

Zaburzenia snu a udar mózgu

Douglas M. Wallace,^{1,2} Alberto R. Ramos,² Tatjana Rundek^{1,3}

¹ Department of Neurology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Stany Zjednoczone

² Neurology Service, Bruce W. Carter Department of Veterans Affairs Medical Center, Miami, Stany Zjednoczone

³ Department of Epidemiology and Public Health, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:

Tatjana Rundek
University of Miami Miller School of Medicine,
Clinical Research Building,
1120 NW 14th Street,
Office 1348, Miami, FL 33136,
USA.

e-mail: trundek@med.miami.edu

Int J Stroke 2012; 7: 231-242

Neurologia po Dyplomie
2012; 7 (5): 19-33

Celem niniejszego przeglądu jest przedstawienie dostępnego piśmiennictwa na temat epidemiologii, patofizjologii i leczenia zaburzeń snu u pacjentów z udarem mózgu. Zaburzenia snu w przebiegu udaru związane są z wieloma naczyniowymi czynnikami ryzyka jego wystąpienia, ale mogą również, bezpośrednio lub pośrednio, na te czynniki wpływać. Ponadto zaburzenia snu mogą się nasilać po udarze lub też być jego skutkiem. Nierozpoznane i nieleczone zaburzenia snu mogą wpływać na przebieg rehabilitacji i pogarszać wyniki funkcjonalne pacjentów po przebyciu udaru, a także zwiększać ryzyko jego nawrotu. Wzrost świadomości i doskonalenie metod rozpoznawania zaburzeń snu są istotnym elementem pierwotnej i wtórnej profilaktyki udaru i poprawy wyników jego leczenia. Wiele zasadniczych pytań dotyczących związku między zaburzeniami snu a udarem wciąż pozostaje bez odpowiedzi i oczekuje na przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych badań.

SŁOWA KLUCZOWE: bezsenność, bezdech podczas snu, zaburzenia snu, udar mózgu

Wprowadzenie

Zaburzenia snu wciąż są najrzadziej rozpoznawanym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu.¹ W Stanach Zjednoczonych 1/3 dorosłych sypia mniej niż 7 godzin w ciągu nocy, a 50-70 000 osób cierpi na zaburzenia snu.^{1,2} Zależność między tymi zaburzeniami a czynnikami ryzyka chorób naczyniowych i udaru mózgu została dobrze udokumentowana, ale nie jest w pełni wyjaśniona. Zaburzenia snu mogą bezpośrednio lub pośrednio wpływać na wystąpienie patologii naczyniowej będącej podłożem udaru. Ponadto mogą one być skutkiem udaru lub ulegać zaostrzeniu w jego przebiegu. Co więcej, konsekwencje nieleczonych zaburzeń snu (zaburzenia funkcji poznawczych, nastroju, senność i zmęczenie) mogą utrudniać proces rehabilitacji poudarowej, wydłużać czas hospitalizacji i wpływać na wyniki leczenia udaru i ryzyko jego nawrotu.^{1,3} Niniejszy artykuł przeglądowy przedstawia aktualny stan epidemiologiczny i wiedzę na temat patofizjologii i metod leczenia zaburzeń oddychania podczas snu (sleep-disordered breathing, SDB), bezsenności, zaburzeń rytmu okołodobowego i zaburzeń pozapiramidowych związanych ze snem w odniesieniu do chorych z udarem mózgu oraz metod zapobiegania tym zaburzeniom.

Zaburzenia oddychania podczas snu

Terminem SDB opisuje się trudności z oddychaniem i zaburzenia wentylacji w czasie snu.⁴ Obejmuje on nawykowe chrapanie, obturacyjny bezdech podczas snu (obstructive sleep apnea, OSA) i ośrodkowy bezdech podczas snu (central sleep apnea, CSA) (tab. 1).

Nawykowe chrapanie dotyczy do 40% dorosłych i razem z przerwami w oddychaniu podczas snu i sennością w ciągu dnia stanowi główny objaw zespołu OSA.⁵ Do cech charakterystycznych

TABELA 1. TERMINY I DEFINICJE DOTYCZĄCE SNU

Termin	Definicja
Bezdech (apnea)	Przerwa w przepływie powietrza, trwająca co najmniej 10 s, zwykle z towarzyszącym spadkiem saturacji krwi
Sptyczenie oddechu (hypopnea)	Spadek przepływu powietrza o co najmniej 30-50% wartości podstawowej, zwykle z towarzyszącym spadkiem saturacji krwi i wybudzeniem ze snu
Wskaźnik apnea/hypopnea	Liczba bezdechów i epizodów sptyczenia oddechu w ciągu godziny snu, marker nasilenia bezdechu podczas snu
Obturacyjny bezdech podczas snu i sptyczenie oddechu	Epizody bezdechu i sptyczenia oddechu wynikające z całkowitego lub częściowego zapadnięcia się górnych dróg oddechowych podczas snu
Ośrodkowy bezdech podczas snu i sptyczenie oddechu	Epizody bezdechu wynikające z braku bądź osłabienia napędu oddechowego, pobudzającego mięśnie oddechowe
Zespół bezdechu podczas snu	Co najmniej pięć epizodów bezdechu i sptyczenia oddechu w ciągu godziny snu, z towarzyszącymi skargami na chrapanie, przerwy w oddychaniu, bezsenność, nieregularny sen, nadmierną senność w ciągu dnia lub zmęczenie
Skala senności Epworth	Kwestionariusz oceniający stopień senności (0-3) w dziewięciu sytuacjach związanych z dzienną aktywnością. Liczba punktów ≥ 10 oznacza nasiloną senność
Polisomnografia	Wielokanałowy zapis fizjologicznej aktywności elektroencefalograficznej, elektrookulograficznej, elektromiograficznej i elektrokardiograficznej oraz czynności oddechowej pod kontrolą audiowizualną, stosowany w celu wykrycia zaburzeń snu
Bezsenność	Trudności w zasypianiu lub podtrzymaniu snu bądź niezamierzone wczesne budzenie się
Rytm okołodobowy	Proces biologiczny, charakteryzujący się okresowością trwającą około 24 godzin
Aktygrafia	24-godzinne monitorowanie aktywności ruchowej przy użyciu przenośnego aparatu, akcelerometru, stosowanego do oceny wzorca sen-czuwanie w długich okresach czasu
Zespół niespokojnych nóg	Zaburzenie sensomotoryczne przejawiające się nieprzyjemnym uczuciem zmuszającym do poruszania nogami, nasilającym się podczas bezczynności oraz wieczorem, zmniejszającym się podczas poruszania kończynami, często powodującym bezsenność
Okresowe ruchy kończyn	Rytmiczne ruchy kończyn (najczęściej nóg) występujące podczas snu lub czuwania, niekiedy zaburzające fazę zasypiania lub kontynuowanie snu

tego zespołu należy częściowe lub całkowite zamknięcie górnych dróg oddechowych, prowadzące do spadku saturacji krwi i przerwania snu.⁵ Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że obturacyjny bezdech podczas snu dotyczy do 17% dorosłych, a częstość jego występowania i nasilenie objawów wzrasta z wiekiem.⁶⁻⁸ Zaburzenie to stwierdza się u blisko 25% pacjentów powyżej 65 roku życia.⁶⁻⁸ Rozpowszechnienie zaburzeń snu i zespołu OSA wykazuje różnice rasowe i etniczne. W badaniu populacyjnym Sleep Heart Health Study (SHHS) wykazano większe rozpowszechnienie chrapania wśród Latynosów i Afroamerykanów niż wśród osób rasy białej.⁹ Kliniczne czynniki ryzyka wystąpienia zespołu obturacyjnego bezdechu podczas snu obejmują otyłość, płeć męską, zwiększony obwód szyi (≥ 43 cm u mężczyzny, ≥ 40 cm u kobiet) i charakterystyczne cechy budowy twarzoczaszki (np. cofnięcie zuchwy), które zwięzają średnicę górnych dróg oddechowych.^{5,7} Do wystąpienia bezdechu śródśennego pochodzenia ośrodkowego (CSA) bardziej predysponowani są mężczyźni (ok. 8%) niż kobiety (<1%).^{1,4} Na częstość jego występowania wpływa kilka czynników, takich jak: wiek, płeć, niewydolność serca i niektóre zaburzenia metaboliczne.

OBJAWY ZESPOŁU OSA I PRZESIEWOWE METODY DIAGNOSTYCZNE

Senność w ciągu dnia jest jednym z głównych objawów zespołu OSA. Jedną z najczęściej stosowanych metod jej oceny jest skala senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS).¹⁰ Skala ta, oparta na subiektywnej samoocenie, ocenia występowanie mimowolnych drzemek w ciągu dnia w ośmiu sytuacjach:

- siedzenie i czytanie,
- oglądanie telewizji,
- bezczynne siedzenie w miejscu publicznym,
- jako pasażer samochodu, pociągu lub autobusu,
- odpoczywanie w pozycji leżącej w godzinach popołudniowych, jeśli pozwalają na to okoliczności,
- siedzenie i rozmawianie z inną osobą,
- siedzenie w ciszy po zjedzeniu obiadu, ale nie po spożyciu alkoholu,
- siedzenie w samochodzie podczas kilkuminutowego postoju w korku.

Odpowiedzi punktowane są od 0 (rzadkie drzemki lub ich brak) do 3 (zasypianie w większości tych sytuacji lub we

TABELA 2. POPULACJA OBCIĄŻONA DUŻYM RYZYKIEM WYSTĄPIENIA ZABURZEŃ ODDYCHANIA PODCZAS SNU

Populacja obciążona dużym ryzykiem wystąpienia zaburzeń oddychania podczas snu i bezdechu obturacyjnego	Wywiad i objawy sugerujące konieczność wykonania badania polisomnograficznego
Udar mózgu w wywiadzie	Senność w ciągu dnia (≥ 10 w skali ESS)*
Otyłość (BMI > 30 kg/m ²)*	Głośnie nawykowe chrapanie*
Zastoinowa niewydolność serca	Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie*
Migotanie przedsionków	Sapanie/duszenie się w nocy
Nadciśnienie lekooporne	Bezdechy obserwowane przez świadków
Cukrzyca typu 2	Krótkotrwałe poranne bóle głowy
Nocne zaburzenia rytmu	Częste budzenie się
Ciśnienie krwi o profilu nondipping	Zaburzenia pamięci
Nadciśnienie płucne	Spadek koncentracji
Praca zmianowa	Częste oddawanie moczu w nocy

* Pozycje kwestionariusza berlińskiego

wszystkich), przy maksymalnej liczbie 24 punktów. Senność w ciągu dnia uważana jest za patologiczną w przypadku uzyskania ≥ 10 punktów.

W celu zidentyfikowania osób obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia zespołu OSA zaproponowano modele predykcyjne ryzyka. Powszechnie stosowany jest kwestionariusz berliński, uwzględniający takie czynniki ryzyka jak chrapanie, senność w ciągu dnia, otyłość i nadciśnienie tętnicze i mający na celu przewidywanie wystąpienia zespołu OSA na podstawie badania polisomnograficznego (polysomnography, PSG).¹¹ Odpowiedzi uzyskane na podstawie kwestionariusza wykorzystywane są do identyfikacji pacjentów z grupy małego i dużego ryzyka wystąpienia bezdechu podczas snu. Pacjent jest obciążony dużym ryzykiem, jeśli spełnia 2 z 3 poniższych warunków:

- chrapanie (głośność i częstotliwość) co najmniej 3 razy w tygodniu,
- epizody senności w ciągu dnia zdarzające się częściej niż trzy razy w tygodniu lub incydent zaśnięcia podczas prowadzenia samochodu w wywiadzie,
- obecność nadciśnienia tętniczego lub wskaźnik masy ciała > 30 kg/m².

Obecność 2 z 4 czynników uwzględnionych w kwestionariuszu berlińskim pozwala przewidzieć wystąpienie zespołu OSA z 86% czułością i 77% swoistością, a dodatnia wartość predykcyjna wynosi 89%. Dostępne silne dowody potwierdzają konieczność potwierdzenia rozpoznania u pacjentów dużego ryzyka w PSG wykonanej w trybie przyspieszonym w celu wdrożenia leczenia (tab. 2, 4).

ZESPÓŁ OBTURACYJNEGO BEZDECHU PODCZAS SNU I NACZYNIOWE CZYNNIKI RYZYKA

Zależność między obturacyjnym bezdechem podczas snu a chorobą naczyniową jest po części związana z obecnością dużych naczyniowych czynników ryzyka. Występowanie

zespołu OSA jest ściśle związane z obecnością nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i otyłości. Jednocześnie zespół ten w sposób zależny od nasilenia objawów zwiększa ryzyko rozwoju nadciśnienia, będącego głównym niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwionego mózgu. Na podstawie skali SHHS ryzyko rozwoju nadciśnienia ($> 140/90$ mm Hg) rośnie równomiernie wraz ze wskaźnikiem AHI (apnea-hypopnea index – wskaźnik bezdechów i spłyceń oddechu) $> 15/h$ w czasie snu.¹² Częste rozpowszechnienie zespołu OSA opisywane jest również u chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie.¹³ Jego występowanie wiąże się z obecnością cukrzycy typu 2, ponieważ OSA zwiększa oporność na insulinę i przyczynia się do wzrostu stężenia kortyzolu we krwi.¹⁴ Istnieje również związek między OSA a zaburzeniami stężenia leptyny we krwi, hormonu wydzielanego przez komórki tłuszczowe, powodującego uczucie sytości i przyspieszającego metabolizm.¹⁵ Nieleczony zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu prowadzi do rozwoju oporności na metaboliczne działanie leptyny, sprzyjając wzrostowi masy ciała i otyłości w tej populacji pacjentów.

Z zespołem obturacyjnego bezdechu podczas snu powiązano ponadto dwa czynniki ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-zatorowych – przetrwały otwór owalny (patent foramen ovale, PFO) i zaburzenia rytmu serca. Sugeruje się, że u osób z zespołem OSA zwiększone jest ryzyko zatorowości sercopolodnej w mechanizmie zatoru paradoksalnego.¹⁶ Może do niego dojść na skutek zwiększenia ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej podczas bezdechów, ale w celu wyjaśnienia tej zależności konieczne są dalsze badania.¹⁷ Zespół OSA może powodować lub nasilać zaburzenia rytmu serca podczas snu i potencjalnie prowadzić do śmiertelnych tachyarytmii. Do najczęstszych zaburzeń rytmu serca związanych z OSA należy zahamowanie zatokowe, blok serca i przedwczesne skurcze komorowe.² Istotnie częściej zespół OSA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (AHI

TABELA 3. ZALECENIA DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI I LECZENIA ZABURZEŃ SNU I UDARU MÓZGU

Zalecenie	Poziom dowodu
OSA	
Rozważyć leczenie zespołu OSA u mężczyzn z każdym stopniem nasilenia objawów lub u kobiet ze wskaźnikiem AHI >25/h, jako potencjalną strategię pierwotnej profilaktyki udaru mózgu	B
Każdy pacjent z udarem mózgu powinien być oceniony pod kątem ryzyka wystąpienia zespołu OSA	A
Pacjenci z ostrym udarem mózgu, obciążeni dużym ryzykiem wystąpienia zespołu OSA powinni być poddani całonocnemu badaniu polisomnograficznemu > dwa tygodnie po wystąpieniu udaru	B
U pacjentów z ostrym udarem mózgu i podejrzanym lub potwierdzonym zespołem OSA, jako metodę alternatywną można stosować leczenie utożeniowe	B
Pacjenci z udarem mózgu i zespołem OSA o umiarkowanym lub dużym nasileniu objawów powinni być zachęceni do stosowania metody CPAP każdego dnia, jako potencjalnej strategii profilaktyki wtórnej udaru	B
Bezsenna	
Metodami pierwszego wyboru u pacjentów skarżących się na przewlekłą bezsenną (choć brakuje badań dotyczących populacji pacjentów z udarem mózgu) jest krótkotrwałe stosowanie leków nasennych i poznawcza terapia behawioralna	C
Zaburzenia rytmu okołodobowego	
W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju choroby układu krążenia i udaru mózgu u pacjentów z nieprawidłowym profilem spadku ciśnienia krwi, należy rozważyć chronoterapię nadciśnienia	B
RLS/PLM	
Pacjenci z udarem mózgu, obejmującym zwoje podstawy, promienistość wzrokową lub drogę piramidową powinni być poddani przesiewowej ocenie klinicznej pod kątem występowania zespołu RLS	B
U pacjentów po przebyciu udaru należy leczyć objawy zespołu RLS (> dwa razy w tygodniu) z okresowymi ruchami kończyn lub bez nich, powodującymi bezsenną, przerywanie snu i z konsekwencjami widocznymi w ciągu dnia, ponieważ leczenie przyspiesza to proces zdrowienia w okresie poudarowym	C

AHI – wskaźnik apnea/hypopnea, A – obecny i silny, B – obecny, ale nierozstrzygnięty lub niespójny, C – brak dowodów, CPAP – ciągłe dodatnie ciśnienie wdechowe, OSA – zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu, PLM – okresowe ruchy kończyn, PSG – polisomnografia, RLS – zespół niespokojnych nóg.

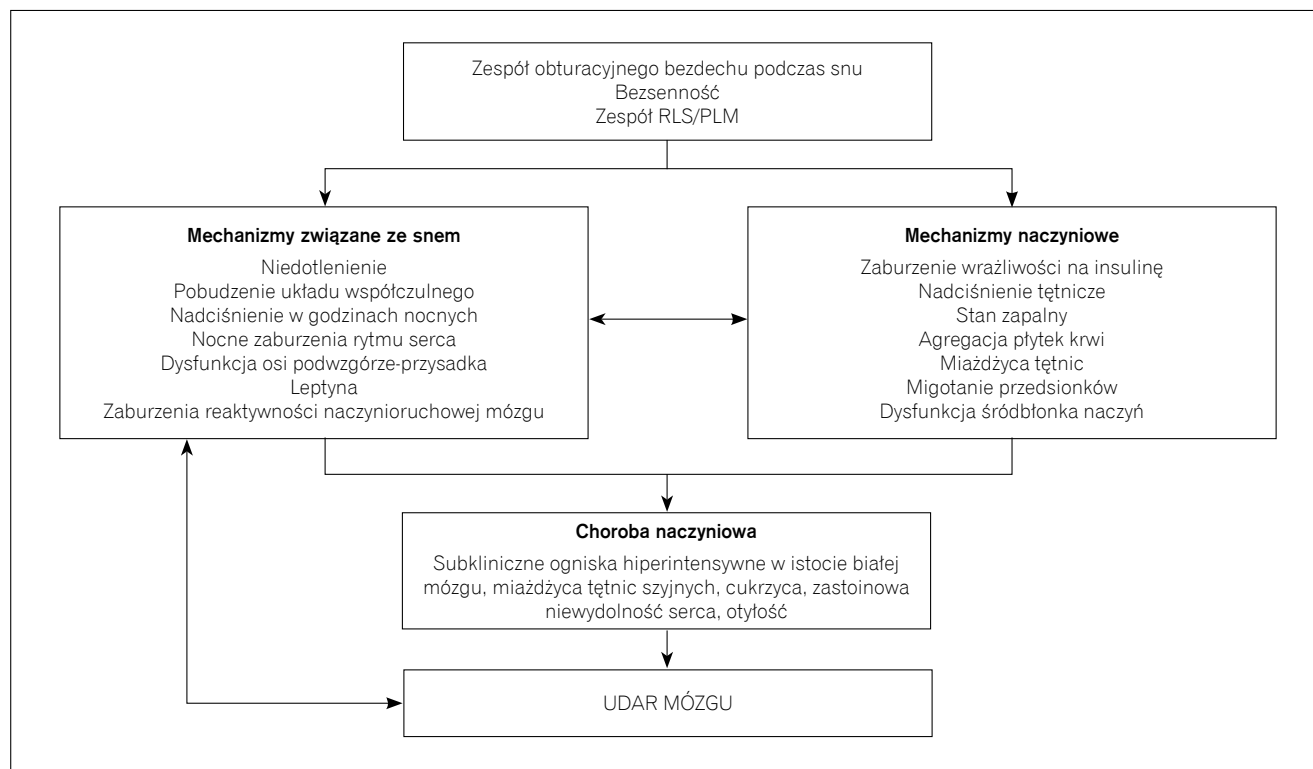
>15/h) zaobserwowano u młodych pacjentów (średni wiek 50±12 lat) z napadowym migotaniem przedsionków (atrial fibrillation, AF) lub przetrwałym migotaniem przedsionków z prawidłową funkcją lewej komory, w porównaniu z osobami w tym samym wieku i tej samej płci (62 vs 38% osób z grupy kontrolnej, $p=0,01$).¹⁸ Częstsze napady AF odnotowywano u osób z zespołem OSA o cięższym przebiegu.¹⁸ U starszych pacjentów (średni wiek 61±10 lat) z utrwalonym migotaniem przedsionków również częściej występuje obturacyjny bezdech podczas snu (AHI >10) w porównaniu z grupą kontrolną (82 vs 60% osób z grupy kontrolnej, $p=0,03$).¹⁹ Opisane zaburzenia rytmu serca nasilają się w czasie snu REM, podczas którego dochodzi do deregulacji układu autonomicznego. Zespół OSA częściej dotyczy też pacjentów z AF niż osób z ustalonymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (49 vs 32%, $p=0,0004$).²⁰ W blisko 40% przypadków do wystąpienia objawowego napadu migotania przedsionków dochodzi między północą a godziną ósmą rano.²¹ Wyniki badań obserwacyjnych wykazały poprawę lub ustąpienie zaburzeń rytmu serca i migotania przedsionków po leczeniu zespołu OSA.²²

OBJAWY OBTURACYJNEGO BEZDECHU PODCZAS SNU A UDAR MÓZGU

Nawykowe chrapanie i obturacyjny bezdech podczas snu są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu u osób w średnim i starszym wieku.^{23,24} Silna zależność między chrapaniem a występowaniem udaru jest podobna do tej obserwowanej w odniesieniu do tradycyjnych czynników ryzyka.^{25,26} Jeszcze silniejszą zależność zaobserwowano w przypadku udaru mózgu, do którego dochodziło w nocy.²⁵ Z kolei w badaniu Northern Manhattan Study stwierdzono związek między nadmierną senną w ciągu dnia a występowaniem udaru.²⁶ Nadmierna senna w ciągu dnia została również opisana jako powikłanie ostrego udaru mózgu, zwłaszcza w przypadku zajęcia struktur wzgórzowo-śródmózgowiowych.¹

BADANIA POPULACYJNE DOTYCZĄCE ZESPOŁU OSA I UDARU MÓZGU

Na podstawie licznych kohortowych badań obserwacyjnych przeprowadzonych z użyciem polisomnografii ustalono zależność między zespołem obturacyjnego bezdechu podczas



RYCINA 1. Zależność między zaburzeniami snu, chorobami naczyniowymi i udarem mózgu. Mechanizmy swoiste dla zaburzeń snu są przedstawione w lewej kolumnie, a mechanizmy związane z chorobą naczyniową w kolumnie prawej. Zaburzenia snu aktywują mechanizmy naczyniowe, zaś obecność choroby naczyniowej wpływa na występowanie (lub nasila już istniejące) zaburzenia snu. Mechanizmy związane ze snem mogą prowadzić do rozwoju czynników ryzyka (tj. nadciśnienie tętnicze), subklinicznej choroby naczyniowej (hiperintensywne ogniska w istocie białej mózgu, miażdżycza tętnic szyjnych) i udaru mózgu lub też mechanizmy związane ze snem są bezpośrednio związane z udarem.

snu a udarem mózgu (tab. 4).^{23,24,27-29} Wyniki analizy przekrojowej obejmującej dane 6000 uczestników badania SHHS wykazały większe rozpowszechnienie udaru (iloraz szans [OR] 1,6, 95% przedział ufności [PU] 1,02-2,5) wśród chorych z zespołem OSA.²⁷ Na podstawie analizy przekrojowej badania Wisconsin Sleep Cohort z udziałem 1475 badanych po uwzględnieniu współzmiennych stwierdzono, że u pacjentów ze wskaźnikiem AHI ≥ 20 (OR 3,8, 95% PU 1,2-12,6) ryzyko udaru mózgu było zwiększone.²⁸ W innym kohortowym badaniu obserwacyjnym z udziałem pacjentów kierowanych do akademickiego ośrodka leczenia zaburzeń snu w celu oceny pod kątem zaburzeń oddychania podczas snu (SBD) rozpoznanie zespołu OSA wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu lub zgonu (iloraz zagrożeń [HR] 3,3, 95% PU 1,7-6,3), niezależnie od czynników demograficznych i czynników ryzyka chorób naczyniowych.²³ Wyniki najnowszych analiz prospektywnych badania SHHS, w którym mediana obserwacji wynosiła 8,7 roku,²⁹ wykazały, że zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu, niezależnie od nasilenia jego objawów, był związany ze wzrostem ryzyka wystąpienia udaru mózgu u mężczyzn (ze wskaźnikiem

AHI w górnym przedziale ćwiartkowym >19 , HR 2,9, 95% PU 1,1-7,4), ale nie u kobiet. Zwiększone ryzyko udaru mózgu obserwowano jedynie u tych kobiet, u których AHI wynosił >25 .²⁹ Z kolei wyniki przeprowadzonej ostatnio metaanalizy 29 badań wykazały, że blisko 72% pacjentów z udarem mózgu cierpi na zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu, definiowanego jako AHI >5 .³⁰ U pacjentów z udarem kryptogennym zapadalność na zespół OSA była największa, co zwiększa prawdopodobieństwo, że zespół ten może być istotnym czynnikiem przyczynowym udaru niedokrwiennego o nieznannej etiologii.³⁰ Sugerowano kilka mechanizmów wyjaśniających tę zależność, w tym zatorowość paradoksalną w przebiegu PFO, zwiększoną aktywację płytek krwi oraz spowodowane bezdechem spadki mózgowego przepływu krwi (cerebral blood flow, CBF) i saturacji krwi.³⁰

ZESPÓŁ OSA I SUBKLINICZNA CHOROBA NACZYNIOWA

Według doniesień zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu wpływa na występowanie chorób naczyniowych. W przekrojowym badaniu z udziałem Japończyków płci męskiej badania obrazowe mózgu wykonane techniką rezonansu

TABELA 4. ZABURZENIA SNU, CHOROBA UKŁADU KRAŻENIA I UDAR MÓZGU W BADANIACH EPIDEMIOLOGICZNYCH

Badanie	Projekt	n	Wyniki	OR/HR (95% CI)
OSA				
SHHS, Shahar i wsp. 2001	Przekrojowe	6424	Niewydolność serca	2,4 (1,2-4,6)
			ChNS	1,3 (1,0-1,6)
			Udar mózgu	1,6 (1,0-2,5)
WSC, Arzt i wsp. 2005	Przekrojowe	1475	Udar mózgu	3,8 (1,2-12,5)
Yaggi i wsp. 2005	Prospektywne kohortowe	1022	Udar mózgu lub zgon	2,0 (1,1-3,5)
Munoz i wsp. 2006	Prospektywne kohortowe	394	Udar mózgu	2,5 (1,0-6,0)
SHHS	Prospektywne kohortowe	5422	Udar mózgu	Mężczyźni 2,9 (1,1-7,4)
				Kobiety 1,2 (0,7-2,2)
Redline i wsp. 2010				
Bezsennaść				
ARIC	Prospektywne kohortowe	11 863	NT	1,2 (1,0-1,3)
Phillips i Mannino, 2007			Choroba układu krążenia	1,5 (1,1-2,0)
Vgontzas i wsp. 2009	Przekrojowe	1741	NT <5 vs >6 godzin snu	5,1 (2,2-11,8)
Chien i wsp. 2010	Prospektywne kohortowe	3430	ChNS/udar	1,8 (1,0-3,1)
			Zgon	1,7 (1,2-2,5)
RLS				
SHHS, Winkelman i wsp. 2008	Przekrojowe	3433	NT	1,3 (0,9-1,8)
			ChNS	2,2 (1,4-3,5)
			ChNS/udar	2,4 (1,6-3,7)
WSC, Winkelman i wsp. 2006	Przekrojowe	2821	NT	1,3 (0,9-1,9)
			ChNS/udar	2,6 (1,4-4,8)
Ulfberg i wsp. 2001	Przekrojowe	2608	Choroba układu krążenia	2,5 (1,4-4,3)
			NT	1,5 (0,9-2,4)

ARIC – badanie Atherosclerosis Risk In Communities, ChNS – choroba niedokrwienna serca, PU – przedział ufności, HR – iloraz zagrożeń, NT – nadciśnienie tętnicze, OR – iloraz szans, OSA – zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu, PSG – polisomnografia, RLS – zespół niespokojnych nóg, SHHS – badanie Sleep Heart Health Study, WSC – grupa Wisconsin Sleep Cohort

magnetycznego wykazały obecność niemych ognisk niedokrwiennych u 25% pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zespołem obturacyjnego bezdechu podczas snu, ale tylko u 8% chorych z zespołem OSA o niewielkim nasileniu i 6% z grupy kontrolnej, co sugeruje, że zespół ten może przyczynić się do rozwoju wczesnej i bezobjawowej choroby naczyniowej mózgu.³¹ Zasugerowano, że bezobjawowa miażdżycza tętnic szyjnych (pogrubienie kompleksu intima-media [IMT]) może stanowić swoisty łącznik między zespołem OSA a udarem mózgu, ale zależność ta nadal pozostaje dyskusyjna. Wyniki dwóch dużych badań populacyjnych Northern Manhattan Study i SHHS nie wykazały związku między chrapaniem i bezsennością a grubością IMT.^{32,33} Jednak w innym badaniu doniesiono o istotnej zależności między nasilonym zespołem OSA a miażdżyczą tętnic szyjnych.³⁴ Badanie to objęło jednak względnie małą liczbę pacjentów kierowanych do ośrodka wysokospecjalistycznego.

MECHANIZMY ŁĄCZĄCE ZESPÓŁ OSA I UDAR MÓZGU

Istnieje kilka mechanizmów, przez które zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu może zwiększać ryzyko wystąpienia udaru mózgu (ryc. 1). Niedotlenienie, aktywacja układu współczulnego i wzrost ciśnienia krwi w nocy to sugerowane czynniki odgrywające rolę w rozwoju choroby naczyniowej u osób z zespołem OSA. Do uszkodzenia komórek śródbłonna naczyń może dochodzić w wyniku stresu oksydacyjnego rozwijającego się na skutek niedotlenienia związanego z występowaniem bezdechów.³⁵ Ponadto, duże wahania ciśnienia tętniczego w czasie obturacji dróg oddechowych i utrzymujące się podczas snu nadciśnienie tętnicze mogą zaburzać przepływ krwi i zwiększać nacisk na ściany naczyń krwionośnych.³⁶ Wybudzenia ze snu wiążą się ze wzrostem aktywności układu współczulnego, co może mieć istotny wpływ na liczbę spadków ciśnienia krwi w czasie snu, prowadząc do rozwoju nadciśnienia tętniczego w godzinach

nocnych.³⁷ Możliwym czynnikiem pośredniczącym między zespołem obturacyjnego bezdechu podczas snu a udarem mózgu są zmiany hemodynamiki mózgowego przepływu krwi. Obturacja dróg oddechowych może prowadzić do zmniejszenia mózgowego przepływu krwi (CBF) i zaburzeń autoregulacji mózgowej.³⁸ Na podstawie badań z użyciem przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej w trakcie bezdechów wykazano spadek prędkości przepływu krwi w obszarze unaczynienia tętnicy środkowej mózgu.³⁸ Wahań ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej podczas incydentów obturacji dróg oddechowych mogą prowadzić do spadku CBF, zwiększając u podatnych pacjentów ryzyko wystąpienia udaru mózgu.³⁸ Spadek CBF i zaburzenia naczynioruchowe obserwowano również u osób z zespołem OSA w czasie czuwania.³⁸ Mechanizmy te mogą powodować chorobę małych naczyń mózgowych, jak również leukoencefalopatię i prowadzić do rozwoju subklinicznej choroby naczyniowej mózgu i trwałych uszkodzeń strukturalnych.

Innym ważnym mechanizmem, który może pogarszać stan kliniczny chorego w przebiegu ostrego udaru niedokrwiennego mózgu, jest tzw. odwracalny zespół Robin Hooda. Jest to zjawisko podkradania wewnątrzczaszkowego, które wiąże się z pogorszeniem stanu neurologicznego u blisko 7% pacjentów z ostrym udarem mózgu.³⁹ U osób z zespołem OSA zjawisko to może być prowokowane przez spadki saturacji krwi z towarzyszącą hiperkapnią, do których dochodzi w trakcie obturacji dróg oddechowych. Klinicyści powinni być świadomi znaczenia zespołu obturacyjnego bezdechu podczas snu jako potencjalnej przyczyny pogorszenia stanu neurologicznego u chorych z ostrym udarem mózgu.

LECZENIE ZESPOŁU OSA

U osób z zespołem obturacyjnego bezdechu podczas snu o dużym lub umiarkowanym nasileniu leczeniem pierwszego rzutu jest stosowanie stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (continuous positive airway pressure, CPAP). CPAP to małe, automatyczne urządzenie wtłaczające do dróg oddechowych powietrze pod ciśnieniem przez przewód podłączony do maski nakładanej na twarz pacjenta. CPAP pracuje jako szyna pneumatyczna, która utrzymuje dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych i zapobiega w ten sposób nawracającym, charakterystycznym dla bezdechu podczas snu epizodom zapadania się górnych dróg oddechowych i całkowicie lub częściowo niweluje ich skutki w ciągu dnia. Oprócz poprawiania jakości snu i zmniejszenia objawów zespołu OSA w ciągu dnia metoda CPAP okazała się skuteczna w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, ma również niewielki wpływ na ciśnienie krwi^{40,41} (tab. 3). Korzyści wynikające z jej stosowania zależą bezpośrednio od sposobu jej stosowania, przy czym poprawa w subiektywnym odczuciu senności występuje przy stosowaniu jej przez więcej niż 4 godziny w ciągu nocy. Aby uzyskać niewielki spadek ciśnienia krwi (o 1,89 mm Hg ciśnienia skurczowego

i 2,19 mm Hg ciśnienia rozkurczowego), konieczne jest stosowanie metody CPAP przez co najmniej 5,6 godziny w ciągu nocy.⁴¹

Korzyści wynikające z leczenia z użyciem metody CPAP oraz czas jej stosowania w ostrym okresie udaru mózgu nie zostały jednak ustalone. Wpływ terapii na ciśnienie krwi u pacjentów z ostrym udarem mózgu nie został dobrze poznany. Dlatego jej stosowanie u pacjentów z ostrym udarem mózgu, którzy są podatni na zmiany mózgowego przepływu krwi, może być trudne. Ponadto, nasilenie i rodzaj bezdechu śródśennego mogą zmieniać się w czasie przechodzenia fazy ostrej udaru w przewlekłą.¹ Z uwagi na zaburzenia funkcji poznawczych i deficyty ruchowe utrudniające właściwe dopasowywanie i umieszczanie maski twarzowej pacjenci z ostrym udarem mózgu mogą niewłaściwie stosować metodę CPAP. Alternatywną opcją terapeutyczną u pacjentów hospitalizowanych może być leczenie ułożeniowe (unikanie pozycji na wznak), które pozwala na zmniejszenie wskaźnika AHI o około 20% w porównaniu z pacjentami śpiącymi w pozycji dowolnej.⁴² Wyniki pięcioletniego prospektywnego badania obserwacyjnego z udziałem pacjentów z zespołem OSA, którzy w ciągu ostatnich 2 miesięcy przebyli udar mózgu, wykazały, że śmiertelność z powodu choroby układu krążenia lub udaru mózgu u chorych z bezdechem obturacyjnym o umiarkowanym lub dużym nasileniu niestosujących CPAP była większa (HR 1,6, 95% PU 1,0-2,5) niż u osób leczonych.⁴³ Aktualnie prowadzone są randomizowane badania kliniczne oceniające wpływ terapii metodą CPAP na wyniki leczenia i częstość nawrotów udaru mózgu. Jednak biorąc pod uwagę wysoki wskaźnik korzyści do ryzyka tej metody leczenia, chorzy z udarem mózgu i zespołem OSA powinni być zachęceni do jej regularnego stosowania w ramach rutynowej opieki poudarowej (tab. 4). W celu określenia optymalnego czasu leczenia metodą CPAP u pacjentów po udarze oraz czynników determinujących właściwe stosowanie się chorych do zaleceń związanych z terapią i wpływu leczenia na zmniejszenie ryzyka udaru i śmiertelności konieczne jest przeprowadzenie większych badań.

ZESPÓŁ BEZDECHU OŚRODKOWEGO PODCZAS SNU A UDAR MÓZGU

Zespół bezdechu ośrodkowego podczas snu (CSA) charakteryzuje się nawracającymi epizodami zatrzymania oddechu podczas snu wynikającymi z utraty mózgowego napędu oddechowego. Zgodnie z definicją bezdech pochodzenia ośrodkowego oznacza wystąpienie 10-sekundowej przerwy w oddychaniu bez towarzyszącego wysiłku mięśni oddechowych. Zaburzenia oddychania typu Cheyne'a-Stokesa (Cheyne-Stokes respiration, CSR) polegają na występowaniu cyklicznych epizodów bezdechu i hiperwentylacji pochodzenia ośrodkowego, podczas których objętość oddechowa zwiększa się i zmniejsza według wzorca crescendo-decrescendo. Zespół CSR często obserwuje się u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca.²

Zespół ośrodkowego bezdechu podczas snu jest raczej konsekwencją niż przyczyną udaru mózgu, może również stanowić objaw zwiastujący chorobę naczyniową. W ostrym okresie udaru mózgu częstość występowania bezdechów pochodzenia ośrodkowego jest większa, ale zmniejsza się ona w fazie podostrej choroby i zwykle obserwuje się ich ustąpienie w ciągu miesięcy od udaru.¹ Ponadto zespół CSA, podobnie jak CSR, wiąże się z występowaniem zastoinowej niewydolności serca, która stanowi czynnik ryzyka udaru w mechanizmie sercowo-zatorowym.² Stwierdzona na podstawie analizy przekrojowej przeprowadzonej w badaniu SHHS zależność między parametrami mierzonymi podczas snu (np. wskaźnik AHI, wybudzenia, spadek saturacji krwi) a obecnością subklinicznej leukoencefalopatii w badaniu rezonansu magnetycznego, wykazała, że występowanie bezdechów pochodzenia centralnego było jedynym czynnikiem związanym ze snem wpływającym na zwiększenie liczby subklinicznych zmian hiperintensywnych w istotnie białej materii mózgu.⁴⁴ Wyniki obserwacji wskazują również na istnienie zależności między występowaniem zespołu CSA a bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej.⁴⁵ Zwiększona odpowiedź na hiperkapnię z następowymi zaburzeniami oddychania może również stanowić konsekwencję subklinicznego uszkodzenia mózgu zajmującego ośrodki oddechowe i (lub) uszkodzenia baroreceptorów w obrębie opuszki tętnicy szyjnej w przebiegu zwężenia tętnicy.

LECZENIE ZESPOŁU CSA

Leczenie zespołu ośrodkowego bezdechu podczas snu i zaburzeń oddychania typu Cheyne'a-Stokesa obejmuje stosowanie wentylacji metodą CPAP i (lub) tlenoterapii, co wymaga ciągłej obserwacji pacjentów w celu monitorowania skuteczności terapii. Nowszym urządzeniem, jakim jest aparat do wentylacji adaptacyjnej z systemem serwo, wspomaga wentylację, przystosowując się do fazy cyklu oddychania chorych z zespołem Cheyne-Stokesa i zapewniając maksymalne wspomaganie w fazie bezdechu i minimalne w fazie hiperwentylacji, normalizując w ten sposób wzorzec oddychania już podczas pierwszej nocy jego stosowania.

BEZSENNOŚĆ, CZAS TRWANIA SNU I UDAR MÓZGU

Bezsenność jest najczęstszym zaburzeniem snu, a jej prewalencja dotyczy blisko 22% Amerykanów w średnim i starszym wieku.⁴⁶ Do objawów tego zaburzenia należą trudności w zasypianiu, podtrzymaniu snu, wczesne budzenie się i (lub) sen nieregenerujący mimo okoliczności sprzyjających sspaniu.⁴ Do rozpoznania bezsenności konieczne jest stwierdzenie co najmniej jednego zaburzenia funkcjonalnego związanego z aktywnością w ciągu dnia (zmęczenie, senność w ciągu dnia, drażliwość, zaburzenia pamięci lub koncentracji).⁴ Wyniki wielu badań, w tym dużego badania kohortowego Atherosclerosis Risk in Communities Study, wykazały związek między subiektywnymi skargami na bezsenność a zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca,

zawału mięśnia sercowego lub zgonu.⁴⁷ Skargi na bezsenność połączoną z krótkim czasem trwania snu (≤ 5 godzin) związane są również z rozwojem nadciśnienia tętniczego (OR 5,1, 95% PU 2,2-11,8) i cukrzycy typu 2 (OR 2,95, 95% PU 1,2-7,0).^{48,49} Bezsenność związana była również z większą ogólną śmiertelnością (OR 1,7, 95% PU 1,2-2,5) i częstszymi zgonami z powodu chorób układu krążenia (OR 1,8, 95% PU 1,0-3,1).⁵⁰ Sugerowanym mechanizmem wpływu bezsenności na rozwój choroby naczyniowej jest wzrost aktywności układu współczulnego i osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, prowadzący do zwiększenia stężenia kortyzolu we krwi.⁴⁸

Bezsenność z krótkim czasem trwania snu ma niekorzystny wpływ na stan zdrowia pacjentów. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że wśród osób, które śpią siedem godzin na dobę, śmiertelność jest najmniejsza, wyższa dotyczy natomiast osób, śpiących ≥ 9 lub ≤ 6 godzin, niezależnie od obecności innych zaburzeń snu.^{51,52} Krzywa przedstawiająca zależność między czasem trwania snu a rozwojem chorób naczyniowych przybiera kształt litery U, przy czym zbyt krótki czas trwania snu (mniej niż 6 godzin) wiąże się z występowaniem cukrzycy, otyłości, nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej, zbyt długi (≥ 9 godzin) natomiast z występowaniem udaru mózgu i choroby wieńcowej.⁵¹⁻⁵⁶ Wyniki przeprowadzonej ostatnio metaanalizy obejmującej 12 prospektywnych badań populacyjnych wykazały, że zarówno zbyt krótki sen (HR 1,2, 95% PU 1,0-1,3), jak i zbyt długi (HR 1,7, 95% PU 1,5-1,9) stanowią czynniki predykcyjne udaru niedokrwiennej części mózgu.⁵² Krótki sen zmienia wrażliwość na insulinę, aktywuje układ współczulny, zwiększa stężenie kortyzolu i markerów stanu zapalnego we krwi.^{55,56} Jednak mechanizmy zależności między zbyt długim czasem trwania snu a współistniejącymi chorobami układu krążenia nie są dobrze poznane. Nadal kontrowersyjne pozostaje pytanie, czy długi sen jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby układu krążenia, czy też markerem złego stanu zdrowia. Wydaje się, że może on być raczej konsekwencją niż przyczyną nierozpoznanych chorób współistniejących prowadzących do zwiększenia śmiertelności.^{51,52,54}

LECZENIE BEZSENNOŚCI

Leczenie bezsenności obejmuje stosowanie środków farmakologicznych i metod nefarmakologicznych/behawioralnych. Spośród dostępnych środków farmakologicznych, lekami pierwszego rzutu są agoniści receptora benzodiazepinowego (tj. zolpidem). Do nowszych leków zaaprobowanych przez FDA do leczenia pierwotnej bezsenności należy ramelteon, działający na receptor dla melatoniny, a także doksepina stosowana w małych dawkach. Inne środki farmakologiczne obejmują leki przeciwdepresyjne o działaniu sedatywnym (mirtazapina, trazodon), przeciwhistaminowe i benzodiazepiny. Podstawą leczenia nefarmakologicznego jest terapia poznawczo-behawioralna. Terapia ta opiera się na ocenie nawyków pacjenta związanych ze snem i jego poglądów na ten temat. Następnie opracowuje się zalecenia dostosowane

do danego pacjenta, obejmujące utrzymanie regularności cykli sen-czuwanie, terapię kontroli bodźców i ograniczenia dotyczące czasu spędzanego w łóżku, przeznaczonego na sen. Jak wykazano, terapia poznawczo-behawioralna jest tak samo skuteczna w leczeniu bezsenności jak leczenie farmakologiczne, chociaż nie ma na to przekonujących dowodów u pacjentów z udarem mózgu (tab. 4).

RYTMY OKOŁODOBOWE

Rytmy okołodobowe stanowią zespół procesów biologicznych i fizjologicznych charakteryzujących się okresowym występowaniem w 24-godzinnych cyklach. Podlegają one głównie kontroli wewnętrznego zegara biologicznego (jądro nadskrzyżowania w podwzgórzu) i są aktywowane przez bodźce zewnętrzne (ekspozycja na światło, pora posiłków). Najlepiej zbadanymi procesami związanymi z rytmem okołodobowym są cykl sen-czuwanie, temperatura ciała, ciśnienie krwi i uwalnianie hormonów neuroendokrynnych. Z zaburzeniami rytmu okołodobowego mamy do czynienia w przypadku przemijających lub przewlekłych niezgodności między wzorcem snu pacjenta a wzorcem pożądanym lub uznanym za normę społeczną.⁵⁷ Najczęściej zgłaszanym przez pacjentów problemem jest niemożność zaśnięcia w pożądanym lub oczekiwanym momencie, jednak bezsenność może wystąpić również jako skutek sypania o niewłaściwych porach dnia (tj. w czasie pracy, podczas prowadzenia samochodu).⁵⁷ Dlatego pacjenci mogą uskarżać się na nadmierną senność lub bezsenność. Rozpoznanie zaburzeń rytmu okołodobowego wymaga potwierdzenia związku między skargami na trudności ze snem (bezsenność, nadmierna senność) i zaburzeniami rytmu okołodobowego (brak synchronizacji endogenego rytmu z czynnikami egzogennymi wpływającymi na czas rozpoczęcia i zakończenia snu oraz czas jego trwania) udokumentowanego za pomocą dzienniczka snu lub nadgarstkowego monitora aktywności ruchowej.⁴

ZABURZENIA RYTMU OKOŁODOBOWEGO A UDAR MÓZGU

Do zaburzeń rytmu okołodobowego najczęściej związanych z chorobowością u dorosłych należą zaburzenia snu związane z pracą zmianową. Według danych statystycznych, uzyskanych przez US Bureau of Labor, pochodzących z 2004, 15 milionów Amerykanów pracuje na wieczorne i nocne zmiany, w systemie rotacyjnym lub innym nieregularnym systemie pracy.⁵⁸ Pracownicy zmianowi usiłujący spać w ciągu dnia często mają skrócony czas snu ze względu na obecność czynników zakłócających (tj. hałas, światło słoneczne), rozregulowanie rytmu okołodobowego i współistnienie nierozpoznanych zaburzeń snu.⁵⁹ Praca na nocną zmianę związana jest z narażeniem na istotny stres i wpływa niekorzystnie na fizjologiczne nocne spadki ciśnienia krwi. Powoduje to wzrost ciśnienia w czasie zmiany roboczej, który utrzymuje się w ciągu następnego dnia.⁶⁰ Dlatego uważa się, że zbyt długa praca w systemie zmianowym ma liczne szkodliwe konsekwencje zdrowotne, w tym zwiększenie ryzyka rozwoju

otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, choroby układu krążenia, a także wzrost ryzyka ogólnej śmiertelności, przy czym kwestią sporną pozostaje, czy zwiększa ona również ryzyko udaru mózgu.⁶¹⁻⁶⁵ Chociaż wyniki niektórych małych badań porównawczych przypadków nie wykazały zależności między pracą w systemie zmianowym a występowaniem udaru mózgu,⁶⁶ wyniki aktualnie prowadzonego kohortowego badania Nurses' Health Study obejmującego 80 000 zarejestrowanych pielęgniarek wykazały, że przy uwzględnieniu czynników ryzyka chorób naczyniowych praca w systemie zmian nocnych wiązała się z 4% wzrostem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu w ciągu każdego pięcioletniego okresu pracy.⁶⁷

SEN, CIŚNIENIE TĘTNICZE KRWI I UDAR MÓZGU

Wartości ciśnienia krwi wykazują zmienność w cyklu 24-godzinnym, z dwoma pikami w ciągu dnia, pierwszym około godziny 9.00 i drugim około godziny 17.00 i najniższą wartością w czasie snu.⁶⁸ W warunkach prawidłowych ciśnienie krwi spada w czasie snu NREM o 10-20% w porównaniu z wartościami w ciągu dnia.⁶⁸ Opisano różne nieprawidłowości związane z wahaniami ciśnienia krwi w ciągu doby, w przebiegu których nocny spadek jego wartości może przekraczać 20% wartości dziennej (tzw. profil extreme dippers), może być mniejszy niż 10% (pacjenci typu nondippers) lub wynosić <0% (pacjenci typu reversed dippers, u których ciśnienie krwi w nocy przekracza wartości stwierdzane w ciągu dnia).⁶⁹ Wyniki badań prospektywnych wykazały, że pacjenci, u których nie dochodzi do typowych spadków ciśnienia krwi w czasie snu, obciążeni są zwiększonym ryzykiem wystąpienia narządowych powikłań nadciśnienia obejmujących przerost lewej komory serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinową niewydolność serca, otępienie naczyniopochodne i udar mózgu.⁶⁸⁻⁷² Jak wykazano, profil rytmu dobowego typu extreme dipper, nondipper lub reversed dipper jest związany z występowaniem krwotoków śródczaszkowych, udarów niedokrwiennej mózgu, niemych klinicznie zawałów mózgu i zgonów z powodu udaru.^{69-71,73,74} U osób w starszym wieku nadmierny wzrost ciśnienia krwi w godzinach porannych był związany ze wzrostem o 2,7 razy ryzyka wystąpienia udaru mózgu.⁷⁵ Wyniki badania populacyjnego Ohsama z udziałem ponad 1500 Japończyków poddanych trwającej średnio 9,2 roku obserwacji, oceniającego wartość prognostyczną porannych pomiarów ciśnienia krwi wykazały, że u osób z nadciśnieniem tętniczym spadek skurczowego ciśnienia w godzinach nocnych o 5% związany był z blisko 20% wzrostem śmiertelności z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.⁷² Ponadto ryzyko zgonu z powodu choroby układu krążenia u osób z nadciśnieniem, u których dochodzi do spadku ciśnienia w nocy (HR 2,4, 95% PU 1,5-3,8) jest podobne do tego, stwierdzanego u osób z nadciśnieniem, u których do tego spadku nie dochodzi (HR 2,2, 95% PU 1,3-3,6). Wyniki te sugerują, że brak nocnego spadku ciśnienia krwi jest istotnym czynnikiem ryzyka zgonu z powodu

choroby układu krążenia, niezależnie od średniej wartości ciśnienia krwi w ciągu doby. Dlatego zaburzenie wzorca dobowych wahań ciśnienia krwi z brakiem nocnych spadków jego wartości stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia udaru mózgu i incydentów sercowo-naczyniowych.

ZABURZENIA RYTMU OKOŁODOBOWEGO U PACJENTÓW PO UDARZE MÓZGU

Wyniki kilku badań, w których monitorowano ciśnienia krwi, wykazały zmniejszenie lub brak spadków ciśnienia krwi i innych zaburzeń rytmu okołodobowego u chorych po przebytym ostrym udarze mózgu o różnej etiologii.⁷⁶⁻⁷⁹ Na podstawie wyników ciągłego monitorowania ciśnienia krwi u osób z ostrym udarem mózgu stwierdzono występowanie wzorca typu nondipping i reverse dipping u odpowiednio 30 i 58% chorych.⁷⁷ Przyczyną braku nocnego spadku ciśnienia krwi u osób z ostrym udarem może być kilka. Obejmują one stres związany z pobytem w szpitalu, aktywację układów neuroendokrynnych (kortykotropowego, współczulnego, układu renina-angiotensyna-aldosteron), uszkodzenie ośrodków odpowiedzialnych za autonomiczną modulację ciśnienia krwi (tj. kora wyspy), wahania rzutu serca i fizjologiczną odpowiedź na spadek perfuzji w obszarze penumbry niedokrwiennej.^{68,76-79} Pacjenci z ostrym udarem i zachowanym nocnym spadkiem ciśnienia krwi w pierwszych 24 godzinach od zachorowania charakteryzują się lepszymi wynikami leczenia pod względem stanu neurologicznego po tygodniu od wystąpienia objawów w porównaniu z chorymi, u których stwierdza się wzorzec wahań ciśnienia typu nondipping.⁷⁶ Przy zastosowaniu metody 24-godzinnej rejestracji ciśnienia wykazano, że każda różnica wartości ciśnienia rozkurczowego między dniem a nocą wynosząca 10 mm Hg, stwierdzana w ciągu 24 godzin od wystąpienia udaru mózgu, była związana z czterokrotnie większą szansą na pełną poprawę funkcjonalną pacjenta, podczas gdy każda taka różnica ciśnienia skurczowego wiązała się z dwukrotnie większą szansą poprawy stanu neurologicznego.⁷⁶ Obecność zaburzeń rytmu okołodobowego w ostrej fazie udaru mózgu może stanowić wskaźnik prognostyczny niepomyślnego długoterminowego wyniku leczenia pod względem stanu funkcjonalnego pacjenta.

LECZENIE ZABURZEŃ RYTMU OKOŁODOBOWEGO U PACJENTÓW Z UDAR MÓZGU

Świadomość znaczenia wzorca rytmu okołodobowego i jego zaburzeń jako czynnika ryzyka wystąpienia udaru mózgu i czynnika wpływającego na przebieg ostrej fazy choroby może mieć wpływ na proces leczenia pacjentów i zapobiegania udarom. Wiedza na temat nieprawidłowości wzorca okołodobowych wahań ciśnienia krwi u pacjentów z ostrym udarem niedokrwinnym mózgu może zapobiec przedwczesnemu włączeniu leczenia hipotensyjnego i niekorzystnym konsekwencjom względnej hipotonii. U pacjentów ambulatoryjnych, zaburzenia okołodobowych wahań ciśnienia krwi

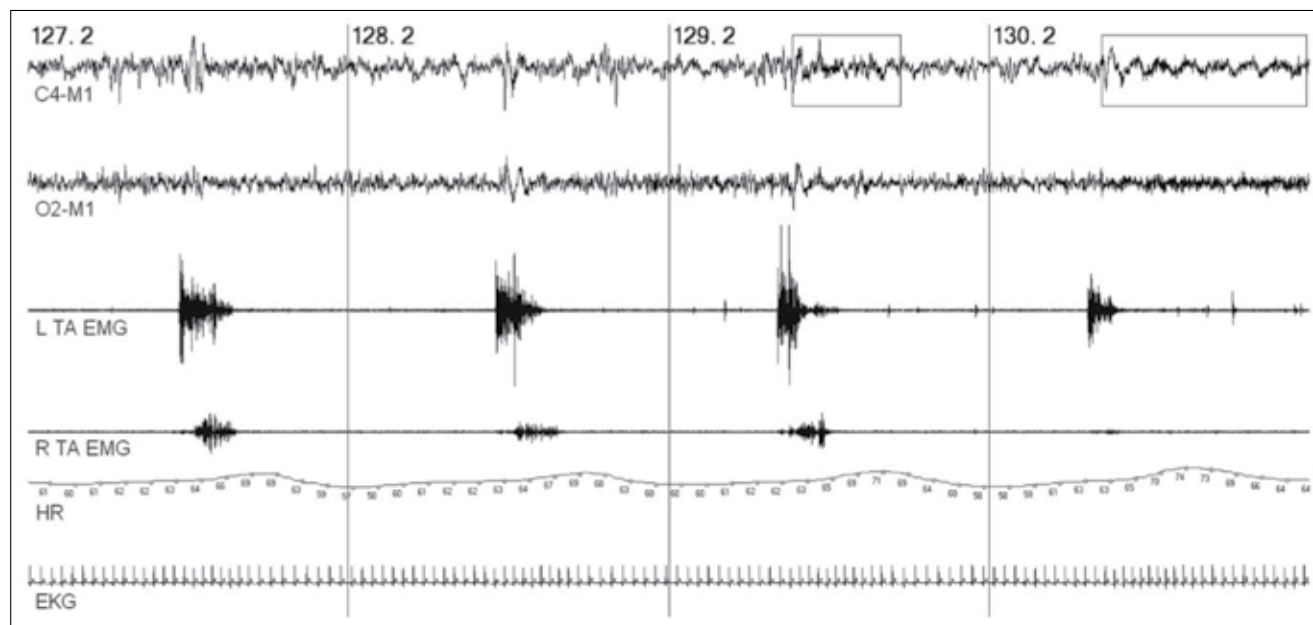
są uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru mózgu i choroby układu krążenia. Dlatego optymalizacja leczenia hipotensyjnego wymaga określenia indywidualnego wzoru wahań ciśnienia związanych z rytmem okołodobowym za pomocą monitorowania ciśnienia i opracowania sposobu leczenia zgodnie z jego zaburzeniem. Zgodnie z pewnymi danymi prospektywnymi taka chronoterapia nadciśnienia tętniczego (obejmująca przyjmowanie konwencjonalnych leków hipotensyjnych przed snem) wpływa na poprawę kontroli ciśnienia krwi u pacjentów (również w nocy) i normalizację wzorca spadków ciśnienia, a także istotnie zmniejsza śmiertelność pacjentów z powodu choroby naczyniowej, częstość występowania u nich incydentów sercowo-naczyniowych i udarów w porównaniu z osobami leczonymi konwencjonalnie (przyjmujących leki hipotensyjne rano raz na dobę).⁷⁰ Dlatego u pacjentów o profilu wahań ciśnienia typu nondipping lub reverse-dipping, zamiast zalecania przyjmowania wszystkich leków po obudzeniu się należy rozważyć podawanie leków hipotensyjnych przed snem. Inną opcją terapeutyczną uwzględniającą rytm okołodobowy pacjenta jest chronoterapia lekami hipotensyjnymi, których wahania stężenia we krwi są zsynchronizowane z dobowymi wahaniami ciśnienia krwi i osiągają wartość szczytową w godzinach porannych (tab. 4). Wreszcie, w zmniejszaniu ryzyka powikłań naczyniowych może być pomocne zebranie wywiadu na temat pracy pacjenta, wykonanie badań w kierunku współistniejących zaburzeń snu i ich leczenie, a także edukacja na temat niewłaściwych nawyków związanych ze snem.

ZABURZENIA RUCHOWE ZWIĄZANE ZE SNEM

Zaburzenia ruchowe związane ze snem i ich wpływ na zapadalność na udar mózgu budzą znacznie mniej zainteresowania niż długość snu i zespół zaburzeń oddychania podczas snu. Coraz więcej danych wskazuje jednak na to, że zaburzenia te również mogą wpływać na wzrost ryzyka udaru. Zespół niespokojnych nóg (restless legs syndrome, RLS) jest zaburzeniem sensomotorycznym, klinicznie rozpoznawanym na podstawie czterech kryteriów:

- nieprzyjemne uczucie lub dyskomfort z przymusem poruszania nogami,
- nasilenie objawów w czasie spoczynku lub bezczynności,
- całkowite ustąpienie lub częściowe zmniejszenie się dolegliwości podczas poruszania nogami (chodzenie lub rozciąganie), i
- dzienne fluktuacje objawów, z pogorszeniem w nocy lub wieczorem.⁸⁰

Zespół niespokojnych nóg jest najczęstszym zaburzeniem snu i jak wskazują wyniki przeglądu badań populacyjnych, dotyczy 5-10% ogólnej populacji Ameryki Północnej i Europy.⁸¹⁻⁸⁵ Częstość występowania tego zespołu rośnie z wiekiem aż do 60-70 roku życia, po którym maleje. Zespół ten występuje około dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn.^{82,83} Patofizjologia zespołu RLS wskazuje na niedobory transmisji dopaminergicznej w ośrodkowym układzie



RYCINA 2. Okresowe ruchy kończyn w czasie snu. Dwuminutowy zapis stadium 2 snu NREM, rejestrujący okresowe ruchy kończyn (PLM) w obu mięśniach piszczelowych przednich (TA). Okresowe ruchy kończyn związane z pobudzeniem kory mózgu (określonym na podstawie EEG) (prostokątne ramki) wiążą się z większą aktywacją układu autonomicznego (przyspieszenie akcji serca) niż te same ruchy bez towarzyszącego pobudzenia kory. Pionowe linie wyznaczają 3-sekundowe okresy snu. Na górze ryciny: prawostronne odprowadzenia centralnych i potylicznych elektrod EEG, zapis elektromiograficzny rejestrujący czynność lewego (L) i prawego (R) mięśnia piszczelowego przedniego (TA EMG), zapis czynności serca (HR) i krzywa elektrokardiogramu (EKG).

nerwowym odgrywającej kluczową rolę w modulowaniu pobudliwości rdzenia kręgowego.⁸⁰

Okresowe ruchy kończyn (periodic limb movements, PLM) występują u blisko 80% pacjentów z zespołem RLS i są przyczyną fragmentacji snu.⁸⁰ Te powtarzalne, stereotypowe ruchy są często opisywane przez partnerów pacjentów jako szarpnięcia i mogą być przyczyną krótkich przebudzeń lub całkowitych wybudzeń ze snu. Ruchy te najczęściej polegają na okresowym zgięciu i prostowaniu paluchów stóp i takich samych ruchów w stawach skokowych i niekiedy, kolanowych oraz biodrowych. Rozpoznanie zespołu PLM wymaga wykonania polisomnografii potwierdzającej występowanie serii co najmniej czterech ruchów kończyn trwających od 0,5 do 10 sekund z przerwami od 4 do 90 sekund (ryc. 2).⁸⁰ Wyniki jedyne badania populacyjnego dotyczącego pacjentów z zespołem PLM, u których wykonano badanie polisomnograficzne, wykazały, że częstość jego występowania w badanych trzech okręgach miasta Detroit wynosi blisko 8%, z zauważalnymi różnicami rasowymi.⁸⁶ Zespół ten częściej dotyczy osób starszych, obejmując blisko 45% osób w wieku powyżej 65 lat.⁸⁷ U pacjentów z tym zaburzeniem, po każdym ruchu kończyn obserwuje się, potwierdzone zapisem elektroencefalograficznym, wybudzenie ze snu i pobudzenie układu autonomicznego ze wzrostem aktywności układu współczulnego, powodującym wzrost ciśnienia krwi

i tętna, trwający 5-10 sekund.⁸⁸ Obserwowane wahania ciśnienia krwi i tętna są podobne do tych stwierdzanych po epizodach bezdechu u pacjentów z zespołem OSA. Przykłady wahań czynności serca związanych z okresowymi ruchami kończyn zostały przedstawione na rycinie 2.

ZABURZENIA RUCHOWE ZWIĄZANE ZE SNEM A UDAR MÓZGU

Brakuje dowodów, że zespół niespokojnych nóg i okresowe ruchy kończyn wpływają na występowanie udaru niedokrwiennego mózgu. Niemniej wyniki niektórych badań epidemiologicznych, prowadzone z uwzględnieniem uznanych czynników ryzyka powikłań naczyniowych, wykazały związek między występowaniem tych zespołów a wzrostem ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego i choroby układu krążenia.^{81,85} Jednak wyniki kilku innych badań wykazały jedynie związek zespołu niespokojnych nóg o dużym nasileniu a chorobą układu krążenia i udarem, ale nie z nadciśnieniem tętniczym (tab. 3).^{82,84,89} Jak wykazano, częstość występowania i nasilenie objawów zespołu uwydatniają zależność między jego występowaniem a chorobą układu krążenia.^{84,89} W badaniu SHHS związek między zespołem RLS a chorobą wieńcową był widoczny głównie u pacjentów, u których objawy zespołu występowały przez większość dni w miesiącu.⁸⁹ Głównym postulowanym mechanizmem tej zależności jest związana z okresowymi ruchami kończyn, powtarzająca się

aktywacja układu współczulnego i związany z tym wzrost ciśnienia krwi i częstości pracy serca. Stwierdzono związek między zespołem PLM a ciężkością nadciśnienia tętniczego.⁹⁰ W grupie 861 pacjentów z zespołem RLS osoby z okresowymi ruchami kończyn w liczbie >30/h, charakteryzowało dwukrotnie większe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego (OR 2,3, 95% PU 1,3-4,0).⁹¹ Dlatego zespół RLS i związane z nim okresowe ruchy kończyn mogą wpływać na ryzyko wystąpienia choroby układu krążenia, nadciśnienia i udaru mózgu przez powtarzające się incydenty aktywacji układu współczulnego w nocy, podobne do tych obserwowanych w zespole obturacyjnego bezdechu podczas snu.⁹²

ZABURZENIA RUCHOWE ZWIĄZANE ZE SNEM U PACJENTÓW PO UDARZE MÓZGU

Opublikowano kilka opisów przypadków wystąpienia zespołu niespokojnych nóg i okresowych ruchów kończyn lub nasilenia objawów tych zespołów u pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu.⁹³ Wyniki jednego małego badania retrospektywnego wykazały, że okresowe ruchy kończyn występowały częściej u pacjentów z udarem mózgu w wywiadzie (48%) niż u osób bez udaru (13%), choć nie było jasne, czy zespół PLM poprzedzał wystąpienie udaru, czy też był jego konsekwencją.⁹⁴ W jednym badaniu prospektywnym, objawy poudarowego zespołu RLS stwierdzono u 12% chorych w ciągu miesiąca od wystąpienia incydentu niedokrwienia.⁹⁵ Najczęstszą lokalizacją udaru mózgu związaną z wystąpieniem zespołu niespokojnych nóg były obszary podkorowe (zwoje podstawy lub wieniec promienisty) i pień (droga piramidowa lub most) pełniące istotną rolę w koordynacji ruchowej i procesie przejścia ze snu w stan czuwania.

LECZENIE ZABURZEŃ RUCHOWYCH ZWIĄZANYCH ZE SNEM

Złotym standardem w leczeniu objawów zespołu niespokojnych nóg i okresowych ruchów kończyn jest stosowanie agonistów receptora dopaminowego.⁸⁰ Aktualnie dostępne są trzy zaaprobowane przez FDA leki przeznaczone do terapii zespołu RLS o średnim lub dużym nasileniu objawów. Dwa z nich to nieergotaminowi agoniści receptora dopaminowego – ropinyrol (0,25-2,0 mg) i pramipeksol (0,25-1 mg), które należy przyjmować około godzinę przed snem,¹ a także ostatnio zaakceptowany enakarbil gabapentyny, stanowiący prekursor gabapentyny (600-1200 mg) i wykazujący aktywność w stosunku do podjednostki alfa-2 delta kanałów wapniowych. W Europie zaaprobowany do leczenia jest również inny agonista receptora dopaminowego, rotygotyna – stosowana w postaci plastrów przeskórnych.¹ Do innych leków, stosowanych w leczeniu zespołu RLS i PLM należy gabapentyna (300-1200 mg), pregabalina (100-500 mg), klonazepam (0,25-1 mg) i lewodopa/karbidopa (125-250 mg), przyjmowane przed snem.¹ Należy unikać spożywania kofeiny, alkoholu i niektórych leków (antagonistów receptora dopaminowego, selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, inhibitorów zwrotnego wychwytu noradrenaliny

i serotoniny oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych), które nasilają objawy zespołu RLS i PLM.⁸⁰ Nie ma dowodów na to, że leczenie tych zespołów zapobiega występowaniu nadciśnienia tętniczego, incydentów sercowo-naczyniowych lub udaru mózgu (tab. 4).

WPLYW ZABURZEŃ SNU NA PRZEBIEG REHABILITACJI POUДАРOWEJ

Chociaż niewiele jest danych wskazujących na bezpośredni związek między zaburzeniami wzorca snu występującymi u pacjentów hospitalizowanych a ich zwiększoną chorobowością i śmiertelnością, konsekwencje tych zaburzeń mogą wpływać na przebieg rehabilitacji poudarowej. Jakość i czas trwania zaburzeń snu, niezależnie od ich etiologii, mają istotne znaczenie w rehabilitacji z różnych powodów. Opóźniają one proces zdrowienia zachodzący podczas niezakłóconego snu.⁹⁶ Zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu, bezsenność i zespół niespokojnych nóg związane są z występowaniem zaburzeń depresyjnych, senności w ciągu dnia, zmęczenia i zaburzeń funkcji wykonawczych, przy czym każde z tych zaburzeń ogranicza możliwości rehabilitacji pacjenta.^{1,5,31,46,85} Pacjenci z udarem mózgu i nieleczonymi zaburzeniami snu mogą nie mieć motywacji i energii oraz mogą występować u nich zaburzenia koncentracji, która jest konieczna do współpracy w procesie intensywnej rehabilitacji. Jak wykazały obserwacje, chorzy po udarze, u których wcześniej stwierdzano zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu i zespół niespokojnych nóg, osiągają gorsze wyniki funkcjonalne leczenia niż pacjenci bez zaburzeń snu.^{96,97} Wyniki przeprowadzonego ostatnio małego badania randomizowanego z udziałem 22 pacjentów z zespołem OSA wykazały, że stosowanie metody CPAP w okresie poudarowym przyczyniało się do poprawy ich funkcji ruchowych i zmniejszenia objawów depresji, ale nie miało wpływu na zaburzenia funkcji poznawczych.⁹⁸ Aktualne nierozstrzygające lub niespójne dane sugerują (tab. 4), że leczenie zaburzeń snu u pacjentów po udarze mózgu może pomóc zmaksymalizować proces zdrowienia, ale w celu ich potwierdzenia konieczne jest przeprowadzenie dokładniejszych badań.

PRZYSZŁE KIERUNKI ROZWOJU

Wiele pytań dotyczących wpływu zaburzeń snu na występowanie i częstość nawrotów udaru mózgu pozostaje bez odpowiedzi. Dane na temat rasowo-etnicznych uwarunkowań chorobowości związanej z tymi zaburzeniami są ograniczone, a mogą mieć istotne znaczenie w profilaktyce udaru, biorąc pod uwagę fakt, że Latynosi charakteryzują się dwukrotnie większym ryzykiem wystąpienia udaru niż osoby rasy białej.⁹⁹ W dużym wielośrodkowym badaniu epidemiologicznym Hispanics Community Health Study z udziałem 16 000 osób zostanie oceniony wpływ zaburzeń snu na występowanie niekorzystnych wyników leczenia chorób układu krążenia, jednocześnie badanie to pomoże wyjaśnić rolę tych zaburzeń w występowaniu chorób naczyniowych

w latynoskiej populacji Stanów Zjednoczonych.¹⁰⁰ W celu określenia skuteczności terapii zaburzeń snu w pierwotnej profilaktyce udaru w populacji ogólnej konieczne jest przeprowadzenie długotrwałych badań klinicznych. Aktualnie prowadzonych jest 13 badań (clinicaltrials.gov) oceniających wpływ zespołu obturacyjnego bezdechu podczas snu na występowanie chorób naczyniowych, a także wpływ leczenia metodą CPAP na występowanie w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych. W jednym dużym badaniu (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints Study) z udziałem 5000 osób ocenia się, czy leczenie metodą CPAP pacjentów z zespołem OSA o umiarkowanym lub dużym nasileniu objawów jest skuteczne w profilaktyce chorób układu krążenia i udaru mózgu u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową lub chorobą naczyniową mózgu. Wyniki tego badania będą dostępne w 2015 roku. Obecnie nie są prowadzone badania oceniające wpływ leczenia zaburzeń snu innych niż zespół OSA na zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru. Co więcej, zdefiniowanie mechanizmów patofizjologicznych, przez które inne zaburzenia snu wpływają na wzrost ryzyka wystąpienia udaru mózgu, uzasadnia konieczność przeprowadzenia dalszych badań. Ponadto zespół OSA i inne zespoły zaburzeń oddychania podczas snu mogą odgrywać rolę w występowaniu zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia w obserwacji długoterminowej, a ocena tych zależności wymaga przeprowadzenia większej liczby badań. Badania te są również konieczne do określenia, czy leczenie zaburzeń snu u pacjentów po udarze ma korzystny wpływ na proces rehabilitacji po udarowej i wyniki leczenia, w tym leczenia zaburzeń nastroju i funkcji poznawczych. Biorąc pod uwagę pojawiające się dowody na to, że zaburzenia snu mogą stanowić modyfikowalny czynnik ryzyka wystąpienia udaru mózgu, zwiększenie świadomości na temat wpływu zaburzeń snu, sposobów ich leczenia i zapobiegania ma nadrzędne znaczenie dla specjalistów opieki zdrowotnej i całego społeczeństwa. Ważny pierwszy krok stanowi włączenie skutecznych badań przesiewowych mających na celu wykrycie zaburzeń snu jako elementu rutynowej opieki nad pacjentami z udarem mózgu. Szkolenie neurologów w zakresie tych nowych celów terapeutycznych powinno być pomocne w modyfikowaniu ryzyka wystąpienia udaru mózgu i poprawie wyników leczenia oraz jakości życia pacjentów po udarze. W końcu, właściwa edukacja pacjentów i członków ich rodzin na temat znaczenia snu w procesie zdrowienia po udarze oraz jego wpływu na ryzyko nawrotu choroby, może pomóc poprawić wskaźniki stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych.

Podsumowanie

Zaburzenia snu są częstym zjawiskiem u pacjentów z udarem mózgu i u osób obciążonych dużym ryzykiem jego wystąpienia. Dlatego stosowanie metod przesiewowych mających na celu ich wykrycie, takich jak kwestionariusz ESS

i kwestionariusz berliński, powinno stać się standardowym elementem opieki w oddziałach udarowych. W celu udoskonalenia wiedzy, strategii profilaktyki i w konsekwencji wyników leczenia pacjentów z udarem mózgu należy zachęcać specjalistów w leczeniu udaru i specjalistów leczenia zaburzeń snu do dalszej współpracy klinicznej i badawczej. W końcu zasadniczą rolę ma wdrożenie nowszych strategii edukacji przyszłych specjalistów opieki zdrowotnej i społeczeństwa na temat znaczenia snu i jego wpływu na występowanie udaru mózgu i choroby sercowo-naczyniowej.

Konflikt interesów: Nie zgłoszono.

Copyright © 2012 The Authors. International Journal of Stroke © 2012 World Stroke Organization. Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc

PIŚMIENNICTWO

- Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology* 2009; 73:1313–22.
- Somers VK, White DP, Amin R et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008; 118:1080–111.
- Culebras A. Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2009; 29:438–45.
- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd edn. Westchester, IL, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Guilleminault C, Ramar K. Neurologic aspects of sleep apnea: is obstructive sleep apnea a neurologic disorder? *Semin Neurol* 2009; 29:368–71.
- Baldwin CM, Ervin AM, Mays MZ et al. Sleep disturbances, quality of life, and ethnicity: the Sleep Heart Health Study. *J Clin Sleep Med* 2010; 6:176–83.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217–39.
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14:486–95.
- O'Connor GT, Lind BK, Lee ET et al. Variation in symptoms of sleep-disordered breathing with race and ethnicity: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2003; 26:74–9.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14:540–5.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131:485–91.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000; 283:1829–36.
- Williams SK, Ravenell J, Jean-Louis G et al. Resistant hypertension and sleep apnea: pathophysiologic insights and strategic management. *Curr Diab Rep* 2011; 11:64–9.
- Rasche K, Keller T, Tautz B et al. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. *Eur J Med Res* 2010; 15(Suppl. 2):152–6.
- Tokuda F, Sando Y, Matsui H, Koike H, Yokoyama T. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2008; 47:1843–9.
- Beelke M, Angeli S, Del Sette M et al. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med* 2003; 4:219–23.
- Lau EM, Yee BJ, Grunstein RR, Celermajor DS. Patent foramen ovale and obstructive sleep apnea: a new association? *Sleep Med Rev* 2010; 14:391–5.

18. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 2008; 29:1662-9.
19. Braga B, Poyares D, Cintra F et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med* 2009; 10:212-6.
20. Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110: 364-7.
21. Yamashita T, Murakawa Y, Sezaki K et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96:1537-41.
22. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52:490-4.
23. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353:2034-41.
24. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006; 37:2317- 21.
25. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991; 22:1021-5.
26. Boden-Albala B, Bazil C, Moon Y et al. Daytime sleepiness and risk of stroke and vascular disease: findings from the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008; 39:94.
27. Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:19-25.
28. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1447-51.
29. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:269-77.
30. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010; 6:131-7.
31. Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med* 2008; 4:242-7.
32. Ramos-Sepulveda A, Wohlgenuth W, Gardener H et al. Snoring and insomnia are not associated with subclinical atherosclerosis in the Northern Manhattan Study. *Int J Stroke* 2010; 5:264-8.
33. Wattanakit K, Boland L, Punjabi NM, Shahar E. Relation of sleep-disordered breathing to carotid plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2008; 197:125-31.
34. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:625-30.
35. Baguet JP, Hammer L, Levy P et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128:3407-12.
36. Kaynak D, Goksan B, Kaynak H, Degirmenci N, Daglioglu S. Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? *Eur J Neurol* 2003; 10:487-93.
37. Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Dimsdale J, Marler M, Cohen-Zion M, Johnson S. The effect of race and sleep-disordered breathing on nocturnal BP 'dipping': analysis in an older population. *Chest* 2002; 122:1148-55.
38. Urbano F, Roux F, Schindler J, Mohsenin V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2008; 105:1852-7.
39. Alexandrov AV, Sharma VK, Lao AY, Tsvigoulis G, Malkoff MD, Alexandrov AW. Reversed Robin Hood syndrome in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2007; 38:3045-8.
40. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046-53.
41. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:718-26.
42. Svatikova A, Chervin RD, Wing JJ, Sanchez BN, Migda EM, Brown DL. Positional therapy in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2011; 12:262-6.
43. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:36-41.
44. Robbins J, Redline S, Ervin A, Walsleben JA, Ding J, Nieto FJ. Associations of sleep-disordered breathing and cerebral changes on MRI. *J Clin Sleep Med* 2005; 1:159-65.
45. Rupprecht S, Hoyer D, Hagemann G, Witte OW, Schwab M. Central sleep apnea indicates autonomic dysfunction in asymptomatic carotid stenosis: a potential marker of cerebrovascular and cardiovascular risk. *Sleep* 2010; 33:327-33.
46. Phillips B, Mannino D. Correlates of sleep complaints in adults: the ARIC study. *J Clin Sleep Med* 2005; 1:277-83.
47. Phillips B, Mannino DM. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J Clin Sleep Med* 2007; 3:489-94.
48. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep* 2009; 32:491-7.
49. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2009; 32:1980-5.
50. Chien KL, Chen PC, Hsu HC et al. Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. *Sleep* 2010; 33:177- 84.
51. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:131-6.
52. Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2009; 18:148-58.
53. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Bliwise DL. Habitual sleep patterns and risk for stroke and coronary heart disease: a 10-year follow-up from NHANES I. *Neurology* 1997; 48:904-11.
54. Patel SR, Malhotra A, Gottlieb DJ, White DR, Hu FB. Correlates of long sleep duration. *Sleep* 2006; 29:881-9.
55. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006; 47:833-9.
56. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B et al. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample. *Sleep* 2007; 30: 1667-73.
57. Klerman EB. Clinical aspects of human circadian rhythms. *J Biol Rhythms* 2005; 20:375-86.
58. United States Department of Labor. Workers on Flexible and Shift Schedules in 2004 Summary. 2005. Available at <http://www.bls.gov/news.release/flex.nr0.htm> (accessed 11 May 2011).
59. Monk T. Shift work: basic principles; in Kryger M, Roth T, Dement WC (eds): Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th edn. Philadelphia, PA, Elsevier, 2005:673-80.
60. Lo SH, Lin LY, Hwang JS, Chang YY, Liao CS, Wang JD. Working the night shift causes increased vascular stress and delayed recovery in young women. *Chronobiol Int* 2010; 27:1454-68.
61. Hannerz H, Albertsen K, Nielsen ML, Tuchsén F, Burr H. Occupational factors and 5-year weight change among men in a Danish national cohort. *Health Psychol* 2004; 23:283-8.
62. Ellingsen T, Bener A, Gehani AA. Study of shift work and risk of coronary events. *J R Soc Promot Health* 2007; 127:265-7.
63. Suwazono Y, Dochi M, Sakata K et al. A longitudinal study on the effect of shift work on weight gain in male Japanese workers. *Obesity* 2008; 16:1887-93.
64. Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Sakata K. Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers. *Chronobiol Int* 2009; 26:926-41.
65. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 1995; 92:3178-82.
66. Hermansson J, Gillander Gadin K et al. Ischemic stroke and shift work. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33:435-9.
67. Brown DL, Feskanich D, Sanchez BN, Rexrode KM, Schernhammer ES, Lisabeth LD. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. *Am J Epidemiol* 2009; 169:1370-7.
68. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Portaluppi F. Chronotherapy in hypertensive patients: administration-time dependent effects of treatment on blood pressure regulation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5:463-75.

69. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol* 2007; 23:132–8.
70. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27:1629–51.
71. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Abnormal blood pressure circadian rhythm: a target organ damage? *Int J Cardiol* 2006; 107:343–9.
72. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20:2183–9.
73. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: clinical significance and determinants. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41(Suppl. 1):S61–6.
74. Kario K, Shimada K, Schwartz JE, Matsuo T, Hoshida S, Pickering TG. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:238–45.
75. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401–6.
76. Bhalla A, Wolfe CD, Rudd AG. The effect of 24 h blood pressure levels on early neurological recovery after stroke. *J Intern Med* 2001; 250:121–30.
77. Jain S, Nambodri KK, Kumari S, Prabhakar S. Loss of circadian rhythm of blood pressure following acute stroke. *BMC Neurol* 2004; 4:1–6.
78. Dawson SL, Evans SN, Manktelow BN, Fotherby MD, Robinson TG, Potter JF. Diurnal blood pressure change varies with stroke subtype in the acute phase. *Stroke* 1998; 29:1519–24.
79. Pandian JD, Wong AA, Lincoln DJ et al. Circadian blood pressure variation after acute stroke. *J Clin Neurosci* 2006; 13:558–62.
80. Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010; 6:337–46.
81. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C. Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms. *Mov Disord* 2001; 16:1159–63.
82. Hogl B, Kiechl S, Willeit J et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology* 2005; 64:1920–4.
83. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: rest general population study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1286–92.
84. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med* 2006; 7:545–52.
85. Phillips B, Hening W, Britz P, Mannino D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest* 2006; 129:76–80.
86. Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep* 2008; 31:1221–7.
87. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14:496–500.
88. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2007; 68:1213–8.
89. Winkelman JW, Shahar E, Sharief I, Gottlieb DJ. Association of restless legs syndrome and cardiovascular disease in the Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2008; 70:35–42.
90. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51:103–7.
91. Billas L, Hicks A, Bliwise D et al. Hypertension risk and PLMS in restless legs syndrome. *Sleep* 2007; 30:A297–8.
92. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009; 32:589–97.
93. Sechi G, Agnetti V, Galistu P et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements after ischemic stroke in the right lenticulostriate region. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14:157–60.
94. Coelho FM, Georgsson H, Narayansingh M, Swartz RH, Murray BJ. Higher prevalence of periodic limb movements of sleep in patients with history of stroke. *J Clin Sleep Med* 2010; 6:428–30.
95. Lee SJ, Kim JS, Song IU, An JY, Kim YI, Lee KS. Poststroke restless legs syndrome and lesion location: anatomical considerations. *Mov Disord* 2009; 24:77–84.
96. Mansukhani MP, Belloio MF, Kolla BP, Enduri S, Somers VK, Stead LG. Worse outcome after stroke in patients with obstructive sleep apnea: an observational cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 20:401–5.
97. Medeiros CA, de Bruin PF, Paiva TR, Coutinho WM, Ponte RP, de Bruin VM. Clinical outcome after acute ischaemic stroke: the influence of restless legs syndrome. *Eur J Neurol* 2011; 18:144–9.
98. Ryan CM, Bayley M, Green R, Murray BJ, Bradley TD. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. *Stroke* 2011; 42:1062–7.
99. Sacco RL, Boden-Albala B, Abel G et al. Race-ethnic disparities in the impact of stroke risk factors: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2001; 32:1725–31.
100. Sorlie PD, Aviles-Santa LM, Wassertheil-Smoller S et al. Design and implementation of the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Ann Epidemiol* 2010; 20:629–41.