potentials, somatosensory evoked potentials, and nocturnal PSG). Medical history included clinical manifestations and a systematic interview about sleep complaints, which focused mainly on excessive daytime sleepiness. Sleepiness was evaluated using the ESS and was considered abnormal when the ESS score was higher than 11.

Patients were excluded if they presented with complex craniovertebral junction malformation, defined as the coexistence of tonsillar herniation, and at least three of the following abnormalities: significant retroflexed odontoid, basilar invagination (BI), platybasia, severe bone abnormalities in the C0-C2 complex, unilateral or bilateral occipital condyle hypoplasia, atlanto-occipital assimilation, and other abnormalities that cause anterior compression of the cervicomedullary junction. Additional exclusion criteria were: adenoidal or tonsillar hypertrophy (tonsil size ≥ 3 of the Friedman stage classification),⁴⁰ advanced congestive failure, the use of psychotropic medication—or other medications—that affect sleep and/or SRBDs, or previous surgery at the craniovertebral junction.

Validation Dataset

Our validation cohort was selected from 190 patients with CM-I admitted to the Neurosurgery Department between January 1, 2013 and June 31, 2017. Of these 190 patients, 63 were excluded because they were children (age younger than 18 years) and 48 because they did not meet the inclusion criteria. Therefore, the potential number of patients was 79. Of them, only 5 patients declined to participate; therefore, 74 were included in the final validation cohort. Sixty patients underwent in-home CRP, and 14 were studied by conventional PSG. This study was approved by the ethics committee of the Vall d'Hebron University Hospital.

Brain and Spinal Magnetic Resonance Image Protocol

In **Text S1** in the supplemental material, we show the neuroradiological studies conducted and a reduced version of the more comprehensive craniometric parameters, previously used and published by our group, that were evaluated in the two statistical models^{3,41,42} (**Figure 1**).

Statistical Analysis

Descriptive statistics were obtained for each variable. The Shapiro-Wilk test and inverse probability plot were used to

test whether data followed a normal distribution. To compare between-group differences (in categorical variables) χ^2 statistics or the Fisher exact test were used as appropriate. Between-group differences were determined by an independent two-sample *t* test or the Mann-Whitney *U* test, depending on assumptions on statistical distribution. To correlate two continuous variables, Kendall tau (when data did not follow a normal distribution) or Pearson correlation test (for data following a normal distribution) was used. Unless otherwise specified, differences were considered statistically significant when $P \leq .05$. Statistical analyses were carried out with Microsoft enhanced R distribution (Microsoft R Open 3.4.1, Microsoft corporation, Redmond, Washington, United States; <https://mran.microsoft.com>) and the integrated development environment R Studio v1.0.153 (RStudio, Inc., Boston, Massachusetts, United States). The following R packages were used in the analysis: XLConnect 0.2.13, gmodels 2.16.2, dplyr 0.7.2, rcompanion 1.10.1, caret 6.0.76, and partykit.

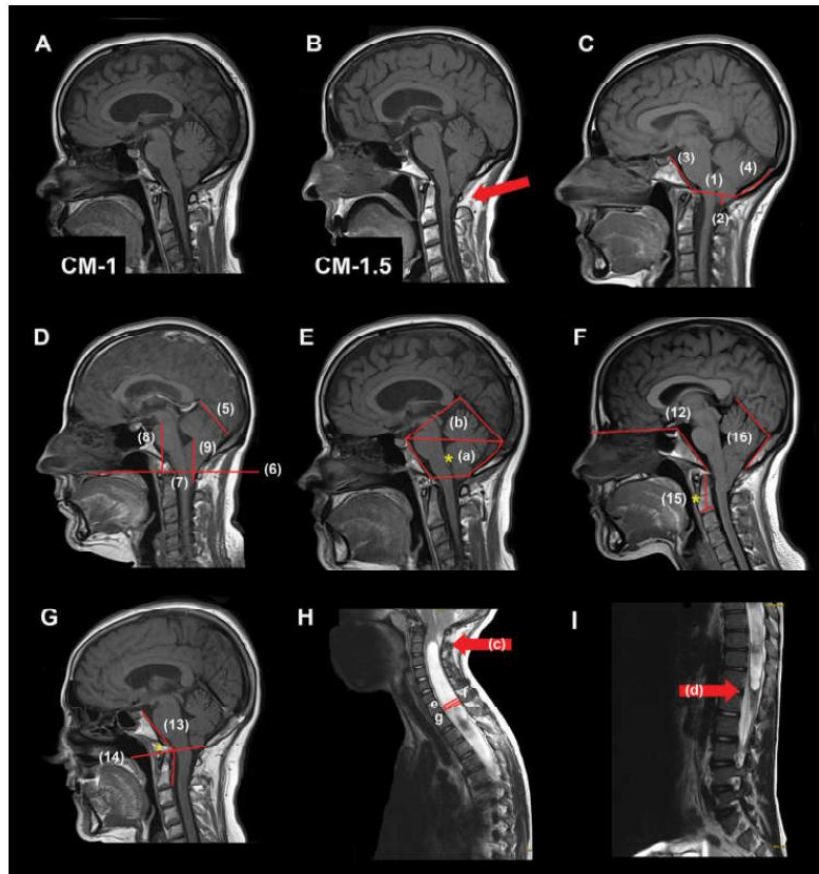
Supervised Machine Learning Approaches

Logistic Regression Model

The purpose of MLR in this study was to isolate the relationship between predictors and the outcome variable from the effects of covariates. The outcome variable was described as an RDI equal to or above 10 events/h, corresponding to a mild SRBD (RDI 5–15 events/h) according to the AASM.³⁹ The rationale for this threshold is explained in the Discussion section. For this model, the absence of a clinically significant sleep disorder (RDI < 10 events/h) was coded as 0 and coded as 1 when the RDI was above or equal to 10 events/h. To conduct this analysis, we applied the general linear model (glm) function in R using the binomial family. Preselected input variables (**Table S2** and **Table S3** in the supplemental material) were introduced into the model according to the method suggested by Hosmer et al.⁴³ Our goal was to obtain the best-fitting model while minimizing the number of parameters.⁴³ In brief, risk factors in a continuous scale for the preselected RDI cutoff were individually tested by univariate analysis. Categorical variables were tested for significance via a standard contingency table analysis of the outcome ($y = 0, 1$) versus the *k* levels of the independent variable. Significance was tested with the Pearson chi-square test. Independent predictors for an RDI ≥ 10 events/h were age as well as all morphometric parameters, planimetric parameters, and syringomyelia measurements. All variables with $P < .25$ in the univariate analysis were then entered in an MLR analysis.⁴³ Variables that were not statistically significant at $P < .05$ were eliminated and a new model was generated without them.

In the third step, variables excluded in the univariate analysis were added individually to the final model to test statistical significance. According to Hosmer et al., this step is crucial for identifying variables that by themselves were not significantly related to the outcome, but could be important contributors to the final model in the presence of other variables.⁴³ In the final model, the original coefficients, their statistical significance, the 95% confidence intervals (CI), and the odds ratio (OR) were reported. A two-tailed value of $P < .05$ was considered

Figure 1—Measurements.



(A) Chiari malformation type 1 (CM-1): tonsillar descent (TD) ≥ 3 mm below the foramen magnum (FM) and the obex located above the level of the FM. (B) Chiari malformation type 1.5 (CM-1.5): TD ≥ 3 mm below the FM and obex located below the level of the FM. (C, D, E) Morphometric measurements made on mid-sagittal T1WI. Linear and planimetric parameters: (C-1) diameter FM; (C-2) cerebellar TD respect to the McRae line; (C-3) clivus length; (C-4) suboccipitium length; (D-5) tentorium length; (D-6) basal line (BL); (D-7) cerebellar TD respect to BL; (D-8) pons length; (D-9) fastigium length; (E-a) the osseous area of the posterior cranial fossa (PCF); (E-a-b) total PCF area. Angular measurements: (F) (F-12) basal angle; (G) (G-13) Wackenheim angle; (G-14*) basilar impression respect to the Chamberlain (F-15*) odontoid angle; (F-16) tentorium-occipital angle. Syringomyelia and spinal measurements: (H) (H-c, arrow) syringomyelia superior limit; (I) (I-d, arrow) syringomyelia inferior limit. Syringomyelia length = distance between superior and inferior limit. (H-e) Syringomyelia antero-posterior (AP) diameter; (H-f) spinal cord diameter: maximal diameter of the cord in the same slice that maximal diameter of the cavity in millimeters; (H-g) maximum spinal canal diameter. More specifications and descriptions of the morphometric measures are included in Text S1 in the supplemental material.

statistically significant for the MLR. Nagelkerke pseudo R-squared values were used as a goodness-of-fit measurement for the final model. Pseudo R-squared values range from 0 to 1, with higher values indicating a better model fit.

Conditional Inference Trees

In addition to the conventional logistic regression method, we used URP-CTREE technique developed by Hothorn et al.³³ This method is an unbiased recursive partitioning tree-structured regression tool that identifies homogeneous subgroups from within an initial heterogeneous population. To conduct this analysis, we used the ctree function implemented in the party R package, a toolkit for representing, summarizing,

and visualizing tree-structured regression and classification models.⁴⁴ In brief, ctree performs an exhaustive search of all possible splits of the input variables and selects the covariates that show the best split.³³ For this model, we used an RDI ≥ 10 events/h to define the binary outcome. R code is available upon request from the corresponding author.

The accuracy of the two models was evaluated both internally and externally in a second validation cohort using the following metrics: (1) confusion matrices with accuracy, sensitivity, specificity, and negative and positive predictive values; (2) the calculated area under the curve (AUC); and (3) the root mean squared error for evaluating the difference between the predicted values by a model and the observed values.

Table 1—Demographic and clinical data in the training and validation groups of patients with CM-1.

	Training Cohort (n = 90)	Validation Group (n = 74)	P
Female sex	58 (64.4%)	54 (73.0%)	.597
Age in years	42.0 ± 12.2 (18–68)	44.6 ± 11.8 (19–70)	.173
ESS score	5 (0–16)	5 (0–22)	.480
ESS score > 11	6 (6.7%)	14 (19.4%)	.017
Body mass index (kg/m ²)	25.4 ± 4.2 (15–38)	25.4 ± 4.5 (17–37.2)	.606
Underweight (< 18.5)	2 (2.2%)	2 (2.7%)	.591
Normal weight (≥ 18.5 to < 25)	38 (42.2%)	33 (44.5%)	
Overweight (≥ 25 to < 30)	40 (44.4%)	25 (33.7%)	
Obese (≥ 30)	10 (11.1%)	16 (21.6%)	
Previous adenotonsillar surgery	4 (4.4%)	6 (8.1%)	.349
RM morphometry			
Tonsillar herniation (mm)	9.0 (3.0–30.0)	8 (3.0–19.0)	.238
Clivus length (mm)	40.0 ± 4.6 (29.0–52.0)	41.0 ± 4.3 (33.0–50.0)	.170
CM subtypes			
CM-1	70 (77.8%)	55 (74.3%)	.540
CM-1.5	20 (22.2%)	19 (25.7%)	
Associated problems			
Syringomyelia	43 (47.8%)	21 (28.4%)	.004
Hydrocephalus	17 (18.9%)	16 (21.6%)	.665
Retroflexed odontoid	17 (18.9%)	11 (14.9%)	.497
Medical history			
Hypertension	7 (7.9%)	13 (17.5%)	.057
Diabetes mellitus	2 (2.2%)	2 (2.7%)	.843
Stroke	3 (3.3%)	0 (0.0%)	.114
Ischemic heart disease	0 (0.0%)	0 (0.0%)	–
Clinical symptoms			
Headache	72 (80.0%)	58 (78.4%)	.799
Sensory abnormalities	50 (55.6%)	48 (64.9%)	.228
Reflex abnormalities	38 (42.2%)	17 (23.0%)	.010
Motor abnormalities	25 (27.8%)	16 (21.6%)	.363
Cranial nerve abnormalities	20 (22.2%)	11 (14.9%)	.233
SRBD			
RDI	5.1 (0.0–57.0)	3.7 (0.0–61.0)	.365
RDI ≥ 10	30 (33.3%)	26 (35.1%)	.809
CAHI	0.0 (0.0–57.0)	0.0 (0.0–16.0)	.573
CAHI > 5	6 (6.7%)	6 (8.1%)	.756
SRBD subtypes			
Normal	45 (50.0%)	44 (59.5%)	.278
Mild	20 (22.2%)	14 (18.9%)	
Moderate	14 (14.4%)	8 (10.8%)	
Severe	13 (13.3%)	8 (10.8%)	

Results are expressed as n (%). Variables that followed a normal distribution are presented as mean ± standard deviation and minimum and maximum values (min-max). Data that did not follow a normal distribution are presented as median and minimum and maximum values (min-max). Statistical significance $P \leq .05$. AHI = apnea-hypopnea index, CAHI = central apnea-hypopnea index, CM = Chiari malformation, CM-1 = Chiari malformation type 1, ESS = Epworth Sleepiness Scale, RDI = respiratory disturbance index, SRBD = sleep-related breathing disorder.

RESULTS

Training and Validation Cohorts

The demographic, clinical, and craniometric data obtained from the CM training group (n = 90) are summarized in **Table 1**. Briefly, 64.4% of the participants were women, with

a mean age of 42.0 ± 12.2 years. The median TD of the entire group was 9 mm (min: 3, max: 30). Of the entire cohort, 77.8% of patients (n = 70) were classified as CM-1 and 22.2% (n = 20) were classified as CM-1.5. Only two patients in both groups received a previous diagnosis of SRBD and were on continuous positive airway pressure (CPAP) therapy. In these patients,

Table 2—Multiple logistic regression predicting the probability of SRBD (RDI \geq 10 events/h).

Variables	Coefficient	SE	Z	P	OR	95% CI
Intercept	-9.57	3.198	-2.99	.0027	—	0.00–0.02
Age	0.09	0.026	3.68	.0002	1.10	1.05–1.17
Sex (female)	-1.66	0.669	-2.48	.0130	0.19	0.05–0.67
CM-1.5	1.47	0.703	2.09	.0362	4.36	1.14–18.50
Clivus length	0.13	0.064	2.05	.0396	1.14	1.01–1.31

Statistical significance $P \leq .05$. CI = confidence interval, CM-1.5 = Chiari malformation type 1.5, RDI = respiratory disturbance index, SE = standard error, SRBD = sleep-related breathing disorder, OR = odds ratio.

our studies were conducted after CPAP treatment was temporarily cancelled for 2 weeks. Previous adenotonsillectomy was reported in four patients in the training group and six in the validation group (Table 1).

Logistic Regression Analysis

As described in the Material and Methods section, all variables were statistically significant when $P < .25$ in a univariate analysis and some clinically relevant variables (age, sex, BMI, Chiari type, ESS score, etc.) were included in the first multivariate logistic regression model. In total, 39 covariates were entered (Table S2 and Table S3 in the supplemental material). Only 18 covariates were statistically significant and added to the full model. These variables consisted of age, sex, BMI, ESS score, Chiari type, Evans index, total bone area of the posterior fossa, basal angle, clivus length, fastigium and pons distances to the basal line, Wackenheim angle, and the superior limit of the syringomyelia. In a second iteration, a new reduced model fit was tested using the covariates that were statistically significant ($P \leq .05$) in the full model. Deleting, refitting, and verifying covariates was continued until all relevant variables were included in the model, with those excluded being clinically and/or statistically irrelevant.⁴³ The final model retained only four variables: age, sex, Chiari subtype, and clivus length. The adequacy of the final model gave a log-likelihood of -44.18 ($df=5$) and an AIC of 98.35. The Nagelkerke pseudo R-squared value was 0.35 for the final model. A summary of the coefficients and the OR for the final model is shown in Table 2.

Post Hoc Logistic Regression Analysis With an RDI Cutoff of 5 events/h

Despite our primary endpoint being the detection of patients with an RDI \geq 10 events/h, we conducted an additional MLR post hoc analysis using the lower traditional cutoff of 5 events/h that corresponds to a mild sleep disturbance according to the AASM.³⁹ The methods and results are shown in Text S1 and Table S4 in the supplemental material.

Conditional Inference Trees

The first approach to build this model included the same 18 variables entered in the logistic regression model. However, when the entire set of 18 variables entered in the ctree function was implemented in the partykit R package, the algorithm was unable to fit any model. In a second iteration, the covariates found in the final MLR were entered, and the ctree function

developed a conditional inference tree with four terminal nodes (Figure 2). The model retained age and sex as relevant variables, but excluded Chiari type and clivus length as irrelevant in the recursive partitioning tree. The URP-CTREE algorithm led to a partition of the initial cohort into three subgroups based on age and sex, with four final nodes (nodes 4 to 7).

Internal and External Validation of the Models

Both MLR and URP-CTREE were validated by a second independent cohort ($n = 74$). The demographics and clinical and craniometric parameters of the validation cohort are also shown in Table 1. The only statistically significant differences between the training and validation groups were frequency of an ESS score > 11 (higher in the validation group), abnormal reflexes (higher in the training group), and a lower frequency of syringomyelia in the validation group (Table 1).

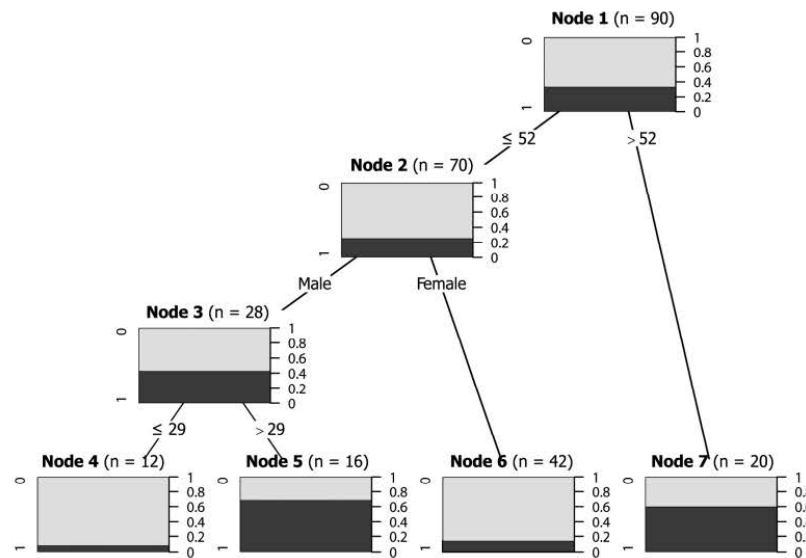
Goodness of fit was evaluated internally and externally using the following metrics: confusion matrices with accuracy, sensitivity, specificity, and negative and positive predictive values, and the calculated area under the curve of the predicted values versus the true responses with both models. These metrics are summarized in Table 3. The accuracy in the training dataset was 0.80 (95% CI 0.70–0.88) for the MLR model and 0.78 (95% CI 0.68–0.86) for URP-CTREE. Sensitivity was somewhat lower in URP-CTREE (0.78). However, specificity of the model was much greater in the URP-CTREE model (0.77) when compared to the MLR model (0.57). These changes were also reflected in the positive and negative predictive values, as shown in Table 3. Both models showed a similar acceptable discrimination, shown by the area under the receiver operating characteristic curve of 0.74 for MLR and 0.78 for URP-CTREE in the training cohort. According to Hosmer, an AUC ≥ 0.80 indicates excellent discrimination.⁴³

External validation was conducted in both models by applying them to the second independent cohort ($n = 74$). As in the training cohort, both MLR and URP-CTREE models were accurate in predicting patients with an RDI \geq 10 events/h. However, when using the URP-CTREE, the specificity was significantly better (0.73) when compared to MLR (0.65) (Table 3).

DISCUSSION

In the current study, we demonstrate that the URP-CTREE model is not only as accurate as the MLR model for the

Figure 2—Conditional inference tree for the training dataset for predicting RDI ≥ 10 events/h.



For each node, the Bonferroni-adjusted *P* values are given and the fraction of patients with CM-1 with RDI > 10 events/h is displayed for each terminal node. In the terminal nodes, black shading indicates the probability of an RDI ≥ 10 events/h for a specific subgroup of patients. A multiple testing-adjusted *P* value is given, which describes the strength of the statistical association between the early predictor characteristic (age and sex) and the outcome (RDI ≥ 10 events/h). The four plots at the bottom show the sample size and the distribution of the clinical endpoint (RDI ≥ 10 events/h) for each subgroup. In these plots, 0 equals absence of the clinical endpoint and 1 equals RDI ≥ 10 events/h. CM-1 = Chiari malformation type 1, RDI = respiratory disturbance index.

Table 3—Summary of metrics used to evaluate the goodness of fit of the multiple logistic regression and the unbiased recursive partitioning technique called Conditional Inference Tree models.

	Training Dataset (n = 90)		Validation Dataset (n = 74)	
	MLR	URP-CTREE	MLR	URP-CTREE
Accuracy	0.80 (0.70–0.88)	0.78 (0.68–0.86)	0.76 (0.64–0.85)	0.74 (0.63–0.84)
Sensitivity	0.92	0.78	0.81	0.75
Specificity	0.57	0.77	0.65	0.73
Positive predictive value	0.81	0.87	0.81	0.84
Negative predictive value	0.77	0.64	0.65	0.61
AUC	0.74	0.78	0.73	0.74

AUC = area under the curve, MLR = multiple logistic regression, URP-CTREE = unbiased recursive partitioning technique called Conditional Inference Tree.

prediction of SRBD, but it is also easier for the clinician to interpret and apply to predict SRBD in patients with CM-1. This approach may be useful in conducting patient stratification to more precisely determine the indications for surgery and screen patients at high risk of postoperative respiratory depression, thus supporting clinical decision making and implementing targeted care in these patients.

What RDI Cutoff is Clinically Relevant in CM-1?

The definition of SRBD is still arbitrary and widely heterogeneous. As Hudgel recently remarked, “as polysomnogram scoring criteria have changed over time, severity classification categories have remained constant.”⁴⁵ The most widely used classification is still based on a report by an AASM Task Force published in 1999 that has not been updated since.³⁹

In this classification, SRBDs were considered to be mild (5 to 15 events/h), moderate (15 to 30 events/h), or severe (> 30 events/h).³⁹ However, the separation between mild and moderate degrees—as recognized by the authors of the current classification—is especially arbitrary and this split is not supported by substantial evidence.³⁹ In addition, the scoring of apneas is quite consistent across laboratories but the metrics for scoring hypopneas may yield significantly different estimates of AHI.⁴⁶ We followed the recommendations of the AASM Sleep Apnea Definitions Task Force guidelines to score hypopneas, which requires “at least a 30% decrease in a measure of airflow accompanied by either a 3% decrease in oxyhemoglobin saturation or an event-related arousal.”³⁸

The body’s response to apnea induces brain arousal and blood oxygen desaturation, and may result in sleep fragmentation and

Á Ferré, MA Poca, MD de la Calzada, et al.

Predicting SRBD in Patients With Chiari Malformation Type 1

nonrestorative sleep. In this screening process, the key issue is to define clinically relevant SRBD and determine whether the screening algorithms should be fine-tuned to detect patients with mild or moderate SRBD. The health effects and the appropriate management of patients with mild SRBD in the general population (RDI of 5 to 15 events/h) is still a matter of considerable debate. However, the Sleep Heart Health Study showed that a significant relationship exists between RDI and excessive sleepiness in middle-aged and older adults.⁴⁷ Excessive sleepiness increased from 21% in participants with RDI < 5 events/h to 28% in those with an RDI of between 5 and 15 events/h.⁴⁷ In the general population, sleepiness has a clear effect on job performance and QoL, and it is a causal factor in motor vehicle accidents.⁴⁷ In addition, two population studies have shown a clear correlation between mild SRBD and adverse cardiovascular and metabolic outcomes.^{47–49} Another source of confusion is that some reviews use RDI and AHI interchangeably; however, RDI includes not only apneas and hypopneas but may also include other types of breathing irregularities and therefore a patient's RDI can be higher than the AHI.

Some studies have shown that CM-1 has a significant effect on self-perceived QoL.^{50,51} Mueller and Oro reported that 68% of patients with CM-1 reported difficulty sleeping and 61% memory and concentration problems.⁵⁰ Whether or not SRBDs are a significant contributor to many of the less objective complaints in patients with CM-1 (fatigue, lack of concentration, insomnia, etc.) is still unknown and merits further clarification. In designing the model for screening patients, we decided to establish the cutoff at the middle of the mild category, with an RDI \geq 10 events/h. This cutoff represents a tradeoff between referring too many patients to the sleep specialist and missing patients with relevant SRBD. Although it is widely accepted that in the management of patients with mild RDI CPAP is not indicated, there is a general consensus that in these patients interventions such as weight loss, sleep hygiene, avoidance of alcohol and respiratory depressant drugs, positional therapy, etc. should be considered.⁵² We found the combined prevalence of mild SRBD was ~50% in both training and validation groups. This prevalence is consistent with other reports in more selected populations.²⁷ In a prospective study, Botelho et al. found in 32 patients with craniovertebral junction malformations—including patients with CM-1—that 59% had, minimally, mild SRBD (AHI > 5 events/h).²⁹ In another cohort of patients with CM that included both CM-1 and CM-2, Dauvilliers et al. found an AHI \geq 5 events/h in 70% of patients with CM-1.⁵³

Comparing Screening Models

The URP-CTREE methodology developed by Hothorn et al. is an unbiased recursive partitioning tree-structured regression tool that can identify homogeneous subgroups from an initial heterogeneous population.^{33,36,44} This method has been shown to have a prediction accuracy that is similar to that of MLR in stratifying a cohort of patients with traumatic spinal cord injury.³⁴ In our study, the main advantages of this technique over MLR were the simplification of the model obtained and improved specificity.

Both MLR and URP-CTREE models were accurate in predicting patients with an RDI \geq 10 events/h. However, the

URP-CTREE had a moderate increase in specificity (0.73) when compared with MLR (0.65), and it was also easier to apply to the clinical setting. Therefore, we believe that patients with CM-1 and risk factors for SRBD (mainly age and sex) require a comprehensive assessment of sleep and breathing, even if they are asymptomatic, do not report sleepiness, and have a normal BMI. The model defined by URP-CTREE showed that any patient with CM-1 with an age of 52 years or older should be referred for sleep studies (PSG or CRP). In addition, in males older than 29 years who have CM-1, a sleep study should be indicated regardless of BMI or symptoms. Males younger than 29 and females younger than 52 years without symptoms (a normal ESS score) may not require screening for SRBD. In our study, age was a strong predictor of SRBD in patients with CM-1. Males younger than 29 years and females younger than 52 years without symptoms (a normal ESS score) may not require screening for SRBD. In our study, age was a strong predictor of SRBD in patients with CM-1. This is consistent with Dauvilliers et al., who reported that age was the only independent predictor of SRBD.⁵³ Our study also supports the finding that BMI did not account for the ability to predict a respiratory event index in patients with CM, which, as suggested by these authors, provides indirect evidence for a causal relationship between CM and SRBD.⁵³ In both models, age and male sex were significant predictors of SRBD. This finding is in line with the general literature. In a population study conducted in Spain in noninstitutionalized individuals aged 30 to 70 years and with an RDI \geq 10 events/h, the prevalence was 19% for men and 14.9% in women.²² A recent systematic review, conducted in the general adult population aged 18 years or older using an RDI \geq 5 events/h as a criterion showed that the prevalence of SRBD ranged from 13% to 33% in men and 6% to 19% in women, with an increased risk with age in both sexes.⁵⁴

Pathophysiology of Sleep Apneas in CM-1

Central apneas are infrequent in patients with CM-1, and this was reconfirmed in the current study. Most apneas in patients with CM-1 or CM-2 have been reported to be predominantly obstructive or mixed.^{6,27,28,31} Central apneas in CM-1 would appear to be easily explained by the depression of the respiratory centers, the reticular activating system, and reduced ventilatory chemosensitivity of the peripheral chemoreceptors or interference with their afferent pathways.^{55,56} However, the etiology of obstructive sleep apnea (OSA) is much more difficult to justify in the absence of obesity and its pathophysiology remains unclear. As remarked in the crucial studies on the embryogenesis of CM-1 conducted by Marin-Padilla, cephalic axial skeletal-neural dysraphic disorders of any severity involve abnormalities in the viscerocranium and therefore the facial skeleton and the oropharynx.^{2,57} He showed that children with CM have a small oral cavity and an apparently large tongue that “seems to fill the entire mouth.”⁵⁷ In these specimens, he also found that the pharyngeal cavity was small and short and the larynx and epiglottis were slightly elevated.⁵⁷ Marin-Padilla hypothesized that these oropharyngeal defects were secondary deformations resulting from the adaptation of the facial skeleton to a primarily short axial basicranium.⁵⁷ In healthy children, SRBD is less frequent than in adults. It affects 1% to 4% of healthy

À Ferré, MA Poca, MD de la Calzada, et al.

Predicting SRBD in Patients With Chiari Malformation Type 1

children and the criteria for diagnosis differ from those used in adults.⁵⁸ Selvadurai et al. conducted a retrospective study of syndromic and non-syndromic children with SRBD that underwent MRI.⁵⁸ They found that in nonsyndromic children with abnormal brain MRI studies, the most common abnormal brain MRI finding was CM-1 (88% of the group).⁵⁸ In another retrospective study, Amin et al. found that in children with CM-1, the prevalence of SRBD was 49%, and most of them were obstructive.⁵⁹

In a case-control study involving 76 adult patients with CM-1, Urbizu et al. showed that the oropharynx and oral cavity were abnormal in these patients.⁶⁰ This study found in these patients that the soft palate was longer and thinner, with a marked reduction in the oral cavity area, and the epiglottis had a lower position when compared to participants in the control group.⁶⁰ Based on these findings, the structural anomalies of the oropharynx may explain the frequent obstructive SRBD observed in these patients, but because they do not change a few months after surgery, they cannot therefore explain the postsurgical improvement of symptoms.

In a pivotal study in patients with craniovertebral junction malformations, Botelho et al. showed that surgery resulted in improved respiratory events during sleep, lowered sleep fragmentation, and decreased the sleep apnea index in a significant number of patients.²¹ In a pilot study conducted at our institution (results in preparation), we have confirmed their findings. In 62% of our patients: SRBD improved significantly or even disappeared after surgery. This makes the causal relationship between SRBD and CM-1 very likely, but considering that the abnormalities described by Marin Padilla and confirmed by Urbizu et al. do not change in the months following surgery, explaining the pathophysiology of sleep apneas in patients with CM remains a challenge. An alternative hypothesis, as suggested by Botelho et al., is that the etiopathogenesis of OSAS could be related to direct dysfunction of the motor efferent cranial nerves (IX, X, XI and/or XII), possibly leading to muscle atrophy and increasing the tendency toward pharyngeal collapse.⁶

Study Limitations

The main limitation of our study is that both our training and validation cohorts were referred to our neurosurgical department, which has a research program in CM-1. Consequently, many patients were referred because of an incidentally found Chiari malformation when studying headache, through familiar screening, or because of other reasons. These patients were asymptomatic and neurologically intact or had vague complaints, without any specific symptom potentially related to the diagnosis of CM-1. Thus, the prevalence of SRBD may be underestimated in patients with CM-1 with neurological abnormalities. Another limitation is that in the validation cohort, CRP was for the most part performed instead of PSG. CRP is an accepted method for SRBD diagnosis but cannot be used to determine RERAs.⁶¹ However, in our previous study, the prevalence of RERA in the CM-1 population was negligible, and therefore we believe this difference does not affect our results.²⁷ An additional limitation is that objective measurements of the craniofacial structures were not included in either the training

or in the validation cohort despite their wide acceptance as relevant factors in the pathophysiology of OSA. We did not include these parameters in the analysis because our main goal was to correlate the volume of the posterior cranial fossa and the neural compression of the brainstem with the SRDBs in patients with CM-1. Further studies in this population should include these parameters to clarify the complex pathophysiology of the SRBD in these patients. In addition, both cohorts in the current study were adults, and therefore our screening algorithms are only valid for adults, and not children, with CM-1.

CONCLUSIONS

Our study agrees with other reports that show that the prevalence of SRBD in adults with CM-1 is high. Undiagnosed SRBD in these patients is associated with significant morbidity and risks in patients that are not candidates for or do not accept surgical treatment. In addition, it is crucial for neurosurgeons and anesthesiologists to evaluate the presence and severity of SRBD in order to optimize perioperative management (such as ventilator support, reducing the use of drugs that depress the respiratory drive, and other factors). The potential effect on their clinical evolution, selecting patients for surgery, and reducing the risk of postsurgical complications has raised awareness of SRBD in these patients. Respiratory depression and failure, with some fatal outcomes, have been reported as a frequent complication of surgical treatment.⁶²

Despite this, PSG is still not routinely considered in the workup of patients with CM-1. One of the reasons for this is that many institutions have limited access to PSG. Therefore, in the routine clinical workup for patients with CM-1, clinicians should identify patients with a high risk of clinically relevant SRBD when recommending referral for a sleep study—ideally PSG—based on this pretest likelihood. The current study proposes an algorithm that can guide the triage of patients with CM-1 using the age and sex of the patient. The URP-CTREE model found that patients with CM-1 with an age older than or equal to 52 years and patients with CM-1 who are male and older than 29 years, regardless of BMI, had a high risk of SRBD. Males younger than 29 years and females younger than 52 years had a low risk of SRBD, and therefore sleep studies to screen for SRBD may not be indicated.

ABBREVIATIONS

AASM, American Academy of Sleep Medicine
 AHI, apnea-hypopnea index
 AUC, area under the curve
 BI, basilar impression
 BMI, body mass index
 CI, confidence interval
 CM, Chiari malformation
 CPAP, continuous positive airway pressure
 CRP, cardiorespiratory polygraph
 CT90, cumulative percentages of time spent at an SaO₂ of < 90%

Á Ferré, MA Poca, MD de la Calzada, et al.

Predicting SRBD in Patients With Chiari Malformation Type 1

EMG, electromyogram
 ESS, Epworth Sleepiness Scale
 FM, foramen magnum
 MLR, multiple logistic regression
 OR, odds ratio
 OSA, obstructive sleep apnea
 PCF, posterior cranial fossa
 PSG, polysomnography
 QoL, quality of life
 RDI, respiratory disturbance index
 RERA, respiratory effort-related arousal
 SaO₂, arterial oxygen saturation
 SRBD, sleep-related breathing disorders
 TD, descent of the cerebellar tonsils
 URP-CTREE, Unbiased Recursive Partitioning Technique
 Conditional Inference Tree

REFERENCES

- Barkovich A, Wippold F, Sherman J, Citrin C. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;7(5):795–799.
- Marin-Padilla M, Marin-Padilla T. Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J Neurol Sci*. 1981;50(1):29–55.
- Urbizu A, Poca MA, Vidal X, Rovira A, Sahuquillo J, Macaya A. MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of Chiari malformation type I. *J Neuroimaging*. 2014;24(3):250–256.
- Sahuquillo J, Poca MA. [Current surgical treatment of Chiari type I malformation and Chiari I-syringomyelia complex]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 1998;13(5):223–245.
- Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery*. 1999;44(5):1005–1017.
- Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, Tufik S. Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *Neurosurgical Rev*. 2005;28(3):169–176.
- Ali MM, Russell N, Awada A, McLean D. A cranio-cervical malformation presenting as acute respiratory failure. *J Emerg Med*. 1996;14(5):569–572.
- Alvarez D, Requena I, Arias M, Valdes L, Pereiro I, De IT. Acute respiratory failure as the first sign of Arnold-Chiari malformation associated with syringomyelia. *Eur Respir J*. 1995;8(4):661–663.
- Tsao TC, Juang YC, Chiang YC, Tsai YH, Lan RS, Lee CH. Pneumonia preceding respiratory failure. A rare, easily misleading clinical manifestation in adult Arnold-Chiari malformation. *Chest*. 1991;99(5):1294–1295.
- Nogues MA, Gene R, Encabo H. Risk of sudden death during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(7):585–589.
- Iwabuchi K, Miyauchi T, Kyuuma Y, Hosaka H, Kunimi Y, Yagishita S. [A sudden-death in a case of Arnold-Chiari malformation (type I) with sleep apnea]. *No To Shinkei*. 1985;37(6):575–581.
- Quebada PB, Duhaime AC. Chiari malformation Type I and a dolichochordontoid process responsible for sudden cardiorespiratory arrest. Case report. *J Neurosurg*. 2005;103(6 Suppl):567–570.
- Stephany JD, Garavaglia JC, Pearl GS. Sudden death in a 27-year-old man with Chiari I malformation. *Am J Forensic Med Pathol*. 2008;29(3):249–250.
- Rocker GM, Macaulay MA, Sangalang V. Sudden death and Chiari malformations. *Intensive Care Med*. 1995;21(7):621.
- Martinot A, Hue V, Leclerc F, Vallee L, Closset M, Pruvo JP. Sudden death revealing Chiari type 1 malformation in two children. *Intensive Care Med*. 1993;19(2):73–74.
- Adelman S, Dinner DS, Goren H, Little J, Nickerson P. Obstructive sleep apnea in association with posterior fossa neurologic disease. *Arch Neurol*. 1984;41(5):509–510.
- Krieger AJ. Respiratory failure as a surgical risk in patients with hindbrain anomalies. *Heart Lung*. 1973;2(4):546–551.
- Zolty P, Sanders MH, Pollack IF. Chiari malformation and sleep-disordered breathing: a review of diagnostic and management issues. *Sleep*. 2000;23(5):637–643.
- Sahuquillo J, Rubio E, Poca MA, Rovira A, Rodriguez-Baeza A, Cervera C. Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I-syringomyelia complex—preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. *Neurosurgery*. 1994;35(5):874–884; discussion 884–875.
- Sahuquillo J, Poca MA, Rovira A, Raspall G, Chasampi A. A new surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I/syringomyelia complex: preliminary results in 10 patients. In: Samii M, ed. *Skull Base Surgery: Anatomy, Diagnosis and Treatment*. Basel, Switzerland: Karger; 1994:1126–1129.
- Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. The effects of posterior fossa decompressive surgery in adult patients with Chiari malformation and sleep apnea. *J Neurosurg*. 2010;112(4):800–807.
- Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):685–689.
- Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2001;24(1):96–105.
- Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1746–1752.
- Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):355–362.
- Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am College Cardiol*. 2013;62(7):610–616.
- Ferré A, Poca MA, de la Calzada MD, et al. Sleep-related breathing disorders in Chiari malformation type 1. A prospective study of 90 patients. *Sleep*. 2017;40(6).
- Ferré Masó A, Poca MA, de la Calzada MD, Solana E, Romero Tomás O, Sahuquillo J. Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation. *Neurologia*. 2014;29(5):294–304.
- Botelho RV, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniocervical junction malformation. *J Neurosurg*. 2003;99(6):1004–1009.
- Gagnadoux F, Meslier N, Svab I, Menei P, Racineux JL. Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. *Neurology*. 2006;66(1):136–138.
- Henriques-Filho PS, Pratesi R. Sleep apnea and REM sleep behavior disorder in patients with Chiari malformations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(2b):344–349.
- Hastie T, Tibshirani R, Friedman JH. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*. 2nd ed. New York, NY: Springer; 2001.
- Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. Unbiased recursive partitioning: a conditional inference framework. *J Comput Graph Stat*. 2006;15(3):651–674.
- Tanadini LG, Steeves JD, Hothorn T, et al. Identifying homogeneous subgroups in neurological disorders: unbiased recursive partitioning in cervical complete spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014;28(6):507–515.
- Seibold H, Zeileis A, Hothorn T. Model-based recursive partitioning for subgroup analyses. *Int J Biostat*. 2016;12(1):45–63.
- Zeileis A, Hothorn T, Hornik K. Model-based recursive partitioning. *J Comput Graph Stat*. 2008;17(2):492–514.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540–545.
- Berry R, Brooks R, Gamaldo C, 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 2.2. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2015.

À Ferré, MA Poca, MD de la Calzada, et al.

Predicting SRBD in Patients With Chiari Malformation Type 1

39. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22(5):667–689.
40. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(1):13–21.
41. Moncho D, Poca MA, Minoves T, Ferré A, Canas V, Sahuquillo J. Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation type 1? *J Neurosurg*. 2017;126(2):606–619.
42. Urbizu A, Martin BA, Moncho D, et al. Machine learning applied to neuroimaging for diagnosis of adult classic Chiari malformation: role of the basion as a key morphometric indicator. *J Neurosurg*. 2018;129(3):779–791.
43. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression*. 3rd ed. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2013.
44. Hothorn T, Zeileis A. partykit: a modular toolkit for recursive partytioning in R. *J Mach Learn Res*. 2015;16:3905–3909.
45. Hudgel DW. Sleep apnea severity classification - revisited. *Sleep*. 2016;39(5):1165–1166.
46. Ho V, Crainiceanu CM, Punjabi NM, Redline S, Gottlieb DJ. Calibration model for apnea-hypopnea indices: impact of alternative criteria for hypopneas. *Sleep*. 2015;38(12):1887–1892.
47. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):502–507.
48. Brown LK. Mild obstructive sleep apnea syndrome should be treated. *Pro. J Clin Sleep Med*. 2007;3(3):259–262.
49. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230–1235.
50. Mueller D, Oro JJ. Prospective analysis of self-perceived quality of life before and after posterior fossa decompression in 112 patients with Chiari malformation with or without syringomyelia. *Neurosurg Focus*. 2005;18(2):Ecp2.
51. Mestres O, Poca MA, Solana E, et al. [Evaluation of the quality of life of patients with a Chiari type I malformation. A pilot study in a cohort of 67 patients]. *Rev Neurol*. 2012;55(3):148–156.
52. Littner MR. Mild obstructive sleep apnea syndrome should not be treated. *Con. J Clin Sleep Med*. 2007;3(3):263–264.
53. Dauvilliers Y, Stal V, Abril B, et al. Chiari malformation and sleep related breathing disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1344–1348.
54. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70–81.
55. Shihara T, Shimizu Y, Mitsui T, Saitoh E, Sato S. Isolated sleep apnea due to Chiari type I malformation and syringomyelia. *Pediatr Neurol*. 1995;13(3):266–267.
56. Keefover R, Sam M, Bodensteiner J, Nicholson A. Hypersomnolence and pure central sleep apnea associated with the Chiari I malformation. *J Child Neurol*. 1995;10(1):65–67.
57. Marin-Padilla M. Cephalic axial skeletal-neural dysraphic disorders: embryology and pathology. *Can J Neurol Sci*. 1991;18(2):153–169.
58. Selvadurai S, Al-Saleh S, Amin R, et al. Utility of brain MRI in children with sleep-disordered breathing. *Laryngoscope*. 2017;127(2):513–519.
59. Amin R, Sayal P, Sayal A, et al. The association between sleep-disordered breathing and magnetic resonance imaging findings in a pediatric cohort with Chiari 1 malformation. *Can Respir J*. 2015;22(1):31–36.
60. Urbizu A, Ferré A, Poca MA, et al. Cephalometric oropharynx and oral cavity analysis in Chiari malformation Type I: a retrospective case-control study. *J Neurosurg*. 2017;126(2):626–633.
61. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737–747.
62. Paul KS, Lye RH, Strang FA, Dutton J. Arnold-Chiari malformation. Review of 71 cases. *J Neurosurg*. 1983;58(2):183–187.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was carried out as part of a doctoral thesis by one of the authors (A.F.) at the Universitat Autònoma de Barcelona. The authors thank T. Hothorn, Professor of the Division of Biostatistics at the Institute for Social and Preventive Medicine, University of Zurich, Switzerland and author of the partykit package, for helping us in resolving questions and applying URP-CTREE to our data. The statistical analysis and the potential error are however the sole responsibility of the manuscript authors. Author contributions to the study and manuscript preparation include the following: (1) conception and design by Ferré, Poca, and Sahuquillo; (2) acquisition of data: Ferré, Moncho, Poca, and Sahuquillo; (3) analysis and interpretation of data: Ferré, Sahuquillo, Poca, and Moncho; (4) statistical analysis: Ferré, Sahuquillo; (5) drafting of the article: Ferré, Sahuquillo, Moncho, and Poca; (6) critical revision of the article: all authors; (7) review of the submitted version of manuscript: all authors; (8) approval of the final version of the manuscript on behalf of all authors: Sahuquillo; and (9) study supervision: Sahuquillo.

SUBMISSION & CORRESPONDENCE INFORMATION

Submitted for publication April 22, 2018

Submitted in final revised form August 28, 2018

Accepted for publication September 13, 2018

Address correspondence to: J. Sahuquillo, Department of Neurosurgery, Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN), Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain; Tel: +34-93-2746213; Fax: +34-93-1815177; Email: sahuquillo@neurotrauma.net

DISCLOSURE STATEMENT

The Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit is supported by a grant from the Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya (SGR 2014-844). This work has also been supported in part by the Fondo de Investigación Sanitaria (Instituto de Salud Carlos III), grant number PI13/02397, which was co-financed by the European Regional Development Fund (ERDF) and awarded to Dr. M.A. Poca. Dr. Urbizu was the recipient of a postdoctoral fellowship from Fundación Ramón Areces (Spain). The nongovernmental organization Asociación Nacional de Amigos de Arnold-Chiari generously donated money to support this research. All authors declare that they have no financial conflicts of interest. All work associated with this study was performed at Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.

5. ANÁLISIS CEFALOMÉTRICO DE LA OROFARINGE Y LA CAVIDAD ORAL EN LOS PACIENTES CON MALFORMACIÓN DE CHIARI: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE CASOS Y CONTROLES

Cephalometric oropharynx and oral cavity analysis in Chiari malformation Type I: a retrospective case-control study. Urbizu A, Ferré A, Poca MA, Rovira A, Sahuquillo J, Martin BA, Macaya A. *J Neurosurg.* 2016 May; 6:1-8

DOI: 10.3171/2016.1.JNS151590. PMID: 27153161. **Factor de Impacto:** 4,319; Citaciones por Publish or Perish: 10. *Altmetric attention score* 1. Primer cuartil de la categoría Neurología Clínica

Mencionado por lectores a través de Mendeley: 25; Búsquedas generales del artículo: 11,842,921; Búsquedas por Journal of Neurosurgery: 3363

Artículo 4. Palabra clave: **morfometría buco-orofaríngea.**

Artículo que pretende verificar las **hipótesis 3 y 4** de la Tesis y se centra en los **objetivos 3 y 4**:

Hipótesis:

3) Los pacientes con mayores alteraciones anatómicas en los parámetros cráneo-morfométricos se asociarán a mayores alteraciones en la polisomnografía nocturna.

4) Los pacientes con MC-1 con una alteración del paso de la vía aérea superior presentarán mayores alteraciones de los parámetros respiratorios nocturnos.

Objetivos:

3) Definir subgrupos de pacientes con probabilidades distintas de presentar alteraciones en la polisomnografía en función de parámetros morfométricos cráneo-cervicales.

- 4) Definir subgrupos de pacientes con probabilidades distintas de presentar alteraciones en la polisomnografía en función de parámetros morfométricos faciales y de la vía aérea superior.

Artículo publicado en la revista *Journal of Neurosurgery* en el que se intenta realizar una aproximación a la anatomía de la vía aérea superior (VAS) en los pacientes con MC-1. Los pacientes con una MC-1 pueden presentar síntomas y complicaciones asociadas a la compresión del tejido nervioso y las alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) que existen a nivel de la charnela cráneo-cervical, siendo la cefalea occipital y el dolor cervical los síntomas más frecuentes. La dificultad de paso del LCR puede originar siringomielia y/o hidrocefalia como asociaciones más comunes. Sin embargo, existen otros síntomas y signos como la disfagia, los vómitos, problemas respiratorios de origen obstructivo, alteraciones del sueño y dificultades en la intubación de estos pacientes que estarían relacionados con disfunciones o alteraciones anatómicas de las estructuras de la cavidad orofaríngea y que, a menudo, no se tienen en cuenta. Por este motivo, el objetivo de este trabajo fue analizar la morfología de la cavidad orofaríngea de los pacientes con MC-1 mediante un estudio morfométrico de la vía aérea superior basado en imágenes por RM, con la intención de comprender mejor los síntomas y los problemas que presentan estos pacientes. Para ello, se midió la morfometría de la cavidad orofaríngea de 76 pacientes con MC-1 sintomáticos que presentaban más de 5 mm de descenso amigdalario y los resultados se compararon con los de 49 individuos sanos que constituían el grupo control. Es importante matizar que las cohortes de pacientes estudiados en este artículo no coinciden con las de los artículos anteriores.

En este estudio, se midieron 12 variables, de las cuales cinco mostraron diferencias significativas entre casos y controles, siendo las más evidentes las relacionadas con la morfología del velo del paladar. También se observó una correlación moderada entre estas variables y los parámetros que valoran las alteraciones del sueño. Los resultados obtenidos en este estudio confirman la

existencia de anomalías en la cavidad orofaríngea en los pacientes con MC-1. Además de tener una fosa craneal posterior hipoplásica, los pacientes con una MC-1 presentan alteraciones morfométricas en la cavidad bucal y en la orofaringe que pueden contribuir a las complicaciones respiratorias y de la deglución que sufren estos pacientes. La limitación fundamental de este estudio es que no se realizaron estudios del sueño sistemáticos en estos pacientes, por lo que no se pudieron realizar correlaciones entre las variables anatómicas y las alteraciones del sueño. Esta limitación dio lugar a otro artículo que se encuentra en desarrollo en el momento actual.

Cephalometric oropharynx and oral cavity analysis in Chiari malformation Type I: a retrospective case-control stud.

Urbizu A, Ferré A, Poca MA, Rovira A, Sahuquillo J, Martin BA, Macaya A

J Neurosurg. 2016 May 6:1-8

doi: 10.3171/2016.1.JNS151590.

PMID: 27153161

Artículo reproducido con permiso (Anexo A.5.3)

<https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/j-neurosurg-overview.xml>

Cephalometric oropharynx and oral cavity analysis in Chiari malformation Type I: a retrospective case-control study

Aintzane Urbizu, PhD,^{1,2} Alex Ferré, MD,³ Maria-Antonia Poca, MD, PhD,⁴ Alex Rovira, MD,⁵ Juan Sahuquillo, MD, PhD,⁴ Bryn A. Martin, PhD,² and Alfons Macaya, MD, PhD¹

¹Pediatric Neurology Research Group, Vall d'Hebron Research Institute; ³Sleep Unit, Department of Clinical Neurophysiology, ⁴Department of Neurosurgery and Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit, and ⁵Magnetic Resonance Unit (IDI), Department of Radiology, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; and ²Conquer Chiari Research Center, Department of Mechanical Engineering, The University of Akron, Ohio

OBJECTIVE Traditionally, Chiari malformation Type I has been related to downward herniation of the cerebellar tonsils as a consequence of an underdeveloped posterior cranial fossa. Although the common symptoms of Chiari malformation Type I are occipital headaches, cervical pain, dizziness, paresthesia, and sensory loss, patients often report symptoms related to pharyngeal dysfunction such as choking, regurgitation, dysphagia, aspiration, chronic cough, and sleep disorders. In addition, tracheal intubation is often difficult in these patients. The purpose of this study was to analyze the morphological features of the oropharynx and oral cavity in patients with Chiari malformation Type I to help identify underlying anatomical anomalies leading to these debilitating symptoms.

METHODS Seventy-six adult patients with symptomatic Chiari malformation Type I with cerebellar tonsillar descent greater than 5 mm below the foramen magnum and a small posterior cranial fossa and 49 sex-matched controls were selected to perform a retrospective case-control MRI-based morphometric study in a tertiary hospital. Eleven linear and areal parameters of the oropharyngeal cavity on midsagittal T1-weighted MRI were measured and the average values between patients and control cohorts were compared. Correlations between variables showing or approaching statistical significance in these structures and posterior cranial fossa measurements related with the occipital bone were sought.

RESULTS Significant differences were detected for several oropharynx and oral cavity measures in the patient cohort, primarily involving the length and thickness of the soft palate ($p = 9.5E-05$ and $p = 3.0E-03$, respectively). A statistically significant ($p < 0.01$) moderate correlation between some of these variables and posterior cranial fossa parameters was observed.

CONCLUSIONS The existence of structural oropharyngeal and oral cavity anomalies in patients with Chiari malformation Type I was confirmed, which may contribute to the frequent occurrence of respiratory and deglutitory complications and sleep disorders in this syndrome.

<http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2016.1.JNS151590>

KEY WORDS oropharynx and oral cavity; Chiari malformation Type I; MRI; magnetic resonance imaging; soft palate

CHIARI malformation Type I (CMI) is a neurological disorder radiographically defined by low-lying cerebellar tonsils that descend at least 3–5 mm below the foramen magnum (FM).³ Several mechanisms producing the cerebellum tonsillar herniation have been described.²² Due to this heterogeneity in CMI pathophysiology, studies have started to focus on specific subtypes of patients with CMI, selected in accordance with the underlying mechanisms. This has emphasized the importance of an accurate characterization of the patients to better understand the disease.^{17,18,30}

Experimental work¹⁶ and morphometric studies^{2,21,22,25} support that 1 factor leading to CMI is a small posterior cranial fossa (PCF) with a short occipital bone due to early paraxial mesodermal underdevelopment. Patients with tonsillar descent associated with PCF underdevelopment have been identified as having classic CMI²² and may present a complex clinical picture, with variable symptoms that occur in many combinations. Common CMI symptoms and related complications are occipital headaches, cervical pain, weakness, dizziness, paresthesia, sensory loss, motor weakness, syringomyelia, and hydrocephalus, which

ABBREVIATIONS CMI = Chiari malformation Type I; FM = foramen magnum; PCF = posterior cranial fossa.

SUBMITTED July 10, 2015. **ACCEPTED** January 27, 2016.

INCLUDE WHEN CITING Published online May 6, 2016; DOI: 10.3171/2016.1.JNS151590.

are thought to be related to direct compression of nervous tissue and CSF disturbances. Other manifestations such as aspiration, regurgitation, choking, dysphagia, abnormal vocal cord function, chronic cough, or sleep disorders are presumed to result from impaired oropharyngeal function or upper airway obstruction and are often neglected, despite being debilitating conditions that may even become life threatening.^{8,15}

Surgical PCF reconstruction is the most effective treatment for CMI. However, intubation can be difficult in these patients and may increase risk for complications during surgical procedures.²³ Studying and understanding the oropharyngeal and oral cavity defects may help neurosurgeons and anesthesiologists to use a better approach for endotracheal intubation and PCF decompression.

The aim of this study was to analyze the largely unrecognized CMI secondary defects of the facial skeleton (viscerocranium) and subsequent anomalies of the nasal, oral cavity, pharyngeal, and laryngeal regions by performing an MRI-based morphometric study in a cohort of adult patients with classic CMI that was compared with a control group. To this end, we used the mathematical model proposed by Urbizu et al. to discern those patients with CMI with a reduced PCF, with 93% sensitivity and 92% specificity.²⁹ Given that all of these patients have in common a hypoplastic PCF, we also investigated whether these oropharynx alterations could be related to any of the altered PCF structures.

Methods

Ethical Considerations

All patients with CMI provided written informed consent prior to participation in the study. Control subjects were selected by the radiology service and were anonymized before their data were transferred to the research team. This study was approved by the institutional review board of Vall d'Hebron University Hospital of Barcelona.

Subject Recruitment

We selected 76 consecutive symptomatic adult patients who were evaluated at the Department of Neurosurgery, Vall d'Hebron University Hospital of Barcelona during the period 2004–2010 by 2 of the investigators (M.A.P. and J.S.) and who were diagnosed with congenital CMI after undergoing a cranial and spinal MRI study. Inclusion criteria were: 1) observation of tonsillar descent > 5 mm below the FM on midsagittal T1-weighted MRI, and 2) patients with classic CMI. To verify the presence of the hypoplastic PCF, we used the mathematical model previously described by Urbizu and colleagues²⁹ based on 7 PCF morphometric variables (distance from FM to corpus callosum, distance from FM to pons, Wackenheim angle, basal angle, osseous PCF area, basilar impression, and clivus length), where any result above the cutoff value of 0.55 classifies the PCF as hypoplastic.

This group included 47 women; the mean age of all patients was 42.1 ± 12.2 years (range 20–71 years). The most frequent signs and symptoms are depicted in Table 1. Patients had been symptomatic for a median period of 7 years prior to diagnosis. The most common symptom in this cohort was headache (69%), which often featured

neck pain (48% of those with headache). Symptoms potentially related to oropharyngeal dysfunction included dysphagia (24%), swallowing difficulties (17%), dysphonia (10%), and sleep disorders (49%). Other associated findings were syringomyelia (53%), hydrocephalus (29%), basilar impression (5%), retrocurved odontoid (12%), and neurofibromatosis Type 1 (18%).

The control group was composed of 49 individuals (30 women; the mean age of all patients was 35.2 ± 6.8 years) who underwent brain MRI after presenting with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis, and who were presumed to reflect the normal population in terms of PCF (none of these subjects showed tonsillar herniation ≥ 3 mm) and oropharynx morphology.

Morphological Measurements

The MRI data were acquired using a 1.5-T scanner (MAGNETOM Symphony or MAGNETOM Vision, Siemens) equipped with a circular polarized receiver head array coil. In all patients and controls, a sagittal, conventional spin-echo T1-weighted sequence was obtained (TR 450–600 msec, TE 12–20 msec, acquisitions 2). The sequence was obtained with 4- to 5-mm slice thickness and 0.1–0.3 interslice gap with a 144–256 × 256–384 imaging matrix, and 196 × 230-mm FOV. Oral cavity and pharynx MR images of all patients and controls were analyzed using the digital picture archiving and communication system (PACS) on a NUMARIS/4 syngo postprocessing workstation, version MR 2004A (Siemens).

To evaluate the oropharynx morphometry, the following 11 measurements of the oropharynx and oral cavity, including linear and surface parameters, were performed on the midsagittal T1-weighted image for each subject (Fig. 1).

Oral Cavity Area

The oral cavity area was estimated as the surface delimited by the following boundaries: tip of the central incisor, a line following the maxilla and soft palate, epiglottitis, vallecula, the most anterior and superior point on the body of the hyoid bone (representing the inferior part of the tongue), base of tongue, and genial tubercle (representing the most posterior point of the mandibular symphysis and the anteroinferior part of the tongue).

Tongue Area

The tongue area was estimated following the contour of the tongue where the boundaries are defined by the following points: tip of the tongue, vallecula, the most anterior and superior point on the body of the hyoid bone, and genial tubercle.²⁷

Tongue Length

The tongue length was defined as a straight line running from the tip of the tongue to the vallecula.²⁷

Anterior-Posterior Pharyngeal Cavity Diameter

The anterior-posterior pharyngeal cavity diameter was considered to be a straight line from the upper central incisor to the posterior pharyngeal wall, at the level of the tip of the epiglottitis.

A. Urbizu et al.

TABLE 1. Clinical findings in 76 patients with classic CMI

Variable	No. (%) [*]
No. of patients	76
Sex, M/F	29:47
Mean age in yrs ± SD	42.1 ± 12.2
Mean age at diagnosis in yrs ± SD	35.7 ± 11.8/73
Hydroxyrhomelia	39/73 (53.4)
Hydrocephalus	21/73 (28.8)
Neurofibromatosis Type 1	13/73 (17.8)
Retrocurved odontoid	8/65 (12.3)
Basilar impression	4/73 (5.5)
Complex craniocervical malformation	4/73 (5.5)
Pseudotumor cerebri	2/73 (2.7)
Klippel-Feil malformation	1/73 (1.4)
Platybasia	1/73 (1.4)
Signs & symptoms	
Mean time elapsed from onset in mos ± SD	80.6 ± 76.9/71
Headache	48/70 (68.6)
Occipital headache/cervicalgia	33/68 (48.5)
Sleep disorders (RDI)	18/37 (48.6)
Paresthesia upper limbs	34/72 (47.2)
Cough, headache	31/71 (43.7)
Sensory loss	29/71 (40.8)
Neck pain	27/72 (37.5)
Dizziness	27/72 (37.5)
Motor weakness	23/72 (31.9)
Instability	21/71 (29.6)
Dysphagia	17/72 (23.6)
Kyphoscoliosis	11/50 (22.0)
Depression	13/71 (18.3)
Upper limb pain	13/72 (18.0)
Anxiety	12/69 (17.4)
Difficulty swallowing	12/72 (16.7)
Gait disturbances	11/72 (15.3)
Paresthesia lower limbs	11/72 (15.3)
Nystagmus	8/54 (14.8)
Fatigue	10/70 (14.3)
Visual alterations	8/72 (11.1)
Dysphonia	7/72 (9.7)
Lower limb pain	5/72 (6.9)
Vertigo	5/72 (6.9)
Therapeutic procedure	
Surgical treatment	42/73 (57.5)

RDI = respiratory disturbance index.

* The figure after the slash indicates, for each variable, the number of subjects for whom information was available.

Vertical Airway Length

The vertical airway length was considered to reflect the length of the pharyngeal cavity and was defined as a line from the posterior nasal spine to the vallecula.²⁰

Length of Soft Palate

The length of the soft palate was the distance from the posterior nasal spine to the uvula.²⁷

Thickness of Soft Palate

The thickness of the soft palate was calculated on a line measuring the maximal thickness of the soft palate drawn perpendicular to the posterior nasal spine–uvula line.²⁷

Narrowest Upper Pharyngeal Airway Diameter

The narrowest postpalatal airway diameter was a distance measured on a perpendicular line running from the uvula to the posterior pharyngeal wall line.²⁷

Narrowest Middle Pharyngeal Airway Diameter

The narrowest middle pharyngeal airway diameter was measured as a perpendicular line from the most external point of the outline of the tongue to the posterior pharyngeal wall.¹⁹

Narrowest Lower Pharyngeal Airway Diameter

The narrowest lower pharyngeal airway diameter was estimated with a perpendicular line running from the most external point of the epiglottis to the posterior pharyngeal wall.

Level of Epiglottis

The level of epiglottis was considered to be the vertical distance from the tip of the epiglottis to the base of the odontoid process. The epiglottis and the odontoid process levels were established based on lines running from these structures to the posterior pharyngeal wall.

In addition, 7 PCF measurements related to occipital bone (supraoccipital length, anteroposterior diameter of FM, clivus length, osseous PCF area, anteroposterior diameter of PCF, basal angulation, and the Wackenheim angle) and 6 PCF measurements related to CNS anatomy (distance from the FM to the corpus callosum, fastigium, and pons; PCF area; PCF height; and tonsillar descent)²⁹ (Fig. 1) to study their possible correlation with the oropharynx measures that are significantly abnormal in patients with classic CMI.

Cephalometric analysis was performed by a single observer blinded to the clinical diagnosis. To evaluate intra-observer agreement for each morphometric method, we performed 2-way mixed intraclass correlation coefficients (95% CI) on repeated measures for all measurements in 15 randomly selected control subjects and patients. A high intraobserver reliability was found (coefficient > 0.7, range 0.69–0.99; $p < 0.01$).

Statistical Analysis

Statistical analyses of data are presented as percentages for categorical variables and mean values with their SDs for continuous variables. Parametric (ANOVA) or non-parametric (Mann-Whitney U) tests were used to compare: 1) continuous oropharynx and oral cavity variables between patient and control groups, and 2) altered oropharynx and oral cavity variables between patients with and without oropharynx symptoms. Parametric (Pearson) and nonparametric (Spearman's rho) correlations were

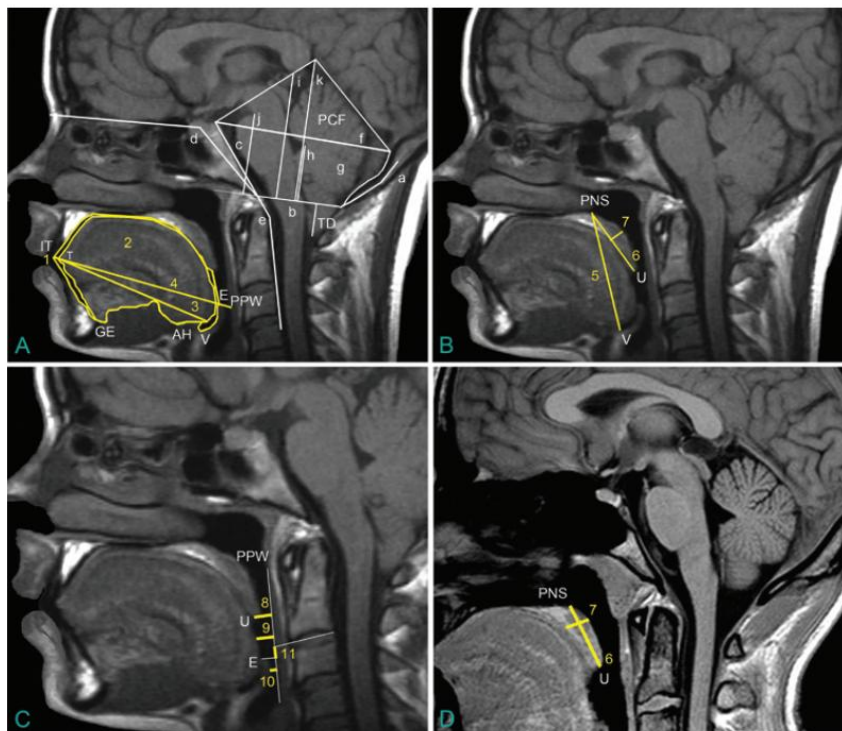


FIG. 1. Midsagittal T1-weighted MR images show the cephalometric measurements performed in this study in a CMI case (A–C) and the most significantly different parameters in a control case (D). **A:** White lines: Tonsillar descent (TD) and hypoplastic PCF were used as the inclusion criteria. Supraoccipital (a), anteroposterior diameter of FM (b), clivus length (c), basal angulation (d), Wackenheim angle (e), anteroposterior diameter of PCF (f), osseous PCF area (g), distance from FM to fastigium (h), distance from FM to pons (i), distance from FM to corpus callosum (j), and PCF height (k) were used as PCF measurements. Yellow lines: the oral cavity area (1) was estimated as the polygon delimited by the central incisor (IT), maxilla, soft palate, epiglottis tip (E), vallecula (V), the most anterior and superior point on the body of the hyoid bone (AH), base of tongue, and the genial tubercle; the tongue area (2) was inferred from a surface delimited by tip of the tongue (T), vallecula, hyoid bone, and genial eminence (GE); the tongue length (3) was inferred from a line running from tip of the tongue to vallecula; and the anterior-posterior pharyngeal cavity diameter (4) from a line from central incisor to posterior pharyngeal wall (PPW) at the level of the tip of the epiglottis. **B:** The vertical airway length (5) was estimated as the distance from the posterior nasal spine (PNS) to vallecula. Soft palate measurements: length (6) from posterior nasal spine to uvula (U) and thickness (7) as the length of perpendicular line to posterior nasal spine-uvula line. **C:** Pharyngeal airway diameter: upper (8) from uvula to PPW, middle (9) from the most external point of tongue to PPW, and lower (10) from epiglottis tip to PPW; level of epiglottis tip (11) estimated as a distance from epiglottis tip to the base of the odontoid process. **D:** Length (6) and thickness (7) of the soft palate in a control subject. Panels A, B, C, and D modified from Urbizu et al: MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of Chiari malformation type I. *J Neuroimaging* 24:250–256, 2014. Used with permission. Figure is available in color online only.

used to study if the altered parameters of the oropharynx and oral cavity structures could be related to the reduced PCF in the patient cohort. Principal component analysis was performed to assess if the most altered oropharynx and oral cavity parameters could be directly related to the incidence of oropharynx symptoms reported by patients.

All tests were 2-tailed and the level of statistical significance was initially set at $p < 0.05$. In the comparison analysis, the significant threshold was modified to $p < 0.0045$ after applying the Bonferroni correction for multiple comparisons. Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 (SPSS, Inc.).

Results

Table 2 shows the average values of the 11 oral cavity and oropharynx measurements performed in both cohorts. After applying the most conservative statistical correc-

tion in the oropharynx and oral cavity analysis, patients showed statistically significant differences ($p < 0.0045$) with respect to controls in 2 measures. The soft palate was longer and thinner in patients compared with control subjects (Fig. 2). We also observed a marked reduction in the oral cavity area and an epiglottal level that was lower and below the base of the odontoid process in patients ($p < 0.05$). However, we did not observe statistically significant differences in the diameter or the length of the pharyngeal cavity (taken as a measure of the vertical airway length) or in the pharyngeal airway diameters at their narrowest points.

The correlation analysis performed between the altered oropharynx measured variables and the PCF parameters (selected to reflect the anatomy of the occipital bone and posterior fossa content) in the 76 patients with classic CMI produced statistically significant results ($p < 0.01$) (Table 3). Moderate positive correlations were observed between

A. Urbizu et al.

the oral cavity area and the anteroposterior diameter of PCF ($r = 0.6$); clivus length ($r = 0.5$); osseous PCF area ($r = 0.4$); PCF area ($r = 0.4$); the anteroposterior diameter of FM, distance from FM to corpus callosum, and distance from FM to fastigium ($r = 0.3$ for all 3); and between the length of the soft palate and the osseous PCF area ($r = 0.3$). In addition, a moderate negative correlation was observed between the thickness of the soft palate and the Wackenheim angle ($r = -0.3$) and between the level of epiglottis and distance from FM to corpus callosum ($r = -0.5$), distance from FM to pons ($r = -0.4$), and PCF height ($r = -0.4$).

None of the oropharynx measurements showed significant differences when the patients with CMI with and without oropharyngeal symptoms (dysphonia, dysphagia, and sleep apnea) were compared. Only the length of the soft palate approached but fell short of significance ($p = 0.072$), being longer in patients with CMI with oropharynx symptoms (results not shown). The PCA based on measurements related to the soft palate suggested a certain degree of separation between the CMI cohorts with and without symptoms, with the soft palate length being the main explanatory parameter (accounting for 66.5% of the global variance; Fig. 3).

Discussion

Posterior Cranial Fossa and Oropharynx and Oral Cavity in CMI

Chiari malformation Type I is a disorder typically characterized by hindbrain overcrowding into an underdeveloped PCF due to a hypoplastic basioccipital bone.^{2,14,21,24,29} The majority of morphometric studies performed in CMI have focused on measuring different PCF parameters to demonstrate this mechanism as the cause of the tonsillar herniation. In contrast with these craniospinal adult CMI morphometric studies, the present study was only performed in adult patients with classic CMI. Furthermore, it was focused on the anatomy of the oropharynx and oral cavity to improve the characterization of these patients with classic CMI and to help understand symptoms and complications related to upper airway obstruction that are often encountered in these cases.

The retrospective analysis of 76 adult patients with classic CMI and 49 control subjects provided evidence that the oropharynx and oral cavity are also abnormal in these patients. Additionally, our results suggest that these abnormalities could be an anatomical adaptation as a consequence of an underdeveloped PCF. This is relevant as an additional mechanism accounting for the increased risk of secondary symptoms in CMI such as respiratory and deglutitory complications, sleep disorders, and also the occasional difficulties encountered during tracheal intubation.^{10,23}

The occurrence of oropharyngeal difficulties is well known in Chiari malformation Type II.^{4-6,26} Although they have also been reported in CMI,²¹ they have received little attention and the scarce reports have mostly focused on pediatric cases.^{8,15} Tubbs and colleagues²⁸ described a thinner midline superior pharyngeal constrictor muscle in 30 CMI pediatric patients with absent gag reflex using T1-weighted MR images; they suggested this alteration could be a possible cause of the oropharyngeal dysfunction

TABLE 2. Cephalometric oropharynx analysis in patients and control subjects

Variable	Patients (n = 76)*	Controls (n = 49)*	p Value†
Age (yrs)	42.1 ± 12.2	35.2 ± 6.8	—
Sex (M/F)	29:47	19:30	—
Tonsillar descent (mm)	11.0 ± 4.5	-5.0 ± 3.7	—
Oral cavity area (cm ²)	29.1 ± 4.0	30.7 ± 3.8	0.03
Tongue area (cm ²)	26.8 ± 3.7	27.9 ± 3.2	0.09
Tongue length (mm)	70.7 ± 6.5	69.6 ± 5.5	0.34
Anterior-posterior pharyngeal cavity diameter (mm)	82.7 ± 6.3	83.0 ± 6.3	0.76
Vertical airway length (mm)	63.1 ± 7.8	62.1 ± 6.9	0.48
Length of soft palate (mm)	36.0 ± 4.8	32.6 ± 4.3	9.5E-05
Thickness of soft palate (mm)	10.3 ± 2.1	11.4 ± 1.7	3.0E-03
Narrowest upper pharyngeal airway diameter (mm)	7.7 ± 2.7	7.7 ± 2.3	0.77
Narrowest middle pharyngeal airway diameter (mm)	8.7 ± 2.9	9.4 ± 3.1	0.90
Narrowest lower pharyngeal airway diameter (mm)	4.6 ± 1.9	4.8 ± 2.3	0.23
Distance from tip of epiglottis to odontoid base (mm)	9.6 ± 9.4	6.3 ± 7.5	0.02

— = not applicable.

* Average values (mean ± SD) are indicated for the 11 measurements.

† Statistical significance was modified to $p < 0.0045$ after applying the Bonferroni correction for multiple comparisons.

tion in these patients. In our study, we did not analyze the thickness of the posterior pharyngeal wall. However, we found additional alterations that could also explain the oropharyngeal dysfunction present in some adult patients with CMI.

The present results support previous work by Marín-Padilla,¹⁵ showing that pediatric patients with CMI have a small oral cavity as well as a longer and compressed soft palate. However, the larger tongue size in patients with CMI observed by Marín-Padilla was not found in the present study. In addition, we did not observe elevation of the larynx or epiglottis. These differences could be explained by the morphological changes that occur in the pharynx between childhood and adult life.¹² The presence of a thinner soft palate in the patient group could be attributed to the tongue pressure against the soft palate as a consequence of a reduced oral cavity, which may hinder the development of its full thickness and length. Indeed, our results indicate that the oral cavity area is the parameter more closely related to the PCF (osseous and neural structures), whereas the soft palate is related only to clivus length, osseous PCF area, and Wackenheim angle.

Conversely, the level of epiglottis relates to the parameters used to assess neural structures. Quite surprisingly, no correlation was observed between any of the oropharynx measures and the magnitude of tonsillar descent. The moderately significant correlations found between the altered parameters of the oropharynx and the parameters of the PCF related to the occipital bone (because the occipital hypoplasia is the main cause of shallow PCF)

Oropharynx and oral cavity MRI analysis in CMI

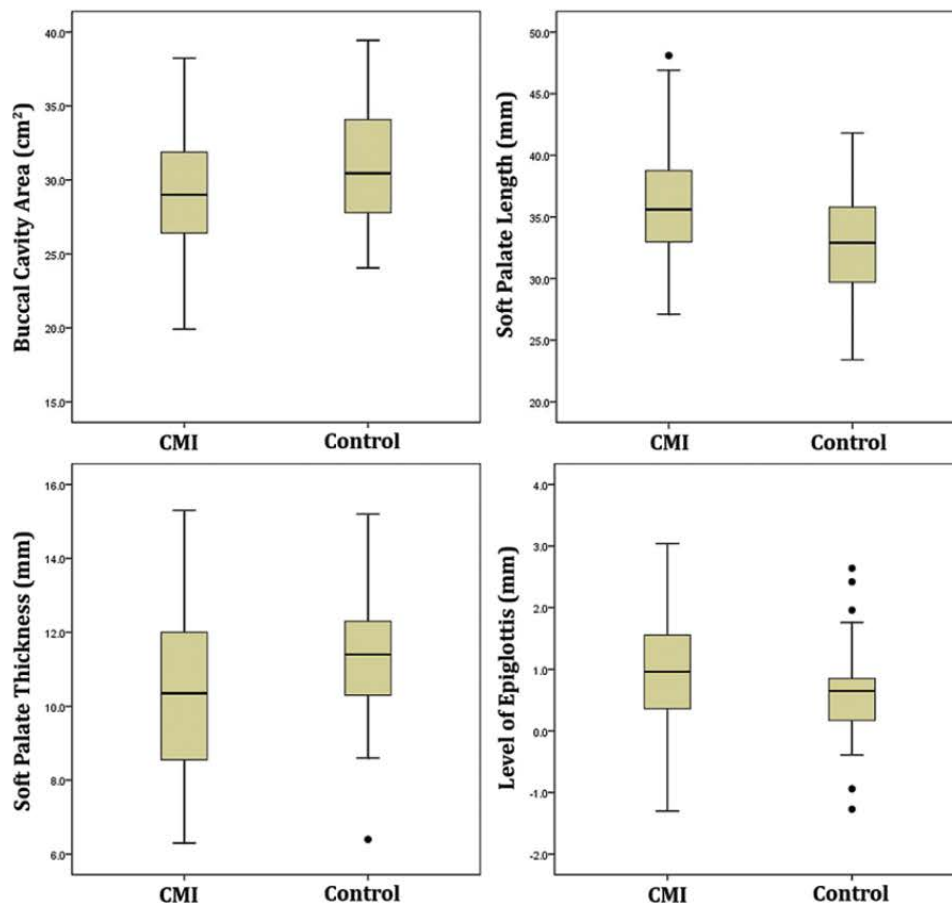


FIG. 2. Graphs showing the differences in oral cavity and oropharynx measurements between adult patients with CMI and control subjects. The box plots denote the ranges of the measurements with statistically significant differences: oral cavity area, soft palate length, soft palate thickness, and level of epiglottis. Boxes indicate ± 1 SD and include the mean value (thick line); whiskers indicate ± 2 SD. Dots depict subjects with measurements > 2 SD. Figure is available in color online only.

(Table 3) could indicate, as suggested by Marín-Padilla, that oropharyngeal defects in Chiari malformations are secondary deformities that result from the adaptation of the facial skeleton to a primarily short and lordotic axial basicranium.¹⁵

Craniofacial morphology is an important determinant of airway pathology.¹⁹ It is known that an increase in the soft palate thickness and length predisposes individuals to partial or complete upper airway obstruction, and may be related to snoring duration or development of obstructive sleep apnea.¹ Also, a lower larynx position may result in a longer collapsed segment of the upper airway and thus greater risk for obstructive sleep apnea.³¹ Sleep disorders and nocturnal respiratory abnormalities are frequent symptoms in patients with CMI.⁷ Although these can be produced by different neural dysfunctions, our findings suggest that an abnormal craniofacial structure may contribute to their occurrence in CMI. This is supported by the recent findings of Guerreiro et al., who described a smaller upper airway anteroposterior diameter in patients with CMI with sleep respiratory disorders.⁹

The anatomical features that predispose individuals to upper airway obstruction during sleep can also pose significant difficulties during the patient's intubation.¹¹ The pharyngeal muscle tone that protects the airway is diminished both during sleep or anesthesia, as a result of decreased cortical influences and chemoreceptor drive, together with modulation of mechanoreceptor input. These changes may predispose an individual to partial or complete upper airway obstruction, particularly in those with already narrow and/or compliant upper airways.¹¹ We did not observe changes in the upper airway diameter. However, if a long soft palate can indeed facilitate obstructive sleep apnea, then respiratory problems should also be expected during anesthesia.

On the other hand, dysphagia in patients with CMI has been reported to occur as a result of traction of the lower cranial nerves, secondary to the cerebellar herniation.²⁸ However, because the soft palate serves as a mobile flap to prevent food and water from entering the nasal passages during swallowing, we also suggest that an elongated soft palate could be prone to hanging in front of the airway or

A. Urbizu et al.

TABLE 3. Correlation coefficients between the most significant morphometric differences found in the pharynx and PCF parameters in patients with classic CMI

Variable	Oral Cavity Area	Length of Soft Palate	Thickness of Soft Palate	Level of Epiglottis
Supraoccipital length	0.12	0.29*	0.19	-0.00
Anteroposterior diameter FM	0.31†	-0.08	-0.10	0.05
Clivus length	0.45†	0.15	0.29*	-0.15
Osseous PCF area	0.36†	0.30†	0.29*	-0.12
Anteroposterior diameter PCF	0.57†	0.01	0.15	0.14
Basal angulation	-0.23*	-0.15	-0.25*	-0.00
Wackenheim angle	-0.06	0.02	-0.33*	-0.24
Tonsillar descent	-0.26*	-0.27*	-0.27*	0.04
PCF area	0.39†	0.17	0.20	-0.25*
PCF height	0.16	0.15	0.07	-0.37†
Distance corpus callosum to FM	0.31†	0.06	0.20	-0.46†
Distance fastigium to FM	0.32†	0.26*	0.21	-0.23*
Distance pons to FM	0.26*	0.12	0.23*	-0.36†

Boldface type indicates moderate correlations.

* p < 0.05.

† p < 0.01.

falling into the larynx during inhalation and producing the swallowing problems found in some patients with CMI.

Although soft palate abnormalities seemed to cluster in patients with symptomatic CMI (Fig. 3), we did not observe a statistically significant correlation between specific cephalometric measures and oropharynx-related symptoms. It should be noted, however, that this was a retrospective study where information on symptoms was not available for all of the subjects and it was based on subjective reports. Additional limitations were sample size and lack of sex matching (hence, interference of sex-related size differences cannot be ruled out). Prospective studies that include objective measures, such as polysomnography parameters, are needed to either prove or disprove our conclusions.

Clinical Applicability of the Study

Assessment of difficult airway function in patients begins with a comprehensive history and physical examination. Knowledge of the complications associated with the diagnosis of CMI can help anesthesiologists approach intubation cautiously and to be ready for long-blade laryngoscope or stylet use, or small-size endotracheal tubes, during the procedure.

Strengths and Limitations of the Study

In this retrospective study, we analyzed a relatively large and homogeneous cohort of patients: 76 symptomatic cases with a conservative definition of CMI, tonsillar descent > 5 mm (mean = 11 mm), and documented PCF hypoplasia. Patient and control cohorts were selected with identical male/female ratios. Individuals younger than 18

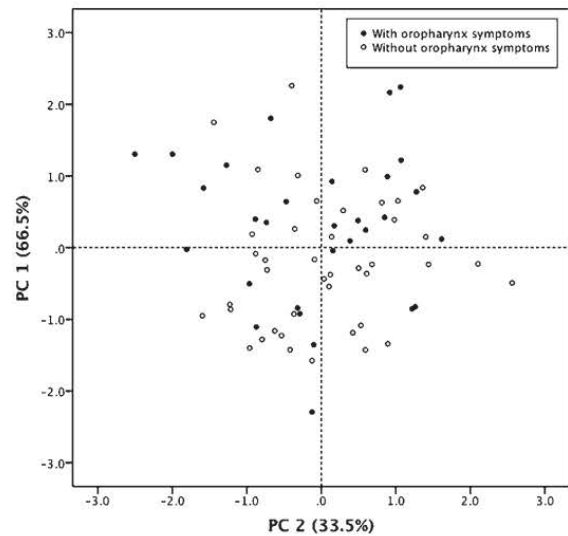


FIG. 3. Principal component (PC) analysis plot depicting the distribution of patients with CMI with and without oropharynx symptoms based on the significantly altered parameters of the oropharynx and oral cavity. PC1 (66.5% of variance) was associated with the length of the soft palate, whereas PC2 (33.5% of variance) was mainly explained by the thickness of the soft palate.

years were excluded to minimize age-related changes in the skull size and oropharyngeal structures. However, the mean age in the CMI and control groups was not matched (42.1 vs 35.2 years, respectively). Although soft oropharyngeal tissues could be altered with the age of the patient,¹³ we expect that these small age differences are not a factor underlying the differences found in the soft palate. On the other hand, a single midsagittal T1-weighted MRI slice was used for the morphometric measurements in the study. Slice orientation may not have been optimally placed at midsagittal plane, and small alterations in slice positioning could affect the measurements. Also, the tracheal diameter measurements were only obtained for the same single sagittal slice. Ideally, these measurements would be obtained by cutting orthogonally across the airway.

Conclusions

Adult patients with classic CMI were found to have several differences in the oropharynx and oral cavity morphology compared with a sex-matched control population. The most significant of these morphological differences was that patients with CMI had a longer and thinner soft palate; this factor may explain in part the respiratory complications, dysphagia, and swallowing problems that are often encountered in CMI. Prospective studies focused on objective pharyngeal functional measures will determine whether a correlation can be established between the altered structures we have identified and specific oropharyngeal symptomatology.

Acknowledgments

We thank Dr. Marín-Padilla, Professor Emeritus of Pathology

and Professor Emeritus of Paediatrics, for the insightful discussion on CMI pathophysiology.

References

- Akpinar ME, Celikoyar MM, Altundag A, Kocak I: The comparison of cephalometric characteristics in nonobese obstructive sleep apnea subjects and primary snorers cephalometric measures in nonobese OSA and primary snorers. **Eur Arch Otorhinolaryngol** 268:1053–1059, 2011
- Aydin S, Hanimoglu H, Tanriverdi T, Yentur E, Kaynar MY: Chiari type I malformations in adults: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa. **Surg Neurol** 64:237–241, 2005
- Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM: Significance of cerebellar tonsillar position on MR. **AJNR Am J Neuroradiol** 7:795–799, 1986
- Bell WO, Charney EB, Bruce DA, Sutton LN, Schut L: Symptomatic Arnold-Chiari malformation: review of experience with 22 cases. **J Neurosurg** 66:812–816, 1987
- Cai C, Oakes WJ: Hindbrain herniation syndromes: the Chiari malformations (I and II). **Semin Pediatr Neurol** 4:179–191, 1997
- Choi SS, Tran LP, Zalzal GH: Airway abnormalities in patients with Arnold-Chiari malformation. **Otolaryngol Head Neck Surg** 121:720–724, 1999
- Ferre Maso A, Poca MA, de la Calzada MD, Solana E, Romero Tomas O, Sahuquillo J: Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation. **Neurologia** 29:294–304, 2014
- Greenlee JD, Donovan KA, Hasan DM, Menezes AH: Chiari I malformation in the very young child: the spectrum of presentations and experience in 31 children under age 6 years. **Pediatrics** 110:1212–1219, 2002
- Guerreiro RB, Bittencourt L, Reis RC, Rotta JM, Tufik S, Botelho RV: Upper airway dimensions in patients with craniocervical junction malformations with and without sleep apnea. A pilot case-control study. **Arq Neuropsiquiatr** 73:336–341, 2015
- Hagberg C, Georgi R, Krier C: Complications of managing the airway. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol** 19:641–659, 2005
- Hillman DR, Platt PR, Eastwood PR: The upper airway during anaesthesia. **Br J Anaesth** 91:31–39, 2003
- Infosino A: Pediatric upper airway and congenital anomalies. **Anesthesiol Clin North America** 20:747–766, 2002
- Johnston CD, Richardson A: Cephalometric changes in adult pharyngeal morphology. **Eur J Orthod** 21:357–362, 1999
- Karagöz F, Izgi N, Kapıçcıoğlu Sencer S: Morphometric measurements of the cranium in patients with Chiari type I malformation and comparison with the normal population. **Acta Neurochir (Wien)** 144:165–171, 2002
- Marín-Padilla M: Cephalic axial skeletal-neural dysraphic disorders: embryology and pathology. **Can J Neurol Sci** 18:153–169, 1991
- Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM: Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. **J Neuro Sci** 50:29–55, 1981
- Markunas CA, Enterline DS, Dunlap K, Soldano K, Cope H, Stajich J, et al: Genetic evaluation and application of posterior cranial fossa traits as endophenotypes for Chiari type I malformation. **Ann Hum Genet** 78:1–12, 2014
- Markunas CA, Lock E, Soldano K, Cope H, Ding CK, Enterline DS, et al: Identification of Chiari Type I Malformation subtypes using whole genome expression profiles and cranial base morphometrics. **BMC Med Genomics** 7:39, 2014
- McNamara JA: Influence of respiratory pattern on craniofacial growth. **Angle Orthod** 51:269–300, 1981
- Meredith GM: The airway and dentofacial development. **Ear Nose Throat J** 66:190–195, 1987
- Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, et al: Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. **Neurosurgery** 44:1005–1017, 1999
- Milhorat TH, Nishikawa M, Kula RW, Dlugacz YD: Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management. **Acta Neurochir (Wien)** 152:1117–1127, 2010
- Mustapha B, Chkoura K, Elhassani M, Ahtil R, Azendour H, Kamili ND: Difficult intubation in a parturient with syringomyelia and Arnold-Chiari malformation: Use of Airtraq laryngoscope. **Saudi J Anaesth** 5:419–422, 2011
- Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, Nakanishi N, Inoue Y: Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa. **J Neurosurg** 86:40–47, 1997
- Noudel R, Jovenin N, Eap C, Scherpereel B, Pierot L, Rousseaux P: Incidence of basioccipital hypoplasia in Chiari malformation type I: comparative morphometric study of the posterior cranial fossa. Clinical article. **J Neurosurg** 111:1046–1052, 2009
- Papasozomenos S, Roessmann U: Respiratory distress and Arnold-Chiari malformation. **Neurology** 31:97–100, 1981
- Sittitavornwong S, Waite PD, Shih AM, Koomullil R, Ito Y, Cheng GC, et al: Evaluation of obstructive sleep apnea syndrome by computational fluid dynamics. **Semin Orthod** 15:105–131, 2009
- Tubbs RS, Webb D, Smyth MD, Oakes WJ: Magnetic resonance imaging evidence of posterior pharynx denervation in pediatric patients with Chiari I malformation and absent gag reflex. **J Neurosurg** 101 (1 Suppl):21–24, 2004
- Urbizu A, Poca MA, Vidal X, Rovira A, Sahuquillo J, Macaya A: MRI-based morphometric analysis of posterior cranial fossa in the diagnosis of Chiari malformation type I. **J Neuroimaging** 24:250–256, 2014
- Urbizu A, Toma C, Poca MA, Sahuquillo J, Cuenca-León E, Cormand B, et al: Chiari malformation type I: a case-control association study of 58 developmental genes. **PLoS One** 8:e57241, 2013
- Yamashiro Y, Kryger M: Is laryngeal descent associated with increased risk for obstructive sleep apnea? **Chest** 141:1407–1413, 2012

Disclosures

This work was supported by grants from Instituto de Salud Carlos III, Spain, grant PI061606; Fundació La Marató TV3, Spain, grant 062710; and Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Spain, grant 2009SGR-0078. A.U. is the recipient of a Postdoctoral Fellowship from Fundació Ramón Areces (Spain). Conquer Chiari also supported this work.

Author Contributions

Conception and design: Macaya, Urbizu. Acquisition of data: Urbizu, Poca, Rovira, Sahuquillo. Analysis and interpretation of data: Urbizu. Drafting the article: Urbizu. Critically revising the article: all authors. Reviewed submitted version of manuscript: Urbizu. Approved the final version of the manuscript on behalf of all authors: Macaya. Statistical analysis: Urbizu. Study supervision: Macaya.

Supplemental Information

Previous Presentations

Portions of this paper were presented in poster form as proceedings at the Midwest meeting of the American Society of Biomechanics, Akron, OH, February 17, 2015.

Correspondence

Alfons Macaya, Grup de Recerca en Neurologia Pediàtrica, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Pg Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain. email: amacaya@vhebron.net.

6. HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL, ONDAS B DE ALTA AMPLITUD E HIPERCAPNIA EN UN PACIENTE CON MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1 Y SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO, CUYOS TRASTORNOS DESAPARECEN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON CPAP

CO₂-induced intracranial hypertension and high-amplitude B-waves in a patient with Chiari 1 malformation and sleep apnea syndrome that resolved following CPAP therapy. *María A. Poca, Alex Ferré, María D. de la Calzada, Dulce Moncho, Sara Fernandez-Torrelles, Juan Sahuquillo. Acta Neurochir (Wien). En proceso de revisión*

Factor de Impacto: 1.817

Artículo 5. Palabra clave: **hipertensión intracraneal.**

Este artículo se enmarca en la hipótesis número 4 (*Los pacientes con MC-1 con una alteración del paso de la vía aérea superior presentarán mayores alteraciones de los parámetros respiratorios nocturnos*), aunque no se centra en ningún objetivo específico de la presente Tesis Doctoral. Sin embargo, los resultados que muestra son de gran relevancia porque ayudan a objetivar las repercusiones que pueden tener los trastornos respiratorios del sueño cuando no se tratan.

Este trabajo es la presentación de un caso clínico en el que se muestran los resultados de la monitorización de la presión intracraneal continua (PIC) y del CO₂ transcutáneo en un paciente con malformación de Chiari tipo 1 y síndrome de apneas obstructivas (OSA), antes y después del tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). Este paciente presentaba un registro de PIC normal durante el día e hipertensión intracraneal nocturna, asociada a ondas B de alta amplitud e hipercapnia durante las apneas obstructivas. El incremento de pCO₂ induce una vasodilatación cerebral, con un incremento secundario del volumen sanguíneo cerebral, y consecuentemente el

incremento de la PIC. Todas estas alteraciones desaparecían al iniciar el tratamiento con CPAP.

Siete años después de iniciar la terapia con CPAP, el paciente conservaba sus funciones cognitivas, algunas de las cuales incluso mejoraron con respecto a la primera evaluación. En este paciente, existía una fosa posterior pequeña pero la circulación del LCR era normal, por lo que sus trastornos respiratorios se debían más a la anatomía orofaríngea (espacio velofaríngeo reducido) que a un compromiso de espacio a nivel de la fosa posterior.

Este caso enfatiza la relevancia de realizar estudios del sueño en los pacientes con una MC, así como la importancia de iniciar lo antes posible y mantener el tratamiento con CPAP cuando esté indicado.

CO₂-induced intracranial hypertension and high-amplitude B-waves in a patient with Chiari 1 malformation and sleep apnea syndrome that resolved following CPAP therapy

Maria A. Poca, M.D. Ph.D.^{1,2,3}, Alex Ferré, M.D.^{2,4,5}, Maria D. de la Calzada, M.D. Ph.D.², Dulce Moncho, M.D. Ph.D.^{2,4}, Sara Fernandez-Torrelles, MSc.², Juan Sahuquillo, M.D. Ph.D.^{1,2,3}

1. Neurosurgery Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain; **2.** Neurotrauma and Neurosurgery Research Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain; **3.** Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain. **4.** Clinical Neurophysiology Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain, and **5.** Multidisciplinary Sleep Unit, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

Corresponding Author Information:

Maria A. Poca M.D. Ph.D.

Department of Neurosurgery. Pediatric Neurosurgery Unit

Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

Tel.: +34 93 489 35 14 / Fax: +34 93 489 41 88,

E-mail: pocama@neurotrauma.net

<https://orcid.org/0000-0002-3831-0536>

Financial disclosure. This study was partially supported by grant FIS PI18/00468, co-financed by the European Regional Development Fund (ERDF), awarded to M.A. Poca.

Author's contribution. All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Maria A Poca, Alex Ferré, Maria D de la Calzada, and Sara Fernandez-Torrelles. The first draft of the manuscript was written by Maria A Poca and Juan Sahuquillo and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

ABSTRACT

Headaches and cognitive impairment in the elderly population have been described as symptoms related to obstructive sleep apnea (OSA). Although papilledema has been observed in some of these patients, suggesting intracranial hypertension (ICH), there are only a few studies in which intracranial pressure (ICP) has been continuously measured in patients with OSA without neurological disease. We present a patient diagnosed with Chiari Type 1 malformation and OSA, who present normal ICP recording during the day and nocturnal ICH associated with high amplitude B-waves and hypercapnia during obstructive apneas, which disappeared following continuous positive airway pressure (CPAP) therapy. The normalization of the cerebral and respiratory parameters with CPAP therapy is important for performing the correct treatment in these patients.

Keywords: Chiari malformation type 1, continuous positive airway pressure, hypercapnia, ICP B-waves, intracranial hypertension, obstructive sleep apnea.

INTRODUCTION

Sleep-related breathing disorders (SRBD), which include nocturnal hypoventilation and central or obstructive sleep apnea (OSA), represent a highly prevalent chronic condition that is associated with disruption of sleep continuity and intermittent hypoxemia, which can lead to serious adverse effects. SRBD can cause daytime hypersomnolence and is a well-documented risk factor for an increased incidence of cardiovascular disease, impaired quality of life, motor accidents, and increased mortality.[15,10] Duran et al. estimated that 28% of women and 26% of men in the general Spanish population, aged between 30 and 70 y, have OSA syndrome based on the presence of an apnea-hypopnea index (AHI) score ≥ 5 . [3] We reported a high prevalence (50%) of SRBDs in patients with Chiari type 1 malformation (CM-1), with a predominant obstructive component.[4]

One of the mechanisms responsible for OSA adverse effects is the increase in intracranial pressure (ICP) that might be induced by CO₂ retention during sleep.[5] The increase in pCO₂ induces cerebral vasodilation, a secondary increase in cerebral blood volume, and a variable increase in ICP. Even though intracranial hypertension (ICH) has been confirmed by the presence of papilledema in some of these patients,[13] there are no specific studies that show the direct repercussion of these phenomena on ICP and effect of CPAP therapy on this parameter.

Here we report the results of continuous ICP and transcutaneous CO₂ (TcCO₂) monitoring in a patient with CM-1 and OSA, before and after CPAP therapy. A secondary aim was to present the cognitive status of the patient before and 7 years after the use of this therapy.

REPORT OF THE CASE

A 55-year-old obese white man with well-controlled hypertension and a diagnosis of CM-1 without hydrocephalus (Evans' index: 0.28) or syringomyelia was admitted for ICP monitoring. The patient had a medical history of high arterial blood pressure, episodic diplopia and episodes of holocranial headaches. The patient was a university professor and reported mild cognitive impairment in short term memory. He denied being sleepy during the daytime but had a history of habitual loud snoring at night. The memory disorders that he detected, in addition to the nighttime snoring and headaches, led to suspicions of increased nocturnal ICP, so the patient accepted the implantation of a cranial sensor for continuous ICP monitoring to complete the sleep study.

The patient body mass index was 30.6 kg/m². His neck circumference was 43 cm, and the tongue, the upper airway tonsils, and adenoids were normal. However, the patient had a small maxilla and elongated soft palate with a very reduced velopharyngeal space (**Fig. 1**). The neurological examination was normal. Visual acuity was normal in both eyes and he did not have papilledema. No cognitive impairment was detected in a neuropsychological assessment. The MRI showed a small posterior fossa with a short and horizontal occipital scale and a tonsillar descent (TD) of 4 mm through the foramen magnum (FM), without any other MRI abnormality (**Fig. 1**). However, the patient did not present any symptoms or signs attributable to the Chiari malformation. Additionally, visual-evoked potential, brainstem auditory-evoked potential and somatosensory-evoked potential were normal. The study protocol in our center in CM-1 patients includes conventional nocturnal polysomnography (PSG).[4] Polysomnographic methods and respiratory scoring criteria in supplementary material.

ICP was monitored using a fiberoptic extradural device (LADD Research Industries, Inc., Burlington, Vermont, USA) for 72 h. An ICP above 30 mmHg with 100% of high amplitude B-waves (0.5-3 ICP waves/minute with an amplitude > 10 mmHg) were present when the patient was asleep (**Fig. 2**). According to these

results, the next night a split night PSG was performed according to the American Academy of Sleep Medicine criteria, including simultaneous ICP and TcCO₂ continuous monitoring (Radiometer TCM). In addition to the analog printer that recorded the transcutaneous CO₂ and the ICP record (which allowed us to have a more defined record of the waves of both parameters, **Fig. 2**), both signals were entered into the automatic sleep recording software, together with the rest of the parameters, so that in this register all variables are registered in real-time (**Fig. 1**). The first part of the study had a diagnostic purpose, and the second part was used for CPAP titration when severe obstructive sleep apnea was detected. The first part of the sleep study demonstrated an apnea-hypopnea index (AHI) of 62, with a predominance of obstructive and mixed phenomena and a mean duration of 40 s and was related hypercarbia. All the PSG parameters are summarized in **Figure 1B** and **Table 1**. During the first part of the PSG recording, high ICP (> 20 mmHg) and high-amplitude B-waves were present in 100% of the recording that reached an amplitude up to 68 mmHg during REM-sleep. The presence of B-waves was synchronous with the CO₂ increases (**Fig. 2**). In the second part of the night, the patient underwent CPAP titration (**Table 1**), which started at 4 cm H₂O and ended with 8 cm H₂O. At 8 cm H₂O, the residual AHI was 6.5, with the lowest SpO₂ of 97%. Transcutaneous CO₂ was stabilized, and the mean ICP and the B-waves significantly reduced their amplitude during REM sleep or even disappeared in some stages of NREM sleep (**Fig. 2**). Abnormalities in CO₂ and in ICP reappeared when CPAP was disconnected at 04:50 (**Fig. 2**).

The patient was discharged with a home CPAP. Five years later, he was diagnosed with ischemic heart disease and had a myocardial infarction. Two years after diagnosis, the cranial and spinal neuroimaging studies were repeated, with no changes observed from the initial tests. Subsequently, these studies were not repeated since the patient was completely asymptomatic. Seven years after treatment with CPAP, a new neuropsychological evaluation was performed, demonstrating that he maintained cognitive functions with an improvement in several scores in memory (**Table 2**).

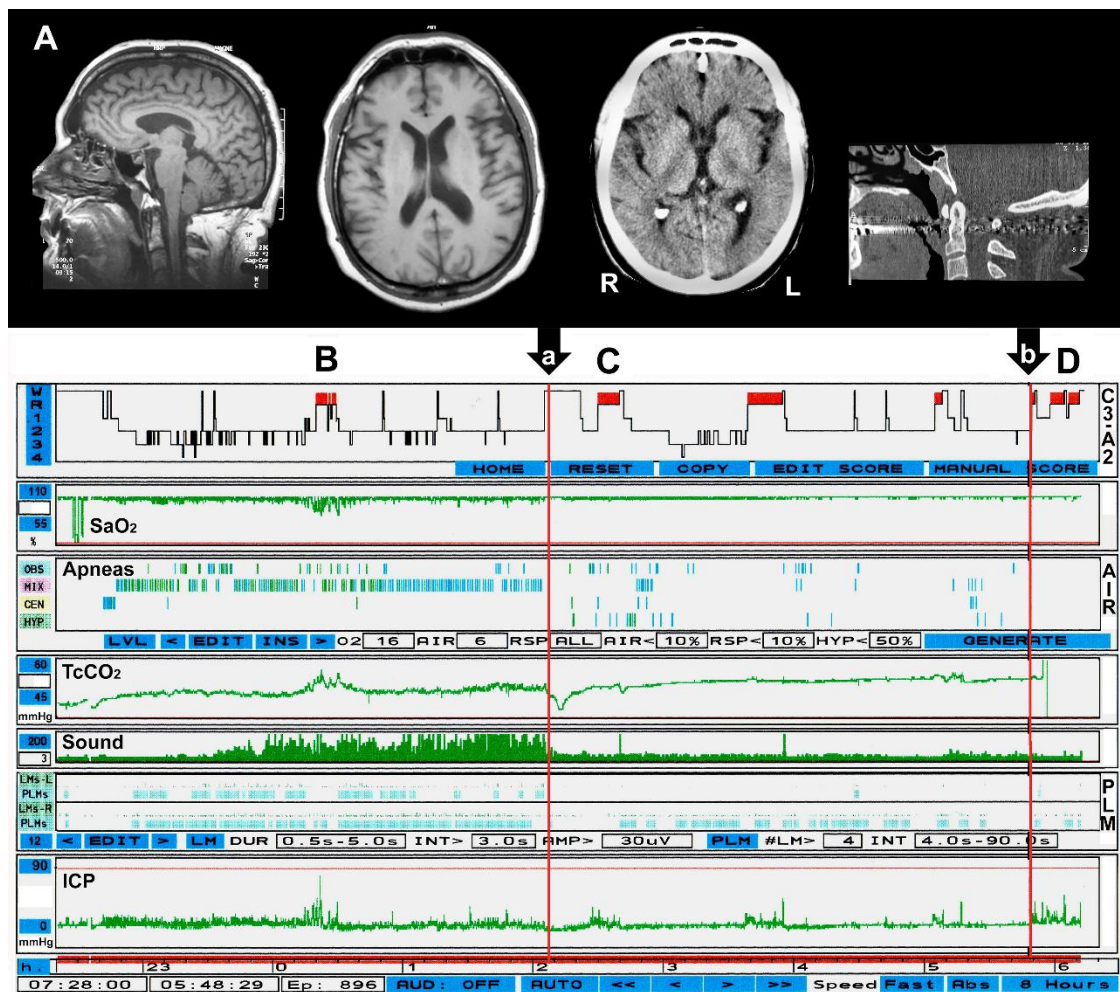


Figure 1: A. MRI and CT scans of the patient that show a normal ventricular size, and cerebellar tonsillar descent of 4 mm through the foramen magnum and small posterior fossa. The tongue, the upper airway tonsils, and adenoids are normal. However, the patient has a small maxilla and elongated soft palate with a very reduced velopharyngeal space (red *). Below the anatomical information, the image shows the summary of the polysomnography, including a hypnogram. The black arrow (a): CPAP was initiated. The b arrow (b): the CPAP device was switched off. ICP: intracranial pressure; L: left; PLM: Periodic limb movements; R: right; TcCO₂: transcutaneous CO₂. B: High ICP values during the polysomnographic study without CPAP. C: The TcCO₂ and the ICP values are reduced when a CPAP was initiated. D: High values of the CO₂ and ICP reappear at the end of the night when the CPAP device is switched off.

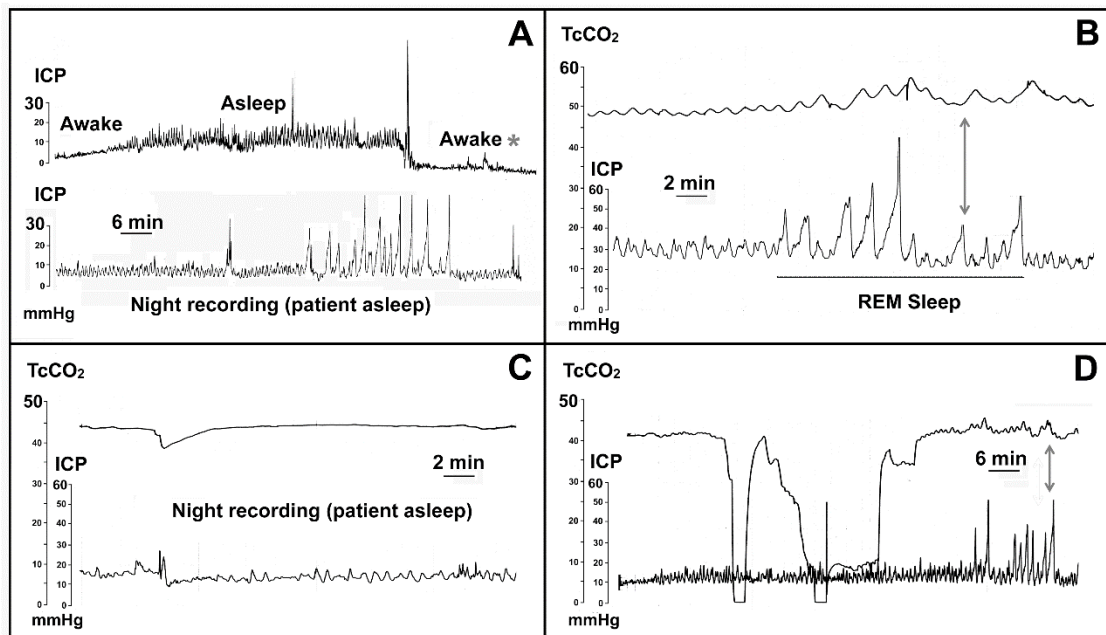


Figure 2: **A.** Top: continuous intracranial pressure (ICP) recording during the day. In this monitoring period, we can see the presence of low (≤ 10 mmHg) and high (> 10 mmHg) amplitude B-waves when the patient sleeps, but the ICP recording was completely normal when he was awake, both lying and sitting (*). Bottom: pathological ICP waves were present practically during all the night, but we can see ICP waves of different morphology, with a period with very high amplitude (> 40 mmHg), corresponding to a REM-sleep period. **B.** ICP recording (bottom) with simultaneous transcutaneous CO₂ (TcCO₂) monitoring (top) during the polysomnographic study without CPAP (B in figure 1). Note the simultaneous presence of TcCO₂ and ICP waves, which also increase during REM sleep (red arrow). **C.** In the same sleep study (C in figure 1), when a CPAP was initiated (black arrow, a in figure 1), we can observe how the TcCO₂ (top) and the ICP (bottom) values are reduced and that the CO₂ waves disappear, and the ICP waves are also greatly reduced. **D.** At the end of the night (D in figure 1), when the CPAP device is switched off (black arrow, b in figure 1), the CO₂ (top) and ICP (bottom) waves reappear, showing very pathological findings (arrow).

Table 1: Split night polysomnography evaluation in a patient with Chiari malformation type 1 and obstructive sleep apnea, before and after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy.

	First part of the night basal PSG	Second part of the night PSG with CPAP titration*
Sleep parameters		
Total sleep time	231 minutes	229 minutes
Sleep efficiency	98 %	95.6 %
Sleep latency	21 minutes	1 minute
REM latency	98 minutes	8 minutes
REM	4.2 %	19.4%
NREM	95.8 %	80.6 %
Stage 1	7.0 %	8.0 %
Stage 2	71.9 %	59.8 %
Stage 3	16.7 %	12.0%
Number of sleep cycles	1	4
Arousal index	60 e/h	16 e/h
Periodic limb movement index	45.5 e/h	19 e/h
Respiratory parameters		
Number of sleep apneas/h	62 e/h	6.5 e/h
Central apnea	2.5 e/h	1.7 e/h
Basal SatO ₂	98%	99%
Mean SatO ₂	94%	97%
Min SatO ₂	82%	95%
Basal TcCO ₂	48 mmHg	44 mmHg
Max TcCO ₂	60 mmHg	45 mmHg
Mean TcCO ₂	53 mmHg	44mmHg
Intracranial pressure (ICP) information		
Mean ICP (mmHg)	25	12
Low amplitude B-waves	0%	65.5%**
High amplitude B-waves	100%	17%

* Data corresponding to the complete CPAP titration, which started at 4 cm H₂O and ended with 8 cm H₂O. At a pressure of 8 cm H₂O, the number of residual sleep apneas/h was 6.5, with a lowest SpO₂ value of 97%.

** Very low B-waves (< 5 mmHg). Only the nocturnal recording was considered.

PSG: polysomnography; **REM,** rapid eye movement sleep; **NREM,** non-REM sleep; **RS:** Raw Score; **SS:** Standard Score; **TS:** T-Score. A more complete table on all the cognitive domains assessed can be found in the supplementary material. **TcCO₂:** Transcutaneous CO₂; **Max:** maximum; **Min:** Minimum

Table 2: Complete neuropsychological evaluation of the patient at the diagnosis (baseline study) and 7 years after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy (long-term study)

Assessment tool	Normal score	Basal	Results	Long-term*	Results
Functional status and screening tests					
RDRS-2	≤ 21	20	No disability	21	No disability
EDAS		10	Normal	10	Normal
MMSE Folstein	≥ 24	29	No cognitive impairment	29	No cognitive impairment
WMS-R: Information and orientation	14	14	Average	14	Average
Memory					
WMS-R: Visual reproduction. Immediate recall	PC 50 (17 - 82)	PC 88 (RS 35)	High average	PC 88 (RS 35)	High average
WMS-R: Visual reproduction. Delayed recall	PC 50 (17-82)	PC 85 (RS 33)	High average	PC 85 (RS 33)	High average
RAVL immediate recall: Auditory Verbal. Learning Test	TS 50 (40 - 60)	TS 62 (RS 57)	High average	TS 81 (RS 67)	Very superior
RAVL delayed recall: Auditory Verbal. Learning Test	TS 50 (40 - 60)	TS 64 (RS 13)	High average	TS 71 (RS 15)	Superior
Attention and executive functions (frontal functions)					
Digits total recall	TS 10 (40 - 60)	SS 17 (RS 22)	Superior	SS 14 (RS 16)	High average
Forward Span Digits	PC 50	PC 98 (RS 8)	Superior	PC 89 (RS 6)	High average
Backward Span Digits	PC 50	PC 98 (RS 6)	Superior	PC 95 (RS 5)	Superior
Verbal Fluency Test (letter S)	TS 50 (40 - 60)	TS 55 (RS 16)	Average	TS 55 (RS 16)	Average
Verbal Fluency Test (animals)	SS 10 (8 - 12)	SS: 12* (RS 30)	Average	SS: 11* (RS 27)	Average
TMTA	SS 10 (8 - 12)	SS: 9* (RS 33)	Average	SS: 10* (RS 31)	Average
TMTB	SS 10 (8 - 12)	SS: 9* (RS 63)	Average	SS: 7* (RS 79)	Below average

RDRS-2: Rapid Disability Rating Scale-2; **MMSE:** Mini-Mental State Examination; **EDAS:** Everyday Activities scale; **WMS-R:** Wechsler Memory Scale-Revised; **RAVL:** Rey Auditory Verbal Learning Test; **TMTA:** Trail Making Test A; **TMTB:** Trail Making Test B; **PC:** Percentile; **RS:** Raw Score; **SS:** Standard Score; **TS:** T-Score. * corrected for age and educational level (NEURONORMA scales). Although the results of all tests were normal at the baseline study, 7 years after the use of CPAP, the patient preserved all functions (except for TMTB), and in some of them, even had improved scores.

DISCUSSION

In our patient, the diagnosis of CM-1 was made according to the Barkovich's criteria, which requires a TD below the FM of at least 3 mm.[1] Patients with CM-1 have a higher prevalence of SRBD than the prevalence described in population-based studies or control patients. Our group found a very high prevalence of SRBD (50%) in adult patients with CM-1, which was moderate to severe in ~30% of cases. In most of these patients, we found obstructive

hypopneas or apneas and poor sleep efficiency and sleep quality.[4] However, despite this diagnosis, the patient did not present any symptoms or signs attributable to the Chiari malformation and had a correct cerebrospinal fluid (CSF) circulation through the craniocervical junction, as shown in **Figure 1A**, where it can be seen that when the patient sits, there is a physiological ICP decrease, which is usually absent when the TD hinders the CSF circulation at this level.[12] Therefore, in this patient sleep disorders cannot be explained by the ectopy of the tonsils of the cerebellum. In this patient, the PSG showed frequent ICP abnormalities, which were objectively related to the impact of the apneas on ICP and showed that these alterations could disappear with the CPAP treatment.

Despite much indirect evidence on the potential impact of apneas on a nocturnal increase in ICP (e.g., morning headaches and visual disturbances), only a few studies have continuously monitored ICP in OSA patients.[14,7,13] Purvin et al. performed nocturnal ICP monitoring in one patient and demonstrated repeated episodes of marked ICP elevation associated with apnea and arterial oxygen desaturation.[13] Sugita et al.[14] measured the CSF pressure continuously at the lumbar level during nocturnal sleep in three patients with apnea-hypopnea syndrome, using a pressure transducer connected to a lumbar catheter. When the patients were awake and relaxed in the supine position, their CSF pressure was stable and within the normal range. Episodic marked elevations of CSF pressure frequently occurred during sleep (always more marked during REM sleep than during NREM sleep). Each CSF pressure elevation was preceded

by an episode of sleep apnea or hypopnea, with significant correlations between the duration of apneic episodes and the decrease of SaO₂ or TcPO₂ and the increase of CSF pressure. Unfortunately, in this relevant study, the CO₂ was not monitored. Jennum et al. found parallel results when they placed an epidural ICP sensor in six patients with OSA. In this study, the authors monitored TcCO₂ and found parallel increases in TcCO₂ and ICP, with significant decreases in cerebral perfusion pressure during apneas. REM sleep was associated with longer apneas and greater pressure variations than NREM sleep.[7] However, the impact of CPAP treatment was not analyzed in these patients.

To our knowledge, this is the first reported case in which it is evident that high ICP values and B-waves improved or disappeared when CPAP therapy was instituted. This explains the reported improvement in patients with papilledema after treatment with CPAP in OSA patients.[6,8]

Various mechanisms have been postulated to explain increases in ICP during apnea. In chronic OSA, high blood pressure disturbances in cerebral autoregulation has been observed.[2] In this context, the nocturnal increase in blood pressure can produce a simultaneous increase in ICP. However, the most plausible mechanism is that hypercapnia and hypoxia provoke cerebral arterial vasodilation, decrease cerebral resistance, and increase cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume, and ICP. Additionally, Loepky et al. found an abnormal cerebrovascular response to CO₂ in awake patients with sleep apnea, supporting that the physiological mechanisms of control of CBF might be altered in these patients.[9] In addition to the recurring increases in ICP during sleep in OSA patients, the repeated decreases in arterial pO₂ associated with apnea induced increases in sympathetic activity, oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and carotid body activity, and decreased nitric oxide bioavailability, which have detrimental effects on the brain/cerebrovasculature and the heart/cardiovascular systems that contribute to the increased risk of stroke, white matter hyperintensities, cognitive decline, hypertension, tachycardia, myocardial infarction, arrhythmia, and heart failure.[2]

Untreated OSA patients also suffer from long-term cognitive impacts, which can manifest as deficits in attention, memory, executive function, psychomotor function, and language abilities.[11] This suggests that recurrent ICP increases during sleep in patients with OSA might be an important determinant of cognitive impairment.[11] Even though our patient had a myocardial infarction, 7 years after starting CPAP therapy, he preserved his cognitive functions, some of which were improved relative to the first evaluation. Our report does not intend to say that ICP should be monitored in OSA patients, but rather emphasizes the importance of starting and maintaining CPAP treatment as early as possible when indicated to help maintain normal ICP values at night as this may favorably influence the maintenance of cognitive functions.

Ethical statements. The study received ethical approval from VHUH Ethics Committee with reference: AGE- 26/06/2020 and was carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). The patient has given written informed consent to publish his case.

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

References

1. Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM (1986) Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *Am J Neuroradiol* 7:795-799
2. Beaudin AE, Waltz X, Hanly PJ, Poulin MJ (2017) Impact of obstructive sleep apnoea and intermittent hypoxia on cardiovascular and cerebrovascular regulation. *Exp Physiol* 102:743-763
3. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A (2001) Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 163:685-68

4. Ferre A, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J (2017) Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1: A Prospective Study of 90 Patients. *Sleep* 40. doi:10.1093/sleep/zsx069
5. Hajak G, Klingelhofer J, Schulz-Variszegi M, Sander D, Ruther E (1996) Sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. *Chest* 110:670-679
6. Javaheri S, Qureshi Z, Golnik K (2011) Resolution of papilledema associated with OSA treatment. *J Clin Sleep Med* 7:399-400
7. Jennum P, Borgesen SE (1989) Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 95:279-283
8. Lee AG, Golnik K, Kardon R, Wall M, Eggenberger E, Yedavally S (2002) Sleep apnea and intracranial hypertension in men. *Ophthalmology* 109:482-485
9. Loeppky JA, Miranda FG, Eldridge MW (1984) Abnormal cerebrovascular responses to CO₂ in sleep apnea patients. *Sleep* 7:97-109
10. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR (2014) Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med* 10:355-362
11. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR (2018) Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 38:39-49
12. Poca MA, Sahuquillo J, Topczewski T, Lastra R, Font ML, Corral E (2006) Posture-induced changes in intracranial pressure: a comparative study in patients with and without a cerebrospinal fluid block at the craniovertebral junction. *Neurosurgery* 58:899-906
13. Purvin VA, Kawasaki A, Yee RD (2000) Papilledema and obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Ophthalmol* 118:1626-1630
14. Sugita Y, Iijima S, Teshima Y, Shimizu T, Nishimura N, Tsutsumi T, Hayashi H, Kaneda H, Hishikawa Y (1985) Marked episodic elevation of cerebrospinal fluid pressure during nocturnal sleep in patients with sleep apnea hypersomnia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 60:214-219

15. Xia W, Huang Y, Peng B, Zhang X, Wu Q, Sang Y, Luo Y, Liu X, Chen Q, Tian K (2018) Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose-response meta-analysis. *Sleep Med* 47:11-18

7. CEFALOMETRÍA FACIAL Y OROFARÍNGEA EN LOS PACIENTES CON MC-1: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES CON Y SIN APNEAS DEL SUEÑO

Autores: Álex Ferré, María-A. Poca MD, Aintzane Urbizu, Javier Vila, MD, Dulce Moncho, Odile Romero, Gabriel Sampol, Manuel Quintana, Juan Sahuquillo

Artículo 6. Palabra clave: **morfometría buco-orofaríngea y sueño.**

Artículo que pretende verificar las **hipótesis 3 y 4** de la Tesis y se centra en los **objetivos 3 y 4**:

Hipótesis:

- 3) Los pacientes con mayores alteraciones anatómicas en los parámetros cráneo-morfométricos se asociarán a mayores alteraciones en la polisomnografía nocturna.
- 4) Los pacientes con MC-1 con una alteración del paso de la vía aérea superior presentarán mayores alteraciones de los parámetros respiratorios nocturnos.

Objetivos:

- 3) Definir subgrupos de pacientes con probabilidades distintas de presentar alteraciones en la polisomnografía en función de parámetros morfométricos cráneo-cervicales.
- 4) Definir subgrupos de pacientes con probabilidades distintas de presentar alteraciones en la polisomnografía en función de parámetros morfométricos faciales y de la vía aérea superior.

Este artículo se encuentra en desarrollo en el momento de presentar esta memoria y surge como continuidad al artículo previo (cuarto artículo:

morfometría buco-orofaríngea), intentando corregir la limitación del previo: dado que los pacientes con MC-1 presentan alteraciones anatómicas en la vía aérea superior, estos hallazgos deberían correlacionarse con los trastornos respiratorios obstructivos que presentan estos pacientes. Del artículo previo surge la cuestión de si aquellos pacientes que tienen un TRS son también aquellos que presentan alteraciones faciales y orofaríngeas y, de ser así, qué parámetros cefalométricos podrían ayudarnos a detectar aquellos casos con un mayor riesgo de SAHOS. Por este motivo realizamos un estudio prospectivo caso-control con los 90 pacientes diagnosticados de una MC-1 que habíamos estudiado previamente, aunque no ampliamos la serie, ampliamos el estudio incluyendo medidas cefalométricas tanto faciales como de la vía aérea superior en la imagen sagital media de la RM y comparamos los resultados entre los casos con y sin SAHOS. Los resultados obtenidos fueron que los pacientes con MC-1 con SAHOS presentaron principalmente una mayor edad, un óbex más descendido, un clivus más largo, un paladar blando más largo y una longitud del maxilar mayor. Pudimos concluir que los pacientes con MC-1 tienen más anomalías craneofaciales y orofaríngeas que la población normal y que estas anomalías están incrementadas en los pacientes con SAHOS.

Craniofacial and oropharynx morphology in adult patients with Chiari malformation type 1 and sleep-related breathing disorders.

Alex Ferré, MD ^{1,2,4}; Maria-A. Poca MD, PhD^{3,4,5}; Aintzane Urbizu, PhD⁶; Javier Vila, MD, PhD^{2,7,8}; Dulce Moncho, MD, PhD ^{1,4}; Odile Romero, MD^{1,2}; Gabriel Sampol, MD, PhD^{2,8} ; Manuel Quintana, PhD⁹ ; Juan Sahuquillo MD, PhD ^{3,4,5}.

(1) Department of Clinical Neurophysiology, (2) Sleep Unit, and (3) Department of Neurosurgery Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain; (4) Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN), Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain; (5) Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain; (6) Duke Molecular Physiology Institute, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA; (7) Department of Otorrinolaringology, (8) Department of Pneumology, and (9) Neurology department, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

Juan Sahuquillo, MD, PhD (Corresponding author)

Department of Neurosurgery

Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN)

Vall d'Hebron Hospital Universitari, Universitat Autònoma de Barcelona

Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

Telephone: +34-93-2746213

Fax: +34-93-1815177

E-mail: sahuquillo@neurotrauma.net

Introduction

Chiari malformation type 1 (CM-1) is a congenital malformation that is classically defined by a herniation of the cerebellar tonsils of at least 3 mm below the foramen magnum (FM) in midsagittal T1 or T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI).¹ According to Milhorat et al., classical CM-1 patients have tonsillar descent (TD) associated with a small posterior fossa (PF) without spina bifida or craniosynostosis.² The most commonly reported symptoms in classical CM-1 are occipital headaches, cervical pain, and dizziness, although syringomyelia and hydrocephalus are also frequently associated.^{3,4} Less frequently reported conditions that may become life-threatening include aspiration, regurgitation, dysphagia, abnormal vocal cord function, chronic cough, and sleep-related disorders.⁵⁻⁸

Several studies have shown that patients with CM-1 have a higher prevalence of sleep-related breathing disorders (SRBD) than those in population-based studies or healthy controls.⁹⁻¹⁴ In a previous study, we found a high prevalence of SRBD (50%) in adult patients with CM-1, among which ~30% had moderate to severe SRBD.⁴ In the majority of these patients, we found poor sleep efficiency and quality, and most SRBD were obstructive hypopneas/apneas with a low prevalence of central apneas (6.7%).⁴ This low prevalence of central events was congruent with previous reports.¹⁴ Therefore, our findings challenged the conventional thinking that the most important etiopathogenic factors involved in CM-1 are the direct compression of the central respiratory centers located in the brainstem or the afferent/efferent pathways mediated by the lower cranial nerves.

The first line treatment of CM-1 patients is PF decompression or reconstruction (PFR).¹⁵ Some studies have reported a partial or complete resolution of obstructive respiratory events,^{12,13,16,17} suggesting that additional anatomical factors beyond the neural component are involved in the pathophysiology of the obstructive hypopneas/apneas. Few studies have investigated clinical and radiological biomarkers to screen CM-1 patients who are

at high risk of SRBD. Such studies are limited to underpowered retrospective studies that show contradictory results.^{9,11,12,16,18} In a study directed toward finding predictors of SRBD, we did not find the typical predictors of obstructive sleep apnea syndrome (OSAHS) in these patients, such as obesity, drowsiness, or cardiovascular disorders. Only age, sex, Chiari subtype 1.5, and the length of the clivus were related to SRBD in CM-1 patients.¹⁹

In a retrospective case-control study, Urbizu et al. studied 66 CM-1 adult patients' eleven morphometric parameters of the oral and oropharynx using midsagittal MRI. ¹⁹ They found statistically significant differences in the length and thickness of the soft palate in patients with CM-1.¹⁹ CM-1 patients had longer and thinner soft palates than sex-matched controls. ¹⁹ Although SRBD were not recorded in this study, it was suggested that these anatomical anomalies could explain the increased prevalence of OSAHS in CM-1 patients.

Embryologically, the skull is formed by the cranial vault (*neurocranium*), the axial skull base (*basicranium*), and the facial skeleton (*viscerocranium*).^{20,21} Marin-Padilla's classical experimental work examined golden hamsters with vitamin A as a teratogen and human morphometrics. Different forms of CM were considered within a group of disorders that he called axial skeletal-neural dysraphic disorders, which include anencephaly, encephalocele, myeloschisis, and meningomyelocele, among others.^{20,22 23} In brief, despite large differences in their neurological anomalies, these disorders share a common denominator: a mesodermal insufficiency that causes distinct axial skeletal defects that occurs before, during, or after the closure of neural folds.²³ In the case of Chiari malformations, the mesodermal insufficiency affects the embryo after the closure of the neural folds.²³ Patients with CM-1 are characterized by a small posterior cranial fossa (PCF) as a consequence of early paraxial mesodermal underdevelopment.²³

In modern humans, the *basicranium* is the interface between the brain and the facial structures and is therefore a key player in the development of facial architecture.²⁴ In pivotal studies on the embryogenesis of CM-1, Marin-Padilla

demonstrated that all forms of axial skeletal-neural dysraphic disorders also have concomitant abnormalities in the viscerocranium. Thus, they may produce significant changes in the facial skeleton and the oropharynx.^{20,22} These oropharyngeal defects were hypothesized to be secondary to the process of adaptation of the facial skeleton into a short axial basicranium.²¹

No clear central neural system factors have implicated in CM-1 patients, and the origin of CM-1 is unclear. This has motivated us to expand upon our previous studies and explore the craniofacial, oropharyngeal, and cephalometric parameters in a cohort of Caucasian adult CM-1 patients with and without SRBD. Our primary aim was to describe craniofacial morphological phenotypes in CM-1 patients and compare cephalometric measurements with norm-referenced values. A secondary goal was to explore whether specific cephalometric measurements could be related to OSAHS in CM-1 patients. For these studies, we used MRI-derived lateral cephalograms and defined the angular and linear measurements in them, which are standard methods in routine orthodontic diagnostics.²

Patients and methods

Setting and Participants

This study was approved by the ethics committee of Vall d'Hebron University Hospital (VHUH; PR-AG-326/2013), and written informed consent was obtained from all patients. The 90 patients included in this study were selected prospectively from a group of non-surgically treated patients diagnosed with primary CM-1 who had been referred to the department of neurosurgery of VHUH from 2006 to 2013.⁴ The inclusion criteria consisted of patients aged 18 or older who had been diagnosed with CM-1 TD \geq 3 mm below the foramen magnum (FM) in midsagittal T1W1 MRI.¹

The study protocol for these patients included clinical evaluation, neurological examination, cranial and spinal MRI, computed tomography (CT) of the craniovertebral junction (CVJ) with coronal, sagittal, and 3D reconstructions,

brainstem auditory evoked potentials, somatosensory evoked potentials, and nocturnal polysomnography [PSG].²⁵ Anamnesis included a structured interview about sleep complaints, which mainly focused on excessive daytime sleepiness and the Epworth scale, which measures average sleep propensity in daily life. Patients with complex CVJ malformations were excluded. Complex CVJ malformations were defined as the coexistence of TD with at least 3 of the following abnormalities: significant retroflexed odontoid, basilar invagination (BI), platybasia, severe bone abnormalities in the C0-C2 complex, unilateral or bilateral occipital condyle hypoplasia, atlanto-occipital assimilation, and other osseous abnormalities that caused anterior compression of the cervico-medullary junction. Additional exclusion criteria were non-Caucasian ethnicity, adenoidal or tonsillar hypertrophy (tonsil size ≥ 3 in the Friedman classification),²⁶ advanced cardiac congestive failure, the use of any psychotropic medication or other known medications that affect sleep or SRBDs, and previous surgery on the CVJ.

Skeletal and Facial Morphometric Measures

MRI data were acquired using a 1.5 T scanner (MAGNETOM Symphony or MAGNETOM Vision, Siemens, Erlangen, Germany) equipped with a circular polarized receiver head array coil. Sagittal, transverse, and coronal conventional spin-echo T1-weighted sequences were obtained from all patients (repetition time [TR] 450-600 msec, echo time [TE] 12-20 msec, 2 acquisitions). All sequences were obtained with a section thickness of 4-5 mm, interslice gap of 0.1-0.3, matrix of 144-256 x 256-384, and field of view of 196 x 230 mm². Skeletal, facial, and cranial morphometric measures were analyzed by one of the authors (AF). The morphometric measures of the oropharynx were analyzed by a second author (AU) who was blind to the results of the facial and cranial morphometric measures. The public-domain software Image J v1.43 was used (National Institutes of Health, USA, <http://rsb.info.nih.gov/ij>).

The measurements were carried out using conventional cephalometric measurements summarized by De Nardi et al.²⁷ Conventional cephalometric 2D

landmarks were identified in mid-sagittal T1-weighted MRI and are summarized in **Figure 1**. For the purposes of our study, we selected only landmarks for which standardized references have been published for Caucasians.

Conventional Osseous Landmarks

The landmarks are summarized in **Figure 1A** and are listed alphabetically. Anterior nasal spine (Ans): Anterior nasal spine. Basion (Ba): The mid-point on the anterior margin of the foramen magnum. Dse: Dorsum sellae. Gnathion (Gn): The lowest and most anterior midline point on the symphysis of the mandible. Menton (Me): The most inferior point on the symphysis of the mandible in the median plane seen in lateral MRI. Nasion (N): The most anterior point of the fronto-nasal suture representing the union of the face with the skull. Point A (A): Also called the *subspinale*, the point in the median sagittal plane where the lowest front edge of the anterior nasal spine meets the front wall of the maxillary alveolar process, which is usually the most concave point in the anterior maxilla. Point B (B): Also known as the *supramentale*, the most concave point on the mandibular symphysis. Sella turcica (S): Geometric center of the PF of the sphenoid bone. Posterior Nasal Spine (Pns): The most Posterior point of the posterior nasal spine. Upper incisor apex (UIA): The lower tip of the upper central incisor.

Linear and Angular Measurements

For the linear measurements, we followed the terminology used by De Nardi et al.²⁷ The results are summarized in Table 1 and in Figures 1B-1D. In brief, the following linear measurements were taken: SN: Sella-nasion plane; NA: N-A length; NB: N-B length; N-Me: N-Me length; Ans-Pns: Ans-Pns length and clivus length defined as the distance from the Dse to the Ba. The following angular measurements were included: SNA angle, SNB angle, ANB angle, NS-UIA angle, and NSGn angle (Figure 1C). In addition, some cranial angles described in our

previous work were included in the analysis: Basal angle: the angle formed by a line from the Ba to the center of the S and a second line drawn from S to the N (**Figure 1C**); Wackenheim angle: the angle formed by a line drawn along the clivus downwards to meet the line tangential to the most posterior aspect of the odontoid process (**Figure 1D**).

Facial Description and Classification

- **Anterior cranial base length:** Defined as the length between points N and S. Normal values were considered when the N-S distance was between 68 mm and 74 mm. Lower values (<68 mm) were considered shortened, and upper values (>74 mm) were considered lengthened.
- **Facial shape:** Measured by the N-S-Gn angle. Patients were considered normalcephalic when the angle values were 66-68°, brachycephalic when values were lower (<66°), and dolicocephalic when values were higher (>68°).
- **Facial height:** Measured by the N-Me distance. Normal height was considered when values were 105-120 mm, lower values (<105 mm) were considered as shortened faces, and upper values (>120 mm) were considered as lengthen faces.
- **Anterior inferior facial height:** Measured by the Me-(Ans-Pns) distance. Normal values were considered 60-70 mm, patients with lower values (<60 mm) were considered to present shortened anterior facial height, and upper values (>70 mm) were considered as lengthened faces.
- **Maxillary position:** Measured by the S-N-A angle. Normal values were considered 80-84°. Lower values (<80°) and upper values (>84°) indicated Maxillary retrusion and Maxillary protrusion, respectively.
- **Mandible position:** Measured by the S-N-B angle. Normal values were considered 78-82°. Lower values (<78°) and upper values (>82°) indicated retrognathia and prognathia, respectively.

Sleep Studies and Scoring Criteria

Conventional nocturnal PSG recordings (PROFUSION, Compumedics®, Abbotsford, Victoria, Australia) were performed and evaluated by the same investigator (AF) according to the standard criteria of the American Academy of Sleep Medicine (AASM) (version 2.2).²⁸ Respiratory measurements were made using an oronasal airflow thermistor, nasal pressure cannula, inductive thoracic and abdominal movements, diaphragmatic EMG, arterial oxygen saturation (SaO₂) using a pulse oximeter, inductive snoring, electrocardiograms, piezoelectric sensors for leg movements, body position recordings, and pulse transient time. Video and audio recordings were obtained for each study, and all PSG and CRP data were collected and stored in a digital system.

Apnea was defined as a decrease of 90% in pre-event baseline airflow for at least 10 seconds detected by the oronasal thermal sensor. A differentiation was made between obstructive and central apneas according to respiratory effort channels (the presence or absence of thoracoabdominal movement). Hypopnea was defined as a $\geq 30\%$ reduction in flow for at least 10 seconds with respect to the baseline (according to a nasal pressure sensor) associated with either a drop in SaO₂ of at least 3% or arousal. Respiratory effort-related arousal (RERA) was defined as a sequence of breaths lasting at least 10 seconds with an increase in respiratory effort or flattening of the nasal pressure waveforms, leading to arousal when the sequence of breaths did not meet the criteria for apnea or hypopnea.

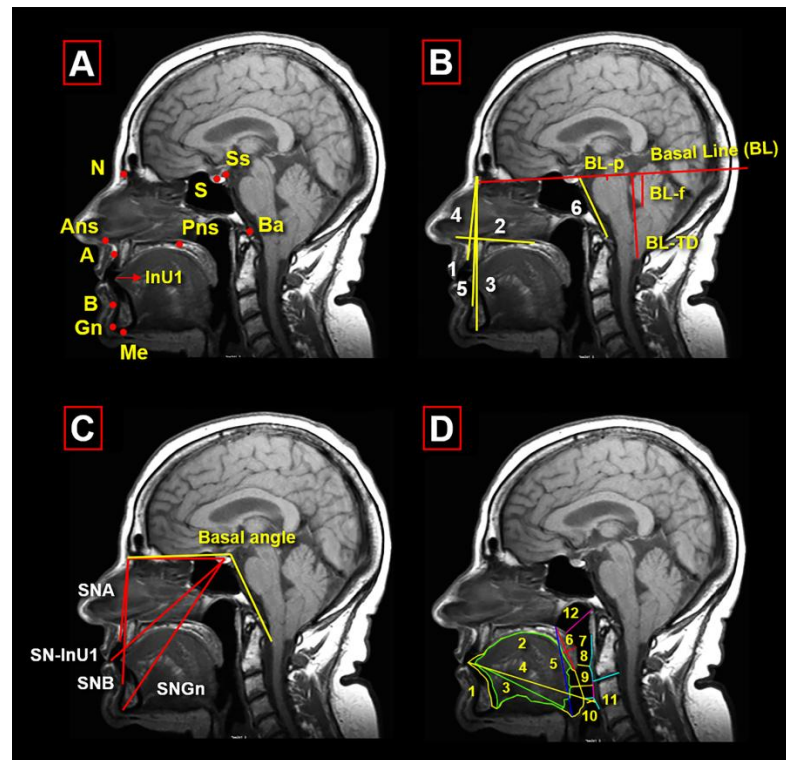


Figure 1: MRI protocol of cephalometric and CNS measurements: **A) Cephalometric cranial bone points:** A: Point A, Ans: Anterior nasal spine, B: Point B, Ba; Basion, Ds: Dorsum Sellae, Gn: Gnathion, Me: Menton, N: Nasion, S: Sella Turcica; Pns: Posterior nasal spine. **B) Linear cephalometric measurements:** N-Me (anterior facial height) distance from N to Me; Ans-Pns (maxilla length) Distance from Ans to Pns; Me-(Ans-Pns) (infero-anterior facial height) Distance from Me to perpendicular line formatted by the Ans-Pns points; N-A: Distance from N to A; N-B: Distance from N to B; N-Me (anterior facial height): Distance from N to Me and **Clivus length:** The distance between the top of the Ds and the Ba. **C) Angular measurements:** ANB angle (dental Malocclusion): Point A-N-Point B; **Basal Angle:** N-Ds-Ba, **SNA angle** (maxilla position): sella-N-point A; **SNB angle** (mandible position): Sella-N-point B; **SN-Gn** (facial shape): Sella-N-Gonion; **SN-UIA** (incisive angle): Sella-Nasion-UIA; **Wackenheim's angle:** line drawn along the clivus prolonged downwards to meet a line tangential to the most posterior aspect of the odontoid process. **D) Oropharyngeal cephalometric measurements and CNS parameters:** (1) **Oral cavity area:** It was estimated from a single MRI sagittal slice and the surface delimited by the following boundaries: the tip of the central incisor, following the maxilla and soft palate, the epiglottis, the vallecula, the most anterior and superior point on the body of the hyoid bone, base of tongue and the genial tubercle, (2) **Lingual area:** Estimated following the contour of the tongue where the boundaries are defined by the following points: tip of the tongue, soft-tissue menton, vallecula, hyoid bone, and genial tubercle, (3) **Lingual length:** Defined as a straight line running from incisor teeth to vallecula, (4) **Anteroposterior pharyngeal cavity diameter:** A straight line from upper IT to the posterior pharyngeal wall (PPW), at the level of the tip of the E, (5) **Upper airway vertical length:** Considered to reflect the length of the pharyngeal cavity and defined as a line from the posterior nasal spine to vallecula, (6) **Soft palate length:** The distance from PNS to uvula, (7) **Soft palate thickness:** Calculated on a line measuring the maximal thickness of the soft palate drawn perpendicular the PNS-uvula-line, (8) **Velo-pharyngeal distance,** (9) **Oropharyngeal distance,** (10) **Epiglottis distance,** (11) **Epiglottis level,** (12) **Upper soft palate airway distance** and **Cranial and central nervous system morphometric measurements, Basal line:** BL: line crossing the N and Ss points; P-BL: Pons length; F-BL: Fastigium Length; TD-BL: Tonsillar descent.

The apnea-hypopnea index (AHI) was defined as the sum of apnea and hypopnea divided by total sleep time. The respiratory disturbance index (RDI) was defined as the sum of the number of apneas plus hypopneas and RERAs divided by total sleep time.²⁹ We also calculated the oxygen desaturation index as a reduction in SaO₂ of ≥3% and hypoventilation, which was defined when the cumulative percentages of time spent at SaO₂ < 90% (CT90) were ≥30% of the total sleep time.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were obtained for each variable. The mean and the standard deviation were used to describe continuous variables that followed a normal distribution and the median, maximum, and minimum values were for continuous variables that were not normally distributed. Percentages and sample sizes were used to summarize categorical variables. To compare between-group differences in categorical variables, χ^2 statistics or the Fisher exact test were used as appropriate. Between-group differences were determined by an independent two-sample t-test or the Mann-Whitney U test, depending on the statistical distribution.

The Dubey/Armitage-Parmar (D/AP) method was applied to adjust the p-value threshold for multiple comparisons while taking into account the correlation between the assessed cephalometric variables.³⁰ Since the mean correlation coefficient between all cephalometric measurements was 0.22, it was necessary to obtain a p-value < 0.0034 to achieve statistical significance when variables were compared between patients with RDI < 10 and RDI ≥ 10. Given the exploratory nature of the study, we report results reaching p-values < 0.05 as findings of potential interest.

Multiple logistic regression model (MLR).

The purpose of MLR in this study was to explore the relationships between predictors and the outcome variable with the effects of covariates. The outcome variable was any detected delay in the simple or composite Bayley-III scales with the criteria described. For this supervised machine-learning model, the absence of delay in any scale was coded as 0, and 1 was used when the patient presented at least a delay in any single or composite scale.

To conduct this analysis, we applied the general linear model (glm) function in R using the binomial family. Preselected input variables were introduced in the model according to the “purposeful method” suggested by Hosmer et al.³¹ Independent predictors for any delay were age, birth weight, prematurity, and most of the demographic variables recorded in this cohort. All variables with $p < 0.25$ in the univariate analysis were then entered in an MLR analysis.³¹ Variables that were not statistically significant at $p < 0.05$ were eliminated, and a new model was generated without them.

In the third step, variables excluded in the univariate analysis were added individually to the final model to test for statistical significance. In the final model, the original coefficients, their statistical significance, the 95% confidence intervals (Ci), and the odds ratios (Or) were reported. A two-tailed p -value < 0.05 was considered statistically significant for the MLR. Nagelkerke pseudo-R-squared values were used as goodness-of-fit measurements for the model. Statistical analyses were carried out with R distribution v4.0.1 and the integrated development environment R Studio v1.2.5042 (Rstudio, Inc., Boston, MA, USA; <http://www.rstudio.com>). The R packages XLConnect, gmodels, and caret were used in the analysis.

Results

The demographic, clinical, and craniometrical data obtained from CM-1 patients (n=90) are summarized in **Table 1**. Briefly, 64.4% of the participants in

the entire cohort were women, and the median age was 42.0 years (min: 18.0, max: 68.0). The median TD of the entire group was 9 mm (min: 3, max: 30). Hydrocephalus was found in 18.8% (n = 17) of the patients, and syringomyelia was found in 43 (47.8%). Of the entire cohort, 70 patients (77.8%) were classified as CM-1, and 20 (22.2%) were classified as CM-1.5.

A patent subarachnoid space in the superior part of the cerebellum was found in 65 patients (71.9%) and was considered to present a “spacious” posterior cranial fossa (SPCF) (**Table 1**). The facial shape in the entire cohort (n=90) was characterized by a phenotype with a predominantly shortened anterior cranial base (68.9%), brachycephalic shape (51.9%), and a predominantly normal facial height (56.9%) (**Table 1**). The facial skull and oropharyngeal cephalometric measurements in the total group are presented in **Table 2**. We observed that the following parameters were reduced compared to standards published for healthy Caucasian populations: N-S length, Pns-Ans length, Basal angle, velopharyngeal space, oral cavity area, and tongue area.³²⁻³⁴

Cephalometric Analysis in Patients With and Without SRBD

A univariate analysis was performed on the demographics and facial shape description in CM-1 patients with and without SRBD. The results showed that CM-1 patients with SRBD (RDI \geq 10) were significantly older, had higher BMI, were more frequently women, and had hydrocephalus (**Table 1**). The anterior cranial base length was shorter in patients without SRBD, but the statistical significance was only marginal (**Table 1**). We did not find any statistically significant difference in the cephalometric measurements between both groups after correcting for multiple testing except for the soft palate length (**Table 2**). Soft palate length was significantly shorter (median: 35.2 mm; min: 25.7, max: 46.5) in patients with RDI < 10 than in patients with RDI \geq 10 (median 41.9 mm; min:28.4, max: 55.4) (Mann-Whitney U, p < 0.001) (**Table 2**).

We performed a multiple logistic regression (MLR) analysis to evaluate whether any demographic/cephalometric measurements were independently associated with SRBD. The results are presented in **Table 3**. In summary, age, CM-1.5, clivus length, Pns-Ans, and soft palate length were significant independent variables related to $RDI \geq 10$. The final MLR model showed good accuracy [0.84 (0.75-0.91)], area under the curve [0.86 (0.77-0.94)], sensitivity (Sn) [0.70 (0.50-0.85)], specificity (Sp) [0.92 (0.81-0.97)], positive predictive value (PPV) [0.81 (0.74-0.93)], and negative predictive value (NPV) [0.86 (0.75-0.93)]. When we combined these risk factors, we observed that the addition of each of them increased the probability of having $RDI \geq 10$ (**Figure 2**). At the same time, we obtained 8 CM-1 patients who had no risk factors with $RDI < 10$, and 40 (93%) patients who had no risk factors or only one with $RDI < 10$ (**Figure 2**).

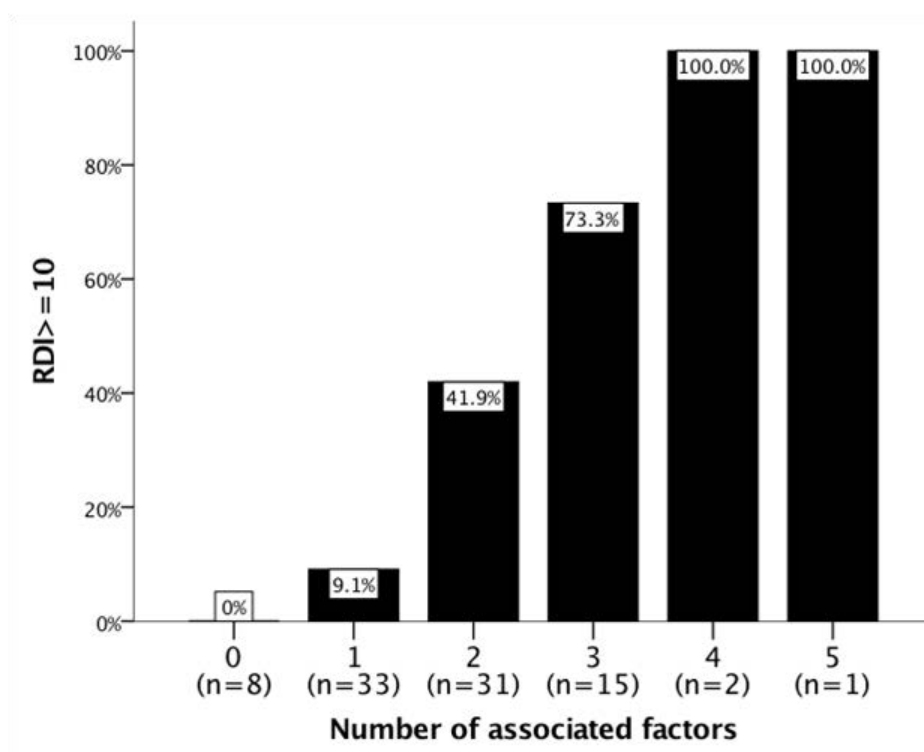


Figure 2: Graph of associated factors for SRBD: An increase in the number of risk factors for SRBD is related to an increase in SRBD prevalence in CM-1 patients.

Table 1. Demographic, cranial, and facial descriptions of all patients with Chiari malformation type 1 (CM-1) and in the subgroups of CM-1 with and without sleep related breathing disorders (SRBD)

	SRBD			P+
	Total Group (n=90)	RDI<10 (n=60)	RDI≥10 (n=30)	
Population description				
Age	42.0[18.0-68.0]	37.5 [18.0-66.0]	47.5 [19.0-68.0]	0.006*
Sex (Male/Female)	32 (35.6%) / 58 (64.4%)	17 (28.3%) / 43 (71.7%)	15 (50.0%) / 15(50.0%)	0.044*
BMI	25.1 [15.0-38.0]	24.5 [14.5-37.7]	27.7 [19.1-37.7]	0.010*
Epworth	5.0 [0.0-16.0]	5.0 [0.0-16.0]	4.0 [0.0-12.0]	0.249
RDI	5.1 [0.0-57.0]	1.5 [0.0-9.7]	24.8 [10.3-57.0]	0.000*
CNS description				
TD McRae	9.0 [3.0-30.0]	9.0 [3.0-30.0]	9.0 [3.0-29.0]	0.545
Hydrocephalus	17 (18,8%)	7 (11.7%)	10 (33.3%)	0.014*
Syringomyelia	43 (47.8%)	28 (46.7%)	15 (50.0%)	0.764
CM subtype				
• 1	70 (77.8%)	48 (80.0%)	22 (73.3%)	0.476
• 1.5	20 (22.2%)	12 (20.0%)	8 (26.7%)	
Posterior Fossa space				
• Crowded	25 (28.1%)	19(31.7%)	6 (20.0%)	0.321
• Spacious	65 (71.9%)	41(68.3%)	24 (80.0%)	
Facial shape description				
Anterior Cranial Base length				
• Normal	21 (23.3%)	9 (15.0%)	12 (40.0%)	0.032*
• Shortened	62 (68.9%)	46 (76.7%)	16 (53.3%)	
• Elongate	7 (7.8%)	5 (8.3%)	2 (6.7%)	
Facial Shape				
• Normofacial	10 (12.3%)	8 (14.5%)	2 (7.7%)	0.592
• Braquifacial	42 (51.9%)	29 (52.7%)	13 (50.0%)	
• Dolicofacial	29 (35.8%)	18 (32.7%)	11 (42.3%)	
Anterior Facial Height				
• Normal	41 (56.9%)	29 (58.0%)	12 (54.5%)	0.781
• Shortened	15 (20.8%)	11 (22.0%)	4 (18.2%)	
• Elongate	16 (22.2%)	10 (20.0%)	6 (27.3%)	
Infero-Anterior Facial Height				
• Normal	38 (52.8%)	27 (54.0%)	11 (50.0%)	0.835
• Shortened	15 (20.8%)	15 (30.0%)	6 (27.3%)	
• Elongate	16 (22.2%)	8 (16.0%)	5 (22.7%)	
Maxillary position				
• Normal	30 (33.3%)	17 (28.3%)	13 (43.3%)	0.307
• Retrusion	21 (23.3%)	16 (26.7%)	5 (16.7%)	
• Protrusion	39 (43.3%)	27 (45.0%)	12 (40.0%)	
Mandible Position				
• Normal	34 (39.5%)	24 (40.7%)	10 (37.0%)	0.957
• Retrogantia	25 (29.1%)	17(28.8%)	8 (29.6%)	
• Prognatia	27 (31.4%)	18 (30.5%)	9 (33.3%)	

Table 1: SRBD: sleep related breathing disorders; RDI: Respiratory disturbance index; BMI: Body mass index; CNS: Central nervous system; TD: Tonsil descent; CM: Chiari Malformation. P+: p-values from comparing groups of RDI. * values with statistical significance $p < 0.05$.

Table 2. Cranial and oropharyngeal cephalometric analysis of the all CM-1 patients and comparison between patients with and without sleep-related breathing disorders (SRBD)

	SRBD		p	
	Total Group (n=90)	RDI<10 (n=60)		RDI≥10 (n=30)
Facial Skull Measurements				
N-S Length	65.5 [56.6-79.2]	65.1 [56.7-79.2]	67.4 [56.6-75.4]	0.378
N-A Length	53.9 [44.6-67.6]	53.5 [44.6-67.1]	54.4 [46.0-67.6]	0.087
N-B Length	95.1 [75.6-115.9]	94.6 [75.6-115.9]	96.6 [78.8-110.9]	0.416
N-Me Length	112.4 [92.5-135.8]	112.4 [92.5-135.8]	112.2 [99.3-132.4]	0.714
Pns-Ans Length	46.8 [36.9-62.2]	46.1 [36.9-62.2]	47.7 [39.0-59.9]	0.117
Me-(Pns-Ans) Length	64.0 [49.8-85,4]	64.4 [49.8-85,4]	62.5 [55.2-78.0]	0.942
S-N-A Angle	83.0 [68.9-93.7]	83.3 [68.9-93.7]	82.2 [72.2-92.9]	0.861
S-N-B Angle	80.0 [65.9-89.9]	80.3 [65.9-89.9]	79.0 [70.5-87.0]	0.996
A-N-B Angle	3.5 [-4.6-12.2]	3.4 [-2.0-12.2]	3.7 [-4.6-9.6]	0.794
N-S-Gn Angle	65.6 [52.7-84.6]	65.5 [52.7-84.6]	66.2 [57.9-78.3]	0.750
N-S-inU1 angle	101.4 [81.8-118.9]	102.0 [81.8-118.9]	99.0 [86.3-114.4]	0.507
Clivus Length	40.0 [29.0-52.0]	39.0 [29.0-50.0]	41.5 [32.9-52.0]	0.028*
Basal Angle	129.0 [119.0-153.0]	130.0 [119.0-153.0]	127.5 [120.0-137.0]	0.054
Wackenheim Angle	147.5 [113.0-171.0]	146.5 [113.0-164.0]	152.5 [126.0-171.0]	0.028*
Oropharyngeal Measurements				
Upper soft palate Airway distance	10.9 [0.6-24.9]	10.0 [5.8-19.7]	10.8 [0.6-24.9]	0.824
Velopharyngeal Distance	5.2 [0-12.1]	5.4 [1.0-12.1]	4.6 [0.0-11.4]	0.171
Oropharyngeal distance	10.0 [3.2-20.8]	9.5 [3.2-20.8]	10.8 [4.0-15.0]	0.063
Soft Palate Length	36.2 [25,7 -55.4]	35.2 [25.7-46.5]	41.9 [28.4-55.4]	0.000* ^T
Soft Palate Thickness	11.1 [7.2-17.1]	10.6 [7.3-15.0]	11.9 [7.2-17.4]	0.051
Oral cavity	29.0 [20.2-40.9]	28.8 [20.2-40.9]	29.8 [20.4-38.7]	0.221
Tongue area	26.2 [15.4-38.5]	26.2 [15.4-38.5]	26.2 [17.7-33.7]	0.416
Tongue length	70.4 [50.7-86.8]	68.9 [50.7-86.4]	73.2 [56.1-93.0]	0.139
APC diameter	84.0 [67.3-102.1]	83.4 [67.3-102.1]	87.2 [70.8-101.1]	0.087
Vertical Length	65.9 [36.9-87.4]	65.3 [36.9-82.2]	69.1 [55.5-87.5]	0.019*
Epiglottis level	10.6 [-8.3-34.4]	11.2 [-8.3-30.2]	10.4 [-7.2-34.4]	0.963

Table 2: CM-1: Chiari malformation type 1; SRBD: sleep related breathing disorders; RDI: Respiratory disturbance index; APC: Anterior-posterior cavity; CNS: Central nervous system; BL: Basal line; TD: Tonsil descent. *Values with statistical significance $p < 0.05$. ^TValues with Bonferroni correction and statistical significance $p < 0.0035$.

Table 3: Multiple logistic regression predicting the probability of SRBD (RDI \geq 10)

Multiple logistic regression with cephalometric measurements included						
Variables	Coefficient	SE	Z	P	OR	95 % CI
Intercept	-28.69	6.915	17.227	0.000	0.000	0.00-0.00
Age	0.106	0.032	11.150	0.001	1.11	1.04-1.18
CM 1.5	1.842	0.765	5.800	0.016	6.30	1.40-28.23
Clivus length	0.218	0.087	6.337	0.012	1.24	1.04-1.47
Pns-Ans length	0.0151	0.062	5.892	0.015	1.16	1.03-1.315
Soft palate length	0.188	0.064	8.688	0.003	1.21	1.06-1.36

Table 3: SRBD: sleep-related breathing disorder; RDI; respiratory disturbance index, SE; standard error, Z; Z value, OR; odds ratio, CI; confidence interval, CM-1.5; Chiari malformation type

Conclusion

In CM-1 patients, the typical risk factors for SRBD are not present, such as obesity, somnolence, or cardiovascular risk factors. For this reason, new tools to help with SRBD detection should be developed. In this work, we focused on the cephalometric analysis of Caucasian CM-1 patients and observed that they display several craniofacial differences with respect to a Caucasian control population. The most significant findings were a small cranial base and oropharynx, leading to longer and thinner soft palates. Likewise, we found that CM-1 patients with SRBD had some cephalometric parameters related to RDI \geq 10 (longer clivus, uvula, and maxilla). These changes in anatomy could increase the UA collapsibility and cause SRBD in CM-1 patients.

The assessment of cephalometric parameters provided additional information about the risk factors for SRBD to understand its pathophysiology. Furthermore, the information could help us to improve sleep study indications and otorhinolaryngological or dental treatments beyond CPAP. However, more studies in this direction should be performed. Surgical treatment for CM-1 through PF decompression has demonstrated only a partial resolution of OSAHS.

It would be interesting to evaluate craniofacial parameters that could predict improvement, indicating a need for posterior respiratory evaluation.

References

1. Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR AmJNeuroradiol*. 1986;7:795-799.
2. Milhorat TH, Nishikawa M, Kula RW, Dlugacz YD. Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide to clinical management. *Acta Neurochir(Wien)*. 2010;152:1117-1127.
3. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery*. 1999;44:1005-1017.
4. Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, et al. Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1. A Prospective Study of 90 Patients. *Sleep*. 2017;40:1-10.
5. Greenlee JD, Donovan KA, Hasan DM, Menezes AH. Chiari I malformation in the very young child: the spectrum of presentations and experience in 31 children under age 6 years. *Pediatrics*. 2002;110:1212-1219.
6. Tsara V, Serasli E, Kimiskidis V, et al. Acute respiratory failure and sleep-disordered breathing in Arnold-Chiari malformation. *ClinNeurolNeurosurg*. 2005;107:521-524.
7. Elta GH, Caldwell CA, Nostrant TT. Esophageal dysphagia as the sole symptom in type I Chiari malformation. *Dig Dis Sci*. 1996;41:512-515.
8. Blevins NH, Deschler DG, Kingdom TT, Lee KC. Chiari-I malformation presenting as vocal cord paralysis in the adult. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117:S191-S194.
9. Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, et al. Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *NeurosurgRev*. 2005;28:169-176.
10. Ferre MA, Poca MA, de M.D. la C, Solana E, Romero TO, Sahuquillo J. Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation. *Neurologia*. 2014;29:294-304.
11. Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, Tufik S. A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniovertebral junction malformation. *Jneurosurg*. 2003;99:1004-1009.

12. Gagnadoux F, Meslier N, Svab I, Menei P, Racineux JL. Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. *Neurology*. 2006;66:136-138.
13. Henriques-Filho PSA, Pratesi R. Sleep apnea and REM sleep behavior disorder in patients with Chiari malformations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66:344-349.
14. Dauvilliers Y, Stal V, Abril B, et al. Chiari malformation and sleep related breathing disorders. *JneuroNeurosurgPsychiatry*. 2007;78:1344-1348.
15. Sahuquillo J, Rubio E, Poca MA, Rovira A, Rodriguez-Baeza A, Cervera C. Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I/syringomyelia complex—preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. *Neurosurgery*. 1994;35:874-884.
16. Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, Tufik S. The effects of posterior fossa decompressive surgery in adult patients with Chiari malformation and sleep apnea. *Jneurosurg*. 2010;112:800-807.
17. Pomeraniec IJ, Ksendzovsky A, Yu PL, Jane JA. Surgical History of Sleep Apnea in Pediatric Patients with Chiari Type 1 Malformation. *Neurosurg Clin N Am*. 2015;26:543-553.
18. Ferre MA, Poca MAA, de M.D. la C, et al. Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation. *Neurologia*. 2014;29:294-304.
19. Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, et al. A Conditional Inference Tree Model for Predicting Sleep-Related Breathing Disorders in Patients With Chiari Malformation Type 1: Description and External Validation. *J Clin Sleep Med*. 2019;15:89-99.
20. Urbizu A, Ferre A, Poca MA, et al. Cephalometric oropharynx and oral cavity analysis in Chiari malformation Type I: a retrospective case-control study. *Jneurosurg*. 2016:1-8.
21. Marin-Padilla M. Cephalic axial skeletal-neural dysraphic disorders: embryology and pathology. *CanJNeuroSci*. 1991;18:153-169.
22. Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM. Morphogenesis of experimentally induced Arnold—Chiari malformation. *J NeuroSci*. 1981;50:29-55.
23. William H. Mossman's human embryology: prenatal development of form and function. 4th ed. (Heffer and Sons, ed.). Cambridge; 1972.
24. Marin-Padilla M. Mesodermal alterations induced by hypervitaminosis A. *J EmbryolExpMorphol*. 1966;15:261-269.

25. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validación de la versión española del test de somnolencia Epworth en pacientes con síndrome de apnea del sueño. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:422-7.
26. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127:13-21.
27. de Nardi, Sandro; Garagiola U. Analisis Cefalometrica 2D: Ricketts, McNamara, Steiner, Tweed, Jarabak, Ganni. First. (Sanmmaritano P, ed.). Milano: Edra; 2017.
28. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CH, Harding S, Marcus CL VB et al, Berry RB, R. B, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated events: Rules, terminology and Thecnical Specifications. Vol 2.0_-. 2d ed. (Medicine AA of S, ed.). Derin. Illinois; 2012.
29. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García M, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:143-1565.
30. Sankoh AJ, Huque MF, Dubey SD. Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Stat Med*. 1997;16:2529-42.
31. W.Hosmer D, Lemeshow S, X.Sturdivant R. Applied Logistic Regression. Vol 3rd_-. (Wiley, ed.); 2013.
32. Tangugsorn V, Skatvedt O, Krogstad O, Lyberg T. Obstructive sleep apnoea: a cephalometric study. Part I. Cervico-craniofacial skeletal morphology. *Eur J Orthod*. 1995;17:45-56.
33. Tangugsorn V, Skatvedt O, Krogstad O, Lyberg T. Obstructive sleep apnoea: a cephalometric study. Part II. Uvulo-glossopharyngeal morphology. *Eur J Orthod*. 1995;17:57-67.
34. Tangugsorn V, Krogstad O, Espeland L, Lyberg T. Obstructive sleep apnea (OSA): a cephalometric analysis of severe and non-severe OSA patients. Part I: Multiple comparison of cephalometric variables. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg*. 2000;15:139-52.

8. CAMBIOS CLÍNICOS Y POLISOMNOGRÁFICOS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA DESCOMPRESIVA DE LA FOSA POSTERIOR EN LOS PACIENTES CON MC-1 Y SAHS. ¿QUÉ PARÁMETROS MORFOMÉTRICOS SE ASOCIAN A UNA MEJORÍA EN LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS NOCTURNOS EN ESTOS PACIENTES?

Autores: Álex Ferré, María A. Poca, Dulce Moncho, Olga Mestres, Odile Romero, Gabriel Sampol, Juan Sahuquillo

Artículo 7. Palabra clave: **cambios postquirúrgicos.**

Artículo que pretende verificar la **hipótesis 5** de la Tesis y se centra también en su quinto **objetivo**:

Hipótesis:

5) Los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de reconstrucción de fosa posterior mejorarán sus parámetros polisomnográficos después del tratamiento quirúrgico.

Objetivos:

5) Describir las variaciones polisomnográficas en aquellos pacientes a los que se ha realizado una cirugía descompresiva de fosa posterior.

Este es un trabajo original donde se pretende describir, la cohorte con el número más grande de pacientes con los cambios polisomnográficos que se producen tras la realización de RFP en un grupo de pacientes con MC-1 y diagnosticados de TRS. Con esta intención se ha realizado un trabajo retrospectivo de un periodo de 10 años (2006-2016) donde se han obtenido 30 pacientes con MC-1 y TRS con estudio polisomnográfico previo y posterior a la cirugía. Tras la cirugía observamos que existe una mejoría significativa de los

parámetros de calidad de vida y de los parámetros respiratorios durante el sueño, llegando a la curación (IAH<5) en el 40% de los pacientes y consiguiendo una mejoría significativa en el 63,3% de los pacientes. Es de subrayar que ninguno de ellos ha empeorado su grado de severidad. Sin embargo, no se han encontrado cambios significativos en los parámetros de la macroestructura del sueño. Cuando miramos los parámetros morfométricos de la RM entre ambos grupos de pacientes, observamos que los pacientes con MC-1 que mejoraron el TRS presentaban un índice de Evans menor, un ángulo de Wackenheim's menor, un protrusión amigdalal mayor, un área total mayor y una longitud del suboccipucium mayor. Del mismo modo, no se encontraron diferencias entre los parámetros faciales ni orofaríngeos entre ambos grupos. Con estos resultados pudimos concluir que la cirugía de la MC-1 elimina los eventos respiratorios centrales y mejora parcialmente los parámetros respiratorios obstructivos.

**EVALUATION OF SLEEP RELATED BREATHING DISORDERS IN PATIENTS
WITH CHIARI TYPE 1 MALFORMATION BEFORE AND AFTER POSTERIOR
FOSSA DECOMPRESSION**

Álex Ferré, MD^{1,2,3}; María A. Poca, MD, PhD^{3,4,5}; Dulce Moncho, MD, PhD^{1,3}; Olga Mestres³, Odile Romero, MD^{1,2}; Gabriel Sampol, MD, PhD^{2,6}; Manuel Quintana⁷, Juan Sahuquillo, MD, PhD^{3,4,5}

(1) Department of Clinical Neurophysiology Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain; (2) Multidisciplinary Sleep Unit, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain; (3) Neurotraumatology and Neurosurgery Research Unit (UNINN), Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain; (4) Department of Neurosurgery, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain; (5) Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain and (6) Department of Pneumology. (7) Department of Neurology. Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain.

CORRESPONDING AUTHOR:

Maria A. Poca
Department of Neurosurgery and Neurotraumatology and Neurosurgery
Research Unit (UNINN)
Vall d'Hebron University Hospital, *Universitat Autònoma de Barcelona*
Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain
Telephone: +34-93-2746213
Fax: +34-93-1815177

e-mail: pocama@neurotrauma.net

<https://orcid.org/0000-0002-3831-0536>

DISCLOSURE STATEMENT

This study was not industry-supported. The nongovernmental organizations: 1) Asociación Nacional de Amigos de Arnold-Chiari (ANAC, <http://www.arnoldchiari.es>), 2) Asociación Chiari Y Siringomielia del Principado de Asturias (CHySPA, <https://chyspa.org>), 3) Federación Española de Malformación de Chiari y Patologías Asociadas (FEMACPA), and 4) Mariana Dañobeitia (<http://en.vhir.org/portal1/news-detail.asp?t=donacio-de-mes-de-21000%80-per-impulsar-la-recerca-de-la-malformacio-de-chiari&contentid=211288&s=actualitat4>), generously donated funding to support this research. All authors declare that they have no financial conflicts of interest. All work associated with this study was performed at the Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.

ABSTRACT**Objective**

The main aim of this study was to describe changes in sleep-related breathing disorder (SRBD) and sleep architecture in a group of adult patients with Chiari malformation type 1 (CM-1) treated with posterior fossa reconstruction (PFR). Additional aims were to relate morphological changes of the posterior fossa (PF) after the surgery with SRBD changes and to analyze the relationship between cranial and facial anatomical findings between patients with and without SRBD improvement after the surgery.

Methods

Retrospectively comparative sleep and morphometric study of 30 patients with CM-1 before and after PFR. Inclusion criteria were: 1) patients aged between 14 to 70 years, 2) cerebellar tonsillar herniation (TH) at least 3 mm below the foramen magnum (FM), 3) presence of preoperative SRBD, 4) PFR performed as a primary treatment for CM-1, and 5) parallel sleep and neuroradiological studies before and after PFR.

Results

Before the surgery, the SRBD was mild in 12 patients, moderate in 7, and severe in the remaining 11 patients. Eight patients had a predominance of central apneas, while 9 patients predominantly showed obstructive respiratory events. Improved respiratory parameters were observed after PFR, mainly in the apnea-hypopnea index (AHI), central apnea events, and in SRBD severity group. After PFR, 12 patients resolved the SRBD (AHI < 5). Morphometric MRI analysis showed an increase in the total PF area in all patients; 26 patients showed a new magna cistern or pseudocistern, and 14 of the 16 patients with syringomyelia had an improved syrinx after the surgery. Patients with SRBD improvement after the surgery tended to be younger and had a lower Evans' index, lower Wackenheim's angle, higher TH through the FM, longer suboccipium, and larger total PF area before the surgery. However, the cranial changes were not related to the respiratory changes. Moreover, the oropharyngeal analysis did not indicate any statistically significant differences between patients with and without changes in SRBD severity after the-surgery.

Conclusion

Patients with CM-1 and SRBD improved significantly after PFR. However, the lack of relationship between respiratory improvement during sleep and the morphometric parameters analyzed suggests that alternative pathophysiological mechanisms are responsible for the SRBD in these patients, as well as for their improvement after PFR.

INTRODUCTION

Chiari malformation type 1 (CM-1) is a congenital hindbrain anomaly characterized by a downward displacement of the cerebellar tonsils through the foramen magnum (FM) that is usually associated with a small posterior fossa (PF).¹⁻³ Plastic deformation of the cerebellum to adapt to a small PF causes herniation of the tonsils and local compression of the lower brainstem, the upper cervical spinal cord, and other cerebellar components, which leads to a number of neurological manifestations.⁴ Respiratory control centers, the cranial nerve nuclei, that innervate pharyngeal and respiratory pump muscles, and the central chemoreceptors located in the brain stem may all be affected. This may explain the presence of respiratory and breathing disorders in patients with CM-1. Some authors have described a high prevalence of sleep respiratory breathing disorders (SRBDs) in adult patients with CM-1.⁵⁻⁹ In a recent study, we reported an SRBD prevalence of 50% in 90 patients with CM-1, which was moderate-to-severe in approximately 30% of them.¹⁰ SRBDs are a chronic and highly prevalent condition among adults and are associated with disruption of sleep continuity and intermittent hypoxemia, with many adverse health-related consequences.¹¹ Some studies have found that patients with CM-1 and SRBDs may be at higher risk of developing other severe respiratory disorders including respiratory failure,¹²⁻¹⁶ sudden death,^{14,17-23} and postoperative susceptibility to respiratory failure.²⁴⁻²⁷

The classical treatment of symptomatic patients with CM-1 is craniovertebral decompression (CVD) of the PF contents. Improvement in respiratory dysfunction plays a central role in the surgical outcome of these patients.^{8,28-31} The efficacy of surgical treatment for CM-1 in correcting pathological respiratory events has been described in a small number of case reports^{4,28-30,32-46} and small series^{8,31,47,48} with improvement reported in both nocturnal obstructive apneas and, to a greater extent, central respiratory apneas. However, SRBD does not always improve or may even worsen in some patients with CM-1 after the surgery.^{26,34,38,42,49-52} No improvement or recurrence of SRBD after CVD may be due to poor surgical results or could be an early indicator of

tonsillar herniation recurrence (secondary cerebellar ptosis).^{8,42} However, Marin-Padilla found that subjects with craniovertebral junction abnormalities may harbor other mesodermal alterations in the mouth, face, and neck, which could explain the different effects of PFR surgery on central and obstructive respiratory events.⁵³

Nevertheless, correct reconstruction of the PF, with tonsillar ascent and removal of compressive phenomena, should be associated with a major reduction or cessation of nocturnal apneas. A wide variety of techniques have been used in recent decades in the treatment of patients with CM-1. CVD, with or without dural and/or arachnoid opening and with or without tonsillar dissection, confers different degrees of clinical^{43,54-62} and radiological improvement.^{43,54,63-65} In 1994, our group described a modification to the conventional surgical approach for CM-1 treatment based mainly on an extensive suboccipital craniectomy with a wide opening in the FM and dura mater, while preserving, when possible, the arachnoid membrane and tonsils. The dura mater is then closed with a watertight seal using a wide dural graft, producing an important increase in PF size and the formation of a large artificial magna cistern. This technique, called posterior fossa reconstruction (PFR), has been used with small variations on our patients for many years with very good results.

The present study aims to describe changes in SRBD and sleep architecture in a group of adult patients with CM-1 treated with PFR. Additional aims were to compare cranial morphological parameters of the PF before and after the surgery and analyze the relationship between anatomical changes and respiratory and sleep changes after the surgery.

PATIENTS AND METHODS

Patient selection

Patients were retrospectively selected from a group diagnosed with CM-1 referred to the Department of Neurosurgery at Vall d'Hebron University Hospital (VHUH) over 10 years (between 2006 and 2016, **Figure 1**). The study protocol for patients with CM in the Department of Neurosurgery of VHUH included a comprehensive multidisciplinary evaluation: anamnesis and neurological examination, cranial and spinal magnetic resonance imaging (MRI), bone studies of the craniovertebral junction (CVJ) by computed tomography (CT), and neurophysiological examinations (brainstem auditory evoked potentials, somatosensory evoked potentials, and a sleep study).⁶⁶ The aims of these evaluations were: 1) to define the severity of the condition in each patient, 2) to identify or rule out the presence of concomitant hydrocephalus or syringomyelia, and 3) to determine if the patient was a candidate for surgical treatment.

Inclusion criteria for the present study consisted of untreated primary CM-1 in patients aged between 14 to 70 years, diagnosed with CM based on Barkovich's criteria, who required the presence of a cerebellar tonsillar herniation (TH) of at least 3 mm below the FM, quantified by midsagittal T1W1 MRI,⁶⁷ diagnosed of SRBD by Sleep study (conventional nocturnal polysomnography [PSG] or cardiorespiratory polygraphy [CRP]), and in which PFR was carried out at VHUH. Patients with Chiari malformation type 2 associated with spina bifida were excluded. Patients with complex CVJ malformations, defined as TH with at least three of the following abnormalities: significant retroflexed odontoid, basilar invagination (BI), platybasia, severe bone abnormalities in the C0-C2 complex, unilateral or bilateral occipital condyle hypoplasia, atlanto-occipital assimilation, and other abnormalities that cause anterior compression of the CVJ⁶⁶ were also excluded. Additional exclusion criteria were non-Caucasian ethnicity, adenoidal or tonsillar hypertrophy

(Friedman tonsil degree ≥ 3), advanced congestive failure, and the use of psychotropic medication or other medications that affect sleep and/or SRBDs (**Figure 1**). The present study was approved by the ethics committee of the VHUH (PR[AG]326-2013) and written informed consent was obtained from all subjects.

Neuroimaging studies

All patients underwent complete MRI analysis before and between 6 and 9 months after the surgery. In the preoperative MRI, an extensive morphometric analysis was carried out using the publicly available ImageJ software (version 1.43, NIH; <http://rsb.info.nih.gov/ij>). The anatomical parameters have been described in previous studies^{1,10,66} and include several linear, angular, and planimetric measurements. From these initial measurements, those that could be reproduced after performing the suboccipital craniectomy were also quantified in the postoperative MRI. These measurements are represented and described in **Figure 2**. Likewise, we also performed some craniofacial and oropharyngeal cephalometric measurements described in **Supplementary Data S1**.

In patients with syringomyelia, additional measures were recorded before and after the surgery: 1) the superior and inferior limits, as well as the extension of the syrinx (defined as the number of vertebral bodies between the superior and the inferior limits of the cavity) and 2) the maximum diameter of the medulla, syringomyelia, canal, the calculated syringo-cord ratio (SCR, calculated by dividing the maximum anterior-posterior [AP] distance of the syrinx by the AP of the spinal cord at the same level at the widest level of the syrinx x 100), and the spinal cord-canal ratio (SCCR, calculated by dividing the maximum AP distance of the spinal cord by the AP of the spinal canal at the same level at the widest level of the syrinx x 100).⁶⁶

Figure 1. Patient selection flow chart

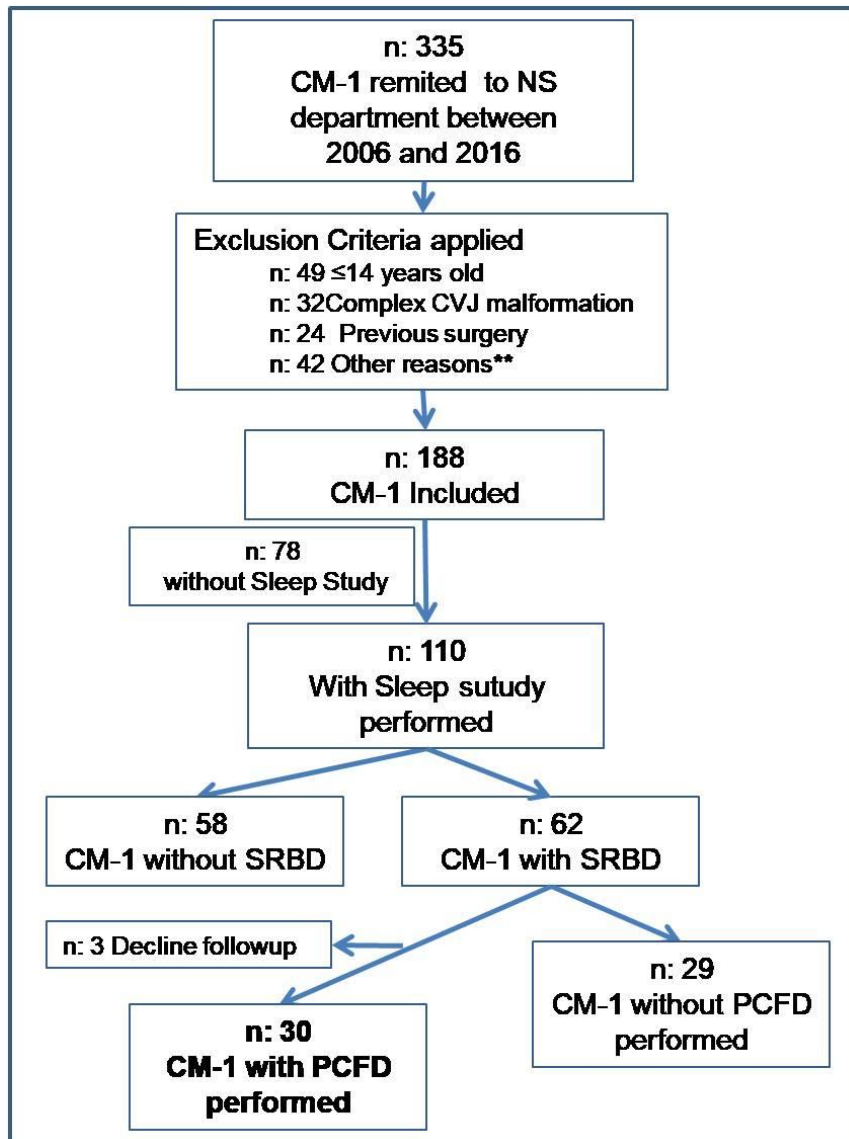


Figure 1. Patient selection flow chart. CM-1, Chiari malformation type 1; NS, Neurosurgery; CVJ, Cranio-vertebral junction; SRBD, Sleep respiratory breathing disorder; PCFD, Posterior cranial fossa decompression. **Patients referred to our center for a second opinion with previous studies and/or surgery performed at other centers, patients who declined to participate and/or had incomplete data.

Figure 2. Images from a patient with CM-1 pre- and post-PFR and morphometric measurement protocols.

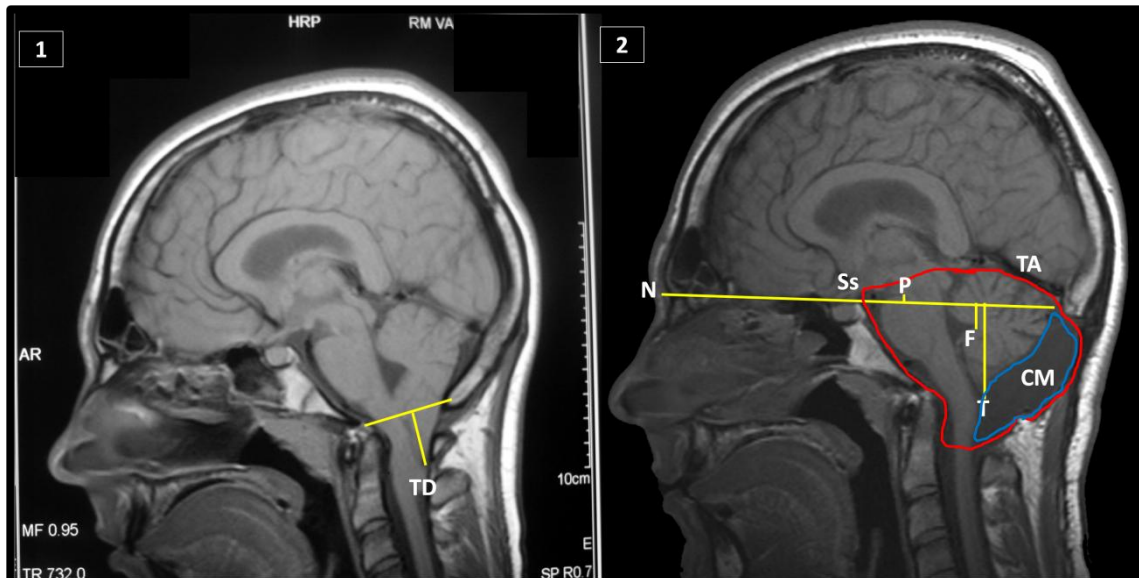


Figure 2. Images from a patient with CM-1 pre- and post-PFR and morphometric measurement protocols. 1) Patient with CM-1 before the surgery. 2) The same patient after the surgery. Description of the measurement protocols: In the T1-weighted midsagittal MRI scan, a line continuing from the Nasion (**N**) to the upper sella turca (**Ss**) was considered as the basal line (**BL**), denoted as a yellow line in the figure. The measures conducted were: **TD**) *Cerebellar TD relative to the McRae line*: the distance in mm to the tip of the cerebellar tonsils from the McRae line (the line between the basion and opisthion margins of the FM). **T**) *Cerebellar TD relative to the BL*: the degree of TD evaluated by measuring the distance to the most caudal aspect of the tonsils on a line running perpendicular to the BL. **P**) *Pons length*: the distance between the BL-NSs and the upper part of the pons at the junction between the midbrain and pons. **F**) *Fastigium length*: the distance between the BL-NSs and fastigium (the highest point in the roof of the fourth ventricle of the brain). **TA**) *Total PCF area (TPCFa)*: the area estimated from a single MRI sagittal slice and the surface delimited by the following boundaries: tentorium, supraoccipital portion of the occipital bone, FM, and clivus.¹ **CM**) *Cisterna magna*: the surface delimited by the following boundaries: supraoccipital region, FM, and cerebellum.

Hydrocephalus was defined as an Evans' index (EI) of ≥ 0.30 , which was calculated by dividing the maximum bifrontal distance in an axial MRI slice by the maximum inner diameter of the skull at the same level of measurement.⁶⁸ BI was defined as a congenital abnormality in which the tip of the odontoid process projected above the Chamberlain line by at least 6 mm.^{7,69} Platybasia was defined

as a basal angle greater than 140° .⁷⁰ In addition, according to Tayler et al., we also categorized the posterior fossa space (PFS) as crowded PFS or spacious PFS based on the absence or presence of a patent subarachnoid space in the upper part of the cerebellum, respectively.⁷¹

CM was also subclassified according to the criteria recently used in the literature.^{5,66,72,73} All patients presented with classical CM-1 but, for the present study, they were subclassified into two groups: CM type 1 (CM-1), with a TH \geq 3 mm below the FM and the obex located above the level of the FM, and CM type 1.5 (CM-1.5), with a TH \geq 3 mm and the obex located below the level of the FM. A more detailed explanation of this classification can be found in our previous studies.^{1,10,66}

Sleepiness scale and quality of life

Anamnesis included neurological clinical manifestations and a systematic interview on sleep-related disorders that focused mainly on excessive daytime sleepiness. Sleepiness was estimated with the Epworth Sleepiness Scale (ESS) and was considered abnormal when the ESS score was > 11 .⁷⁴ The quality of life in these patients was evaluated by the Sickness impact profile (SIP).⁷⁵ The SIP questionnaire consists of 136 dichotomous items that are grouped into 12 subscales: Body Care and Movement, Mobility, Ambulation, Social Interaction, Emotional Behavior, Alertness Behavior, Communication, Household Management, Sleep and Rest, Recreation and Pastimes, Eating, and Work. An aggregate score can be obtained for the total SIP136, as well as for each subscale individually. Additionally, three subscales were included in a score of physical dimensions (Body Care and Movement, Mobility, Ambulation) and four in a psychosocial dimension score (Social Interaction, Emotional Behavior, Alertness Behavior, Communication and sleep). By convention, the scores are presented as percentages of maximal dysfunction, ranging from 0% to 100%. Therefore, higher scores indicate a less desirable health status. The impact of the disease on the

patient's quality of life is considered to be: 1) mild when the SIP score is between 1-20%, 2) moderate when the score is 21-40%, and 3) severe when the SIP score is above 40%. For this study, a Spanish version of the SIP was used that was translated into Spanish by Badía et al. (1996)⁷⁶ with prior agreement from the Mapi Research Trust.

Sleep study protocols

Sleep studies were performed before and after the surgery in all patients. The sleep studies done were a nocturnal PSG in 24 patients or a CRP in the remaining 6 patients. To have an equal sleep study comparison, the control of sleep study after the surgery was performed by the same sleep study that was done during the diagnosis process. All PSG and CRP data were collected and stored using an E-Series digital system (Compumedics®, Abbotsford, Australia) and were evaluated by the same investigator (AF), according to the American Academy of Sleep Medicine (AASM) criteria.⁷⁷

The nocturnal PSG (PSG-4, Compumedics®) studies included electroencephalogram (Fp1, Fp2, C3, C4, O1, O2, M1, M2), right and left electro-oculogram (EOG) leads referenced to M1 and M2, respectively, and submental electromyogram (EMG) analyses. Respiratory parameters were measured using an oronasal airflow thermistor (ProTech, Phillips Respironichs®, Monroeville, PA, USA), nasal pressure cannula (Compumedics®), inductive thoracic and abdominal movements (ProTech), diaphragmatic EMG, arterial oxygen saturation (SaO₂) using a pulse oximeter (Compumedics®), inductive snoring (ProTech), electrocardiogram, piezoelectric sensor for leg movements (Compumedics®), body position recordings (ProTech), and pulse transient time.

The CRP studies (Somnea, Compumedics®) always included analyses of the nasal pressure cannula, inductive thoracic and abdominal movements, arterial oxygen saturation (SaO₂) using a pulse oximeter, and body position recordings.

Respiratory scoring criteria

Apnea was defined as the complete or near-complete cessation of airflow for > 10 seconds (drop in the peak signal excursion by $\geq 90\%$ from pre-event baseline using an oronasal thermal sensor). Obstructive and central apneas were distinguished according to respiratory effort channels (the presence or absence of thoracoabdominal movement). Hypopnea was defined as a $\geq 30\%$ reduction in flow amplitude relative to baseline using a nasal cannula pressure sensor for at least 10 seconds and an associated drop of at least 3% in SaO₂ or arousal. The apnea-hypopnea index (AHI) was calculated as the sum of apnea and hypopnea divided by total sleep time (TST). An SRBD diagnosis, according to the AASM criteria,⁷⁸ requires an AHI ≥ 5 , with stratification into mild (AHI: 5-14.9), moderate (AHI: 15-29.9), or severe (AHI: ≥ 30). We also calculated the oxygen desaturation index (ODI) as a reduction in SaO₂ of 3% or more, and hypoventilation was considered when the cumulative percentage of time spent with SaO₂ below 90% (CT90) exceeded 30% of the TST.⁷⁹ Additional SRBD classifications included postural SRBD (when the AHI in a supine position was over 50% than in a lateral position) and REM SRBD (when the AHI in REM sleep was over 50% than in NREM sleep).

Sleep architecture parameters

Sleep architecture was assessed using standard techniques as defined by the AASM.⁷⁷ The sleep parameters evaluated were: 1) *TST*, defined as the time spent in sleep stages N1, N2, N3, and REM; 2) *sleep efficiency* (SE), with TST as a percentage of the *total report time* (TRT); 3) *sleep latency* (SL), with elapsed time in minutes from lights-out to first epoch of stages N1, N2, N3, or REM; 4) *REM sleep latency* (RL), with elapsed time in minutes from SL to the first epoch of the REM stage; 5) *wake after sleep onset* (WASO), with minutes scored as stage wake (W) from the first sleep epoch to turning the lights on; 6) *sleep stage percentages*, with time scored as N1, N2, N3, NREM, and REM as a percentage of TST

(individually), and in which NREM was defined as the sum of N1, N2, and N3; 7) *number of cycles* (NSC), with the number of NREM stages and consecutive REM occurrences; 8) *arousals index* (AI), defined as the number of arousals scored per hour of TST; 9) *stage shift index* (SSCI), comprised of the number of stage transitions per hour of TRT; and 10) *periodic leg movements* (PLM) index, with the number of leg movements scored per hour of TST.

Surgical technique and post-surgical complications

All patients were treated using the surgical technique described by Sahuquillo et al. in 1994⁴³ (posterior fossa reconstruction, PFR). The surgery was always performed with the patient in a prone position, with the neck in a slightly flexed position and included three main steps: 1) an extensive suboccipital craniectomy, reaching the inferior parts of both transverse sinuses as the superior limits with a lateral extension of about 3 to 4 cm on each side of the midline and an extensive bone resection of the FM and C-1 laminectomy; 2) opening the dura mater in a standard “Y” pattern while trying to keep the arachnoid membrane intact; when the arachnoid membrane was accidentally perforated, bipolar coagulation was used to try to seal any holes. If the arachnoid was disrupted and sealing was not feasible, an extensive opening of this membrane was performed. When arachnoidids were found, the pia-arachnoid adhesions were dissected and the tonsils partially resected subpially to ensure CSF output from the obex; 3) the dura was closed with a watertight seal using a wide lyophilized allograft (Tutopatch®, BIO IMPLANTS MEDICAL S.L, Barcelona, Spain) and multiple 3-0 silk sutures wide enough to allow for a large increase in PF size and to recreate the cisterna magna or form a pseudo cisterna magna (**Figure 2**). However, in the past years, we have not used tenting sutures on the cervical fascia, as described in our original paper.

Clinical outcome was assessed at 1 week, 2 months, and 6 months after shunting by the neurosurgeon in charge of the patient. Neuroimaging studies

(cranial and spinal MRI) were performed in all patients from 6 to 9 months after the surgery. Early post-surgical complications were defined as clinical or radiological alterations occurring within the first month post-surgery, while late complications were defined as those found from the first to the sixth month after PFR.

Criteria for clinical and anatomical improvement post-PFR

We considered two levels in the evaluation of outcome:

- *Clinical outcome* was evaluated at least 6 months after the surgery and was classified as *excellent/very good*: the patient reported that the symptoms disappeared or significantly improved and the neurosurgeon in charge confirmed the patients' report; *good*: symptoms and signs improved after the surgery but did not disappear completely; *bad*: no clinical changes or clinical worsening after the surgery; and *death*: mortality related to the surgical procedure and its associated complications.
- *Neuroradiological improvement* was considered when the 6-12-month follow-up MRI showed a CSF collection representative of a new magna cistern or pseudocistern, an increase in the cross-sectional area of the PF, and a reduction in the length and/or diameter of the syrinx.

Statistical analysis

Descriptive statistics were obtained for each variable. The Shapiro-Wilk's test and inverse probability plots were used to test whether the data were normally distributed. To compare differences in the categorical variables between groups, the χ^2 test or Fisher's exact test was used, depending on the number of cases in each group. Differences between the means or medians between groups were evaluated using a two-tailed Student's t-test or the Mann-Whitney U test,

depending on the type of distribution of the variables of interest. To correlate two continuous variables, Kendall's tau (when the data were not normally distributed) or Pearson's correlation coefficient (when the data were normally distributed) were used. Unless otherwise specified, differences were considered statistically significant when $p \leq 0.05$. Statistical analyses were carried out with SPSS and Sigmaplot 12.0 (Systat Software Inc).

RESULTS

Study sample

A total of 30 patients were included in the study, selected from an initial 335 patient diagnosed with primary CM-1 (**Figure 1**). In total, 110 patients met the inclusion criteria and had undergone a sleep study before the surgery, 62 patients were diagnosed with SRBD, and 33 patients underwent surgical treatment (PFR). Of these 33 patients, 3 were excluded because they declined to participate in the follow-up sleep study (all three lived outside of Catalonia).

Demographic, clinical, and anatomical data pre-PFR

A summary of the clinical findings and associated pathologies of the final cohort is presented in **Table 1**. Briefly, there were 15 women (50%) and 15 men (50%) with a median age of 44.5 years (min: 14, max: 70). The median body mass index (BMI) was 26.7 (min: 17.0, max: 35.0) and the median ESS score was 4 (min: 0, max: 16). Clinically, all patients showed symptoms and/or abnormal signs in the neurological examination before treatment. The most frequent abnormalities were occipital headaches in 17 patients (89.5%), followed by sensory and motor abnormalities, cranial nerve alterations, reflex abnormalities, instability, visual alterations, and isolated motor abnormalities, respectively (**Table 1**). The impact of CM-1 on the quality of life was none in 1 patient (3.7%),

mild in 22 (81.5%), moderate in 2 (7.4%), and severe in the remaining 2 (7.4%). The sleep and psychological domains of the SIP were the most affected (**Table 2**).

The most frequent associate pathologies were: syringomyelia (n = 16), followed by hydrocephalus (n = 13), retrocurved odontoid (n = 8), BI (n = 3), and platysbasia (n = 1). Hydrocephalus was present in 13 patients but, in 11 of these patients, the hydrocephalus was treated before performing the PFR, while in the remaining 2 patients, continuous ICP monitoring confirmed the presence of an arrested hydrocephalus. The median Evans' index pre-PFR was 0.27 (min: 0.20; max: 39.0). The median TH through the FM was 11.5 mm (min: 5.7; max: 32) and the mean TH through the anterior fossa line (**Figure 2**) was 53.6 ± 10.3 mm (min: 24; max: 70). According to the described criteria, 15 patients (50%) were subclassified as CM-1 and the other 15 (50%) as CM-1.5 (**Table 1**).

No patient had a patent magna cisterna before the surgery. The mean total area in the sagittal plane was 31.6 ± 5.5 cm² (min: 15; max: 42). The predominant spacious posterior fossa subtype was found in 17 patients (56.7%).

Respiratory parameters and sleep architecture post-PFR

The median of the sleep studies carried out before the surgery was 114 days (range: 2-1463). **Tables 2 and 3** contain all of the respiratory parameters and the sleep architecture characteristics of the patients before and after the surgical intervention. Before the PFR surgery, 12 patients had an SRBD to a mild degree (AHI > 5, 40%), 7 to a moderate degree (AHI > 15, 23.3%), and 11 to a severe degree (AHI > 30, 36.7%). Evaluating the relative prevalence of the central and obstructive components of the respiratory events, 8 patients (26.7%) had a predominance of central apneas (defined as CAI \geq 5 when this value was at least twice that of the OAI), 9 patients (30.0%) had a predominance of obstructive apneas (defined as OAI \geq 5 when this value was at least twice that of the CAI) and, finally, 13 (46.3%) had a predominance of hypopneas (defined as HI \geq 5 when this value was at least twice that of the CAI or OAI).

Clinical and morphometric MRI post-PFR changes and surgical complications

All 30 patients underwent PFR surgery. Twenty-three patients (77%) had an excellent/very good clinical outcome, while in 5 patients (17%), the clinical results were considered good, and in the remaining 2 patients (6%), the outcome was poor. These last 2 patients were in a very precarious clinical state before the surgery. When we compared the quality of life before and after PFR, we found significant improvements in the total score and the sleep and psychological subscales of the SIP (**Table 2**).

After the surgery, morphometric MRI analysis showed an increase in the total area of the PF in all patients (97%) (**Figure 2**) with highly significant differences between before the surgery (median of 32.5 cc [min: 15; max: 42]) and after the surgery (median of 42.5 cc [min: 31; max: 75.9]; Wilcoxon signed-rank test: $Z= 4.784, p < 0.001$). Of the 30 treated patients, 26 (87%) showed a new magna cistern or pseudocistern. The median value for the postoperative magna cistern in all 30 patients was 2.2 cc (min: 0; max: 9). Of the 16 patients with syringomyelia, 14 (88%) showed an improved syrinx (**Figure 2**). In 5 of the 16 patients, the syrinx disappeared after the surgery. However, in 2 of the 16 patients, the diameter and length of the syrinx increased after the surgery (1 of these patients had no new magna cistern after PFR). In the remaining 9 patients,

Table 1. Population characteristics

	Total group (N = 30)
Sex, (M/F)(%)	15(50.0%)/ 15(50.0%)
Age, median [min-max]	44.5 [14-70]
BMI, median [min-max]	26.7 [17.0-35.0]
Obese, (BMI \geq 30)	4 (13.3%)
ESS, median [min-max]	4.0 [0-16]
Somnolence, (ESS \geq 11)	2 (6,7%)
CM subtype	
• CM-1 n(%)	15 (50.0%)
• CM-1.5 n(%)	15 (50.0%)
Posterior fossa subtype	
• Crowded n(%)	13 (43.3%)
• Spacious n(%)	17 (56.7%)
Structural assessment	
TD below BL, median [min-max]	11.5 [5.7-22.0]
Syringomyelia, n(%)	16 (53.3%)
Hydrocephalus, n(%)	13 (43.3%)
Retrocurved odontoid, n(%)	8 (26.7%)
Platysbasia > 140, n(%)	1 (3.3%)
Basilar invagination, n(%)	3 (10.0%)
Clinical assessment	
Asymptomatic, n(%)	0 (%)
Headache, n(%)	26 (86.7%)
Sensory abnormality, n(%)	18 (60.0%)
Cranial motor abnormality, n(%)	13 (43.3%)
Reflex abnormality, n(%)	12 (40.0%)
Instability, n(%)	14 (46.7%)
Visual abnormality, n(%)	11 (36.7%)
Motor abnormality, n(%)	6 (20.0%)
Anxiety, n(%)	4 (13.3%)
Fatigue, n(%)	4 (13.3%)
Depression, n(%)	3 (10.0%)

Table 1. Population characteristics; CM; Chiari malformation. M; male. F; female. BMI; Body mass index, ESS; Epworth Sleepiness Scale. PFS: posterior fosa, Crowded PFS; absence of a patent subarachnoid space in the upper part of the cerebellum, Spacious PFS; based on the absence or presence of a patent subarachnoid space in the upper part of the cerebellum CM type 1 (CM-1), with a TH \geq 3 mm below the FM and the obex located above the level of the FM, and CM type 1.5 (CM-1.5), with a TH \geq 3 mm and the obex located below the level of the FM. Basilar Invagination; defined by a violation of at least 6 mm off the chamberline line by the axis odontoid process, and/or violation the McRae line.

Table 2. Clinical and sleep architecture parameters pre- and post-PFR

N = 30	CM-1 pre-PFR	CM-1 post-PFR	p
Age (years)	44.5 [14-70]	48.0 [14.0-74]	0.000 [†]
BMI (Kg/m ²)	26.7 [17.0-35.0]	26.0 [18.0-36.8]	0.473
ESS	4.0 [0-16]	3.0 [0-18]	0.827
SIP punctuation (n = 29)			
SIP (Total)	14.2 [0-55]	10.4 [0-63]	0.020 [†]
• SIP (Physiological)	8.0 [0-48]	7.9 [0-70]	0.083
• SIP (Psychological)	16.9 [0-63]	10.4 [0-51]	0.023 [†]
• SIP (Sleep)	19.4 [0-61]	9.7 [0.0-62]	0.005 [†]
SIP severity (n = 29)			
Normal	1 (3.4%)	8 (27.5%)	0.040 [†]
Mild	22 (75.8%)	16 (55.1%)	
Moderate	3 (10.3%)	3 (10.3%)	
Severe	3 (10.3%)	2 (6.8%)	
Sleep architecture parameters (n = 24)			
TSP	425.2 [331.0-550.8]	432.5 [242.5-567.0]	1.000
TST (min)	371.7 [50.0-474.0]	374.5 [236.0-477.0]	0.668
E (%)	84.3 [13.9-95.9]	83.7 [61.6-97.0]	0.648
SL (min)	15.7 [0.0-74.0]	20.5 [0.0-194.0]	0.301
RL (min)	101.5 [28.0-390.0]	111.5 [21.5-198.0]	0.758
ISSC (num NSSC/TST)	23.0 [2.5-69.6]	18.1 [7.4-60.12]	0.064
REM (%)	19.1 [4.8-30.4]	17.2 [0.0-34.6]	0.449
NREM (%)	80.7 [69.6-95.2]	82.7 [65.4-100.1]	0.415
N1 (%)	8.4 [0.5-75.0]	7.3 [1.6-38.7]	0.841
N2 (%)	51.5 [6.0-77.6]	56.9 [31.3-84.1]	0.304
N3 (%)	18.1 [0.0-38.5]	14.1 [0.0-33.7]	0.726
NSC (num)	3.0 [1-5]	3.0 [0-5]	0.423
Arousal index (num/TST)	20.0 [3.0-109.0]	16.6 [0.9-39.9]	0.761
PLM index (num/TST)	4.0 [0.0-51.5]	1.2 [0.0-87.2]	0.981

Table 2. Clinical and sleep architecture parameters pre- and post-PFR surgery; TST; Total sleep time, E; Sleep efficiency, SL; Sleep latency, RL; REM latency, WASO; Wake after sleep onset, NSSC; Number of sleep stage changes, SSCI; Sleep Stage Changes Index. REM; REM sleep, NREM; no REM sleep, N1; Stage 1, N2; Stage 2, N3; Stage 3, NSC; Number of sleep cycles. ArI; Arousal Index. PLM; Periodic Leg Movements. PLMI; Periodic Leg Movement Index. SRBD; Sleep Respiratory Breathing Disorder. Results for quantitative variables are presented as medians [minimum-maximum]. †; Significance $p \leq 0.05$

the syrinx reduced significantly after the surgery (the median syringo-cord ratio before the surgery was 72.7% [min: 40; max: 92.3] versus a median of 42.7% [min: 23; max: 81.7] after the surgery; Wilcoxon signed-rank test: $Z = -2.666$, $p = 0.004$). Additional morphological changes after the PFR surgery included an

upward shift of the cerebellar tonsils in 25 patients (3 additional patients without significant changes and 2 with cerebellar ptosis), a decreased Evans' index, and an increased percentage of patients with the spacious PF subtype, among others (**Table 4**).

Clinical and morphometric MRI post-PFR changes and surgical complications

All 30 patients underwent PFR surgery. Twenty-three patients (77%) had an excellent/very good clinical outcome, while in 5 patients (17%), the clinical results were considered good, and in the remaining 2 patients (6%), the outcome was poor. These last 2 patients were in a very precarious clinical state before the surgery. When we compared the quality of life before and after PFR, we found significant improvements in the total score and the sleep and psychological subscales of the SIP (**Table 2**).

After the surgery, morphometric MRI analysis showed an increase in the total area of the PF in all patients (97%) (**Figure 2**) with highly significant differences between before the surgery (median of 32.5 cc [min: 15; max: 42]) and after the surgery (median of 42.5 cc [min: 31; max: 75.9]; Wilcoxon signed-rank test: $Z = 4.784$, $p < 0.001$). Of the 30 treated patients, 26 (87%) showed a new magna cistern or pseudocistern. The median value for the postoperative magna cistern in all 30 patients was 2.2 cc (min: 0; max: 9). Of the 16 patients with syringomyelia, 14 (88%) showed an improved syrinx (**Figure 2**). In 5 of the 16 patients, the syrinx disappeared after the surgery. However, in 2 of the 16 patients, the diameter and length of the syrinx increased after the surgery (1 of these patients had no new magna cistern after PFR). In the remaining 9 patients, the syrinx reduced significantly after the surgery (the median syringo-cord ratio before the surgery was 72.7% [min: 40; max: 92.3] versus a median of 42.7% [min: 23; max: 81.7] after the surgery; Wilcoxon signed-rank test: $Z = -2.666$, $p = 0.004$). Additional morphological changes after the PFR surgery included an

upward shift of the cerebellar tonsils in 25 patients (3 additional patients without significant changes and 2 with cerebellar ptosis), a decreased Evans' index, and an increased percentage of patients with the spacious PF subtype, among others (**Table 4**).

Regarding complications, 9 patients (30%) experienced an aseptic fever in the postoperative period, which were resolved with low doses of dexamethasone for several days/weeks. Two patients presented a CSF leak, which was corrected with a new suture. A wound infection was observed in 1 patient (*Staphylococcus aureus*). One patient showed a spasm of the posteroinferior cerebellar artery with transient involvement of the lower cranial nerves, and a urinary infection was present in another patient. All of these problems were resolved without sequelae.

Sleep architecture and nocturnal respiratory changes post-PFR

The median for the follow-up sleep studies was 858 days (range: 207-1678] after the surgery. Improved respiratory parameters were observed after PFR, mainly in the AHI, total sleep, and both sleep stages (NREM and REM) with a reduction in the oxygen desaturation level (**Table 3, Figure 3**). Central apnea events were significantly improved, while obstructive apnea events were only partially resolved (**Figure 3**). The symptoms in all patients with CAI ≥ 5 were completely resolved (**Table 3**). Also, when evaluating SRBD severity before and after PFR, a significant improvement was found (**Table 3**): in 12 patients (40%) the AHI dropped below 5; 19 patients (63.3%) improved in SRBD severity, and 11 (36.6%) patients did not change SRBD category compared with the pre-surgical findings (**Table 4, Figure 4**). Despite an increase in the total area of the PF, a higher position of the cerebellar tonsils, and the formation of a new magna cistern of 1.3 cc, the AHI of one patient worsened (41.2 before the surgery to 74.3 after the PFR); the syrinx of this patient also did not decrease after the surgery. Importantly, the severity of the SRBD did not worsen in any patient after the surgery (**Table 4, Figure 4**). The respiratory improvement occurred without any

statistically significant differences in the BMI and ESS of patients before and after the surgery (**Table 2**). No correlation was found between the reduction in the AHI and the increase in the total PF area, nor the changes in tonsil position or the volume of the new magna cistern.

Despite the improvement in respiratory parameters, the sleep architecture didn't show any significant variations after the surgery (detailed information in **Table 2**).

Comparison between patients with and without SRBD improvement post-PFR

When we compared patients with and without of SRBD improvement after the surgery, no statistically significant differences were found in sex, BMI, clinical presentation, and associated syringomyelia (**Table 5**). However, patients with SRBD improvement tended to be younger (**Table 5**). Likewise, morphometric MRI parameters before the surgery in patients with SRBD improvement included significantly lower Evans' index, lower Wackenheim's angle, higher tonsillar protrusion through the FM, higher suboccipocium length, and higher total area of the PF (**Table 6**). However, the craniofacial and oropharyngeal analysis did not show statistically significant differences between the groups (**Supplementary Data, Table 1**). An additional consideration was that patients with less respiratory improvement after the surgery should have had higher AHI values.

Table 3. Respiratory parameters and severity groups pre- and post-PFR surgery.

N = 30	CM-1 pre-PFR	CM-1 post-PFR	p
Polysomnographic respiratory parameters			
AHI TTS	20.5 [5.4-90.6]	9.2 [0.0-74.3]	0.000†
AHI NREM	24.4 [0-91.7]	9.6 [0.0-81.0]	0.020†
AHI REM	13.5 [0.0-67.7]	3.1 [0.0-39.1]	0.007†
AHI BACK	28.8 [8.6-81.4]	13.0 [0.0-81.0]	0.089
AHI no BACK	8.3 [0.0-90.6]	1.5 [0.0-73.6]	0.057
CAI TTS	2.2 [0.0-57.0]	0.3 [0.0-9.0]	0.002†
OAI TTS	2.5 [0-50.8]	0.0 [0.0-60.6]	0.056
MAI TTS	0.0 [0.0-15.4]	0.0 [0.0-2.3]	0.013†
HI TTS	10.9 [0.0-36.5]	7.3 [0.0-29.1]	0.004†
SatO2 Basal	97.0 [94.0-99.6]	97.0 [94.0-98.0]	0.695
SatO2 Mean	95.0 [75.0-99.0]	96.0 [90.0-98.7]	0.020†
SatO2 Minimum	88.0 [65.0-96.3]	89.5 [81.0-97.0]	0.441
CT90	0.2 [0.0-26]	0.0 [0.0-40.0]	0.033†
ODI > 3	10.1 [0.6-68.0]	3.3 [0.0-32.0]	0.001†
Obstructive and central apnea			
OAI ≥ 5	10 (33.3%)	6 (20.0%)	0.289
CAI ≥ 5	11 (37.9%)	1 (3.3%)	0.002†
Hypoventilation			
CT90 > 30%	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1.000
SRBD severity			
Normal	0 (0.0%)	12 (40.0%)	
Mild	12 (40.0%)	8 (26.7%)	
Moderate	7 (23.3%)	6 (20.0%)	0.001†
Severe	11(36.7%)	4 (13.3%)	
SRBD subtypes			
Postural SRBD	n = 22 17 (77.3%)	n = 19 14 (46.7%)	0.843
REM SRBD	n = 24 5 (20.8%)	n = 14 0(0%)	-

Table 3. Respiratory parameters and severity groups pre- and post-PFR surgery.

PFR; Posterior fossa reconstruction, CM; Chiari malformation, SRBD; sleep respiratory breathing disorder, AHI; Apnea-Hypopnea Index. TST; Total Sleep Time, CAI; Central Apnea Index, OAI; Obstructive Apnea Index, MAI; Mixed Apnea Index, HI; Hypopnea Index., SatO2; Oxygen Saturation. Min; Minimum. ODI; Oxygen Desaturation Index. Results are presented for quantitative variables as medians [minimum-maximum] and qualitative variables as numbers (%). †; Significance $p \leq 0.05$

Figure 3. Polysomnographic data pre- and post-PFR in patients with CM-1.

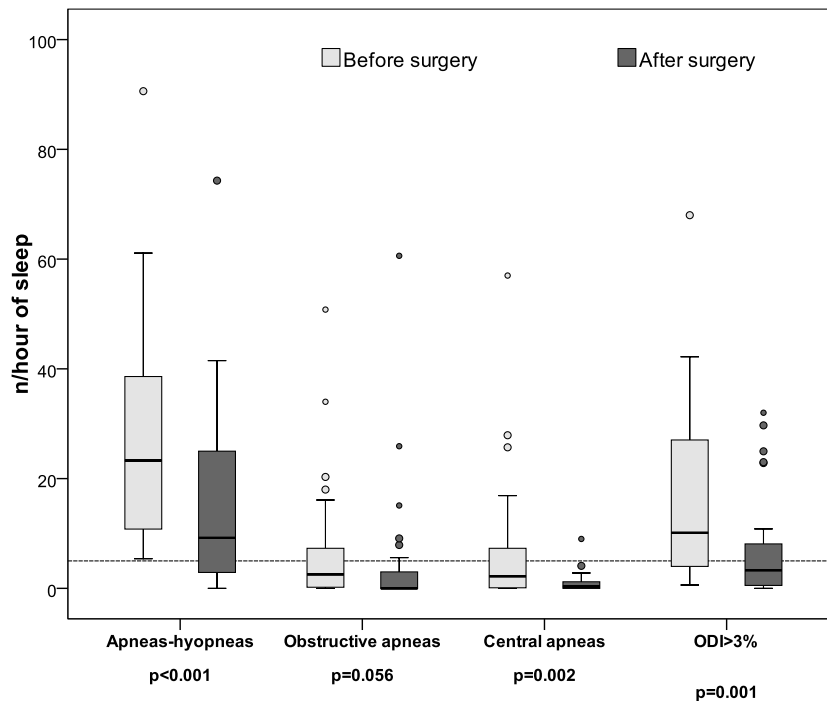


Figure 3. Polysomnographic data pre- and post-PFR in patients with CM-1. n; number of respiratory events.

Figure 4. Classification of SRBD improvement pre- and post-PFR.

p; 0.001 [†]		Patients SRBD classification post-PFR				Total
		Normal	Mild SRBD	Moderate SRBD	Severe SRBD	
Patients SRBD classification Pre-PFR	Normal	0	0	0	0	0
	Mild SRBD	7	5	0	0	12
	Moderate SRBD	3	2	2	0	7
	Severe SRBD	2	1	4	4	11
	Total	12	8	6	4	30

Figure 4. Classification of SRBD improvement pre- and post-PFR. SRBD; sleep respiratory breathing disorder, PFR; posterior fossa reconstruction. Grey numbers indicate patients without changes in SRBD severity.

Table 4. MRI morphometry parameters pre- and post-PFR.

N = 30	CM-1 pre-PFR	CM-1 post-PFR	p
Posterior fossa subtype			
• Crowded, n(%)	13 (43.3%)	4 (13.3%)	0.016†
• Spacious, n(%)	17 (56.7%)	26 (86.7%)	
Evans' index, mm	0.27 [0.20-39.0]	0.26 [0.11-0.30]	0.005†
TD below BL, mm	53.1 [24.0-70.0]	45.6 [23.5-74.7]	0.001†
Fastigium and BL, mm	14.5 [0.0-27.2]	14.1 [-7-30.59]	0.068
Pons and BL, mm	0.5 [-4.5-13.0]	0.5 [-4.0-6.9]	0.728
Total PF area, cm ²	32.5 [15.0-42.0]	42.4 [31.0-75.9]	0.000†
Cisterna magna, cm ²	0 [0-0]	2.1 [0.0-9.9]	0.000†
Syringomyelia (n = 16)	n = 16 (53.3%)	n = 16 (53.3%)	
Syringomyelia superior limit	2.0 [0.0-11.0]	2.0 [0.0-10.0]	0.572
Syringomyelia inferior limit	10.0 [0.0-21.0]	6.0 [0.0-18.0]	0.066
Syringomyelia length	8.5 [0.0-19.0]	2.0 [0.0-16.0]	0.085
Syringomyelia maximum diameter	8.0 [2.0-12.0]	2.2 [0.0-9.4]	0.013†
Medulla maximum diameter	11.0 [5.0-13.0]	8.3 [0.0-11.2]	0.019†
Canal maximum diameter	14 [12.0-17.0]	13.4 [0.0-17.0]	0.203

Table 4. MRI morphometry parameters pre- and post-PFR . PFR; Posterior fossa reconstruction, CM; Chiari malformation, TD; Tonsil descent, BL; Basal line.

Table 5. Comparison of clinical parameters in patients with and without SRBD improvement post-PFR.

Clinical variables N = 30	SRBD improvement (IAH < 5)		p
	Yes (n = 12)	No (n = 18)	
Age	37.5 [14-55]	50.0 [14-70]	0.079
Sex (M/F)	4 (33.3%) / 8 (66.7%)	11 (61.1%) / 7 (38.9%)	0.143
BMI	26.1 [17-33]	26.7 [22.0-30.9]	0.385
ESS	2.5 [0.0-12.0]	5.0 [0.0-16.0]	0.536
SIP total	12.0 [1.0-43.0]	12.0 [0.0-55.0]	0.912
• SIP Psychology	11.0 [2.0-50.0]	12.0 [0.0-63.0]	0.982
• SIP Physiology	3.0 [0.0-45.0]	4.0 [0.0-48.0]	0.808
• SIP Sleep	12.0 [0.0-61.0]	15.5 [0.0-55.0]	0.842
Associated structural			
Posterior fosse subtype			
• <i>Crowded</i>	5 (41.7%)	8 (44.4%)	1.000
• <i>Spacious</i>	7 (58.3%)	10 (55.6%)	
CM subtype			
• 1	4 (33.3%)	11 (64.4%)	0.143
• 1.5	8 (66.7%)	6 (35.3%)	
Hydrocephalus	5 (41.7%)	8 (44.4%)	1.000
Basilar invagination	1 (8.3%)	2 (11.1%)	1.000
Retrocurved odontoid	2 (16.7%)	6 (33.2%)	0.419
Clinical assessment			
Headache	11 (91.7%)	15 (83.3%)	0.518
Sensory abnormality	8 (66.7)	10 (55.6%)	0.709
Cranial motor abnormality	5 (41.7)	8 (44.4%)	1.000
Reflex abnormality	5 (41.7%)	7 (38.9%)	1.000
Instability	4 (33.3%)	9 (50.0%)	0.772
Visual abnormality	5 (41.7%)	6 (33.3%)	0.712
Motor abnormality	2 (16.7)	4 (22.2%)	1.000
Anxiety	1 (8.3%)	3 (16.7%)	0.785
Fatigue	1 (8.3%)	3 (16.7%)	0.785
Depression	0 (0.0%)	3 (16.7%)	1.000
Sleep parameters			
TSP	413.0 [331.0-487.0]	443.0 [346.0-550.8]	0.161
TST (min)	368,5 [50.0-438]	375.0 [315.0-474.0]	0.493
E (%)	89.3 [13.9-95.5]	83.3 [72.0-95.9]	0.929
SL (min)	16.5 [0.0-26.0]	15.0 [1.5-74.0]	0.493
RL (min)	80.0 [28.0-173.0]	125.0 [50.0-390.0]	0.210
ISSC (num NSSC/TST)	16.6 [2.5-29.6]	23.3 [9.4-54.7]	0.313
REM (%)	19.2 [4.9-30.4]	17.0 [4.8-26.8]	0.531
NREM (%)	80.5 [69.6-95.1]	83.0 [73.2-95.2]	0.531
N1 (%)	5.3 [0.7-75.0]	10.5 [0.5-20.3]	0.421
N2 (%)	48.8 [6.0-73.1]	53.5 [29.5-77.6]	0.069
N3 (%)	20.3 [0.0-27.2]	14.1 [0.5-38.0]	0.571
NSC (num)	4 [1-5]	3 [1-5]	0.404
Arousal index (num/TST)	11.6 [3.0-32.4]	22.8 [4.0-109.0]	0.025 [†]
PLM index (num/TST)	3.5 [0.0-33.3]	5.8 [0.0-51.5]	0.613

Table 5. Comparison of clinical parameters in patients with and without SRBD improvement post-PFR. PFR; Posterior fossa reconstruction, CM; Chiari malformation, SRBD; Sleep respiratory breathing disorder, TST; Total sleep time, E; Sleep efficiency, SL; Sleep latency, RL; REM latency, WASO; Wake after sleep onset, NSSC; number of sleep stage changes, SSCI; Sleep Stage Changes Index. REM; Rapid eye movement, NREM; no REM sleep, N1; Stage 1, N2; Stage 2, N3; Stage 3, NSC; Number of sleep cycles. Ari; Arousal Index. PLM; Periodic Leg Movements. PLMI; Periodic Leg Movements Index. SRBD; Sleep-Related Breathing. Results are presented for quantitative variables as medians [minimum-maximum]. †; Significance $p \leq 0.05$

Table 6. Comparison of morphometric MRI parameters between patients with and without SRBD improvement post-PFR.

Morphometric MRI variables	SRBD improvement (IAH < 5)		p
	Yes (n = 12)	No (n = 18)	
Evan's index	0.25 [0.20-0.31]	0.28 [0.23-0.39]	0.030†
Tonsillar herniation McRae (mm)	16.5 [6.0-30.1]	10.5 [5.7-32.2]	0.027†
Tentorium length (mm)	49.5 [42.0-57.0]	45.5 [31.0-59.0]	0.078
Suboccipucium length (mm)	41.5 [35.0-55.0]	39.5 [25.0-47.0]	0.010†
Foramen magnum AP diameter (mm)	36.4 [31.0-40.0]	35.0 [27.0-40.0]	0.732
Clivus length (mm)	40.0 [34.0-47.0]	40.0 [29.0-46.0]	0.581
Bone PCF area (cm ²)	21.0 [16.0-25.0]	19.0 [10.0-25.0]	0.181
Basal angle (°)	126 [121.0-153.0]	129.0 [121.0-140.0]	0.799
Tentorium-occipital angle (°)	84.0 [72.0-102.0]	80.5 [66.0-90.0]	0.558
Wackenheim's angle (°)	142.5 [113.0-174.0]	153.0 [130.0-171.0]	0.046†
Odontoid angle (°)	109.0 [99.0-121.0]	107.5 [96.0-118.0]	0.595
Basilar invagination (mm)	1.0 [-7.0-6.0]	0.0 [-8.0-10.0]	0.983
TD BL	59.0 [24.0-69.0]	48.4 [42.0-70.0]	0.095
Fastigium BL	16.0 [0-27.0]	13.0 [4.5-27.2]	0.346
Pons BL	0.5 [-4.5-13.0]	0.5 [-2.0-5.2]	0.755
Total area	34.4 [29.0-42.0]	30.0 [15.0-37.0]	0.006†
Syringomyelia (n = 16)	5 (41.7%)	11 (61.1%)	0.457
Syringobulbo	0 (8.3%)	2 (11.1%)	1.000
Syringo C4	4 (33.3%)	10 (55.6%)	1.000
Syringomyelia superior limit	2.0 [1.0-6.0]	2.0 [0.0-11.0]	0.404
Syringomyelia inferior limit	14.0 [7.0-21.0]	10.0 [0.0-20.0]	0.306
Syringomyelia length	13.0 [3.0-19.0]	8.0 [0.0-19.0]	0.257
Syringomyelia maximum diameter	8.0 [4.3-9.0]	7.9 [2.0-12.0]	0.951
Medulla maximum diameter	11.0 [7.2-12.0]	10.5 [5.0-13.0]	0.567
Canal maximum diameter	13.5 [12.0-16.0]	14.0 [12.0-17.0]	0.567

Table 6. Comparison of morphometric MRI parameters between patients with and without SRBD improvement post-PFR. MRI; Magnetic resonance imaging, PFR; Posterior fossa reconstruction, CM; Chiari malformation, SRBD; Sleep respiratory breathing disorder, AHI; Apnea hypopnea index, TD; Tonsil descent, BL; Basal line.

Summary data

This is the largest cohort of patients with CM-1 with SRBD studied before and after decompressive surgery of the PF. We observed that PFR induced clinical improvement in 94% of patients, with an 88% improvement in the syringomyelia. Of the 30 patients, 97% showed an increase in the total PF area after the surgery and 87% exhibited a new magna cistern or pseudocistern. Regarding the SRBD, 40% of the patients resolved their symptoms, and 63% of the patients improved significantly. We observed a complete disappearance of central respiratory events and a decrease in obstructive respiratory events. An improvement in the SRBD after the surgery was related to several morphometric parameters quantified before the surgery: higher tonsillar descent, greater suboccipocium length, greater total PF area, lower Evans' index, and smaller Wackenheim's angle. However, increase in the total PF area, the higher position of the cerebellar tonsils, and the appearance of a new magna cistern after the surgery did not correlate with the AHI changes. Differences in oropharyngeal parameters did not explain the lack of SRBD improvement in some patients after the surgery.

Conclusions

Patients with CM-1 have a higher prevalence of SRBDs and treatment with PFR reconstruction improved the SRBD with a total resolution of central respiratory events and a partial resolution of obstructive events. This reinforces the idea that an SRBD can be the sole presenting symptom of CM-1 and is considered a sufficient indication for PFR. We also recommend a sleep study follow-up after PFR to evaluate the need for further SRBD-related treatment in cases with only partial SRBD resolution.

Additional studies in this population are still needed to improve treatment and patient outcomes; these should focus on the evaluation of SRBD degree required for PFR indication, the timing of PSG performance during the post-PFR follow-up, SRBD evolution over time, the recurrence of SRBD after PFR due to TD

reherniation, the management of residual SRBD, and whether BIPAP or PFR should serve as the first line of treatment for SRBD in asymptomatic patients with CM-1. In addition, all subjects included in the present study were over 18 years of age and, therefore, our screening algorithms and findings are only applicable to adults, not children, with CM-1.

Conflict of Interest

All authors declare that they have no financial conflicts of interest. All of the work associated with this study was performed at the Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.

Acknowledgments

This study was carried out as a part of a doctoral thesis by one of the authors (A.F.) at the Universitat Autònoma de Barcelona. Author contributions to the study and manuscript preparation include the following: (1) conception and design by Ferré, Poca; (2) acquisition of data: Ferré, Poca; (3) analysis and interpretation of data: Ferré, Sahuquillo, Poca; (4) statistical analysis: Ferré, Quintana; (5) drafting of the article: Ferré, Poca, Sahuquillo; (6) critical revision of the article: all authors; (7) review of the submitted version of manuscript: Ferré, Poca, Sahuquillo; (8) approval of the final version of the manuscript on behalf of all authors: Poca; and (9) study supervision: Poca.

This work was supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III, Spain, grant PI061606, Fundació La Marató TV3, Spain, grant 062710, and Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Spain, grant 2009SGR -0078. A.U. is the recipient of a scholarship from AGAUR (Spain).

Supplementary Data

Supplementary Data S1: Description of facial and oropharyngeal cephalometric parameters

The parameters measured in the present study were based on those described by Sandro de Nardi et al.¹:

Conventional osseous points

- Nasion* (N): The most anterior point of the frontonasal suture; it represents the union of the face with the skull.
- Sella* (S): The geometric center of the pituitary fossa (sella turca) in the posterior clinoides of the sphenoid bone.
- Upper Sella* (Ss): The upper part of the pituitary fossa (sella turca) in the sphenoid bone.
- Point A* (A): The deepest point of the concavity of the superior alveolar bone (subspinal). The location of this point can change with the movement of the root of the maxillary incisor; it is usually in front of the radicular apex of the upper central incisor.
- Point B* (B): The deepest point of the concavity of the inferior alveolar bone (supramental).
- Gnathion* (Gn): The anterior and inferior point of the mandibular symphysis.
- Menton* (Me): The lowest point of the mandibular symphysis.
- Anterior Nasal Spine* (ANS): The most anterior point of the anterior nasal spine.

-*Posterior Nasal Spine (PNS)*: The most posterior point of the posterior nasal spine.

-*Superior Incisive (In1U)*: The axis line from the upper incisive.

Linear measurements:

-*N-S length, N-A length, N-B length, N-Me length, Ans-Pns length, and Me-(Ans-Pns) length.*

Angular measurements:

-*S-N-A angle, S-N-B angle, A-N-B angle, N-S-InU1 angle, and N-S-Gn angle.*

Oropharynx cavity morphometric measures:

The measures taken in the present study were based on the standards described by Urbizu et al.²:

-*Buccal cavity area*: Estimated from a single MRI sagittal slice and the surface delimited by the following boundaries: the tip of the central incisor (IT), following the maxilla and soft palate, the epiglottis (E), the vallecule (V), the most anterior and superior point on the body of the hyoid bone (AH, representing the inferior part of the tongue), base of the tongue and the genial tubercle (GE, representing the most posterior point of the mandibular symphysis and the anteroinferior part of the tongue).

-*Tongue area*: Estimated by following the contour of the tongue with boundaries defined by the following points: tip of the tongue (T), soft-tissue menton (H), V, AH, and GE.³

-*Tongue length*: Defined as a straight line running from the T to V.³

- Anterior-posterior pharyngeal cavity diameter*: Defined as a straight line from the upper IT to the posterior pharyngeal wall (PPW), at the level of the tip of the E.
- Vertical airway length*: Reflected the length of the pharyngeal cavity and was defined as a line from the posterior nasal spine (PNS) to the V.⁴
- Length of soft palate*: The distance from the PNS to uvula (U).³
- Thickness of soft palate*: Calculated using a line drawn perpendicular to the PNS-U line.³
- Narrowest velo-pharyngeal airway diameter*: The narrowest post-palatal airway distance measured using a perpendicular line running from the U to the PPW line.³
- Narrowest oro-pharyngeal airway diameter*: Measured as a perpendicular line from the most external point of the outline of the T to the PPW.⁵
- Narrowest lower pharyngeal airway diameter*: Estimated with a perpendicular line running from the most external point of the E to the PPW.
- Level of epiglottis*: The vertical distance from the tip of the E to the base of the odontoid process (OP). The levels of the E and OP were established by perpendicular lines running from these structures to the PPW.
- Upper pharyngeal airway diameter*: Estimated with a perpendicular line running from the most external point of the PNS to the PPW.

Supplementary Data, Table 1. Cranial and oropharyngeal cephalometric analysis of the entire cohort and subgroups of patients with and without SRBD improvement post-PFR.

	Total Group (N = 30)	SRBD Improvement (AHI < 5)		p
		No (n = 12)	Yes (n = 18)	
<i>Cranial Measurements</i>				
N-S Length	65.3 [57.7-96.0]	64.2 [57.7-72.7]	66.3 [60.7-96.0]	0.459
N-A Length	55.5 [41.4-68.3]	53.8 [41.4-66.2]	55.6 [47.2-68.3]	0.352
N-B Length	97.0 [78.7-117.0]	92.6 [82.0-117.0]	97.1 [78.7-109.7]	0.326
N-Me Length	111.1 [96.6-136.0]	108.8 [99.2-136.0]	114.3 [96.6-127.9]	0.097
PNS-ANS Length	46.9 [33.9-56.3]	46.9 [33.9-53.1]	47.0 [39.2-56.3]	0.553
Me-(PNA-ANS) Length	62.4 [53.2-74.7]	58.3 [53.2-74.3]	63.5 [55.9-74.7]	0.079
S-N-A Angle	83.0 [64.9-92.5]	84.3 [64.9-92.5]	82.8 [78.6-92.4]	0.611
S-N-B Angle	80.6 [65.7-89.3]	80.6 [68.7-88.1]	80.6 [72.1-89.3]	0.962
N-S-Gn Angle	64.3 [55.6-85.4]	63.1 [55.6-85.4]	65.7 [56.0-75.5]	0.666
N-S-inU1 Angle	105.9 [91.3-124.0]	112.5 [99.3-124.0]	104.3 [91.3-121.4]	0.033
<i>Oropharyngeal Measurements</i>				
Velopharyngeal Distance	4.5 [0-11.4]	4.6 [0.0-10.0]	4.4 [1.0-11.4]	0.582
Oropharyngeal Distance	10.4 [3.1-17.7]	7.1 [3.1-17.7]	10.9 [4.4-16.3]	0.363
Soft Palate Length	37.1 [25.2-52.2]	35.1 [25.2-50.7]	38.6 [31.9-52.2]	0.127
Soft Palate Thickness	10.1 [6.2-13.8]	9.1 [6.2-12.1]	10.4 [8.7-13.8]	0.075

Supplementary Data, Table 1. Cranial and oropharyngeal cephalometric analysis of the entire cohort and subgroups of patients with and without SRBD improvement post-PFR.

References

1. Urbizu A, Poca MA, Vidal X, Rovira A, Sahuquillo J, Macaya A. MRI-based Morphometric Analysis of Posterior Cranial Fossa in the Diagnosis of Chiari Malformation Type I. *JNeuroimaging*. 2013;24:250-256.
2. Tubbs RS, Hill M, Loukas M, Shoja MM, Oakes WJ. Volumetric analysis of the posterior cranial fossa in a family with four generations of the Chiari malformation Type I. *JNeurosurgPediatr*. 2008;1:21-24.
3. Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, Nakanishi N, Inoue Y. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa. *JNeurosurg*. 1997;86:40-47.
4. Arcaya J, Cacho J, Del Campo F, Grande J, Maillo A. Arnold-Chiari malformation associated with sleep apnea and central dysregulation of arterial pressure. *Acta NeurolScand*. 1993;88:224-226.
5. Ferre MA, Poca MA, de M.D. la C, Solana E, Romero TO, Sahuquillo J. Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation. *Neurologia*. 2014;29:294-304.
6. Guerreiro RB, Bittencourt L, Reis RC, Rotta JM, Tufik S, Botelho RV. Upper airway dimensions in patients with craniocervical junction malformations with and without sleep apnea. A pilot case-control study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73:336-41.
7. Dauvilliers Y, Stal V, Abril B, et al. Chiari malformation and sleep related breathing disorders. *JNeurolNeurosurgPsychiatry*. 2007;78:1344-1348.
8. Gagnadoux F, Meslier N, Svab I, Menei P, Racineux JL. Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. *Neurology*. 2006;66:136-138.
9. Henriques-Filho PSA, Pratesi R. Sleep apnea and REM sleep behavior disorder in patients with Chiari malformations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66:344-349.
10. Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, et al. Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1. A Prospective Study of 90 Patients. *Sleep*. 2017;40:1-10.
11. Lloberes P, Duran-Cantolla J, Martinez-Garcia MA, et al. Diagnosis and

- treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:143-156.
12. Ali MM, Russell N, Awada A, McLean D. A cranio-cervical malformation presenting as acute respiratory failure. *JEmergMed*. 1996;14:569-572.
 13. Alvarez D, Requena I, Arias M, Valdes L, Pereiro I, De la TR. Acute respiratory failure as the first sign of Arnold-Chiari malformation associated with syringomyelia. *EurRespirJ*. 1995;8:661-663.
 14. Fish DR, Howard RS, Wiles CM, Simon L. Respiratory arrest: a complication of cerebellar ectopia in adults. *JNeurolNeurosurgPsychiatry*. 1988;51:714-716.
 15. Bullock R, Todd N V, Easton J, Hadley D. Isolated central respiratory failure due to syringomyelia and Arnold-Chiari malformation. *BMJ*. 1988;297:1448-1449.
 16. Tsao TC, Juang YC, Chiang YC, Tsai YH, Lan RS, Lee CH. Pneumonia preceding respiratory failure. A rare, easily misleading clinical manifestation in adult Arnold-Chiari malformation. *Chest*. 1991;99:1294-1295.
 17. Nogues MA, Gene R, Encabo H. Risk of sudden death during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *JNeurolNeurosurgPsychiatry*. 1992;55:585-589.
 18. Iwabuchi K, Miyauchi T, Kyuuma Y, Hosaka H, Kunimi Y, Yagishita S. [A sudden-death in a case of Arnold-Chiari malformation (type I) with sleep apnea]. *No To Shinkei*. 1985;37:575-581.
 19. Cirignotta F, Coccagna G, Zucconi M, et al. Sleep Apnea, Convulsive Syncopes and Autonomic Impairment in Type I Arnold-Chiari Malformation. *Eur Neurol*. 1991;31:36-40.
 20. Quebada PB, Duhaime AC. Chiari malformation Type I and a dolichodontoid process responsible for sudden cardiorespiratory arrest. Case report. *JNeurosurg*. 2005;103:567-570.
 21. Stephany JD, Garavaglia JC, Pearl GS. Sudden death in a 27-year-old man with Chiari I malformation. *AmJForensic MedPathol*. 2008;29:249-250.
 22. Rocker GM, MacAulay MA, Sangalang V. Sudden death and Chiari malformations. *Intensive Care Med*. 1995;21:621.

23. Martinot A, Hue V, Leclerc F, Vallee L, Closset M, Pruvo JP. Sudden death revealing Chiari type 1 malformation in two children. *Intensive Care Med.* 1993;19:73-74.
24. Adelman S, Dinner DS, Goren H, Little J, Nickerson P. Obstructive sleep apnea in association with posterior fossa neurologic disease. *ArchNeurol.* 1984;41:509-510.
25. Krieger AJ. Respiratory failure as a surgical risk in patients with hindbrain anomalies. *Hear Lung.* 1973;2:546-551.
26. Paul KS, Lye RH, Strang FA, Dutton J. Arnold-Chiari malformation. Review of 71 cases. *JNeurosurg.* 1983;58:183-187.
27. Stone JL, Bouffard A, Morris R, Hovsepian W, Meyers HL. Clinical and electrophysiologic recovery in Arnold-Chiari malformation. *Surg Neurol.* 1983;20:313-317.
28. Tran K, Hukins CA. Obstructive and central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: resolution following surgical decompression. *Sleep Breath.* 2011;15:611-613.
29. Spence J, Pasterkamp H, McDonald PJ. Isolated central sleep apnea in type I Chiari malformation: Improvement after surgery. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:1141-1144.
30. Adimi P, Bakhshayesh-Karam M, Kiapour N, et al. Sleep-disordered breathing as presenting manifestation of Chiari type I malformation: a case report. *Tanaffos.* 2014;13:43-46.
31. Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, Tufik S. The effects of posterior fossa decompressive surgery in adult patients with Chiari malformation and sleep apnea. *JNeurosurg.* 2010;112:800-807.
32. Levitt P, Cohn MA. Sleep apnea and the Chiari I malformation: case report. *Neurosurgery.* 1988;23:508-510.
33. Abroug F, Dougui M, Knani J, et al. [Sleep apnea syndromes and Arnold-Chiari malformation]. *RevMal Respir.* 1990;7:159-161.
34. Doherty MJ, Spence DP, Young C, Calverley PM. Obstructive sleep apnoea with Arnold-Chiari malformation. *Thorax.* 1995;50:690-691.
35. Lam B, Ryan CF. Arnold-Chiari malformation presenting as sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2000;1:139-144.

36. Yoshimi A, Nomura K, Furune S. Sleep apnea syndrome associated with a type I Chiari malformation. *Brain Dev.* 2002;24:49-51.
37. Hershberger ML, Chidekel A. Arnold-Chiari malformation type I and sleep-disordered breathing: an uncommon manifestation of an important pediatric problem. *JPediatrHealth Care.* 2003;17:190-197.
38. Tsara V, Serasli E, Kimiskidis V, et al. Acute respiratory failure and sleep-disordered breathing in Arnold-Chiari malformation. *ClinNeurolNeurosurg.* 2005;107:521-524.
39. Murray C, Seton C, Prelog K, Fitzgerald DA. Arnold Chiari type 1 malformation presenting with sleep disordered breathing in well children. *ArchDisChild.* 2006;91:342-343.
40. Gosalakkal JA. Sleep-disordered breathing in Chiari malformation type 1. *PediatrNeurol.* 2008;39:207-208.
41. Balk RA, Hiller FC, Lucas EA, Scrima L, Wilson FJ, Wooten V. Sleep apnea and the Arnold-Chiari malformation. *AmRevRespirDis.* 1985;132:929-930.
42. Zolty P, Sanders MH, Pollack IF. Chiari malformation and sleep-disordered breathing: a review of diagnostic and management issues. *Sleep.* 2000;23:637-643.
43. Sahuquillo J, Rubio E, Poca MA, Rovira A, Rodriguez-Baeza A, Cervera C. Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I/syringomyelia complex--preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. *Neurosurgery.* 1994;35:874-884.
44. Baena-Gómez MA, Torres-Borrego J, Molina Terán AB, Álvarez Gil D, Collantes Herrera AM. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la malformación de Chiari tipo i. *An Pediatría.* 2013;79:273-274.
45. Kitamura T, Miyazaki S, Kadotani H, et al. Type I Chiari malformation presenting central sleep apnea. *Auris Nasus Larynx.* 2014;41:222-224.
46. Ruff ME, Oakes WJ, Fisher SR, Spock A. Sleep apnea and vocal cord paralysis secondary to type I Chiari malformation. *Pediatrics.* 1987;80:231-234.
47. Heitman SJ, Atkar RS, Hajduk E a, Wanner R a, Flemons WW. Validation of nasal pressure for the identification of apneas/hypopneas during sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:386-91.

48. Pomeraniec IJ, Ksendzovsky A, Yu PL, Jane JA. Surgical History of Sleep Apnea in Pediatric Patients with Chiari Type 1 Malformation. *Neurosurg Clin N Am.* 2015;26:543-553.
49. Shiihara T, Shimizu Y, Mitsui T, Saitoh E, Sato S. Isolated sleep apnea due to Chiari type I malformation and syringomyelia. *PediatrNeurol.* 1995;13:266-267.
50. Rabec C, Laurent G, Baudouin N, et al. Central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: evidence of pathophysiological heterogeneity. *EurRespirJ.* 1998;12:1482-1485.
51. Omer S, al Kawi MZ, Bohlega S, Bouchama A, McLean D. Respiratory arrest: a complication of Arnold-Chiari malformation in adults. *EurNeurol.* 1996;36:36-38.
52. Ely EW, McCall W V, Haponik EF. Multifactorial obstructive sleep apnea in a patient with Chiari malformation. *JNeurolSci.* 1994;126:232-236.
53. Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM. Morphogenesis of experimentally induced Arnold--Chiari malformation. *J NeurolSci.* 1981;50:29-55.
54. Batzdorf U, McArthur DL, Bentson JR. Surgical treatment of Chiari malformation with and without syringomyelia: experience with 177 adult patients. *J Neurosurg.* 2013;118:232-242.
55. Chavez A, Roguski M, Killeen A, Heilman C, Hwang S. Comparison of operative and non-operative outcomes based on surgical selection criteria for patients with Chiari i malformations. *J Clin Neurosci.* 2015;21:2201-2206.
56. Arnautovic A, Splavski B, Boop F a, Arnautovic KI. Pediatric and adult Chiari malformation Type I surgical series 1965-2013: a review of demographics, operative treatment, and outcomes. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;15:161-177.
57. Tubbs RS, McGirt MJ, Oakes WJ. Surgical experience in 130 pediatric patients with Chiari I malformations. *J Neurosurg.* 2003;99:291-296.
58. Bindal AK, Dunsker SB, Tew JM. Chiari I malformation: classification and management. *Neurosurgery.* 1995;37:1069-74.
59. Samii M, Klekamp J. Surgical results of 100 intramedullary tumors in relation to accompanying syringomyelia. *Neurosurgery.* 1994;35:865-873.
60. Klekamp J. Surgical Treatment of Chiari I Malformation—Analysis of

- Intraoperative Findings, Complications, and Outcome for 371 Foramen Magnum Decompressions. *Neurosurgery*. 2012;71:365-380.
61. Albert GW, Menezes AH, Hansen DR, Greenlee JD, Weinstein SL. Chiari malformation Type I in children younger than age 6 years: presentation and surgical outcome. *J NeurosurgPediatr*. 2010;5:554-561.
 62. Menezes AH. Chiari I malformations and hydromyelia--complications. *Pediatr Neurosurg*. 17:146-54.
 63. Heiss JD, Suffredini G, Bakhtian KD, et al. Normalization of hindbrain morphology after decompression of Chiari malformation Type I. *J Neurosurg*. 2012;117:942-946.
 64. Burghaus L, Hilker R, Dohmen C, et al. Early electroencephalography in acute ischemic stroke: Prediction of a malignant course? *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:45-49.
 65. Heiss JD, Suffredini G, Bakhtian KD, Sarntinoranont M, Oldfield EH. Normalization of hindbrain morphology after decompression of Chiari malformation Type I. *J Neurosurg*. 2012;117:942-946.
 66. Moncho D, Poca MA, Minoves T, et al. Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1? *JNeurosurg*. 2016:1-14.
 67. Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR AmJNeuroradiol*. 1986;7:795-799.
 68. W.A.J E. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry*. 1942;47_ _:931-937.
 69. Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, Tufik S. A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniovertebral junction malformation. *JNeurosurg*. 2003;99:1004-1009.
 70. Royo-Salvador MB. [Platybasia, basilar groove, odontoid process and kinking of the brainstem: a common etiology with idiopathic syringomyelia, scoliosis and Chiari malformations]. *RevNeurol*. 1996;24:1241-1250.
 71. Taylor DG, Mastorakos P, Jane JA, Oldfield EH. Two distinct populations of Chiari I malformation based on presence or absence of posterior fossa crowdedness on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2016;126:1934-1940.

72. Kim IK, Wang KC, Kim IO, Cho BK. Chiari 1.5 malformation : an advanced form of Chiari I malformation. *J Korean NeurosurgSoc.* 2010;48:375-379.
73. Tubbs RS, Iskandar BJ, Bartolucci AA, Oakes WJ. A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. *J Neurosurg.* 2004;101:179-183.
74. Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, et al. A Conditional Inference Tree Model for Predicting Sleep-Related Breathing Disorders in Patients With Chiari Malformation Type 1: Description and External Validation. *J Clin Sleep Med.* 2019;15:89-99.
75. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care.* 1981;19:787-805.
76. Badia X, Alonso J. Validity and reproducibility of the Spanish Version of the Sickness Impact Profile. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:359-365.
77. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CH, Harding S, Marcus CL VB et al, Berry RB, R. B, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated events: Rules, terminology and Technical Specifications. Vol 2.0__. 2d ed. (Medicine AA of S, ed.). Derin. Illinois; 2012.
78. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22:667-89.
79. Medicine AA of S. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd edition. (Medicine AA of S, ed.). Westchester, IL; 2005.
80. Mestres O, Poca MA, Solana E, et al. Evaluation of the quality of life of patients with a Chiari type I malformation. A pilot study in a cohort of 67 patients. *RevNeurol.* 2012;55:148-156.
81. Mueller D, Oro' JJ, Oro JJ, Ueller DIM, Ro JOHNJO. Prospective analysis of self-perceived quality of life before and after posterior fossa decompression in 112 patients with Chiari malformation with or without syringomyelia. *Neurosurg Focus.* 2005;18:ECP2.
82. Mueller DM, Oro' J. Chiari I Malformation with or without Syringomyelia and Pregnancy: Case Studies and Review of the Literature. *Am J Perinatol.* 2005;22:67-70.

83. Brown BJ, Habelt S, Koral K, Sacco D, Herman JH, Baker LA. Secondary nocturnal enuresis caused by central sleep apnea from Chiari malformation type 1. *JPediatrUrol*. 2010;6:265-269.
84. Yosunkaya S, Pekcan S. Complex sleep apnea syndrome in a child with Chiari malformation type 1. *Turk J Pediatr*. 55:107-11.
85. Nyland H, Krogness KG. Size of posterior fossa in Chiari type 1 malformation in adults. *Acta Neurochir(Wien)*. 1978;40:233-242.
86. Karagöz F, Izgi N, Sencer SK, Karagoz F, Izgi N, Kapijicijoglu SS. Morphometric measurements of the cranium in patients with Chiari type I malformation and comparison with the normal population. *Acta Neurochir(Wien)*. 2002;144:165-171.
87. Dagtekin A, Avci E, Kara E, et al. Posterior cranial fossa morphometry in symptomatic adult Chiari I malformation patients: comparative clinical and anatomical study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113:399-403.
88. Aydin S, Hanimoglu H, Tanriverdi T, Yentur E, Kaynar MY. Chiari type I malformations in adults: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa. *SurgNeurol*. 2005;64:237-241.
89. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery*. 1999;44:1005-1017.
90. Schady W, Metcalfe RA, Butler P. The incidence of craniocervical bony anomalies in the adult Chiari malformation. *J NeurolSci*. 1987;82:193-203.
91. Sekula Jr. RF, Jannetta PJ, Casey KF, et al. Dimensions of the posterior fossa in patients symptomatic for Chiari I malformation but without cerebellar tonsillar descent. *CerebrospinalFluid Res*. 2005;2:11.
92. Stovner LJ, Bergan U, Nilsen G, Sjaastad O. Posterior cranial fossa dimensions in the Chiari I malformation: relation to pathogenesis and clinical presentation. *Neuroradiology*. 1993;35:113-118.
93. Vega A, Quintana F, Berciano J. Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: a morphometric study. *J NeurolSci*. 1990;99:137-145.
94. Noudel R, Jovenin N, Eap C, Scherpereel B, Pierot L, Rousseaux P. Incidence of basioccipital hypoplasia in Chiari malformation type I: comparative morphometric study of the posterior cranial fossa. Clinical article.

- JNeurosurg.* 2009;111:1046-1052.
95. Milhorat TH, Bolognese PA, Nishikawa M, et al. Association of Chiari malformation type I and tethered cord syndrome: preliminary results of sectioning filum terminale. *SurgNeurol.* 2009;72:20-35.
 96. Urbizu A, Toma C, Poca MA, et al. Chiari malformation type I: a case-control association study of 58 developmental genes. *PLoSOne.* 2013;8:e57241.
 97. Kurschel S, Maier R, Gellner V, Eder HG. Chiari I malformation and intracranial hypertension: a case-based review. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:901-905.
 98. Tubbs RS, Bailey M, Barrow WC, Loukas M, Shoja MM, Oakes WJ. Morphometric analysis of the craniocervical juncture in children with Chiari I malformation and concomitant syringobulbia. *Childs Nerv Syst.* 2009;25:689-692.
 99. Oldfield EH. Pathogenesis of Chiari I – Pathophysiology of Syringomyelia: Implications for Therapy: A Summary of 3 Decades of Clinical Research. *Neurosurgery.* 2017;64:66-77.
 100. Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, et al. Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *NeurosurgRev.* 2005;28:169-176.
 101. Losurdo A, Dittoni S, Testani E, et al. Sleep disordered breathing in children and adolescents with Chiari malformation type I. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:371-7.
 102. Luigetti M, Losurdo A, Dittoni S, et al. Improvement of obstructive sleep apneas caused by hydrocephalus associated with Chiari malformation Type II following surgery. *JNeurosurgPediatr.* 2010;6:336-339.
 103. Botelho R V, Bittencourt LR, Rotta JM, Tufik S. Polysomnographic respiratory findings in patients with Arnold-Chiari type I malformation and basilar invagination, with or without syringomyelia: preliminary report of a series of cases. *NeurosurgRev.* 2000;23:151-155.
 104. Marin-Padilla M. Cephalic axial skeletal-neural dysraphic disorders: embryology and pathology. *CanJNeurolSci.* 1991;18:153-169.
 105. Urbizu A, Ferre A, Poca MA, et al. Cephalometric oropharynx and oral cavity analysis in Chiari malformation Type I: a retrospective case-control study. *JNeurosurg.* 2016:1-8.



DISCUSIÓN GENERAL

DISCUSIÓN GENERAL**-PREVALENCIA DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DURANTE EL SUEÑO EN LOS PACIENTES CON UNA MALFORMACIÓN DE CHIARI TIPO 1**

En la revisión de la literatura sobre la presencia de TRS en los pacientes con una MC-1, se ha descrito una prevalencia variable entre el 59% y el 75%.¹⁶⁷ Sin embargo, sólo cinco de los estudios publicados incluían más de 10 pacientes con MC-1 y, en sólo uno, la serie alcanzaba los 40 casos.^{115,126-128,130,168} El segundo trabajo de esta Tesis Doctoral (**prevalencia**), que estudió la prevalencia de TRS en los paciente con MC-1, se realizó durante un periodo de siete años y se evaluaron un total de 336 pacientes con MC, de los cuales, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 90 casos, lo que constituye la serie más larga publicada hasta el momento. Al igual que en otros estudios, la prevalencia fue mayor en las mujeres, siendo el 64,4% de la muestra del sexo femenino. La edad media de los pacientes fue de $42 \pm 12,2$ años, con un índice de masa corporal medio de $25,6 \pm 4,1$ y una mediana en la puntuación del test de Epworth de 5,5 (mín: 0, máx: 16); sólo un 7% de los pacientes estudiados presentaron un Epworth ≥ 11 . La mediana del DA de todos los pacientes fue 9 mm (mín: 3, máx: 30). Clínicamente, los síntomas más comunes fueron: cefalea (80%), trastornos sensitivos (55,6%) e inestabilidad cefálica (40%). Del total de los pacientes con MC, 70 se subclasificaron como MC-1 (77,7%) y 20 como afectos de una MC-1.5 (22,3%).

Los resultados de la PSG en los 90 pacientes estudiados constataron una alta prevalencia de TRS (50%), de los cuales, el 30% se catalogaron como de grado moderado-grave (IAR ≥ 15), con un predominio del tipo de evento de hipopnea y de carácter obstructivo. Sólo seis pacientes mostraron un índice de apnea central mayor de 5. La hipoventilación se observó en sólo tres pacientes. A

diferencia de los trabajos previos publicados por otros autores, observamos una discreta menor prevalencia de TRS, una baja prevalencia de los TRS de tipo central (6.7%) y una muy baja prevalencia de hipoventilación.^{115,126-128,130,168} Estas diferencias podrían ser debidas a los distintos criterios de inclusión utilizados y a la heterogeneidad intrínseca de los pacientes con MC-1.^{115,126-128,130,168}

Al buscar los factores asociados con la gravedad de los TRS, nuestro estudio objetivó que el sexo masculino ($p= 0,012$), la edad avanzada ($p= 0,001$), el exceso de peso ($p= 0,030$) y la presencia de hidrocefalia ($p= 0,010$) se correlacionaban con la gravedad de los TRS. No se encontraron diferencias significativas al analizar el resto de los parámetros clínicos o polisomnográficos evaluados. Del mismo modo, no se encontraron diferencias clínicas ni polisomnográficas cuando se compararon los subtipos de MC (MC-1 y MC-1.5). Es de resaltar que nuestro trabajo incluía un subgrupo de pacientes oligosintomáticos o asintomáticos, en los que, sin embargo, se halló la misma prevalencia que en el resto de pacientes con una MC-1 que presentaban una clínica más florida. Este dato es muy relevante ya que debemos recordar que los TRS pueden ser el único síntoma o trastorno presente en un paciente diagnosticado de MC-1, aunque ésta sea un diagnóstico incidental.

-FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DURANTE EL SUEÑO EN LOS PACIENTES CON MC-1

Durante el sueño, el control de la respiración depende única y exclusivamente de la respiración automática. Fisiológicamente, existe durante el sueño una respuesta disminuida a los estímulos de hipoxia e hipercapnia, además de un discreto incremento de la resistencia de la vía aérea superior, secundaria a una hipotonía de la musculatura dilatadora. Estos fenómenos explican por qué al dormir disminuye el volumen corriente y la frecuencia respiratoria y, por lo tanto,

existe una discreta hipoventilación con un incremento de 2-7 mmHg de la PaCO₂ y un descenso de la PaO₂.

El patrón respiratorio durante el sueño suele ser periódico en los estadios iniciales 1 y 2, mucho más regular en los estadios 3 y 4 e irregular durante el sueño REM. Durante el REM el patrón respiratorio presenta cambios bruscos en los que la respiración varía tanto en amplitud como en frecuencia, especialmente cuando aparecen los movimientos oculares rápidos. En el sueño REM el diafragma es el único músculo respiratorio funcionando, por lo que alteraciones en esta musculatura pueden proporcionar una hipoventilación profunda durante esta fase de sueño.

El mecanismo fisiopatológico de los trastornos respiratorios en los pacientes con MC-1 todavía no es bien conocido, aunque se podría explicar a través de una disfunción troncoencefálica, por alteraciones anatómicas de la vía aérea superior o por una combinación de ambos fenómenos.

La disfunción troncoencefálica podría deberse a una compresión directa del tronco cerebral, relacionada con la existencia de una fosa posterior de tamaño reducido. La falta de espacio y el potencial efecto compresivo que ejercen las amígdalas del cerebelo sobre el bulbo y la región superior de la médula espinal podrían alterar el funcionalismo de estructuras neuronales a este nivel (lo que incluye los centros respiratorios), ocasionando alteraciones respiratorias principalmente durante el sueño. Diversos estudios han objetivado que el tamaño y el volumen de la fosa posterior está disminuido en los pacientes con una MC-1.^{18,20,22,56,60,61,63,65-69,169} Algunos de estos estudios demostraron que los pacientes presentaban un acortamiento de la línea basioccipital,^{18,20,56,68,169} del clivus,^{56,60,62,65,67,69} o de la línea supraoccipital-exooccipital posterior.^{20,66,69} En cuanto al volumen de la FP, existen trabajos que demuestran un tamaño reducido,^{18,56,60} mientras que otros presentan resultados controvertidos, ya sea porque no encuentran un volumen reducido²⁰ o bien lo encuentran incluso aumentado.⁶³

Cuando la fosa craneal posterior es hipoplásica puede producirse una disfunción tanto del tronco cerebral como de la medula espinal alta y de los últimos pares craneales,¹⁹⁻²¹ así como un problema de circulación anormal del LCR a través de la charnela cráneo-cervical.¹⁸ Además, parte del sistema aferente y eferente del control de los centros respiratorios está localizado en la transición bulbomedular y puede estar comprimido y ser disfuncional, favoreciendo la aparición de trastornos respiratorios del sueño.

En los eventos respiratorios centrales se supone que hay una disfunción por compresión de los centros respiratorios centrales, una compresión de los pares craneales IX y X y/o una alteración de los nervios aferentes, causada por la expansión de la siringomielia, cuando existe.¹⁷⁰ Las alteraciones respiratorias obstructivas podrían aparecer en relación a una disfunción o hipofunción por compresión de los pares craneales (IX, X, XI y XII), que facilitan el colapso de la vía aérea superior al condicionar una potencial hipotonía de los músculos orofaríngeos.¹⁰⁴ Es importante constatar que a medida que aumenta el número de pacientes con una MC-1 estudiados se encuentra que predominan los eventos respiratorios obstructivos sobre los centrales.^{104,126-128}

-FACTORES PREDICTORES DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DURANTE EL SUEÑO EN LOS PACIENTES CON MC-1

En un primer análisis univariante realizado en nuestro segundo artículo (**prevalencia**), observamos que los trastornos del sueño en los pacientes con MC-1 se asocian con el sexo masculino, el aumento del peso y de la edad. Estos resultados confirman los hallazgos ya descritos tanto en los trabajos realizados en población general^{171,172} como en los pacientes con MC-1.^{115,126-128,130,168} Es de resaltar que cuando nos referimos al peso en los pacientes con MC-1, no es la obesidad, sino simplemente el sobrepeso (IMC 25-30 Kg/m²) un indicador de riesgo de TRS. Otro factor de riesgo adicional descrito en nuestra serie, a

diferencia de los factores de riesgo típicos de TRS descritos, ha sido la presencia de hidrocefalia.

Con respecto al resto de los otros parámetros clínicos evaluados en nuestra serie, no se encontró ninguna otra asociación que favorezca la aparición de los TRS en estos pacientes. En la literatura, se han hallado resultados contradictorios en referencia a la predisposición a los TRS cuando existen otras anomalías asociadas a la MC-1, tales como la siringomielia o la impresión basilar. Algunos autores han encontrado una asociación positiva entre los TRS, la siringomielia^{126,173} y la impresión basilar,^{115,126} mientras que otros autores no han encontrado esta asociación.¹¹⁵ En nuestros trabajos no hemos encontrado ninguna asociación entre los TRS con la siringomielia, la impresión basilar ni con la presencia de una odontoides retrocurva.

En nuestro tercer artículo sobre **predicción**, al realizar un análisis univariante de los parámetros morfométricos de la RM en los pacientes con MC-1, utilizando un punto de corte para el IAR ≥ 10 , encontramos que en el subtipo de MC-1.5, la presencia de un aumento de la longitud del clivus, del pons y del fastigium sobre la línea basal y el valor del ángulo de Wackenheim presentaban una asociación significativa con la presencia de TRS. Sin embargo, al realizar un análisis multivalente únicamente persistieron asociaciones significativas con el subtipo de MC 1.5 y con el aumento de la longitud del clivus. Estas variaciones anatómicas podrían sugerir cierta verticalización y elongación del cráneo inferior y, a su vez, del tronco cerebral y la medula espinal, que podría provocar una disfunción sobreañadida a la de los núcleos respiratorios y de los pares craneales bajos, favoreciendo la aparición de los eventos respiratorios durante el sueño. Estos hallazgos podrían modificarse después de la cirugía de la fosa posterior, donde se produce una migración craneal del tronco cerebral, una desaparición de los fenómenos compresivos y un aumento de volumen de la FP.^{23,174} Todos estos cambios favorecerían la mejoría de los parámetros respiratorios después de la cirugía.

Además de los parámetros clínicos y morfométricos craneales como factores predictores de los TRS en los pacientes con MC-1, y como ya se ha insinuado en trabajos previos,^{59,109} hemos constatado que estos pacientes presentan una cavidad oral y orofaríngea anormal que podrían estar en relación con una adaptación de la VAS a una FP pequeña próxima (cuarto artículo sobre **morfometría buco-orofaríngea**).

-CAMBIOS ANATÓMICOS DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR COMO FACTOR PREDISPONENTE A LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO

Aunque la compresión de tronco puede explicar bien la fisiopatología de los trastornos respiratorios durante el sueño en los pacientes con MC-1, no debemos olvidar que puede existir un componente multifactorial y que estos fenómenos también podrían deberse a anomalías anatómicas de la VAS. Bajo este supuesto se elaboraron nuestros estudios sobre **morfometría buco-orofaríngea** y **morfometría buco-orofaríngea y sueño** (artículos 4 y 6).

Un argumento en esta dirección, podría ser que los pacientes a los que se les ha practicado una cirugía descompresiva sobre la FP han mejorado de forma casi total los eventos centrales,^{128,175-178} mientras que los trastornos obstructivos en algunos casos sólo se han solucionado de forma parcial.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ Esto sugiere la existencia de otros factores, distintos a los fenómenos compresivos de la FP, que podrían explicar la falta de resolución de los TRS obstructivos después de la cirugía. Éstos podrían ser, la presencia de anomalías craneofaciales y/o un aumento de los tejidos blandos en la VAS.

Diferentes trabajos han relacionado los hallazgos cefalométricos con el SAHOS. Se ha descrito que muchos de los pacientes con SAHOS son retrognáticos,¹⁸²⁻¹⁸⁵ presentan un descenso del hioides con respecto al plano

mandibular^{182,183,186-189} y tienen una considerable disminución del espacio retrobasolingual.^{183,185,187,190-192}

Del mismo modo, el estudio cefalométrico de los tejidos blandos en los pacientes con SAHOS, puede ser más importante que los hallazgos esqueléticos en la mayoría de los pacientes. Diferentes trabajos han encontrado que el grosor^{182,183,193,194} y la longitud^{187,189,194} del paladar blando, la distancia entre éste y la base de la lengua y la longitud de la lengua,^{182,183,194} están asociados al SAHOS. Parece ser que estos hallazgos tienen mayor influencia en aquellos pacientes que no son obesos que en aquellos que si lo son. Recientemente se está enfatizando el estudio cefalométrico en los pacientes con SAHOS, distinguiendo entre los obesos frente a los no obesos, ya que los parámetros de alteración encontrados no parecen idénticos.¹⁹⁵

Riley y col¹⁹⁶ comprobaron en pacientes con SAHOS que, tras osteotomía sagital inferior y suspensión del hioides, los no respondedores a la cirugía tenían un ángulo SNB (retrognatia) más pequeño que los respondedores, por lo que dedujeron que los SAHOS con retrognatia importante (SNB < 74°) necesitaban corregir sus anomalías óseas. Lee y col¹⁹⁷ señalaron que la cefalometría permite distinguir entre aquellos sujetos con SAHOS —que resolverían su enfermedad con prótesis de adelantamiento mandibular— de los que no serían respondedores. Estos autores encuentran que la longitud del paladar blando determina el éxito o el fracaso del procedimiento.

Se ha descrito que los pacientes con MC-1 también tienen factores anatómicos que pueden facilitar la aparición de eventos obstructivos como son una cavidad oral pequeña, macroglosia, úvula larga, aumento del perímetro cervical y/o la retrognatia.^{59,109,110,166} En un estudio de Marín Padilla sobre la embriogénesis de la MC-1, este autor refiere que los trastornos disráficos esqueléticos-neurales axiales cefálicos de cualquier gravedad implican anomalías en el viscerocráneo y, por lo tanto, el esqueleto facial y la orofaringe.^{57,59} Marín-Padilla demostró que los niños con MC-1 tienen una cavidad oral pequeña y una lengua aparentemente grande.⁵⁹ También encontró que la cavidad oral era

pequeña y corta y que la laringe y la epiglotis estaban ligeramente elevadas. Por ello, Marín-padilla hipotetizó que estos cambios orofaríngeos eran secundarios a las deformidades resultantes de una necesidad de adaptar el esqueleto facial a una base de cráneo corta.⁵⁹ A diferencia de Marín-Padilla, en nuestros estudios morfométricos de la cavidad bucal y orofaringe, no encontramos ni un tamaño mayor de la lengua ni una elevación de la laringe o de la epiglotis. Estas diferencias podrían explicarse por las diferencias estructurales que existen entre los niños y los adultos, dados los cambios anatómicos que se producen desde la infancia hasta la edad adulta.¹⁹⁸

Tubbs y colaboradores¹⁰⁹ describieron un músculo constrictor superior faríngeo más delgado en pacientes con ausencia del reflejo nauseoso. Ellos sugirieron que esta alteración podría ser la causa de la disfunción orofaríngea. Aunque nosotros no analizamos este parámetro hemos encontrado otras alteraciones que podrían explicar la disfunción orofaríngea que presentan algunos de los pacientes con MC-1.¹⁶⁶ En nuestros estudios, describimos que los pacientes con MC-1 presentaban un paladar blando más largo y fino, con una marcada reducción del área de la cavidad oral, y que la epiglotis tenía una posición más baja comparada con la del grupo control. Este paladar blando más largo y fino podría ser debido a la presión que la lengua ejerce sobre el paladar como consecuencia de una cavidad oral pequeña. Ésta, a su vez, podría estar justificada por su asociación y proximidad a una FP pequeña y, como sugiere Marín-Padilla, los cambios orofaríngeos en los pacientes con MC-1 son deformidades secundarias a la adaptación de las estructuras craneofaciales a una base de cráneo corta y con lordosis axial.⁵⁹

Los resultados obtenidos en nuestros estudios morfométricos confirmaron la existencia de una FP pequeña, ya publicado en trabajos previos,^{18,20,37,56,60,62,63,66} pero, además, se objetivó la existencia de anomalías en la cavidad orofaríngea en los pacientes con MC-1 estudiados. Las variables orofaríngeas que presentaban una diferencia estadísticamente significativa respecto a un grupo control, con una $p < 0,05$, fueron: una cavidad oral pequeña y un nivel de epiglotis mayor; y con

una $p < 0,0045$, un paladar más alargado y fino. Al correlacionar las medidas cefalométricas con las de la FP, se observó una correlación positiva entre el área de la cavidad oral y el diámetro antero-posterior de la FP ($r= 0,6$), la longitud del clivus ($r= 0,5$), el área ósea de la FP ($r= 0,4$), el área total de la FP ($r= 0,4$), el diámetro anteroposterior del FM ($r= 0,3$), la distancia del FM a cuerpo calloso ($r= 0,3$) y la distancia de FM a fastigium ($r= 0,3$). Adicionalmente, se objetivó una moderada correlación negativa entre el grosor de paladar blando y el ángulo de Wackenheim's ($r= -0,3$) y entre el nivel de epiglotis y la distancia del FM hasta el cuerpo calloso ($r= -0,5$), la distancia entre FM y pons ($r= -0,4$) y la altura de la FP ($r= -0,4$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre las medidas orofaríngeas entre los pacientes con y sin síntomas orofaríngeos. Únicamente la longitud del paladar blando mostró una tendencia ($p= 0,072$), siendo mayor en aquellos pacientes con síntomas orofaríngeos (disfonía, disfagia y apneas del sueño).

Todos estos hallazgos sobre las anomalías de la cavidad orofaríngea podrían explicar el predominio de los eventos obstructivos en los pacientes con MC-1 y que, a pesar de la cirugía sobre la FP, persistan eventos respiratorios residuales. Por ello sería recomendable realizar un estudio de sueño de control tras la cirugía descompresiva a aquellos pacientes con MC-1 que tengan un SAHOS.

-ARQUITECTURA DEL SUEÑO EN LOS PACIENTES CON MC-1

La somnolencia ha sido un síntoma que se ha descrito asociado tradicionalmente en los pacientes con MC-1, tanto de población adulta como pediátrica, siendo más importante cuando existen TRS en grado grave.¹²⁶⁻¹²⁸ Sin embargo, y en contra de lo publicado, nuestros pacientes han mostrado una muy baja prevalencia de somnolencia diurna (6,7%), tanto en los pacientes con MC-1 que no presentaban TRS como en aquellos con TRS con cualquier grado de

severidad. La prevalencia obtenida en nuestros pacientes es una prevalencia similar a la descrita en la población general.^{199,200} Una limitación de nuestros estudios es que este aspecto ha sido analizado únicamente con el test de Epworth. Es posible que nuestros resultados hubieran sido distintos si este test se hubiera combinado con otros test de somnolencia o de calidad de vida y sueño, al igual que realizar una medición objetiva con el test de latencias múltiples de sueño.

La somnolencia puede aparecer como resultado de alteraciones en la arquitectura del sueño. Sin embargo, pocos son los trabajos que han evaluado los parámetros de la arquitectura del sueño en los pacientes con MC-1 con la PSG.^{115,126-128} De los trabajos publicados, los resultados más consistentes han sido una disminución del tiempo total de sueño (TTS) y de la eficiencia de sueño (74%-76%),¹²⁶⁻¹²⁸ y un aumento del índice de microdespertares.^{126,127} En cambio, se han obtenido resultados muy dispares sobre el porcentaje de sueño lento profundo y de sueño REM que presentan estos pacientes.^{126,127}

En nuestros estudios se ha observado una baja eficiencia de sueño, con un aumento de la vigilia después del inicio del sueño, un bajo porcentaje de sueño REM y un aumento del índice de microdespertares y del tiempo de vigilia intrasueño. La presencia de TRS estaba asociada a parámetros de arquitectura de sueño más pobres como el descenso de la eficiencia de sueño y del sueño REM y con un aumento del estadio de sueño N1, los microdespertares y los movimientos periódicos de las piernas. Aunque estos hallazgos, que sugieren una peor estructuración y fragmentación del sueño, típicamente se han asociado a los TRS, en nuestros estudios vemos que estas alteraciones también están presentes en aquellos pacientes sin TRS. Esto sugiere que la compresión del tronco cerebral podría generar una disfunción del sistema reticular ascendente o de los núcleos del sueño, generando un estado de hiperarousabilidad,²⁰¹ que facilitaría el incremento de la vigilia y la fragmentación del sueño durante el sueño.

En cuanto a los movimientos periódicos de piernas durante el sueño (MPP), hemos encontrado una baja prevalencia comparado con los estudios publicados por otros autores.^{131,132} Del mismo modo, la asociación entre los MPP

y lairingomielia, descrita previamente,^{131,132} no ha sido confirmada en nuestra serie.

-HIDROCEFALIA Y SU ASOCIACIÓN CON LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DURANTE EL SUEÑO

La hidrocefalia se puede presentar en el 10-20% de los pacientes con MC-1. En nuestro segundo trabajo descriptivo (artículo sobre **prevalencia**), la hidrocefalia se encontraba presente en un 18% de los pacientes estudiados. En el análisis univariante la hidrocefalia se asoció con la presencia y severidad de los TRS, pero en nuestro tercer estudio (artículo sobre **predicción**), al aplicar un análisis multivariante, esta relación se perdió. Sin embargo, en el estudio donde comparamos los pacientes en los que los TRS habían mejorado después del tratamiento quirúrgico con los que no habían mejorado, se observa que los pacientes que no mejoraron tenían asociada una hidrocefalia, aunque ésta hubiera sido previamente tratada o fuera detenida. Estos hallazgos sugieren que la hidrocefalia debe tener, aunque discreto, un papel en la fisiopatología de los TRS en los pacientes con una MC-1.

La relación entre la hidrocefalia y los TRS en los pacientes con MC-1 se podría explicar por diversos mecanismos. Se ha propuesto que el aumento de la presión intracraneal (PIC) secundaria a la hipercapnia nocturna y a la vasodilatación durante los episodios de apnea-hipopnea podría actuar como factor etiológico.¹⁰⁴ Al mismo tiempo, la hidrocefalia puede alterar ciertas funciones cerebrales supratentoriales hemisféricas, esenciales para mantener la permeabilidad de la vía aérea superior durante el sueño.^{202,203} Por un lado, los TRS pueden contribuir al desarrollo de la hidrocefalia y lairingomielia en los pacientes con MC-1, debido al incremento de la PIC asociado con las alteraciones del LCR a nivel de foramen magnum.²⁰⁴ Por otro, un incremento en la dilatación de los ventrículos cerebrales puede provocar una disfunción neuronal de las

estructuras infratentoriales secundaria a una herniación de las amígdalas cerebelosas.²⁰² Sin embargo, a pesar de estas teorías, el mecanismo etiológico responsable de los TRS en los pacientes con una MC-1 no está todavía bien definido.

-RESPUESTA A LA CIRUGÍA DESCOMPRESIVA DE FOSA POSTERIOR.

Durante décadas, la compresión de tronco cerebral ha sido el principal argumento para justificar las alteraciones respiratorias nocturnas que presentan los pacientes con una MC-1. Sin embargo, en los diferentes estudios realizados no se han encontrado asociaciones claras entre las anomalías anatómicas de la FP de estos pacientes y los TRS.^{115,126-128} Esta controversia, así como la necesidad de profundizar en el estudio de la implicación de los fenómenos compresivos de las estructuras neurales que discurren a través del FM en la MC-1, motivaron la realización de un último estudio centrado en la repercusión de los **cambios postquirúrgicos** al realizar una RFP sobre las alteraciones del sueño en un grupo de pacientes con MC-1 y TRS asociados. A estos pacientes se les realizó una cirugía descompresiva sobre la FP mediante la técnica diseñada en el HUVH (RFP),²³ y se analizaron los cambios clínicos, anatómicos y somnográficos que se produjeron después de la cirugía. La población estudiada en este artículo incluía pacientes no obesos y que no presentaban somnolencia diurna, coincidiendo con los resultados descritos previamente en nuestro artículo sobre la **prevalencia** de los TRS en los pacientes con MC-1.²⁰⁵

En general, la cirugía descompresiva de la FP ha demostrado ser efectiva en los pacientes con una MC-1,²⁰⁶⁻²⁰⁸ consiguiendo porcentajes de éxito tan elevados como el 80-100% de los pacientes.^{174,209-213} No obstante, en la literatura se combinan resultados de técnicas quirúrgicas muy distintas, con craniectomías de diferente tamaño combinadas con o sin duroplastia. Además, en los diferentes

artículos se incluyen porcentajes muy dispares de pacientes con siringomielia asociada, siendo en algunos casos estudios sólo dirigidos a pacientes con CM-1 sin siringomielia. En nuestro estudio más del 50% de los pacientes presentaban siringomielia. A pesar de este porcentaje y de la existencia de pacientes con síntomas y signos muy marcados, en nuestra serie se objetivó una mejoría clínica en el 94% de pacientes tratados, con una reducción del tamaño de la siringomielia en el 88% de los casos. El 97% de los pacientes mostraron un aumento del área total de la FP después de la cirugía, además de la creación de una nueva cisterna magna o pseudocisterna magna (87%) y un ascenso de las amígdalas del cerebelo (83%). Estos resultados se asociaron a un porcentaje de complicaciones similar al que se describe en otras series, y todas se resolvieron sin secuelas. La complicación más frecuente fue la presencia de fiebre aséptica en 9 de los 30 pacientes tratados (30%) durante una o más semanas después de la cirugía, que se resolvió con dexametasona a bajas dosis, considerándose este fenómeno un síndrome de fosa posterior clásico.

Después de la cirugía, ni el peso de los pacientes ni el grado de somnolencia diurna (medido a través del test de Epworth) se modificaron de forma significativa. Estos resultados difieren de los resultados de otros autores, ya que a pesar de presentar pacientes con edades y peso similares a los nuestros, reportaron un mayor grado de somnolencia antes del tratamiento quirúrgico (26% a 83%).^{115,127,128} En cambio, al igual que en nuestra serie, los autores tampoco observaron cambios significativos en el peso ni en la somnolencia después de la cirugía.^{128,181}

La calidad de vida en los pacientes con MC-1 incluidos en nuestra serie mostraron unos valores similares a los descritos previamente por nuestro grupo,²¹⁴ aunque los pacientes actuales referían peores puntuaciones en las escalas física y psicosocial. En el presente estudio se analizaron, además, los cambios en la calidad de vida después de la RFP. Mueller y Oro^{215,216} también estudiaron el impacto de la MC-1 en la calidad de vida en los pacientes antes y después de la cirugía, describiendo una mejoría en el 84%

de los pacientes después del tratamiento quirúrgico. Nuestro trabajo presenta resultados similares a los Mueller, aunque las mejorías posteriores a la cirugía se situaron principalmente en la escala psicológica y la del sueño. Es de destacar que, aunque se observó una mejoría subjetiva en la calidad de sueño de estos pacientes tras la cirugía, los parámetros de la macroestructura del sueño no mostraron cambios significativos después del tratamiento quirúrgico. Únicamente se observó una ligera tendencia en la mejoría del índice del número de cambios de fase durante el sueño, lo que podría justificar la mejoría clínica subjetiva que reportaron los pacientes, aunque estos hallazgos deberían ser corroborados en futuros trabajos con un mayor número de pacientes.

En referencia a los resultados de los parámetros respiratorios en estos pacientes, se observó que el 40% de los pacientes mejoraron el IAH hasta situarse por debajo de 5 e/h, mientras que el 63% de los casos mejoraron significativamente el grado de severidad de su TRS. Cabría destacar que ninguno empeoró su grado de severidad. Esta mejoría fue independiente del peso, la posición al dormir, del grado de severidad del TRS y del tiempo transcurrido tras la cirugía. Sin embargo, los pacientes con MC-1.5 mejoraron más el IAH que los pacientes con MC-1. Pocos estudios han estudiado los cambios en los trastornos respiratorios de los pacientes con una MC-1 después del tratamiento quirúrgico. La mayoría de los trabajos han sido serie de casos¹⁶⁷ y sólo 2 se han centrado en un pequeño grupo de pacientes.^{128,181} Al comparar nuestros resultados con los de estos dos artículos, observamos que también se hacía referencia a una mejoría parcial de los parámetros respiratorios. Sin embargo, en el trabajo de Botelho et al¹⁸¹ no se indica cuantos pacientes presentaron una resolución completa de las apneas nocturnas (AHI<5). Del mismo modo, Gagnadoux et al¹²⁸ en su estudio no encontraron ningún paciente con una normalización del IAH tras la cirugía.

Al analizar los tipos de eventos respiratorios (centrales y obstructivos), se observó una completa resolución de los eventos respiratorios centrales, pero con una mejoría sólo parcial de los eventos respiratorios obstructivos. Revisando la

literatura, se encontró una consistencia en referencia a la resolución parcial de los eventos respiratorios obstructivos,^{128,167,181} aunque se describen resultados contradictorios sobre la resolución de los eventos respiratorios centrales. Algunos trabajos describen una resolución completa de los eventos centrales,^{128,131,177,178,203,217-220} mientras que otros describen sólo una mejoría parcial.^{176,181,221,222}

A diferencia de los estudios publicados, este es el primer trabajo en el que se describe una asociación entre la mejoría de los TRS con los parámetros morfométricos antes de la cirugía, de los cuales se encontró que los pacientes con un mayor descenso de las amígdalas, una mayor longitud del suboccipocium, una mayor área total de la FP, un menor tamaño del sistema ventricular y un menor Angulo de Wackenheim presentaron una mayor posibilidad de reducir el IAH por debajo de 5 e/h. Sin embargo, los parámetros morfométricos de la FP y la remodelación del cerebelo después de la cirugía, como el aumento en el área total de la FP, la posición más alta de las amígdalas cerebelosas y la creación de una nueva cisterna magna y su volumen no se correlacionó con los cambios del IAH. Del mismo modo, los parámetros orofaríngeos tampoco explicaron la carencia de mejoría en aquellos pacientes que no mejoraron el TRS tras la RFP. Esto implica que el origen de los TRS en los pacientes con una MC-1 puede ser multifactorial y que debemos ampliar la serie de pacientes estudiados para obtener resultados más robustos.

- ¿CUÁNDO REALIZAR UN ESTUDIO DE SUEÑO EN LOS PACIENTES CON MC-1?

Los TRS son un factor de riesgo independiente de enfermedades cardiovasculares^{172,223}, de un empeoramiento de la calidad de vida,²²⁴ de un incremento de accidentes de vehículos y laborales^{225,226} y de un aumento de la

mortalidad.^{227,228} El tratamiento con CPAP ha demostrado ser efectivo en los TRS, tanto en la mejoría de los parámetros clínicos como cardiovasculares.²²⁹

Trabajos previos,^{115,126-128} e incluso nuestros propios resultados, han demostrado una alta prevalencia de TRS en los pacientes con MC-1, especialmente del tipo obstructivo. Del mismo modo, es importante remarcar que en nuestras series los pacientes con MC-1 no presentaban los factores clínicos ni anatómicos típicos presentes en la población general, y que proporcionan una alta sospecha de presentar un TRS, como son: somnolencia diurna, obesidad, presencia de alguna enfermedad cardiovascular asociada²²⁹, hipertrofia amigdalар, macroglosia, retrognatia y/o facies alargada.²³⁰ En cambio, en los pacientes con una MC-1, los factores que se asociaron a un mayor riesgo de apneas del sueño fueron el sexo masculino, la edad (en el sexo masculino ≥ 29 años y en el sexo femenino ≥ 52 años), el subtipo de MC-1.5, la presencia de un clivus alargado (≥ 40 mm) y de un paladar blando alargado ($\geq 40,7$ mm). De igual manera, observamos que la adición de diversos factores predisponentes incrementa el riesgo de TRS en estos pacientes.

Basándonos en estos resultados, y conocidas las importantes consecuencias en la salud que tienen los TRS, creemos que sería necesario realizar un estudio de sueño a los pacientes con MC-1, pero sobre todo en aquellos que presentan uno o varios de los factores de riesgo descritos previamente y que se detallan en el algoritmo representado en la **figura 25**.

Es importante remarcar que, dado que la MC-1 se considera una enfermedad rara y con una alta prevalencia de TRS, ya de por sí muchos profesionales encontrarían indicado realizar el estudio de sueño. Sin embargo, en nuestro centro, al ser un centro de referencia de esta patología, en el que se visitan más de 100 pacientes cada año, se genera una importante demanda a la Unidad de Sueño, que ya presenta una elevada carga asistencial. Aplicando este protocolo, calculamos que podría disminuirse la necesidad de realizar estudios del sueño en un porcentaje elevado de los pacientes con una MC-1.

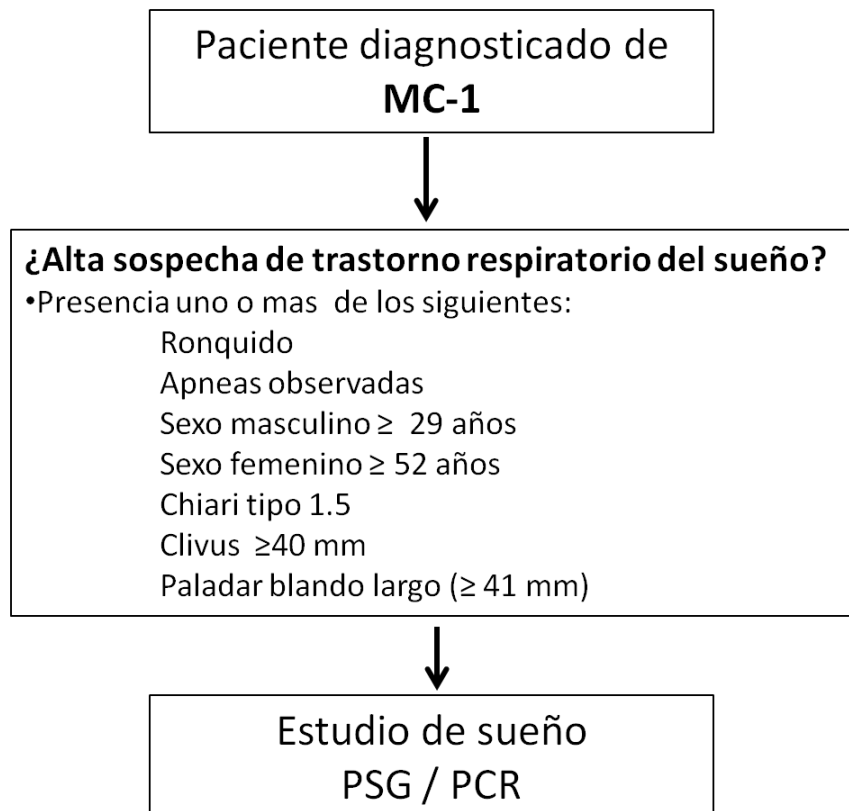


Figura 25. Propuesta de algoritmo para la indicación de un estudio de sueño en un paciente con una malformación de Chiari tipo 1 (MC-1). **PSG:** polisomnografía; **PCR:** Poligrafía cardiorrespiratoria.

Además, el resultado de la PSG, que valora tanto el grado de severidad como el tipo de eventos respiratorios que puede presentar un paciente con una MC-1 (problemas centrales u obstructivos), puede ayudar a establecer indicaciones terapéuticas, especialmente en los pacientes oligosintomáticos. Una propuesta de actuación sería la que aparece en el siguiente algoritmo (**Figura 26**).

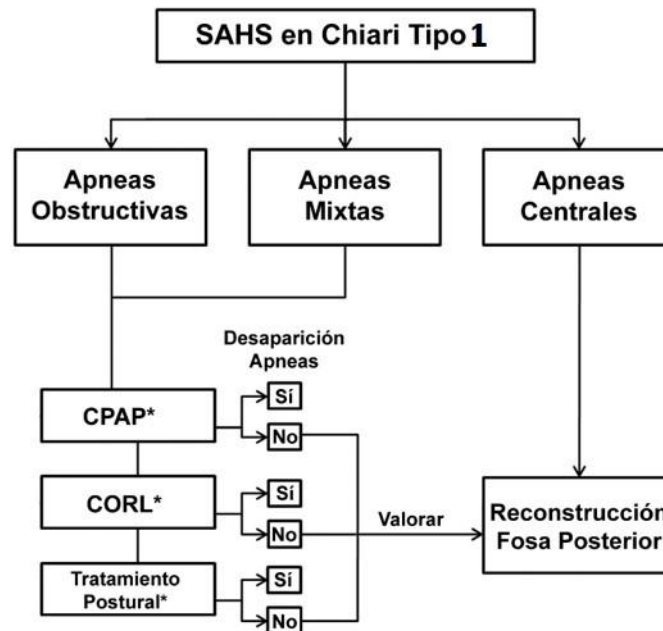


Figura 26. Protocolo terapéutico en pacientes con malformación de Chiari tipo 1 oligosintomáticos a los que se les ha diagnosticado un síndrome de apnea-hipopnea del sueño. **SAHS:** Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; **CPAP:** presión positiva y continua de aire; **CORL:** cirugía otorrinolaringológica.

Al igual que creemos imprescindible realizar un diagnóstico precoz de los TRS en los pacientes con MC-1, también es necesario realizar un estudio de sueño durante el seguimiento de aquellos pacientes que presentaban TRS y se les ha realizado una cirugía descompresiva de la FP, especialmente en los casos que presentaban eventos obstructivos (SAHOS). Los argumentos que defienden esta postura es que tanto en trabajos previos^{128,181} como en los nuestros, observamos que después de la cirugía existe una mejoría total de los eventos respiratorios de tipo central, pero sólo una mejoría parcial de los eventos respiratorios obstructivos en algunos pacientes. Por ello, nuestra propuesta para el seguimiento postquirúrgico de los pacientes con una MC-1 intervenidos quedaría representada en la **figura 27**.

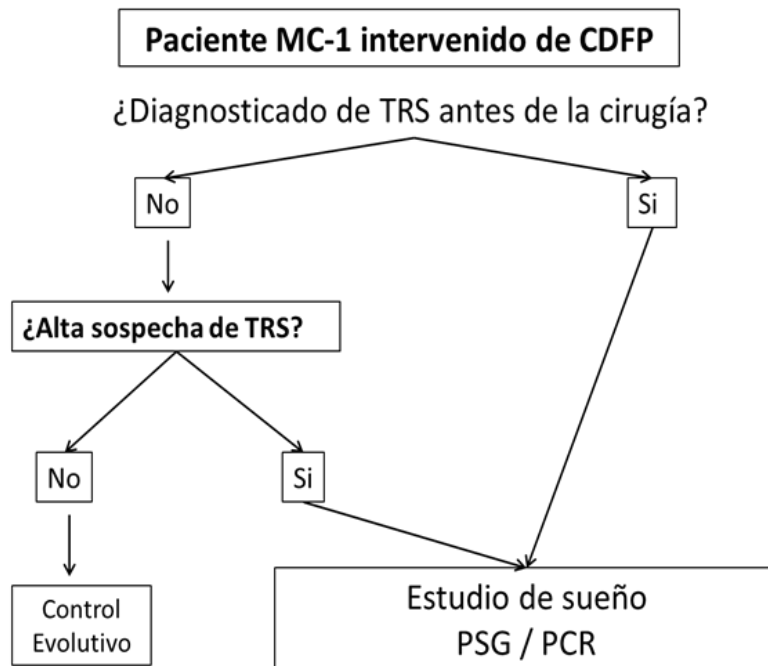


Figura 27. Propuesta de algoritmo de actuación para el control de los TRS en los pacientes intervenidos de una malformación de Chiari tipo 1 (MC-1). **CDFP:** Cirugía descompresiva de fosa posterior; **TRS:** Trastorno respiratorio del sueño; **PSG:** polisomnografía; **PCR:** Poligrafía cardiorrespiratoria.



FORTALEZAS Y LIMITACIONES

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

FORTALEZAS

Esta Tesis Doctoral incluye diversos estudios con las **series más extensas de la literatura** en las que se han estudiado de forma prospectiva los trastornos respiratorios y las alteraciones en la arquitectura del sueño en poblaciones homogéneas de pacientes afectos de una MC-1. Del mismo modo, se ha conseguido determinar parámetros clínico-radiológicos que favorecen la aparición de los TRS en estos pacientes, validando estos hallazgos con grupos control. Dentro de esta línea de investigación, nuestro grupo ha sido el primero en realizar una aproximación de la anatomía de la VAS en un grupo muy amplio de pacientes con MC-1, obteniendo resultados que podrían estar en relación con los TRS. Esto se ha conseguido gracias a la existencia de una **base de datos clínico-radiológica** que incluye la serie española más extensa de pacientes afectos de una malformación de Chiari, ya sean adultos o niños.

Otro aspecto relevante que ha permitido realizar los estudios que forman parte de esta y otras Tesis Doctorales realizadas en el seno de nuestra Unidad de Investigación relacionadas con la malformación de Chiari (<https://www.neurotrauma.com/lineas.php#malformaciones-congenitas>), es el **estricto protocolo de estudio** que siempre se ha realizado en estos pacientes, así como la homogeneidad en su seguimiento. El protocolo de estudio incluye una evaluación clínica con exploración neurológica, la práctica de una RM craneal y espinal, tomografía computarizada de la unión craneovertebral, con reconstrucciones coronales, sagitales y tridimensionales, y exploraciones neurofisiológicas como potenciales evocados (potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y potenciales evocados somatosensoriales de las 4 extremidades) y un estudio del sueño nocturno. La historia clínica incluyó el registro de manifestaciones clínicas y una entrevista sistemática sobre potenciales anomalías del sueño, que se centró principalmente en la existencia de somnolencia diurna

excesiva. La somnolencia se evaluó mediante la ESS y se consideró anormal cuando la puntuación de la ESS fue superior a 11. Los diferentes estudios incluidos en esta Tesis Doctoral fueron valorados por el Comité de Ética (CEIC) del HUVH (número de protocolo: PR-AG-326/2013), obteniéndose el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Otro aspecto importante cuando se estudian trastornos del sueño es realizar una **correcta selección de los pacientes**. Por ello, en nuestros estudios se excluyeron aquellos casos que presentaban una hipertrofia adenoidea o amigdalar, una malformación compleja de charnela, cardiopatía congestiva avanzada o la presencia de mediación psicotrópica que pudiera interferir en el sueño. Aplicando los criterios de selección que se han definido en cada artículo, se incluyeron siempre pacientes con una edad superior a 18 años, con un descenso de las amígdalas del cerebelos ≥ 3 mm y, de acuerdo con los criterios más actuales, los pacientes se subclasificaron en 2 subtipos de malformación: MC-1, con el óbex por encima del FM, y MC-1.5, en los que junto con la ectopia de las amígdalas del cerebelos, el óbex, se encontraba por debajo del FM.

El último aspecto a destacar es la utilización de **grupos control** con un número importante de participantes, lo que ofrece un factor diferencial a otros estudios publicados en la literatura. Los grupos control se utilizaron en los análisis morfométricos y en la validación de los modelos de inferencia estadística utilizados en los diferentes estudios. También hemos sido siempre muy rigurosos en los **análisis de concordancia** intra- e inter-observadores, lo que da más valor a los resultados obtenidos. Asimismo, destacar que la validez de los algoritmos diagnósticos que se proponen en esta Tesis Doctoral se ha analizado a partir de un **grupo de validación**, dando una mayor fortaleza a la propuesta.

LIMITACIONES

En los distintos estudios que conforman la presente Tesis Doctoral existen una serie de limitaciones que, además de hacerse constar de forma específica en cada uno de ellos, se resumen a continuación:

Dificultades para diferenciar entre hipopneas de origen obstructivo o central. Para la realización de un diagnóstico preciso, que permitiera diferenciar entre una hipopnea obstructiva y una hipopnea central, hubiera sido necesario utilizar un sensor de presión introducido a través de un balón esofágico. Este sensor se considera el *gold standard*, aunque por su invasividad raramente se utiliza en los registros convencionales. Por este motivo, no puede descartarse completamente que no exista un componente central en las hipopneas encontradas en los pacientes registrados. Sin embargo, la presencia de una limitación de flujo en la vía aérea superior, el ronquido que existe en la mayoría de las hipopneas, además del mayor número de apneas obstructivas respecto al de apneas centrales y de una gran variabilidad con el componente postural, nos sugeriría un predominio del componente obstructivo en las hipopneas.

La **PSG fue realizada únicamente con una noche de registro**, por lo que los parámetros en la alteración de la arquitectura del sueño se deberían analizar con precaución, debido a que no podemos descartar la afectación del efecto laboratorio de la primera noche descrito en este tipo de estudios. Sin embargo, dada la elevada carga asistencial de las unidades del sueño, este es un inconveniente que se repite en los estudios publicados en la literatura.

La **repercusión diurna de los trastornos respiratorios únicamente se ha realizado con el test de Epworth**. Idealmente, sería necesario complementar este test o aplicar otros procedimientos más complejos, que incorporen tanto una valoración subjetiva (p. ej.: cuestionarios de calidad de sueño y vida) como objetiva (p. ej.: test de latencias múltiples de sueño) para evaluar mejor el impacto de los síntomas en los TRS.

Algunos de los pacientes con una MC-1 remitidos para estudio del sueño no presentaban síntomas y fueron **hallazgos incidentales** en la prueba de

neuroimagen, por lo que la prevalencia de los TRS en los pacientes con una MC-1 sintomáticos podría estar infraestimada.

En el grupo de validación y en el de pacientes intervenidos quirúrgicamente existen **algunos casos en los que el estudio del sueño se realizó con una PCR en vez de la PSG convencional**. La PCR es una prueba aceptada para el diagnóstico de TRS, pero que no permite contabilizar los RERAs. Sin embargo, en los estudios que hemos efectuado con PSG se ha objetivado que los RERAs en nuestra población de MC-1 son casi inexistentes, por lo que creemos que la utilización de PCR en algunos casos no han afectado los resultados obtenidos.

En los **análisis cefalométricos** en pacientes con MC-1 en los que se comparó con un grupo control, las muestras no pudieron ser apareadas por la edad de los sujetos. Sin embargo, se excluyeron siempre a los individuos de menos de 18 años, para evitar la influencia de los cambios evolutivos de crecimiento. No obstante, en la literatura se ha descrito que incluso en la población adulta los tejidos blandos de la orofaringe podrían variar con la edad.²³¹ Además, las medidas cefalométricas de la orofaringe se han realizado con una imagen de RM de la línea media sagital. La orientación del corte de la imagen podría no haber sido óptimamente colocada en el plano sagital medio, pudiendo existir pequeñas modificaciones en el corte escanográfico que pudieran afectar a las medidas realizadas. Sin embargo, este es un principio general que se encuentra presente en todos los estudios morfométricos. Por último, el diámetro traqueal se ha obtenido solamente con el plano del corte sagital. Idealmente, esta medida se debería haber realizado mediante un corte ortogonal a través de la VAS.



FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Todos los estudios realizados en el marco de esta Tesis Doctoral han mostrado resultados interesantes y novedosos, pero también han abierto nuevas ideas para avanzar sobre aspectos específicos de los TRS que presentan los pacientes con una MC-1. En primer lugar, sería interesante corroborar los resultados obtenidos en nuestro centro con los de otros grupos, a través de un estudio multicéntrico. Esto permitiría dar una mayor solidez a los resultados e incrementar de forma muy importante el tamaño muestral de las series de pacientes estudiados.

En segundo lugar, sería importante realizar una validación para la detección de los trastornos respiratorios en los pacientes con MC-1, registrando de forma simultánea todos los datos clínicos y de morfometría craneofacial y orofaríngea, para ser capaces de controlar todos los factores potencialmente implicados y detectar aquellos pacientes con un alto riesgo de presentar trastornos respiratorios del sueño. Esto permitiría definir mejor a qué pacientes con una MC-1 es imprescindible realizar un estudio del sueño y en cuáles podríamos prescindir de esta exploración. Esto redundaría en un mejor aprovechamiento de los recursos sanitarios.

En tercer lugar, este trabajo se ha centrado principalmente en los trastornos respiratorios del sueño. Sin embargo, sería necesario valorar la prevalencia del resto de los trastornos del sueño como son el insomnio, las parasomnias, los trastornos de ritmo circadiano y los trastornos del movimiento durante el sueño. Hasta el momento, estos trastornos no han sido estudiados de forma específica en los pacientes con una MC-1.

En cuarto lugar, deberían valorarse las consecuencias a largo plazo de la respuesta quirúrgica de la MC-1 en los trastornos del sueño, y ver si las alteraciones que no se corrigen de forma inicial persisten en el tiempo. Esto

implica prolongar el seguimiento de estos enfermos y buscar alternativas terapéuticas específicas en algunos casos. También faltaría definir qué parámetros clínico-radiológicos podrían asegurar una respuesta significativa sobre los TRS en aquellos pacientes a los que se les ha realizado una cirugía descompresiva sobre la fosa posterior.

Por último, todos los estudios realizados en esta Tesis Doctoral se han centrado en la población adulta, a pesar de haber realizado el mismo protocolo de estudio a más de 200 niños, de los que han sido intervenidos hasta el momento 127. Esto nos va a permitir realizar estudios de prevalencia de los trastornos del sueño en los niños con MC-1, a partir de la serie más larga de casos que existe en la literatura. También podrán reproducirse los análisis morfométricos y la valoración de resultados quirúrgicos en esta amplia población infantil con MC-1.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Considerando los resultados de los diferentes estudios que componen la presente Tesis Doctoral y de acuerdo con los objetivos inicialmente establecidos, se ha concluido lo siguiente:

Objetivos	Conclusiones
<p><i>1- Describir la frecuencia de aparición de alteraciones en la polisomnografía nocturna en una serie extensa y homogénea de pacientes con diagnóstico de MC-1.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes con MC-1 tienen una prevalencia de TRS del 50%, siendo catalogados de grado moderado-severo en el 30% de los casos. • Los TRS que más predominan en los pacientes con una MC-1 son los de tipo obstructivo. • Los pacientes con MC-1 presentan una arquitectura de sueño ligeramente desestructurada, que se ve agravada con el grado de severidad de los TRS. Las alteraciones más frecuentes objetivadas en nuestros estudios han sido: 1) una baja eficiencia de sueño, con un aumento de la vigilia después del inicio del sueño y un aumento del estadio de sueño N1, 2) un bajo porcentaje de sueño REM, 3) un aumento del índice de microdespertares y del tiempo de vigilia intrasueño y 4) un aumento de movimientos periódicos de las piernas en los casos con TRS más evidentes que aquellos sin TRS.

2- Relacionar los tipos de alteraciones polisomnográficas con los hallazgos clínicos, anatómicos y radiológicos en pacientes con MC-1.

- Los parámetros clínicos y anatómo-radiológicos de la morfometría craneal que se han mostrado más capaces de predecir la presencia de TRS en los pacientes con una MC-1 han sido la edad, el sexo, el subtipo 1.5 de la malformación de Chiari y la longitud del clivus.
- Los pacientes con MC-1, a pesar de presentar una alta prevalencia en TRS, no presentan obesidad ni somnolencia, por lo que, de acuerdo con los paradigmas clásicos, clínicamente tendrían una baja probabilidad de padecer un TRS. Estos hallazgos apoyan la necesidad de seguir algoritmos de diagnósticos distintos y específicos en los pacientes afectados de una MC-1.

3- Definir subgrupos de pacientes con probabilidades distintas de presentar alteraciones en la polisomnografía en función de parámetros morfométricos craneo-cervicales.

- Los pacientes con MC-1 menores de 52 años y las mujeres de menos de 29 años han presentado una baja probabilidad de presentar TRS.
- Estos hallazgos, perfilado con el resto de resultados de los estudios realizados, podría dirigir mejor la indicación de un estudio de sueño en estos pacientes.

4- Definir subgrupos de pacientes con probabilidades distintas de presentar alteraciones en la polisomnografía en función de parámetros morfométricos faciales y de la vía aérea superior

- Los pacientes con una MC-1 tenían una vía aérea superior anómala, a expensas de un paladar blando más largo y fino, una cavidad oral más pequeña y la epiglotis situada a un nivel inferior.
- Los pacientes con MC-1 y TRS asociados presentaban un óbex más descendido y un paladar blando, un maxilar y un clivus más alargados, comparado con aquellos pacientes con MC-1 que no presentaban TRS.
- Todos estos hallazgos podrían explicar la

existencia de un componente etiológico múltiple (facial, craneal y cerebral) en el origen de los TRS en estos pacientes.

5- Describir las variaciones polisomnográficas en aquellos pacientes que han realizado una cirugía descompresiva de fosa posterior.

- Después del tratamiento quirúrgico (RFP), el 40% de los pacientes presentaron una resolución completa de los TRS asociados y el 63% del total de los pacientes estudiados mejoraron de forma significativa. Ningún paciente empeoró el grado de severidad de TRS respecto a antes de la cirugía.
- La RFP eliminó los eventos respiratorios centrales, pero también redujo parcialmente los eventos respiratorios obstructivos.
- Los pacientes que mejoraron el TRS tras la RFP fueron aquellos que presentaban una menor edad, un menor tamaño del sistema ventricular, un menor ángulo de Wackenheim, un mayor descenso de las amígdalas del cerebelo, una mayor longitud del suboccipucium y una mayor área total de la FP, valorados antes de la cirugía.
- No se encontraron diferencias anatómicas craneales ni orofaríngeas significativas entre los pacientes en los que los TRS mejoraron después de la cirugía y los que no. Sin embargo, estos resultados deberían confirmarse en una serie mayor de pacientes.

MC-1 = Malformación de Chiari tipo 1; RFP = Reconstrucción de la Fosa Posterior; TRS= Trastorno respiratorio durante el sueño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barkovich, A. J., Wippold, F. J., Sherman, J. L. & Citrin, C. M. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 7, 795–799 (1986).
2. Fanfulla, F., Eleftheriou, D., Patruno, V., Bruschi, C. & Rampulla, C. Chronic respiratory failure in a patient with type I Arnold-Chiari malformation (ACM1) and syringomyelia. *Monaldi Arch.Chest Dis.* 53, 138–141 (1998).
3. Gentry, J. B., Gonzalez, J. M. & Blacklock, J. B. Respiratory failure caused by Chiari I malformation with associated syringomyelia. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 103, 43–45 (2001).
4. Ali, M. M., Russell, N., Awada, A. & McLean, D. A cranio-cervical malformation presenting as acute respiratory failure. *J.Emerg.Med.* 14, 569–572 (1996).
5. Alvarez, D. *et al.* Acute respiratory failure as the first sign of Arnold-Chiari malformation associated with syringomyelia. *Eur.Respir.J.* 8, 661–663 (1995).
6. Fish, D. R., Howard, R. S., Wiles, C. M. & Simon, L. Respiratory arrest: a complication of cerebellar ectopia in adults. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 51, 714–716 (1988).
7. Chaouch, N. *et al.* [Acute respiratory failure as the sole inaugural sign of Arnold-Chiari malformation. Two cases]. *Rev.Pneumol.Clin.* 63, 319–322 (2007).
8. Gladding, P. & Whyte, K. Subacute respiratory failure due to Arnold-Chiari I malformation. *Intern.Med.J.* 35, 731–732 (2005).
9. Tsara, V. *et al.* Acute respiratory failure and sleep-disordered breathing in Arnold-Chiari malformation. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 107, 521–524 (2005).
10. Omer, S., al Kawi, M. Z., Bohlega, S., Bouchama, A. & McLean, D. Respiratory arrest: a complication of Arnold-Chiari malformation in adults. *Eur.Neurol.* 36, 36–38 (1996).
11. Nogues, M. A., Gene, R. & Encabo, H. Risk of sudden death during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 55, 585–589 (1992).
12. Iwabuchi, K. *et al.* [A sudden-death in a case of Arnold-Chiari malformation (type I) with sleep apnea]. *No To Shinkei* 37, 575–581 (1985).

13. Cirignotta, F. *et al.* Sleep Apnea, Convulsive Syncopes and Autonomic Impairment in Type I Arnold-Chiari Malformation. *Eur. Neurol.* 31, 36–40 (1991).
14. Quebada, P. B. & Duhaime, A. C. Chiari malformation Type I and a dolichodontoid process responsible for sudden cardiorespiratory arrest. Case report. *J.Neurosurg.* 103, 567–570 (2005).
15. Stephany, J. D., Garavaglia, J. C. & Pearl, G. S. Sudden death in a 27-year-old man with Chiari I malformation. *Am.J.Forensic Med.Pathol.* 29, 249–250 (2008).
16. Rocker, G. M., MacAulay, M. A. & Sangalang, V. Sudden death and Chiari malformations. *Intensive Care Med.* 21, 621 (1995).
17. Martinot, A. *et al.* Sudden death revealing Chiari type 1 malformation in two children. *Intensive Care Med.* 19, 73–74 (1993).
18. Milhorat, T. H. *et al.* Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* 44, 1005–1017 (1999).
19. Kurschel, S., Maier, R., Gellner, V. & Eder, H. G. Chiari I malformation and intra-cranial hypertension: a case-based review. *Childs Nerv.Syst.* 23, 901–905 (2007).
20. Nishikawa, M., Sakamoto, H., Hakuba, A., Nakanishi, N. & Inoue, Y. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa. *J.Neurosurg.* 86, 40–47 (1997).
21. Tubbs, R. S., Hill, M., Loukas, M., Shoja, M. M. & Oakes, W. J. Volumetric analysis of the posterior cranial fossa in a family with four generations of the Chiari malformation Type I. *J.Neurosurg.Pediatr.* 1, 21–24 (2008).
22. Tubbs, R. S. *et al.* Morphometric analysis of the craniocervical juncture in children with Chiari I malformation and concomitant syringobulbia. *Childs Nerv.Syst.* 25, 689–692 (2009).
23. Sahuquillo, J. *et al.* Posterior fossa reconstruction: a surgical technique for the treatment of Chiari I malformation and Chiari I/syringomyelia complex—preliminary results and magnetic resonance imaging quantitative assessment of hindbrain migration. *Neurosurgery* 35, 874–884 (1994).
24. Sateia, M. J. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest* 146, 1387–1394 (2014).
25. Chiari, H. Concerning alterations in the cerebellum resulting from cerebral hydrocephalus. 1891. *Pediatr.Neurosci.* 13, 3–8 (1987).
26. Cleland. Contribution to the study of spina bifida, encephalocele and anencephalus. *J. Anat. Physiol.* 17, 257–92 (1983).

27. Chiari, H. Über Veränderungen des Kleinhirns Infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. *Dtsch. Med. Wochenschrift. Berlin* 17, 1172–1175 (1891).
28. Arnold, J. Myelocyste, Transposition von Gewebskeimen und Sympodie. *Beiträge zur Pathol. Anat. und zur Allg. Pathol.* 16_, 1–28 (1894).
29. Wilkins, R. H. & Brady, I. A. The Arnold-Chiari malformations. *Arch Neurol.* 25, 376–379 (1971).
30. schwalbe, E. & Gredig, M. Ueber Entwicklungs-st"rungen des Kleinhirns, Hirnstamms und Halsmarks bei Spina Bifida (Arnold'sche und Chiari'sche Missbildung). *BetrirPathAnat* 40_, 132–194 (1907).
31. Avellaneda Fernández, A., Izquierdo Martínez, M., Luengo Gómez, S., Arenas Martín, J. & Ramón, J. R. Necesidades de formación en enfermedades raras para atención primaria. *Atención Primaria* 38, 345–348 (2006).
32. Speer, M. C. *et al.* Chiari type I Malformation with or without syringomyelia: Prevalence an Genetics. *Jornal Genet. Couns.* 12_, 297–311 (2003).
33. Vernooij, M. W. *et al.* Incidental findings on brain MRI in the general population. *N.Engl.J Med* 357, 1821–1828 (2007).
34. Morris, Z. *et al.* Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 339, b3016 (2009).
35. Furuya, K., Sano, K., Segawa, H., Ide, K. & Yoneyama, H. Symptomatic tonsillar ectopia. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry* 64, 221–226 (1998).
36. Elster, A. D. & Chen, M. Y. Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal. *Radiology* 183, 347–353 (1992).
37. Meadows, J., Kraut, M., Guarnieri, M., Haroun, R. I. & Carson, B. S. Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 92, 920–926 (2000).
38. Saez, R. J., Onofrio, B. M. & Yanagihara, T. Experience with Arnold-Chiari malformation, 1960 to 1970. *J Neurosurg.* 45, 416–422 (1976).
39. Iskandar, B. J., Hedlund, G. L., Grabb, P. A. & Oakes, W. J. The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. *J Neurosurg.* 89, 212–216 (1998).
40. Tubbs, R. S. *et al.* Analysis of the posterior fossa in children with the Chiari 0 malformation. *Neurosurgery* 48, 1050–1054 (2001).
41. Isik, N. *et al.* A new entity: Chiari Zero malformation and its surgical method. *Turk.Neurosurg.* 21, 264–268 (2011).
42. Kyoshima, K. *et al.* Syringomyelia without hindbrain herniation: tight cisterna magna. Report of four cases and a review of the literature. *J Neurosurg.* 96, 239–249 (2002).

43. Tubbs, R. S., Iskandar, B. J., Bartolucci, A. A. & Oakes, W. J. A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. *J Neurosurg.* 101, 179–183 (2004).
44. Capra, V. *et al.* Craniosynostosis, hydrocephalus, Chiari I malformation and radioulnar synostosis: probably a new syndrome. *Eur.J Med Genet.* 52, 17–22 (2009).
45. Snyder, P. Chiari malformation and syringomyelia. *Radiol.Technol.* 79, 555–558 (2008).
46. Kim, I. K., Wang, K. C., Kim, I. O. & Cho, B. K. Chiari 1.5 malformation : an advanced form of Chiari I malformation. *J Korean Neurosurg.Soc.* 48, 375–379 (2010).
47. da Silva, J. A. *et al.* Posterior fossa decompression with tonsillectomy in 104 cases of basilar impression, Chiari malformation and/or syringomyelia. *Arg Neuropsiquiatr.* 69, 817–823 (2011).
48. Moncho, D. *et al.* Brainstem auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in Chiari malformation. *Revista de Neurologia* 56, 623–634 (2013).
49. Novegno, F. *et al.* The natural history of the Chiari Type I anomaly. *J Neurosurg.Pediatr.* 2, 179–187 (2008).
50. Gardner, W. J., Bell, H. S., Poolos, P. N., Dohn, D. F. & Steinberg, M. Terminal ventriculostomy for syringomyelia. *J Neurosurg.* 46, 609–617 (1977).
51. Zhang, Z. Q. *et al.* Chiari I malformation associated with syringomyelia: a retrospective study of 316 surgically treated patients. *Spinal Cord.* 46, 358–363 (2008).
52. Williams, B. On the pathogenesis of syringomyelia: a review. *J R.Soc.Med* 73, 798–806 (1980).
53. Marin-Padilla, M. Mesodermal alterations induced by hypervitaminosis A. *J Embryol.Exp.Morphol.* 15, 261–269 (1966).
54. Badie, B., Mendoza, D. & Batzdorf, U. Posterior fossa volume and response to suboccipital decompression in patients with Chiari I malformation. *Neurosurgery* 37, 214–218 (1995).
55. Noudel, R. *et al.* Posterior fossa volume increase after surgery for Chiari malformation Type I: a quantitative assessment using magnetic resonance imaging and correlations with the treatment response. *J Neurosurg.* 115, 647–658 (2011).
56. Urbizu, A. *et al.* MRI-based Morphometric Analysis of Posterior Cranial Fossa in the Diagnosis of Chiari Malformation Type I. *J.Neuroimaging* 24, 250–256 (2013).

57. Marin-Padilla, M. & Marin-Padilla, T. M. Morphogenesis of experimentally induced Arnold--Chiari malformation. *J Neurol.Sci.* 50, 29–55 (1981).
58. Marin-Padilla, M. Study of the sphenoid bone in human cranioschisis and craniorhachischisis. *Virchows Arch Pathol.Anat.Physiol Klin.Med* 339, 245–253 (1965).
59. Marin-Padilla, M. Cephalic axial skeletal-neural dysraphic disorders: embryology and pathology. *Can.J.Neurol.Sci.* 18, 153–169 (1991).
60. Vega, A., Quintana, F. & Berciano, J. Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: a morphometric study. *J Neurol.Sci.* 99, 137–145 (1990).
61. Nyland, H. & Krogness, K. G. Size of posterior fossa in Chiari type 1 malformation in adults. *Acta Neurochir.(Wien.)* 40, 233–242 (1978).
62. Schady, W., Metcalfe, R. A. & Butler, P. The incidence of craniocervical bony anomalies in the adult Chiari malformation. *J Neurol.Sci.* 82, 193–203 (1987).
63. Stovner, L. J., Bergan, U., Nilsen, G. & Sjaastad, O. Posterior cranial fossa dimensions in the Chiari I malformation: relation to pathogenesis and clinical presentation. *Neuroradiology* 35, 113–118 (1993).
64. Dufton, J. A., Habeeb, S. Y., Heran, M. K., Mikulis, D. J. & Islam, O. Posterior fossa measurements in patients with and without Chiari I malformation. *Can.J Neurol.Sci.* 38, 452–455 (2011).
65. Aydin, S., Hanimoglu, H., Tanriverdi, T., Yentur, E. & Kaynar, M. Y. Chiari type I malformations in adults: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa. *Surg.Neurol* 64, 237–241 (2005).
66. Dagtekin, A. *et al.* Posterior cranial fossa morphometry in symptomatic adult Chiari I malformation patients: comparative clinical and anatomical study. *Clin Neurol Neurosurg.* 113, 399–403 (2011).
67. Karagöz, F. *et al.* Morphometric measurements of the cranium in patients with Chiari type I malformation and comparison with the normal population. *Acta Neurochir.(Wien.)* 144, 165–171 (2002).
68. Sekula Jr., R. F. *et al.* Dimensions of the posterior fossa in patients symptomatic for Chiari I malformation but without cerebellar tonsillar descent. *Cerebrospinal.Fluid Res* 2, 11 (2005).
69. Milhorat, T. H. *et al.* Association of Chiari malformation type I and tethered cord syndrome: preliminary results of sectioning filum terminale. *Surg.Neurol.* 72, 20–35 (2009).
70. Milhorat, T. H., Nishikawa, M., Kula, R. W. & Dlugacz, Y. D. Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as guide

- to clinical management. *Acta Neurochir.(Wien.)* 152, 1117–1127 (2010).
71. W., P. & D.F., C. Arnold Chiari malformation and its operative treatment. *Arch. Neurol.Psychiatry* 328–336 (1938).
 72. Goldstein, F. & Kepes, J. J. The role of traction in the development of the Arnold-Chiari malformation. An experimental study. *J Neuropathol.Exp.Neurol.* 25, 654–666 (1966).
 73. Barry, A., Patten, B. M. & Stewart, B. H. Possible factors in the development of the Arnold-Chiari malformation. *J Neurosurg.* 14, 285–301 (1957).
 74. Margolis, G. & Kilham, L. Experimental virus-induced hydrocephalus. Relation to pathogenesis of the Arnold-Chiari malformation. *J Neurosurg.* 31, 1–9 (1969).
 75. Royo-Salvador, M. B. [Syringomyelia, scoliosis and idiopathic Arnold-Chiari malformations: a common etiology]. *Rev.Neurol.* 24, 937–959 (1996).
 76. Royo-Salvador, M. B. [Platybasia, basilar groove, odontoid process and kinking of the brainstem: a common etiology with idiopathic syringomyelia, scoliosis and Chiari malformations]. *Rev.Neurol.* 24, 1241–1250 (1996).
 77. Pinna, G., Alessandrini, F., Alfieri, A., Rossi, M. & Bricolo, A. Cerebrospinal fluid flow dynamics study in Chiari I malformation: implications for syrinx formation. *Neurosurg.Focus.* 8, E3 (2000).
 78. Gardner, W. J. HYDRODYNAMIC MECHANISM OF SYRINGOMYELIA: ITS RELATIONSHIP TO MYELOCELE. *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 28, 247–259 (1965).
 79. Ball, M. J. & Dayan, A. D. Pathogenesis of syringomyelia. *Lancet* 2, 799–801 (1972).
 80. Aboulker, J. [Syringomyelia and intra-rachidian fluids. IX. The rachidian fluid: its relations with the spinal cord, its place in CSF, its movements]. *Neurochirurgie* 25 Suppl 1, 81–97 (1979).
 81. Hall, P., Turner, M., Aichinger, S., Bendick, P. & Campbell, R. Experimental syringomyelia: the relationship between intraventricular and intrasyrinx pressures. *J Neurosurg.* 52, 812–817 (1980).
 82. B., W. Pathogenesis of syringomyelia. in *Syringomyelia Current concepts in diagnosis and treatment.* (ed. Batzdorf, U.) 59–90 (Williams and Wilkins, 1991).
 83. Williams, B. A demonstration analogue for ventricular and intraspinal dynamics (DAVID). *J Neurol.Sci.* 23, 445–461 (1974).
 84. Milhorat, T. H., Johnson, R. W., Milhorat, R. H., Capocelli Jr., A. L. & Pevsner, P. H. Clinicopathological correlations in syringomyelia using axial magnetic

- resonance imaging. *Neurosurgery* 37, 206–213 (1995).
85. Tubbs, R. S. *et al.* Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation Type I. *J Neurosurg.Pediatr.* 7, 248–256 (2011).
 86. Schanker, B. D. *et al.* Familial Chiari malformation: case series. *Neurosurg.Focus.* 31, E1 (2011).
 87. Fujita, K. *et al.* Abnormal basiocciput development in CHARGE syndrome. *AJNR Am.J Neuroradiol.* 30, 629–634 (2009).
 88. Wojcik, C. *et al.* Rubinstein-Taybi syndrome associated with Chiari type I malformation caused by a large 16p13.3 microdeletion: a contiguous gene syndrome? *Am.J Med Genet.* 152A, 479–483 (2010).
 89. Fujisawa, H., Hasegawa, M., Kida, S. & Yamashita, J. A novel fibroblast growth factor receptor 2 mutation in Crouzon syndrome associated with Chiari type I malformation and syringomyelia. *J Neurosurg.* 97, 396–400 (2002).
 90. Schimmenti, L. A. *et al.* Homonucleotide expansion and contraction mutations of PAX2 and inclusion of Chiari 1 malformation as part of renal-coloboma syndrome. *Hum.Mutat.* 14, 369–376 (1999).
 91. Boyles, A. L. *et al.* Phenotypic definition of Chiari type I malformation coupled with high-density SNP genome screen shows significant evidence for linkage to regions on chromosomes 9 and 15. *Am.J Med Genet.* 140, 2776–2785 (2006).
 92. Urbizu, A. *et al.* Chiari malformation type I: a case-control association study of 58 developmental genes. *PLoS.One.* 8, e57241 (2013).
 93. Ventureyra, E. C., Aziz, H. A. & Vassilyadi, M. The role of cine flow MRI in children with Chiari I malformation. *Childs Nerv.Syst.* 19, 109–113 (2003).
 94. McGirt, M. J., Nimjee, S. M., Floyd, J., Bulsara, K. R. & George, T. M. Correlation of cerebrospinal fluid flow dynamics and headache in Chiari I malformation. *Neurosurgery* 56, 716–721 (2005).
 95. Nash, J., Cheng, J. S., Meyer, G. A. & Remler, B. F. Chiari type I malformation: overview of diagnosis and treatment. *WMJ.* 101, 35–40 (2002).
 96. Geroldi, C., Frisoni, G. B., Bianchetti, A., Trabucchi, M. & Bricolo, A. Arnold-Chiari malformation with syringomyelia in an elderly woman. *Age Ageing* 28, 399–400 (1999).
 97. Halpin, D. M., Trend, P., Symon, L. & Harding, A. E. Type 1 Arnold-Chiari malformation in a 77 year old woman. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry* 53, 88–89 (1990).

98. Aitken, L. A. *et al.* Chiari type I malformation in a pediatric population. *Pediatr.Neurol* 40, 449–454 (2009).
99. Greenlee, J. D., Donovan, K. A., Hasan, D. M. & Menezes, A. H. Chiari I malformation in the very young child: the spectrum of presentations and experience in 31 children under age 6 years. *Pediatrics* 110, 1212–1219 (2002).
100. Sgouros, S., Kountouri, M. & Natarajan, K. Skull base growth in children with Chiari malformation Type I. *J Neurosurg.* 107, 188–192 (2007).
101. Tubbs, R. S., Lyerly, M. J., Loukas, M., Shoja, M. M. & Oakes, W. J. The pediatric Chiari I malformation: a review. *Childs Nerv.Syst.* 23, 1239–1250 (2007).
102. Paul, K. S., Lye, R. H., Strang, F. A. & Dutton, J. Arnold-Chiari malformation. Review of 71 cases. *J.Neurosurg.* 58, 183–187 (1983).
103. Pascual, J., Iglesias, F., Oterino, A., Vazquez-Barquero, A. & Berciano, J. Cough, exertional, and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology* 46, 1520–1524 (1996).
104. Botelho, R. V. *et al.* Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *Neurosurg.Rev.* 28, 169–176 (2005).
105. Pillay, P. K., Awad, I. A., Little, J. R. & Hahn, J. F. Symptomatic Chiari malformation in adults: a new classification based on magnetic resonance imaging with clinical and prognostic significance. *Neurosurgery* 28, 639–645 (1991).
106. Sahuquillo, J. & Poca, M. A. [Current surgical treatment of Chiari type I malformation and Chiari I-syringomyelia complex]. *Neurologia* 13, 223–245 (1998).
107. ME, A. V. *et al.* *Malformacions de la unió craneo-cervical (Chiari tipo I y siringomielia)*. (Editorial Medica A.W.W.E. S.A., 2009).
108. Tubbs, R. S., McGirt, M. J. & Oakes, W. J. Surgical experience in 130 pediatric patients with Chiari I malformations. *J. Neurosurg.* 99, 291–296 (2003).
109. Tubbs, R. S., Webb, D., Smyth, M. D. & Oakes, W. J. Magnetic resonance imaging evidence of posterior pharynx denervation in pediatric patients with Chiari I malformation and absent gag reflex. *J. Neurosurg. Pediatr.* 101, 21–24 (2004).
110. Guerreiro, R. B. *et al.* Upper airway dimensions in patients with craniocervical junction malformations with and without sleep apnea. A pilot case-control study. *Arq. Neuropsiquiatr.* 73, 336–41 (2015).
111. Albert, G. W., Menezes, A. H., Hansen, D. R., Greenlee, J. D. & Weinstein, S. L. Chiari malformation Type I in children younger than age 6 years:

- presentation and surgical outcome. *J Neurosurg.Pediatr.* 5, 554–561 (2010).
112. Ishikawa, M., Kikuchi, H., Fujisawa, I. & Yonekawa, Y. Tonsillar herniation on magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 22, 77–81 (1988).
 113. Aboulez, A. O., Sartor, K., Geyer, C. A. & Gado, M. H. Position of cerebellar tonsils in the normal population and in patients with Chiari malformation: a quantitative approach with MR imaging. *J Comput.* 9, 1033–1036 (1985).
 114. Trigylidas, T., Baronia, B., Vassilyadi, M. & Ventureyra, E. C. Posterior fossa dimension and volume estimates in pediatric patients with Chiari I malformations. *Childs Nerv.Syst.* 24, 329–336 (2008).
 115. Botelho, R. V., Bittencourt, L. R. A., Rotta, J. M. & Tufik, S. A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniovertebral junction malformation. *J.Neurosurg.* 99, 1004–1009 (2003).
 116. Botelho, R. V & Ferreira, E. D. Angular craniometry in craniocervical junction malformation. *Neurosurg.Rev.* 36, 603–610 (2013).
 117. Bogdanov, E. I., Heiss, J. D., Mendeleovich, E. G., Mikhaylov, I. M. & Haass, A. Clinical and neuroimaging features of ‘idiopathic’ syringomyelia. *Neurology* 62, 791–794 (2004).
 118. Moncho, D. *et al.* Are evoked potentials clinically useful in the study of patients with Chiari malformation Type 1? *J.Neurosurg.* 1–14 (2016). doi:10.3171/2015.11.JNS151764
 119. Guideline 9A: Guidelines on evoked potentials. *Journal of Clinical Neurophysiology* 23, 125–133 (2006).
 120. Gilmore, R. L. Guideline nine: guidelines on evoked potentials. American Electroencephalographic Society. *J. Clin. Neurophysiol.* 11, 40–73 (1994).
 121. Cruccu, G. *et al.* Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clinical Neurophysiology* 119, 1705–1719 (2008).
 122. Nuwer, M. R. *et al.* IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 91, 12–17 (1994).
 123. Avellaneda, A., Isla, A. & Izquierdo, M. Malformaciones de la unión cráneo-cervical (Chiari tipo 1 y siringomielia) tratamiento. Documento de consenso. 0–26 (2009).
 124. Greenberg, J. K. *et al.* The Chiari Severity index: A preoperative grading system for Chiari malformation type 1. *Neurosurgery* 76, 279–285 (2015).
 125. Batzdorf, U. Primary spinal syringomyelia. Invited submission from the joint section meeting on disorders of the spine and peripheral nerves, March 2005. *J Neurosurg.Spine* 3, 429–435 (2005).

126. Botelho, R. V, Bittencourt, L. R., Rotta, J. M. & Tufik, S. Polysomnographic respiratory findings in patients with Arnold-Chiari type I malformation and basilar invagination, with or without syringomyelia: preliminary report of a series of cases. *Neurosurg.Rev.* 23, 151–155 (2000).
127. Dauvilliers, Y. *et al.* Chiari malformation and sleep related breathing disorders. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 78, 1344–1348 (2007).
128. Gagnadoux, F., Meslier, N., Svab, I., Menei, P. & Racineux, J. L. Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. *Neurology* 66, 136–138 (2006).
129. Lapiere, O. & Montplaisir, J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 42, 1371–1374 (1992).
130. Henriques-Filho, P. S. A. & Pratesi, R. Sleep apnea and REM sleep behavior disorder in patients with Chiari malformations. *Arq Neuropsiquiatr.* 66, 344–349 (2008).
131. Abroug, F. *et al.* [Sleep apnea syndromes and Arnold-Chiari malformation]. *Rev.Mal Respir.* 7, 159–161 (1990).
132. Nogue, M. *et al.* Periodic limb movements in syringomyelia and syringobulbia. *Mov Disord.* 15, 113–119 (2000).
133. Kaplan, Y. & Oksuz, E. Association between restless legs syndrome and Chiari type 1 malformation. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 110, 408–410 (2008).
134. Darien, I. *American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders.* (2014).
135. Morin, C. M. *et al.* The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch. Intern. Med.* 169, 447–53 (2009).
136. Ohayon, M. M. & Partinen, M. Insomnia and global sleep dissatisfaction in Finland. *J. Sleep Res.* 11, 339–46 (2002).
137. Ferré-Masó, A., Rodríguez-Ulecia, I. & García-Gurtubay, I. Differential diagnosis of insomnia from other comorbid primary sleep disorders. *Aten. Primaria* (2020). doi:10.1016/j.aprim.2019.11.011
138. Roehrs T, Zorick F, R. T. Transient and short term insomnias. in *Principles and practice of sleep medicine* (ed. Krieger MH, Roth T, D. W.) 624–632 (2000).
139. Schutte-Rodin, S., Broch, L., Buysse, D., Dorsey, C. & Sateia, M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J. Clin. Sleep Med.* 4, 487–504 (2008).
140. Lloberes, P. *et al.* Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea

- syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* 47, 143–156 (2011).
141. Lecube, A. *et al.* Diabetes is an independent risk factor for severe nocturnal hypoxemia in obese patients. A case-control study. *PLoS.One.* 4, e4692 (2009).
 142. Kanbayashi, T. *et al.* CSF hypocretin-1 (orexin-A) concentrations in narcolepsy with and without cataplexy and idiopathic hypersomnia. *J Sleep Res* 11, 91–93 (2002).
 143. Morgenthaler, T. I. *et al.* Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 30, 1705–11 (2007).
 144. Vernet, C. & Arnulf, I. Idiopathic hypersomnia with and without long sleep time: a controlled series of 75 patients. *Sleep* 32, 753–759 (2009).
 145. Auger, R. R. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-W. *J. Clin. Sleep Med.* 11, 1199–1236 (2015).
 146. Morgenthaler, T. I. *et al.* Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 30, 1445–59 (2007).
 147. Sack, R. L. *et al.* Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 30, 1484–1501 (2007).
 148. Proserpio, P., Terzaghi, M., Manni, R. & Nobili, L. Drugs Used in Parasomnia. *Sleep Med. Clin.* 13, 191–202 (2018).
 149. Inoue, Y. Sleep-related eating disorder and its associated conditions. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 69, 309–320 (2015).
 150. Iranzo, A. *et al.* Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 5, 572–577 (2006).
 151. Abad, V. C. & Guilleminault, C. Review of rapid eye movement behavior sleep disorders. *Curr.Neurol.Neurosci.Rep.* 4, 157–163 (2004).
 152. Iranzo, A. Parasomnias and Sleep-Related Movement Disorders in Older Adults. *Sleep Med. Clin.* 13, 51–61 (2018).
 153. Allena, M. *et al.* Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep. A response to Drs. Manconi, Ferri and Ferini-Strambi. *Clin. Neurophysiol.*

- 120, 1995–1997 (2009).
154. Guo, S. *et al.* Restless legs syndrome: From pathophysiology to clinical diagnosis and management. *Front. Aging Neurosci.* 9, 1–14 (2017).
 155. Garcia-Borreguero, D. *et al.* Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: A combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med.* 21, 1–11 (2016).
 156. Allen, R. P. *et al.* Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med.* 41, 27–44 (2018).
 157. Ferri, R., Koo, B. B., Picchiatti, D. L. & Fulda, S. Periodic leg movements during sleep: phenotype, neurophysiology, and clinical significance. *Sleep Med.* 31, 29–38 (2017).
 158. Grigg-damberger, M. M. The AASM Scoring Manual Four Years Later. 8, (2012).
 159. Berry, R. B. *et al.* Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep : Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. 8, 597–619 (2012).
 160. Berry RB, Brooks R., Gamaldo CH., Harding S., Marcus CL, V. B. *et al et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated events: Rules, terminology and Thecnical Specifications.* 2.0_ _ (2012).
 161. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep* 20, 406–422 (1997).
 162. Grabb, P. A., Mapstone, T. B. & Oakes, W. J. Ventral brain stem compression in pediatric and young adult patients with Chiari I malformations. *Neurosurgery* 44, 520–527 (1999).
 163. Smoker, W. R. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics* 14, 255–277 (1994).
 164. Koenigsberg, R. A. *et al.* Evaluation of platybasia with MR imaging. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 26, 89–92 (2005).
 165. de Nardi, Sandro; Garagiola, U. *Analisis Cefalometrica 2D: Ricketts, McNamara, Steiner, Tweed, Jarabak, Ganni.* (Edra, 2017).
 166. Urbizu, A. *et al.* Cephalometric oropharynx and oral cavity analysis in Chiari malformation Type I: a retrospective case-control study. *J.Neurosurg.* 1–8 (2016). doi:10.3171/2016.1.JNS151590.

167. Ferre, M. A. *et al.* Sleep disturbance: a forgotten syndrome in patients with Chiari I malformation. *Neurologia* 29, 294–304 (2014).
168. Alexopoulos, E. I. *et al.* Parental history of adenotonsillectomy is associated with obstructive sleep apnea severity in children with snoring. *J. Pediatr.* 164, 1352–1357 (2014).
169. Noudel, R. *et al.* Incidence of basioccipital hypoplasia in Chiari malformation type I: comparative morphometric study of the posterior cranial fossa. Clinical article. *J. Neurosurg.* 111, 1046–1052 (2009).
170. Nogues, M. *et al.* Respiratory disturbances during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *Neurology* 52, 1777–1783 (1999).
171. Duran, J., Esnaola, S., Rubio, R. & IZTUETA, A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am.J Respir.Crit Care Med* 163, 685–689 (2001).
172. Young, T. *et al.* Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch.Intern.Med.* 157, 1746–1752 (1997).
173. Nogues, M. A. & Benarroch, E. Abnormalities of respiratory control and the respiratory motor unit. *Neurologist.* 14, 273–288 (2008).
174. John D, H. *et al.* Normalization of hindbrain morphology after decompression of Chiari malformation Type I. *J Neurosurg.* 117, 942–946 (2012).
175. Murray, C., Seton, C., Prelog, K. & Fitzgerald, D. A. Arnold Chiari type 1 malformation presenting with sleep disordered breathing in well children. *Arch.Dis.Child* 91, 342–343 (2006).
176. Hershberger, M. L. & Chidekel, A. Arnold-Chiari malformation type I and sleep-disordered breathing: an uncommon manifestation of an important pediatric problem. *J.Pediatr.Health Care* 17, 190–197 (2003).
177. Lam, B. & Ryan, C. F. Arnold-Chiari malformation presenting as sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 1, 139–144 (2000).
178. Zolty, P., Sanders, M. H. & Pollack, I. F. Chiari malformation and sleep-disordered breathing: a review of diagnostic and management issues. *Sleep* 23, 637–643 (2000).
179. Gosalakkal, J. A. Sleep-disordered breathing in Chiari malformation type 1. *Pediatr.Neurol.* 39, 207–208 (2008).
180. Doherty, M. J., Spence, D. P., Young, C. & Calverley, P. M. Obstructive sleep apnoea with Arnold-Chiari malformation. *Thorax* 50, 690–691 (1995).
181. Botelho, R. V., Bittencourt, L. R. A., Rotta, J. M. & Tufik, S. The effects of posterior fossa decompressive surgery in adult patients with Chiari

- malformation and sleep apnea. *J. Neurosurg.* 112, 800–807 (2010).
182. Ryu, H.-H. *et al.* The usefulness of cephalometric measurement as a diagnostic tool for obstructive sleep apnea syndrome: a retrospective study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 119, 20–31 (2015).
 183. Johal, A., Patel, S. I. & Battagel, J. M. The relationship between craniofacial anatomy and obstructive sleep apnoea: A case-controlled study. *J. Sleep Res.* 16, 319–326 (2007).
 184. Hochban, W. & Brandenburg, U. Morphology of the viscerocranium in obstructive sleep apnoea syndrome--cephalometric evaluation of 400 patients. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 22, 205–13 (1994).
 185. Jamieson, A., Guilleminault, C., Partinen, M. & Quera-Salva, M. A. Obstructive sleep apneic patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep* 9, 469–77 (1986).
 186. Silva, V. G. *et al.* Correlation between cephalometric data and severity of sleep apnea. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 80, 191–5 (2013).
 187. Akpınar, M. E. *et al.* The comparison of cephalometric characteristics in nonobese obstructive sleep apnea subjects and primary snorers cephalometric measures in nonobese OSA and primary snorers. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* 268, 1053–1059 (2011).
 188. Riha, R. L., Brander, P., Vennelle, M. & Douglas, N. J. A cephalometric comparison of patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome and their siblings. *Sleep* 28, 315–20 (2005).
 189. Hoekema, A., Hovinga, B., Stegenga, B. & De Bont, L. G. M. Craniofacial morphology and obstructive sleep apnoea: a cephalometric analysis. *J. Oral Rehabil.* 30, 690–6 (2003).
 190. Riley, R., Guilleminault, C., Herran, J. & Powell, N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 6, 303–11 (1983).
 191. Guilleminault, C., Riley, R. & Powell, N. Sleep apnea in normal subjects following mandibular osteotomy with retrusion. *Chest* 88, 776–8 (1985).
 192. Lyberg, T., Krogstad, O. & Djupesland, G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: II. Soft tissue morphology. *J. Laryngol. Otol.* 103, 293–7 (1989).
 193. Djupesland, G., Lyberg, T. & Krogstad, O. Cephalometric analysis and surgical treatment of patients with obstructive sleep apnea syndrome. A preliminary report. *Acta Otolaryngol.* 103, 551–7
 194. Strelzow, V. V., Blanks, R. H., Basile, A. & Strelzow, A. E. Cephalometric airway analysis in obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 98,

- 1149–58 (1988).
195. Cuccia, A. M., Campisi, G., Cannavale, R. & Colella, G. Obesity and craniofacial variables in subjects with obstructive sleep apnea syndrome: comparisons of cephalometric values. *Head Face Med.* 3, 41 (2007).
 196. Li, K. K., Guilleminault, C., Riley, R. W. & Powell, N. B. Obstructive sleep apnea and maxillomandibular advancement: An assessment of airway changes using radiographic and nasopharyngoscopic examinations. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 60, 526–530 (2002).
 197. Lee, C. H. *et al.* Determinants of Treatment Outcome After Use of the Mandibular Advancement Device in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* 136, 677 (2010).
 198. Infosino, A. Pediatric upper airway and congenital anomalies. *Anesthesiology Clinics of North America* 20, 747–766 (2002).
 199. Young, T. *et al.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N.Engl.J.Med.* 328, 1230–1235 (1993).
 200. Baldwin, C. M., Kapur, V. K., Holberg, C. J., Rosen, C. & Nieto, F. J. Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 27, 305–311 (2004).
 201. Espana, R. A., Scammell, T. E., España, R. A. & Scammell, T. E. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep* 34, 845–858 (2011).
 202. Luigetti, M. *et al.* Improvement of obstructive sleep apneas caused by hydrocephalus associated with Chiari malformation Type II following surgery. *J.Neurosurg.Pediatr.* 6, 336–339 (2010).
 203. Tran, K. & Hukins, C. A. Obstructive and central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: resolution following surgical decompression. *Sleep Breath.* 15, 611–613 (2011).
 204. Pasterkamp, H., Cardoso, E. R. & Booth, F. A. Obstructive sleep apnea leading to increased intracranial pressure in a patient with hydrocephalus and syringomyelia . Obstructive Increased Sleep Apnea Intracranial Leading to Pressure in a Patient with Hydrocephalus. (2010). doi:10.1378/chest.95.5.1064
 205. Ferré, Á. *et al.* Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1. A Prospective Study of 90 Patients. *Sleep* 40, 1–10 (2017).
 206. Xu, H., Chu, L., He, R., Ge, C. & Lei, T. Posterior fossa decompression with and without duraplasty for the treatment of Chiari malformation type I—a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg. Rev.* 40, 213–221 (2017).
 207. Lu, V. M., Phan, K., Crowley, S. P. & Daniels, D. J. The addition of duraplasty to posterior fossa decompression in the surgical treatment of pediatric

- Chiari malformation Type I: A systematic review and meta-analysis of surgical and performance outcomes. *J. Neurosurg. Pediatr.* 20, 439–449 (2017).
208. Chai, Z. *et al.* Efficacy of Posterior Fossa Decompression with Duraplasty for Patients with Chiari Malformation Type I: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 113, 357-365.e1 (2018).
 209. Bao, C. *et al.* Surgical treatment of chiari I malformation complicated with syringomyelia. *Exp. Ther. Med.* 5, 333–337 (2013).
 210. Batzdorf, U., McArthur, D. L. & Bentson, J. R. Surgical treatment of Chiari malformation with and without syringomyelia: experience with 177 adult patients. *J. Neurosurg.* 118, 232–242 (2013).
 211. Klekamp, J. Surgical Treatment of Chiari I Malformation—Analysis of Intraoperative Findings, Complications, and Outcome for 371 Foramen Magnum Decompressions. *Neurosurgery* 71, 365–380 (2012).
 212. Logue, V. & Rice Edwards, M. Syringomyelia and its surgical treatment - an analysis of 75 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 44, 273–284 (1981).
 213. Giammattei, L., Messerer, M., Daniel, R. T., Aghakhani, N. & Parker, F. Long-term outcome of surgical treatment of Chiari malformation without syringomyelia. *J. Neurosurg. Sci.* 64, 364–368 (2020).
 214. Mestres, O. *et al.* Evaluation of the quality of life of patients with a Chiari type I malformation. A pilot study in a cohort of 67 patients. *Rev. Neurol.* 55, 148–156 (2012).
 215. Mueller, D., Oro', J. J., Oro, J. J., Ueller, D. I. M. & Ro, J. O. H. N. J. O. Prospective analysis of self-perceived quality of life before and after posterior fossa decompression in 112 patients with Chiari malformation with or without syringomyelia. *Neurosurg. Focus* 18, ECP2 (2005).
 216. Mueller, D. M. & Oro', J. Chiari I Malformation with or without Syringomyelia and Pregnancy: Case Studies and Review of the Literature. *Am. J. Perinatol.* 22, 67–70 (2005).
 217. Levitt, P. & Cohn, M. A. Sleep apnea and the Chiari I malformation: case report. *Neurosurgery* 23, 508–510 (1988).
 218. Arcaya, J., Cacho, J., Del Campo, F., Grande, J. & Maillo, A. Arnold-Chiari malformation associated with sleep apnea and central dysregulation of arterial pressure. *Acta Neurol. Scand.* 88, 224–226 (1993).
 219. Brown, B. J. *et al.* Secondary nocturnal enuresis caused by central sleep apnea from Chiari malformation type 1. *J. Pediatr. Urol.* 6, 265–269 (2010).
 220. Adimi, P. *et al.* Sleep-disordered breathing as presenting manifestation of Chiari type I malformation: a case report. *Tanaffos.* 13, 43–46 (2014).

221. Balk, R. A. *et al.* Sleep apnea and the Arnold-Chiari malformation. *Am.Rev.Respir.Dis.* 132, 929–930 (1985).
222. Kitamura, T. *et al.* Type I Chiari malformation presenting central sleep apnea. *Auris Nasus Larynx* 41, 222–224 (2014).
223. Peker, Y., Hedner, J., Norum, J., Kraiczi, H. & Carlson, J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 166, 159–165 (2002).
224. Baldwin, C. M. *et al.* The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 24, 96–105 (2001).
225. Tregear, S., Reston, J., Schoelles, K. & Phillips, B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J.Clin.Sleep Med.* 5, 573–581 (2009).
226. Jurado-Gámez, B., Guglielmi, O., Gude, F. & Buéla-Casal, G. Accidentes laborales, absentismo y productividad en pacientes con apneas del sueño. *Arch. Bronconeumol.* 51, 213–218 (2015).
227. Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E., Agustí, A. G. & Marin JM, C. S. *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365, 1046–1053 (2005).
228. Marshall, N. S., Wong, K. K., Cullen, S. R., Knuiman, M. W. & Grunstein, R. R. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J.Clin.Sleep Med.* 10, 355–362 (2014).
229. Lloberes, P. *et al.* Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch. Bronconeumol.* 47, 143–1565 (2011).
230. Ferré, A., Vila, J. & Arcalís, N. Utilidad de la exploración básica de la vía aérea superior y estructuras vecinas en los pacientes adultos con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. *Med. Clin. (Barc).* 142, 310–316 (2014).
231. Johnston, C. D. & Richardson, A. Cephalometric changes in adult pharyngeal morphology. *Eur. J. Orthod.* 21, 357–362 (1999).



ANEXOS

ANEXOS**A.1. INFORME SOBRE LA PARTICIPACIÓN DEL DOCTORANDO EN LOS ARTÍCULOS PRESENTADOS.**

La memoria de la Tesis Doctoral “**Análisis de los trastornos respiratorios y de las alteraciones de la arquitectura del sueño en la Malformación de Chiari tipo 1**” se presenta como compendio de publicaciones. La participación del doctorando Alex Ferré Masó en cada artículo realizado se detalla a continuación:

- 1- **Alteraciones del sueño, un síndrome olvidado en los pacientes con malformación de Chiari tipo 1.** Ferré A, de la calzada MD, Poca MA, Solana E, Romero O, Sahuquillo J. Neurología. 2014 Jun;29(5):294-304. doi: 10.1016/j.nrl.2011.01.008. PMID: 21420201. *Índice de calidad: IF 2014: 1.381*, 3º cuartil de la categoría Neurología clínica

El doctorando ha realizado la búsqueda bibliográfica necesaria para la revisión y actualización del tema de estudio. Esta revisión fue básica para definir los objetivos de los diferentes estudios que constituyen la presente Tesis Doctoral. Además, el doctorando se encargó de la redacción del manuscrito en su primera versión y participó activamente en las sucesivas discusiones y revisiones, bajo la supervisión de los directores de la Tesis.

- 2- **Controversias y actualizaciones en el tratamiento de la malformación de Chiari tipo 1.** Sahuquillo J, Ferré Á, Poca MA. Capítulo 22A. del libro "Cirugía Raquimedular". García de Sola R, Botella Asunción C, Isla Guerrero

A. 2014. Editorial Viguera, Barcelona. ISBN (obra completa): 978-84-92931-26-2

El doctorado realizó la sección de los trastornos del sueño de este capítulo y colaboró en la revisión del documento inicial y de las sucesivas versiones.

- 3- **Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1: A Prospective Study of 90 Patients.** Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J. *Sleep*. 2017 Jun 1;40(6). doi: 10.1093/sleep/zsx069. PMID: 28453783. *Índice de calidad: IF 2017: 5.135*, 1er cuartil de la categoría clínica de Neurología

El doctorando realizó la revisión bibliográfica necesaria para elaborar las distintas secciones de este artículo. También fue el responsable de la selección de los pacientes incluidos, así como del análisis de los estudios de polisomnografía, la recopilación de todos los datos y la realización del análisis estadístico. Además, se encargó de la redacción del manuscrito en su primera versión y participó activamente en las sucesivas discusiones y revisiones bajo la supervisión de los directores de Tesis.

- 4- **A conditional inference tree model for predicting sleep-related breathing disorders in patients with Chiari malformation type 1: Description and external validation.** Ferré A, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Urbizu A, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J. *J Clin Sleep Med*. 2019 Jan 15;15(1):89-99. doi: 10.5664/jcsm.7578. PMID:30621833. *Índice de calidad: IF 2018: 3.456*, 1er cuartil de la categoría Neurología clínica

El doctorando realizó el análisis de los registros polisomnográficos, y fue el responsable inicial de la redacción del manuscrito y de la interpretación de los resultados. Además, participó activamente en la discusión y la revisión del artículo en las sucesivas versiones.

- 5- **Cephalometric oropharynx and oral cavity analysis in Chiari malformation Type I: a retrospective case-control study.** Urbizu A, Ferré A, Poca MA, Rovira A, Sahuquillo J, Martín BA, Macaya A. *J Neurosurg.* 2016 May 6;1-8. doi: 10.3171/2016.1.JNS151590. PMID: 27153161. *Índice de calidad: IF 2016: 4.059*, 1er cuartil de la categoría Neurología clínica

El doctorando realizó la codificación de los registros de sueño en un subgrupo de pacientes del estudio y también participó en el análisis e interpretación de los resultados de este subgrupo de pacientes. Además, participó activamente en las sucesivas versiones del manuscrito hasta conseguir el documento final bajo la supervisión de los directores de Tesis.

- 6- **CO₂-induced intracranial hypertension and high-amplitude B-waves in a patient with Chiari 1 malformation and sleep apnea syndrome that resolved following CPAP therapy.** Poca MA, Ferré A, de la Calzada MD, Moncho D, Fernández-Torrelles S, Sahuquillo J

El doctorando ha realizado la recopilación y la interpretación de la información del estudio de sueño del paciente y ha participado en la redacción del manuscrito en su primera versión, así como en las sucesivas discusiones y revisiones del mismo.

- 7- **Cefalometría facial y orofaríngea en los pacientes con MC-1: Estudio comparativo entre paciente con y sin apneas del sueño.** Ferré A, Poca MA, Urbizu A, Vila J, Moncho D, Romero O, Sampol G, Quintana M, Sahuquillo J

El doctorando ha realizado la búsqueda bibliográfica necesaria para redactar la introducción, definir los parámetros cefalométricos ideales, así como la discusión sobre el tema. También ha realizado la selección de los pacientes incluidos, el análisis de los estudios de polisomnografía, el análisis cefalométrico de todos los pacientes y la recopilación de todos los datos y análisis estadístico. Además, se está encargando actualmente de la redacción del manuscrito en su primera versión.

- 8- **Cambios polisomnográficos después de la cirugía descompresiva de la fosa posterior en los pacientes con MC-1 y SAHS: ¿Qué parámetros morfométricos se asocian con un mayor riesgo de SAHS de estos pacientes?** Ferré A, Poca MA, Moncho D, Mestres O, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J

El doctorando ha realizado la búsqueda bibliográfica necesaria para redactar la introducción y la discusión sobre el tema. Ha realizado la selección de los pacientes incluidos, el análisis de los estudios de polisomnografía, ha participado en el análisis cefalométrico. También ha realizado la recopilación de todos los datos y el análisis estadístico. Además, se está encargando actualmente de la redacción del manuscrito en su primera versión.

Directores de la Tesis:

Dra. María Antonia Poca Pastor

Jefe Clínico del Servicio de Neurocirugía.
Coordinadora Unidad de Investigación de
Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN). Instituto
de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Profesora Asociada Departamento de Cirugía. *Universitat
Autònoma de Barcelona*

Dr. Juan Sahuquillo Barris

Jefe de servicio de Neurocirugía.
Coordinador Unidad de Investigación de
Neurotraumatología y Neurocirugía (UNINN). Instituto
de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Catedrático de Neurocirugía. Departamento de Cirugía.
Universitat Autònoma de Barcelona

A.2. PRESENTACIONES A CONGRESOS

A.2.1 INTERNACIONALES

A.2.1.1 COMUNICACIONES ORALES

-Comunicación oral: ***“Breathing and sleep disorders in patients with Chiari type I malformation”***. Poca MA, Ferré A, de la Calzada MD, Sahuquillo J, Romero O, Solana E. Departament Neurosurgery and Neurotraumatology Research Unit and Department of Clinical Neurophysiology (Sleep Unit). Vall d’Hebora Hospital. International symposium “Syringomyelia 2010”. Berlin. Germany. 9-11 December 2010.

A.2.1.2 PRESENTACIONES TIPO POSTER

-Poster: ***“Polysomnographic results in Chiari malformation type I”***. Ferré A, Poca MA, De La Calzada M, Moncho D, Romero O, Sahuquillo J. 5th World Congress on Sleep Medicine. Valencia Spain. 28 September al 2 October 2013.

-Poster: ***“Sleep Related Breathing Disorders (SRBD) in patients with Chiari type I malformation before and after posterior fossa decompression”***. Ferré A, Poca M, De La Calzada M, Moncho D, Romero O, Sahuquillo J. 5th World Congress on Sleep Medicine. Valencia Spain. 28 September al 2 October 2013.

-Poster: ***“Sleep architecture and sleep-disordered breathing differences in patient with type I Chiari Malformation and patients with and without syringomyelia”***. Ferré A, Poca MA, de la Calzada MD, Solana E, Romero O,

Sahuquillo J. Hospital Universitario de la Vall d'Hebron. Lisbon. Portugal. 14-18 September 2010.

A.2.2 NACIONALES

A.2.2.1 COMUNICACIONES ORALES

-Comunicación oral: ***“Morfología craneofacial y orofaríngea en pacientes adultos con malformación de Chiari tipo 1 y trastornos respiratorios durante sueño”***. Ferré A, Poca MA, Urbizu A, Vila J, Moncho D, Romero O, Sampol G, Quintana M y Sahuquillo J, en la XXVII Reunión Anual SES en conjunto con 25º Congreso de la ESRS - ESRS/SES 2020, del 22 al 23 de septiembre de 2020,

-Comunicación oral: ***“Cambios de los parámetros respiratorios en los pacientes con malformación de Chiari tipo 1 tras la cirugía craneal descompresiva de fosa posterior: estudio en 30 pacientes”***. Ferré A, Poca MA, De la Calzada MD, Moncho D, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J, en la XXVII Reunión Anual de la SES celebrada en Vitoria - Gasteiz, del 11 al 13 de abril de 2019.

-Comunicación oral: ***“Apneas y otros trastornos respiratorios y anomalías del sueño en la malformación de Chiari”***. Ferré A. I Congreso Nacional de Malformación de Chiari. Celebrado en Barcelona el 1-2 de diciembre 2017

-Comunicación oral: ***“Actualizaciones y controversias en las malformaciones de Chiari en la edad pediátrica: Apnea del sueño y otros trastornos respiratorios y anomalías del sueño en la malformación de Chiari”***. Ferré A. XXXII Reunión de la sociedad española de neurocirugía pediátrica. Barcelona 11-13 febrero 2016.

-Comunicación oral: ***“Cambios polisomnográficos en pacientes con malformación de Chiari tipo I y SAHOS tras la cirugía descompresiva de fosa posterior”***. Ferré A, Poca MA, Solana E, de la Calzada MD, Romero O, y Sauquillo J. LXII Reunión de la sociedad Española de Neurología. Barcelona 16-20 noviembre 2010.

-Comunicación oral: ***“Apneas y alteraciones del sueño en los pacientes con malformación de Chiari tipo I”***. Poca MA, Sauquillo J, Ferré A, Calzada MD, Romero O, Solana E. XIII Congreso de la Sociedad Española de Neurocirugía. Valencia. Del 28-05-08 al 30-05-08.

-Comunicación oral: ***“Alteraciones del sueño y respiratorias en los pacientes con malformación de Chiari tipo I”***. Ferré A, Poca MA, Sahuquillo J, Calzada MD, Romero O, Solana E. LX Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. Del 25-11-08 al 29-11-08.

-Comunicación oral: ***“Apneas y Alteraciones del sueño en los pacientes con malformación de Chiari tipo I”***. Poca MA, Sauquillo J, Ferré A, de la Calzada MD, Romero O, Solana E. XIII congreso de la Sociedad Española de Neurocirugía. Valencia. Del 28-5-08 al 30-5-08.

A.2.2.2 PRESENTACIONES TIPO PÓSTER

-Póster: ***“Hipertensión intracraneal inducida por ondas B de alta amplitud y CO2 en un paciente con malformación de Chiari 1 y síndrome de apnea del sueño que se resolvió después de la terapia CPAP”***. Ferré A, Poca MA, Moncho D, Fernandez S, Romero O, Sahuquillo J, en la XXVII Reunión Anual SES en conjunto con 25º Congreso de la ESRS - ESRS/SES 2020, del 22 al 23 de septiembre de 2020,

-Póster: ***“Estudio comparativo de los parámetros morfométricos en la RM entre pacientes con malformación de Chiari tipo 1 con y sin trastornos***

respiratorios tras la cirugía craneal descompresiva de fosa posterior: estudio en 30 pacientes". Ferré A, Poca MA, Calzada MD, Moncho D, Romero O, Sampol G y Sahuquillo J, en la XXVII Reunión Anual de la SES celebrada en Vitoria - Gasteiz, del 11 al 13 de abril de 2019.

-Póster: "**Validación de un modelo de predictivo para detectar los trastornos respiratorios del sueño en los pacientes con malformación de Chiari tipo I**". Ferré A, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Urbizu A, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J. XXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño celebrada en Barcelona del 26 al 28 Abril de 2018.

-Póster: "**Resultados preliminares de los parámetros de neuroimagen que valoran el tamaño de la fosa craneal posterior en pacientes con malformación de Chiari tipo I y su posible asociación con los trastornos respiratorios durante el sueño**". Ferré A, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J. XXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño celebrada en Lleida del 12 al 14 marzo de 2015.

-Póster: "**Resultados polisomnográficos preliminares en pacientes con malformación de Chiari tipo I tras cirugía descompresiva de fosa posterior**". Ferré A, Poca MA, de la Calzada MD, Solana E, Romero O, Sahuquillo J. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. XIX Reunión anual de la Sociedad Española de Sueño. Alcoy. Del 27-29 mayo 2010.

-Póster: "**Diferencias polisomnográficas entre los pacientes con malformación de Chiari tipo I y la presencia o no de siringomielia**". Ferré A, Poca MA, de la Calzada MD, Solana E, Romero O, Sahuquillo J. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. XIX Reunión anual de la Sociedad Española de Sueño. Alcoy. Del 27-29 mayo 2010.

-Póster: "**Resultados polisomnográficos en pacientes con malformación de Chiari tipo I**". Ferré A, Poca MA, Jurado MJ, Cambrodi R, Romero O. Departamento Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Barcelona. XVII Reunión anual de la Sociedad Española de Sueño. Coruña. Del 21-05-09 al 23-05-09.

A.3. PREMIOS

Artículo premiado por la Sociedad Española de Sueño en la XXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño celebrada en Barcelona del 26 al 28 de Abril de 2018.

-*"Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1: A Prospective Study of 90 Patients"* Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J. Sleep. 2017 Jun 1;40(6). doi: 10.1093/sleep/zsx069. PMID:28453783



PREMIO AL MEJOR TRABAJO PUBLICADO 2017

Otorgado a:

Dr. Alex Ferre

por su trabajo "Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1: A Prospective Study of 90 Patients"

Barcelona, a 27 de abril de 2018

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Diego Garcia Borreguero'.


Dr. Diego García Borreguero
Presidente del Comité Científico

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Joaquin Teran'.

Dr. Joaquín Terán
Presidente de la SES

A.4. DOCUMENTACIÓN

A.4.1 APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.



Vall d'Hebron
Hospital

Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 80
oeco@vhir.org

ID-RTP06

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña Mireia Navarro Sebastià, Secretaria del Comitè Ètic de Investigació Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFICA

Que el Comitè Ètic de Investigació Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el qual la Comissió de projectes de investigació està integrada, se reuní en sessió ordinària nº 216 el passat 20/12/2013 i evaluó el projecte de investigació PR(AG)326/2013, con fecha 01/12/2013, titulado "*Estudio de los trastornos respiratorios nocturnos y otras alteraciones del sueño en pacientes adultos con malformación de Chiari tipo I antes y después del tratamiento quirúrgico*" que tiene como investigador principal al Dr. Alejandro Ferré Masó del Servicio de Neurofisiología Clínica de nuestro Centro.


Versión de documentos:
-Protocolo Versión 1 de 4 de diciembre de 2013

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

DICTAMEN FAVORABLE

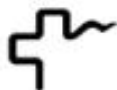
Se recomienda revisar aspectos formales de la redacción de la memoria (criterios de inclusión y exclusión, concordancia de los tiempos verbales, etc ...).

El Comitè tant en su composició com en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:



Institut Català
de la Salut

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona



Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales: Amado Guirado, Ester. Farmacéutica de Atención Primaria
Armada Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Cucurull Folgera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteche, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
Guardia Massó, Jaume. Médico
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
Laporte Roselló, Joan Ramon. Médico Farmacólogo
Miró Muixi, Isabel. Médico
Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
Segarra Sarries, Joan. Abogado
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
Vargas Blasco, Víctor, Médico
Vilca Yenglé, Luz María. Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 20 de diciembre de 2013

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu [https://www.catcert.cat/veridCAT\(c\)03](https://www.catcert.cat/veridCAT(c)03), ou=Serveis Publics de Certificacio
CPIXSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2014.01.08 15:59:27 +01'00'

Sra. Mireia Navarro

Secretaria

A.4.3 AUTORIZACIÓN PARA LOS DIFERENTES ARTÍCULOS PUBLICADOS

Revista Neurología

De: Alex Ferre <doctorferre@gmail.com>
 Enviado el: domingo, 19 de abril de 2020 16:49
 Para: Editorial Revistas (ELS) <EditorialRevistas@elsevier.com>
 Asunto: Solicitud de permiso para la publicación de un artículo en la TESIS

19 de Abril de 2020

Estimado editor de la revista Neurología.

Mi nombre es Dr. Alex Ferré y trabajo en la Unidad del sueño en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona y me encuentro a punto de entregar mi tesis doctoral por compendio de publicaciones.

Es por este motivo que le estoy escribiendo sobre nuestro artículo titulado:

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=cca2b935eb&view=pt&search=a1&permthid=thread%3A1664578106359986916&siml=msg%3A1664578106359986916>

2/4

22/4/2020

Gmail • RV: Solicitud de permiso para la publicación de un artículo en la TESIS

-Alteraciones del sueño, un síndrome olvidado en los pacientes con malformación de chiari tipo I. Alex Ferré Masó, María Dolores de la calzada, María Antonia Poca, Elisabeth Solana, Odile Romero Tomás, Juan Sauquillo. Neurología, 2014 Jun;29(5):294-304. doi:10.1016/j.nrl.2011.01.008, PMID: 21420201

Deseo solicitar su permiso para adjuntar la versión del editor en PDF a mi tesis doctoral, que presento como un compendio de publicaciones, tanto en formato papel, que se imprimirá entre 5 y 10 veces, y en formato electrónico, en orden para agregar mi tesis al repositorio digital de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Muchas gracias de antemano por su tiempo y atención.

—
Alex Ferré Masó
 Especialista en Medicina del Sueño,
 Neurofisiología Clínica
 Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.
<https://orcid.org/0000-0002-3914-1154>
https://www.researchgate.net/profile/Alex_Ferre2
www.doctorferre.com

Elsevier España, S.L., Av. Josep Tarradellas, 20-30, 1ª Planta, 08029 Barcelona, España. Inscrita en el Registro Mercantil de Barcelona, CIF-NIF B-61578563.

AVISO LEGAL IMPORTANTE: Esta información y los ficheros anexos que en su caso incorpore, es de carácter confidencial y está sometida a secreto profesional de conformidad con la legislación vigente, se dirige con carácter de exclusividad a su destinatario, no autorizándose expresamente ninguna clase de divulgación o difusión a personas o entidades estrictamente distintas del concreto e individual destinatario del asunto de referencia. Si se ha dirigido a un destino incorrecto, se ruega la inmediata notificación del hecho y se proceda acto seguido a su destrucción. Elsevier España y Elsevier Doyma se reserva el ejercicio de las acciones legales que le correspondan

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=cca2b935eb&view=pt&search=a1&permthid=thread%3A1664578106359986916&siml=msg%3A1664578106359986916>

3/4

22/4/2020

Gmail - RV: Solicitud de permiso para la publicación de un artículo en la TESIS



Alex Ferre <doctorferre@gmail.com>

RV: Solicitud de permiso para la publicación de un artículo en la TESIS

1 mensaje

ALONSO, JOSE (ELS-BCL) <J.Alonso@elsevier.com>
 Para: "doctorferre@gmail.com" <doctorferre@gmail.com>

21 de abril de 2020, 12:36

Apreciado Dr. Ferré,

Cuenta con el permiso de Elsevier para la solicitud que usted nos indica en su e-mail. Recuerde citar convenientemente la publicación donde el artículo fue originalmente publicado.

Reciba un cordial saludo,

Jose Alonso

Publishing Editor

ELSEVIER

ELSEVIER Content Journal Research

ELSEVIER ESPAÑA, S.J.U.L.

Av. Josep Terradas, 20-30, 1era planta | BARCELONA | 08029

T: +34 832 000711 | M: +34 610 239 380

www.elsevier.es

Antes de imprimir, piensa en el Medio Ambiente

AVISO LEGAL IMPORTANTE: Esta información y los ficheros anexos que en su caso incorpore, es de carácter confidencial y está sometida a secreto profesional de conformidad con la legislación vigente, se dirige con carácter de exclusividad a su destinatario, no autorizándose expresamente ninguna clase de divulgación o difusión a personas o entidades estrictamente distintas del concreto e individual destinatario del asunto de referencia. Si se ha dirigido a un destino incorrecto, se ruega la inmediata notificación del hecho y se proceda acto seguido a su destrucción. Elsevier Iberoamérica S.A. se reserva

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=cca2b935eb&view=pt&search=all&permid=thread%3A1664578106359986916&siml=msg%3A1664578106359986916>

1/4

Editorial Viguera

6/9/2020

Gmail - Permiso para publicación de un capítulo de libro.



Alex Ferre <doctorferre@gmail.com>

Permiso para publicación de un capítulo de libro.

4 mensajes

Alex Ferre <doctorferre@gmail.com>

Para: info@viguera.com, Juan Sahuquillo <sahuquillo@neurotrauma.net>, MA Poca <pocama@neurotrauma.net>

14 de agosto de 2020, 18:16

Apreciado comité editorial de ediciones Viguera,

Soy Alex Ferré Masó, médico especialista en medicina del sueño, y en el año 2014 publiqué junto al Dr. Juan Sahuquillo, Jefe de Neurocirugía del Hospital Vall d'Hebron, y la Dra María Antonia Poca, Neurocirujana del Hospital Vall d'hebron, el capítulo del libro " **22A. Controversias y actualizaciones en el tratamiento de la malformación de Chiari tipo 1** " que forma parte del vuestro libro " **Cirugía Raquimedular** "

El motivo de comunicarme con vosotros es para pedir permiso para poder añadir este capítulo de libro, en formato pdf, dentro del compendio por publicaciones de mi tesis doctoral que estoy realizando en la Universidad Autónoma de Barcelona.

La publicación de la tesis consistirá en un formato electrónico que irá al repositorio de la Universidad Autónoma de Barcelona. Al mismo tiempo, realizaría de 5-10 copias en formato de publicación en papel.

Esperando que no sea ningún inconveniente, quedo a la espera de vuestra decisión.

Reciban un cordial saludo,

Alex Ferré Masó

Especialista en Medicina del Sueño.

Neurofisiología Clínica

Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

<https://orcid.org/0000-0002-3914-4154>https://www.researchgate.net/profile/Alex_Ferre2www.doctorferre.com

Alex Ferre <doctorferre@gmail.com>

Para: info@viguera.com

1 de septiembre de 2020, 18:41

[El texto citado está oculto]

—

6/9/2020

Gmail - Permiso para publicación de un capítulo de libro.

2 de septiembre de 2020, 12:04

Eduard Arnaú <earnaú@viguera.com>
Para: doctorferre@gmail.com

Bon dia:

Lamentem el retard en contestar-li, degut a que estàvem de vacances.

Respecte a la seva consulta, li comuniquem que els autors poden fer servir els continguts publicats a Viguera Editors sempre que sigui amb finalitats docents i sense afany de lucre, i citant la font original de procedència.

Cordialment,

Eduard Arnaú [earnaú@viguera.com]
Departamento de Edición
Viguera Editores, S.L.U.,
Plaza Tetuán, 7, 2.ª planta
08010 Barcelona
Tel: 93 247 81 88
Fax: 93 231 72 50
www.viguera.com

[El texto citado está oculto]



Libre de virus, www.avast.com

cvig@viguera.com <cvig@viguera.com>
Para: Alex Ferre <doctorferre@gmail.com>, info@viguera.com

2 de septiembre de 2020, 19:36

Estimado Dr. Ferré Masó,

Revista Sleep

22/4/2020

Gmail - Request your permission to attach the publisher's version



Alex Ferre <doctorferre@gmail.com>

Request your permission to attach the publisher's version

4 mensajes

Alex Ferre <doctorferre@gmail.com>
Para: journals.permissions@oup.com

19 de abril de 2020, 16:58

April 19, 2020

Dear Editor of Sleep Journal.

My name is Dr. Alex Ferré and I hold a position at the Sleep Unit in the Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona and I'm a member of the AASM.

I am writing regarding our article entitled:

-Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1: A Prospective Study of 90 Patients. Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J. Sleep. 2017 Jun 1;40(6). doi: 10.1093/sleep/zsx069. PMID: 28453783

I wish to request your permission to attach the publisher's version in PDF to my doctoral thesis, which I am presenting as a compendium of publications, both in paper format, which will be printed between 5 and 10 times, and in electronic format, in order to add my thesis to the digital repository of the Autonomous University of Barcelona.

Thank you very much in advance for your time and attention.

Sincerely,

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=cca2b935eb&view=pt&search=all&permthid=thread-a%3Ar2911790367377230327&siml=msg-a%3Ap6635018400980554313&siml=msg-a%3Ar6694431395322950151&siml=...> 1/3

22/4/2020 Gmail - Request your permission to attach the publisher's version

Alex Ferré Masó
Especialista en Medicina del Sueño,
Neurofisiología Clínica
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona,
<https://orcid.org/0000-0002-3914-4154>
https://www.researchgate.net/profile/Alex_Ferre2
www.doctorferre.com

Alex Ferre <doctorferre@gmail.com> 22 de abril de 2020, 18:19
Para: journals.permissions@oup.com

[El texto citado está oculto]

Alex Ferre <doctorferre@gmail.com> 22 de abril de 2020, 18:24
Para: publications@aasm.org

----- Forwarded message -----
De: **Alex Ferre** <doctorferre@gmail.com>
Date: dom., 19 abr, 2020 a las 16:58
[El texto citado está oculto]
[El texto citado está oculto]
[El texto citado está oculto]

John Noel <jnoel@srsnet.org> 22 de abril de 2020, 21:31
Para: "doctorferre@gmail.com" <doctorferre@gmail.com>

Dear Dr. Alex Ferré:

You have permission to attach a PDF version of the manuscript (doi: 10.1093/sleep/zsx069) to your thesis.


Feel free to reach out to me with any questions.

Best regards,

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=cca2b935eb&view=pt&search=all&permthid=thread-a%3Ar2911790367377230327&siml=msg-a%3Aa563501840099054313&siml=msg-a%3Ar6694431395322950151&simlF...> 2/3

Revista Journal Clinical of Sleep Medicine

20/4/2020 Gmail - Request your permission to attach the publisher's version

 **Alex Ferre** <doctorferre@gmail.com>

Request your permission to attach the publisher's version
2 mensajes

Alex Ferre <doctorferre@gmail.com> 19 de abril de 2020, 17:01
Para: publications@aasm.org

April 19, 2020

Dear Editor of Sleep Journal.

My name is Dr. Alex Ferré and I hold a position at the Sleep Unit in the Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona and I'm a member of the AASM.

I am writing regarding our article entitled:

-A conditional inference tree model for predicting sleep-related breathing disorders in patients with Chiari malformation type 1: Description and external validation. Ferré A, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Urbizu A, Romero O, Sampol G, Sahuquillo J. J Clin Sleep Med. 2019 Jan 15;15(1):89-99. doi: 10.5664/jcsm.7578. PMID:30621833

I wish to request your permission to attach the publisher's version in PDF to my doctoral thesis, which I am presenting as a compendium of publications, both in paper format, which will be printed between 5 and 10 times, and in electronic format, in order to add my thesis to the digital repository of the Autonomous University of Barcelona.

Thank you very much in advance for your time and attention.

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=cca2b935eb&view=pt&search=all&permthid=thread-a%3Aa866721244228475988&siml=msg-a%3Ar1102156678539041118&siml=msg-a%3A1694503200617652553> 1/3

20/4/2020 Gmail - Request your permission to attach the publisher's version


Sincerely,
 —
Àlex Ferré Masó
 Especialista en Medicina del Sueño,
 Neurofisiología Clínica
 Hospital Vall d'Hebron, Barcelona,
<https://orcid.org/0000-0002-3914-4154>
https://www.researchgate.net/profile/Alex_Ferre2
www.doctorferre.com

Jon Wendling <JWending@aasm.org> 20 de abril de 2020, 16:45
 Para: Alex Ferre <doctorferre@gmail.com>, Publications <publications@aasm.org>

Hi Dr. Ferre,

You have permission to include the paper in your doctoral thesis and the additional use described in your email below. Thank you for reaching out.

Jonathan Wendling
 Communications Manager



2510 North Frontage Road, Darien, IL 60561
 P: 630-737-9700 x9347 | aasm.org
 Follow us: [Facebook](#) | [Twitter](#) | [LinkedIn](#)

2020 Membership is now open. [Renew today](#) for access to seamless benefits. Not a member? [Join today](#)

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=cca2b935eb&view=pt&search=al&permthid=thread-a%3Ae86721244228475888&siml=msg-a%3A1102158678539041118&siml=msg-a%3A1664503200617652553> 2/3

Revista Journal of Neurosurgery

20/4/2020 Gmail - Request for permission to attach the publisher's version.



Alex Ferre <doctorferre@gmail.com>

Request for permission tu attach the publisher's version.
 2 mensajes

Alex Ferre <doctorferre@gmail.com> 19 de abril de 2020, 17:11
 Para: permissions@thejns.org

April 19, 2020

Dear Editor of Journal Neurosurgery

My name is Dr. Alex Ferré and I hold a position at the Sleep Unit in the Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona.

I am writing regarding our article entitled:

-Cephalometric oropharynx and oral cavity analysis in Chiari malformation Type I: a retrospective case-control study. Urbizu A, Ferré A, Poca MA, Rovira A, Sahuquillo J, Martín BA, Macaya A. J Neurosurg. 2016 May 6;1-8. doi: 10.3171/2016.1.JNS151590. PMID: 27153161

I wish to request your permission to attach the publisher's version in PDF to my doctoral thesis, which I am presenting as a compendium of publications, both in paper format, which will be printed between 5 and 10 times, and in electronic format, in order to add my thesis to the digital repository of the Autonomous University of Barcelona.

Thank you very much in advance for your time and attention.

—
Àlex Ferré Masó
 Especialista en Medicina del Sueño,
 Neurofisiología Clínica

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=cca2b935eb&view=pt&search=al&permthid=thread-a%3Ae8643498796461017286&siml=msg-a%3A2986427316151596003&siml=msg-a%3A1664513628659961131> 1/2

20/4/2020

Gmail - Request for permission to attach the publisher's version.

Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.
<https://orcid.org/0000-0002-3914-4154>
https://www.researchgate.net/profile/Alex_Ferre2
www.doctorferre.com

permissions <permissions@thejns.org>
Para: Alex Ferre <doctorferre@gmail.com>

20 de abril de 2020, 19:31

Dr. Ferre,

Non-exclusive permission is granted at no charge for the uses you describe, provided proper credit is given as determined by style guidelines of the publisher of the new work, or by some accepted style such as AP or Chicago. Please save this communication as proof of permission grant.

Best of luck on your thesis!

Gillian

Gillian Shasby

permissions@thejns.org

[El texto citado está oculto]

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=cca2b935eb&view=pt&search=all&permthid=thread-a%3A-8843498796461017286&siml=msg-a%3A-2986427316151596003&siml=msg-a%3A1864513628659961131>

2/2