

Anna Rudnicka¹, Robert Pływaczewski², Luiza Jończak², Dorota Górecka¹, Paweł Śliwiński²

¹ II Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. D. Górecka

² Zakład Diagnostyki i Leczenia Niewydolności Oddychania Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Śliwiński

Rozpowszechnienie udaru mózgu u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym

Prevalence of stroke in patients with obstructive sleep apnoea

Abstract

Introduction: Results of earlier population and clinical studies confirmed relationship between stroke and obstructive sleep apnea. Our previous study on epidemiology of sleep-disordered breathing in Warsaw based on 676 subjects, mean age 56.6 ± 8.2 years, confirmed OSA in 76 subjects (11.3%) mean apnea hypopnea index (AHI) — 25.3 ± 16.1 revealed low incidence of stroke in OSA group (2 pts; 2.6%) and in subjects without OSA (20 pts; 3.4%). The aim of this study was to assess prevalence of stroke in newly diagnosed OSA subjects qualified to CPAP therapy.

Material and methods: We studied 342 consecutive pts (263 males and 79 females) — mean age — 55.4 ± 10.1 years with severe disease — AHI 39.7 ± 22.5 and obesity — body mass index 35 ± 6.6 . History of stroke was confirmed in 16 pts before continuous positive airway pressure (CPAP) introduction (4.7%) — group 1. Group 2 (without history of stroke) comprised of 326 pts (95.3%).

Results: Multiple linear regression analysis revealed significant correlation between stroke and time spent in desaturation below 90% during polysomnography — T90 ($\beta = -0.22$, $p = 0.009$), diabetes ($\beta = 0.16$, $p = 0.006$), Epworth sleepiness score ($\beta = 0.14$, $p = 0.02$) and coronary artery disease ($\beta = 0.14$, $p = 0.03$).

Conclusions: Stroke in OSA pts before CPAP treatment was related to overnight and daytime oxygenation, diabetes, daytime sleepiness and coronary artery disease. Incidence of stroke in our group was low (4.7%) and similar to previous data from population study.

Key words: obstructive sleep apnoea, stroke, CPAP

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 2: 121–125

Streszczenie

Wstęp: Wyniki dotychczasowych badań populacyjnych i klinicznych potwierdziły związek pomiędzy udarem a obturacyjnym bezdechem (OBS). Wyniki poprzedniego badania autorów (epidemiologia zaburzeń oddychania w czasie snu u mieszkańców Warszawy) u 676 badanych w średnim wieku $56,6 \pm 8,2$ roku, u których wykonano polisomnografię i potwierdzono OBS w 76 przypadkach (11,3%) ze średnim wskaźnikiem bezdech/spływanie oddechu (AHI) — $25,3 \pm 16,1$, ujawniły niską częstość występowania udaru w grupie pacjentów z OBS (2 pacjentów; 2,6%) oraz grupie bez OBS (20 pacjentów; 3,4%). Celem obecnego badania była ocena rozpowszechnienia udaru u nowo diagnozowanych chorych na OBS kwalifikowanych do leczenia stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*).

Materiał i metody: Zbadano 342 pacjentów (263 mężczyzn i 79 kobiet) — w średnim wieku $55,4 \pm 10,1$ lat, z ciężką postacią choroby — AHI $39,7 \pm 22,5$, z dużą otyłością — wskaźnik masy ciała $35 \pm 6,6$. Przebyty udar potwierdzono u 16 chorych przed włączeniem leczenia CPAP (4,7%) — grupa 1. Grupa 2 (bez udaru) obejmowała 326 pacjentów (95,3%).

Wyniki: Analiza regresji wielokrotnej ujawniła istotną statystycznie korelację między udarem a czasem spędzonym w niedotlenieniu w nocy — T90 ($\beta = -0,22$, $p = 0,009$), cukrzycą ($\beta = 0,16$, $p = 0,006$), skalą senności Epworth ($\beta = 0,14$, $p = 0,02$) oraz chorobą wieńcową ($\beta = 0,14$, $p = 0,03$).

Wnioski: Wykazano związek pomiędzy udarem u pacjentów z OBS (przed leczeniem CPAP) i utlenowaniem w czasie snu oraz czuwania, cukrzycą, sennością dzienną i chorobą wieńcową. Częstość udaru w badanej przez nas grupie była niska (4,7%) i podobna do danych uzyskanych we wcześniejszych badaniach populacyjnych.

Słowa kluczowe: obturacyjny bezdech senny, udar, CPAP

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 2: 121–125

Adres do korespondencji: lek. Anna Rudnicka, II Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: (22) 431 12 144, faks: (22) 431 24 54, e-mail: ruann@o2.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.06.2009 r.

Copyright © 2010 Via Medica

ISSN 0867–7077

Wstęp

Zaburzenia oddychania w czasie snu oraz ich wpływ na jakość życia pacjentów i przebieg chorób układu krążenia stały się w ostatnich latach przedmiotem zainteresowania wielu specjalistów — głównie pneumonologów, kardiologów i neurologów. Liczne ostatnio publikacje w literaturze światowej dostarczają kolejnych dowodów, które potwierdzają związek zaburzeń oddychania w czasie snu z nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami rytmu serca, chorobą wieńcową, nadciśnieniem płucnym, udarami mózgu i cukrzycą typu 2.

Głównym problemem klinicznym wśród zaburzeń oddychania podczas snu jest obturacyjny bezdech senny (OBS). Jego istotą są krótkotrwałe, powtarzające się zaburzenia przepływu powietrza w górnych drogach oddechowych w postaci bezdechów (*apnea*) oraz okresowych spłyceń oddychania (*hypopnea*) w czasie snu. Jako kryterium rozpoznania OBS przyjęto wielkość wskaźnika bezdechów i spłyceń oddychania wskaźnik zaburzeń oddychania AHI/RDI (*apnea-hypopnea index/respiratory disturbance index*) powyżej 10 w badaniu polisomnograficznym (PSG), któremu towarzyszyła nadmierna senność dzienna (punktacja w skali senności Epworth > 9) [1]. Bezdech jest definiowany jako zanik przepływu powietrza przez górne drogi oddechowe trwający co najmniej 10 s; spłyceń oddychania to zmniejszenie amplitudy przepływu powietrza o co najmniej 50%, trwające powyżej 10 s, połączone z fragmentacją snu, wybudzeniem i spadkiem wysycenia krwi tętniczej tlenem.

Obserwacje dotyczące ostrych incydentów neurologicznych, udarów mózgu (niedokrwiennych i krwotocznych) czy przejściowych epizodów niedokrwienia mózgu (TIA, *temporary transient attacks*) w koincydencji z zaburzeniami oddychania w czasie snu wykazały ich ścisły związek [2–7].

Patogeneza udaru mózgu w OBS jest złożona. Do czynników wpływających na zwiększenie ryzyka incydentów mózgowo-naczyniowych u pacjentów z OBS należą: podwyższone ciśnienie tętnicze, zmiany reologiczne we krwi (zwiększona agregacja płytek i krzepliwość krwi), zmiany przepływu krwi w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i zaburzenia mechanizmów ośrodkowej autoregulacji przepływu mózgowego, spadki saturacji i niedotlenienie wynikające z bezdechów, a także współistniejące lub związane z bezdechami zaburzenia rytmu serca. Spadki perfuzji w OUN mogą być związane także z nadmierną redukcją ciśnienia tętniczego, która szczególnie u pacjentów z klinicznie istotnym zwężeniem tętnic szyjnych lub kręgowych, może prowadzić do zaburzeń krążenia w OUN [8, 9].

Głównym celem obecnego badania była ocena rozpowszechnienia udaru mózgu w dużej grupie nieselekcionowanych pacjentów z OBS zakwalifikowanych do leczenia stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych — CPAP (*continuous positive airway pressure*).

Materiał i metody

Do badania włączono kolejnych 342 pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym, zakwalifikowanych do leczenia aparatem CPAP, hospitalizowanych w latach 2005–2006 w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc.

Przed potwierdzeniem OBS chorzy wypełniali kwestionariusze osobowe dotyczące danych epidemiologicznych (wiek, wzrost, masa ciała, choroby współistniejące, dotychczasowe leczenie, operacje) oraz informacji o występowaniu i nasileniu chrapania, bezdechach w czasie snu, senności dziennej i paleniu tytoniu. Badanie polisomnograficzne wykonywano za pomocą aparatu Somnostar α (Sensormedics, Stany Zjednoczone). Szczegółową charakterystykę tych badań przedstawiono we wcześniejszej pracy [10]. Jako kryterium kwalifikacji do leczenia OBS za pomocą aparatu autoCPAP przyjęto wielkość wskaźnika AHI/RDI powyżej 15. O konieczności podjęcia leczenia OBS pacjenci byli informowani telefonicznie lub osobiście przy odbiorze wyników badania PSG.

Podczas hospitalizacji wykonywano u badanych osób także rutynowe badania laboratoryjne, RTG klatki piersiowej, EKG, spirometrię oraz gazometrię krwi tętniczej, przed rozpoczęciem leczenia za pomocą aparatu, który automatycznie monitorował ciągle dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych — autoCPAP. Na podstawie wywiadu oraz dokumentacji medycznej stwierdzono, że 16 pacjentów (4,7%) z OBS przebyło udar mózgu. Grupa pacjentów, u których w wywiadzie nie potwierdzono udaru, liczyła 326 pacjentów (95,3%).

Jako kryterium rozpoznania otyłości przyjęto wskaźnik masy ciała BMI (*body mass index*) powyżej 30 kg/m². Nadciśnienie tętnicze rozpoznawano, gdy wartości ciśnienia tętniczego w wielokrotnych pomiarach w czasie hospitalizacji były powyżej normy (ciśnienie skurczowe > 140 mm Hg, rozkurczowe > 90 mm Hg), na podstawie typowego wywiadu lub faktu przyjmowania leków hipotensyjnych przez pacjenta.

Zmiany w EKG (blizna po zawale, blok lewej odnogi pęczka Hisa, cechy niedokrwienia), wcześniejszą diagnostykę i dane medyczne, typowy wywiad bądź stosowane leczenie przyjęto za kryteria rozpoznania choroby niedokrwiennej

serca u zakwalifikowanych do badania pacjentów. O rozpoznaniu niewydolności serca decydowała nie tylko wcześniejsza dokumentacja medyczna, ale badanie przedmiotowe (obrzęki obwodowe), cechy zastojowe w krążeniu płucnym, linie Kerleya, powiększona sylwetka serca w badaniach radiologicznych czy frakcja wyrzutowa lewej komory serca poniżej 50% w badaniu echokardiograficznym.

Na postawie typowych objawów, badań laboratoryjnych (2-krotnie glikemia na czczo ≥ 126 mg%, „przygodna” glikemia ≥ 200 mg% i objawy kliniczne czy glikemia ≥ 200 mg% po 120 minutach od podania 75 g glukozy) bądź przyjmowanych leków hipoglikemizujących rozpoznawano cukrzycę.

Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki analizowano za pomocą programu statystycznego Statistica 6.0. Wyniki badań przedstawiono jako średnie i odchylenia standardowe. Różnice jakościowe pomiędzy badanymi zmiennymi oceniano za pomocą testu χ^2 Pearsona lub w modyfikacji Yatesa i Fishera dla grup o mniejszej liczebności. Różnice ilościowe pomiędzy badanymi zmiennymi w wyłonionych podgrupach chorych oceniano za pomocą testu ANOVA. Testu regresji wielokrotnej używano w celu wyłonienia zmiennych, które w sposób istotny wiązały się z wystąpieniem udaru mózgu.

Wyniki

Do badania włączono kolejne 342 osoby (263 mężczyzn — 78%, oraz 79 kobiet — 22%). Średni wiek badanych osób wynosił $55,4 \pm 10,1$ roku. Większość chorych stanowiły osoby otyłe — średni BMI wynosił $35 \pm 6,6$ kg/m². Osoby te cierpiały na ciężką lub umiarkowaną postać choroby, uśredniony AHI/RDI wynosił $39,7 \pm 22,5$ epizodów na godzinę efektywnego snu w trakcie badania PSG. Pacjenci spędzali średnio $34 \pm 29,7\%$ czasu badania z saturacją poniżej 90% (T90), zaś średnie wysycenie krwi tętniczej (SaO₂ śr.) wynosiło $90,1 \pm 4,9\%$. Punktacja w skali senności Epworth (ESS, *Epworth sleepiness score*) wynosiła $12,2 \pm 5,6$ punktów.

Rozpowszechnienie chorób współistniejących w badanej grupie było następujące: cukrzyca — 59 osób (17%), choroba niedokrwienna serca — 89 osób (26%), nadciśnienie tętnicze — 252 osoby (73%), niewydolność serca — 45 osób (13%), migotanie przedsionków (napadowe lub utrwalone) — 28 osób (8%).

Badanych podzielono na dwie grupy: pierwszą — z potwierdzonym udarem (grupa 1) i drugą — bez potwierdzonego udaru mózgu (grupa 2). U 16 pacjentów stanowiących grupę 1, czyli 4,7% ogółu badanych grup, przed włączeniem leczenia CPAP udokumentowano przebyte udaru mózgu. Epizod udaru mózgu częściej stwierdzano u mężczyzn chorujących na OBS niż u kobiet, odpowiednio u 14 mężczyzn (5,3%) i u 2 kobiet (2,5%). Grupa 2 liczyła 326 osoby (95,3%). Odsetek kobiet i mężczyzn, wiek, BMI, AHI/RDI, średnie SaO₂ oraz punktacja w ESS były podobne w obu badanych grupach.

U pacjentów z grupy 1 znacznie częściej obserwowano nadciśnienie tętnicze ($p = 0,02$) oraz cukrzycę ($p = 0,01$). Porównanie wyników badania PSG oraz danych antropometrycznych przedstawiono w tabeli 1. Częstość współistnienia pozostałych chorób i nałogów była podobna zarówno w grupie po przebytych udarze mózgu, jak i bez udaru mózgu, co zostało przedstawione w tabeli 2.

Testem regresji wielokrotnej analizowano wpływ na częstość występowania udaru mózgu w badanych grupach takich czynników, jak: AHI, BMI, wiek oraz choroby towarzyszące (choroba wieńcowa, niewydolność serca, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze oraz palenie tytoniu). Podczas tej analizy uwzględniano także wpływ na wystąpienie udaru takich czynników, jak: punktacja w ESS, cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, hipercholesterolemia, czas T90, i FEV₁% należytą. Statystycznie istotną korelację wykazano między częstością występowania udaru i czasem spędzonym w niedotlenieniu w nocy — T90 ($\beta = -0,22$, $p = 0,009$), cukrzycą ($\beta = 0,16$, $p = 0,006$), nadmierną dzienną sennością ($\beta = 0,14$, $p = 0,02$) oraz chorobą wieńcową ($\beta = 0,14$, $p = 0,03$). Wskaźniki regresji dla całego modelu — $R = 0,36$, $R^2 = 0,13$, $p = 0,0009$.

Omówienie

We wcześniejszym badaniu populacyjnym nad częstością OBS, przeprowadzonym w Ośrodku autorów pracy z udziałem mieszkańców Warszawy (676 badanych osób, u których wykonano polisomnografię; w średnim wieku $56,6 \pm 8,2$ roku, OBS rozpoznano w 76 przypadkach [11,3%], ze średnim AHI $25,3 \pm 16,1$), stwierdzono niską (nieistotną statystycznie) częstość występowania udaru mózgu w grupie pacjentów z OBS (2 pacjentów; 2,6%) oraz w grupie bez OBS (20 pacjentów; 3,4%) [11].

W obecnym badaniu podjęto próbę oceny rozpowszechnienia udaru mózgu u pacjentów z potwierdzonym już w badaniu polisomnograficznym OBS. W odróżnieniu do danych przedstawianych w innych

Tabela 1. Porównanie wskaźnika AHI/RDI, wieku, BMI, skali senności Epworth w badanych grupach

Table 1. Comparison of AHI/RDI index, age, Epworth score in studied groups

	Udar (grupa 1) Stroke (group 1) (n = 16)	Bez udaru (grupa 2) No stroke (group 2) (n = 326)	p
Wiek (lata) Age (years)	59,8 ± 7	55,2 ± 10,2	NS
Płeć (K/M) Sex (F/M)	2 (2,5%)/14 (5,3%)	77 (97,5%)/249 (94,7%)	NS
BMI (kg/m ²)	34 ± 6,5	35,1 ± 6,6	NS
AHI/RDI (l/godz.) AHI/RDI (No./h)	37,4 ± 17,6	39,8 ± 22,7	NS
SaO ₂ śr. (%) Mean SaO ₂ (%)	91,8 ± 4,3	90 ± 4,9	NS
T90 (%)	20,5 ± 6,8	34,7 ± 29,7	NS
ESS (punkty) ESS (points)	15,4 ± 4	12 ± 5,6	NS

NS — nieistotne statystycznie; pozostałe objaśnienia w tekście/Other explanations of abbreviations in the text

Tabela 2. Choroby współistniejące i nałogi

Table 2. Concomitant diseases and habits

	Udar (grupa 1) Stroke (group 1) (n = 16)	Bez udaru (grupa 2) No stroke (group 2) (n = 326)	p
Choroba wieńcowa n (%) Coronary artery disease n (%)	8 (50)	81 (24,85)	NS
Nadciśnienie tętnicze n (%) Arterial hypertension n (%)	14 (87,5)	238 (73)	p = 0,02
Niewydolność serca n (%) Heart failure n (%)	2 (12,9)	43 (13,2)	NS
Migotanie przedsionków n (%) Atrial fibrillation n (%)	3 (18,75)	25 (7,7)	NS
Cukrzyca n (%) Diabetes n (%)	7 (43,8)	52 (16)	p = 0,01
Nałóg palenia n (%) Habit of smoking n (%)	4 (25)	95 (29,1)	NS

NS — nieistotne statystycznie; pozostałe objaśnienia w tekście/Other explanations of abbreviations in the text

publikacjach w badanej przez nas grupie pacjentów z OBS, kwalifikowanych do leczenia CPAP, częstość udaru mózgu była niska i wynosiła zaledwie 4,7%.

Pierwsze doniesienia o związkach udaru mózgu z chrapaniem pojawiły się w 1987 roku w badaniu Koskenvuo i wsp. [12]. Następnie Palomaki i wsp. udowodnili, że chrapanie jest niezależnym czynnikiem udaru mózgu [13]. W 1996 roku Dyken i wsp. potwierdzili u 77% mężczyzn oraz 64% kobiet hospitalizowanych z powodu świeżego udaru mózgu występowanie OBS [14].

W najnowszej literaturze coraz liczniej pojawiają się dowody wpływu OBS na rozwój, wystę-

powanie i przebieg chorób układu sercowo-naczyniowego. W dużym prospektywnym badaniu *The Sleep Health Heart Study* wykonano polisomnografię w warunkach domowych u 6424 osób. U 1023 badanych osób (16%) wywiady wskazywały na występowanie chorób układu krążenia. W badanej grupie potwierdzono chorobę wieńcową u 838 badanych (13%), udar mózgu u 232 osób (3,6%) i niewydolność serca u 123 badanych (2%). Ryzyko wystąpienia udaru mózgu u chorych z zaburzeniami oddychania w czasie snu (AHI > 11) było 1,58 raza większe (p = 0,03) w porównaniu z osobami bez zaburzeń oddychania w czasie snu (AHI ≤ 1,3) [15, 16].

W dwóch kolejnych badaniach [3, 4] wśród pacjentów z udarem aż u 43–91% zdiagnozowano OBS, znacznie częściej niż w grupie kontrolnej bez przebytego udaru. W obu badaniach zauważono, że częstość OBS u tych pacjentów była znacznie wyższa niż bezdechy centralne, które stanowiły poniżej 10%. Ponieważ występowanie bezdechów podczas snu nie zmniejszyło się w trakcie 3-miesięcznej obserwacji po udarze, a spadła liczba obserwowanych bezdechów centralnych, wydaje się, że udar mózgu predysponuje do rozwoju centralnych bezdechów, podczas gdy OBS raczej poprzedza incydenty neurologiczne.

Zjawisko częstego występowania OBS (44–72%) u badanych z potwierdzonym udarem mózgu opisano także w wielu innych pracach [17–19].

Wynik prospektywnego badania *Wisconsin Sleep Cohort Study* wskazuje, że AHI powyżej 20 wiązało się z 4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia udaru mózgu w czasie 4-letniej obserwacji [20]. W badaniu *Caerphilly Cohort* wysoki odsetek udarów mózgu (31%) podczas 10-letniej obserwacji wykazano u mężczyzn, którzy chrapali, mieli bezdechy, senność dzienną i problemy z zasypianiem w nocy [21].

Jakie mogły być zatem przyczyny małego rozpowszechnienia udaru w badanej przez nas grupie chorych na OBS? Składa się na to z pewnością wiele czynników. Wydaje się, że przede wszystkim pacjenci zgłaszający się do Pracowni Badań Snu Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc stanowili już wyselekcjonowaną grupę osób, u których dolegliwości związane z OBS stanowiły główną przyczynę pogorszenia jakości życia. Udar mózgu u tych osób był potwierdzany na podstawie dokumentacji medycznej z oddziałów neurologicznych sprzed kilku miesięcy, niekiedy lat. Nie dysponowano danymi o występowaniu udarów o małej rozległości ani TIA u pacjentów badanych przez autorów tej pracy (nie zgłaszali się do szpitala z powodu przejściowych dolegliwości bądź nie wiązali incydentów neurologicznych z niedokrwieniem mózgu). Nie wykonano także, ze względów finansowych, tomografii komputerowej mózgu w celu potwierdzenia przebytych udarów. Pacjenci z podejrzeniem lub potwierdzonym OBS, którzy przeszli ciężkie udary mózgu, nie zgłaszali się do Instytutu, gdyż nie pozwalał na to ich stan zdrowia lub leczenie OBS nie było dla nich w danej chwili sprawą priorytetową, z uwagi na inne schorzenia współistniejące.

U pacjentów badanych przez autorów tej pracy potwierdzono natomiast — opisywany w literaturze — ścisły związek pomiędzy udarem mózgu a chorobą wieńcową ($\beta = 0,14$, $p = 0,03$) oraz cukrzycą ($\beta = 0,16$, $p = 0,006$). Poza tym wystąpienie udaru było związane z czasem spędzonym w niedotlenieniu w nocy — T90 ($\beta = -0,22$, $p = 0,009$) oraz punktacją w ESS ($\beta = 0,14$, $p = 0,02$).

Wnioski

Wykazano związek pomiędzy udarem mózgu u pacjentów z OBS (przed leczeniem CPAP) i utlenowaniem w czasie snu oraz czuwania, cukrzycą, sennością dzienną i chorobą wieńcową.

Częstość udaru w badanej przez autorów grupie była niska (4,7%) i nie odbiegała od danych uzyskanych w badaniach populacyjnych wśród mieszkańców Warszawy.

Piśmiennictwo

1. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders. Wyd. 2. Westchester, Illinois 2005.
2. Parra O., Arboix A., Bechich S. i wsp. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 375–380.
3. Bassetti C., Aldrich M.S. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999; 22: 217–223.
4. Rola R., Wierzbicka A., Wichniak A. i wsp. Sleep related breathing disorders in patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks: respiratory and clinical correlations. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 58 suppl. 5: 575–582.
5. Neau J.P., Paquereau J., Meurice J.C., Chavagnat J.J., Gil R. Stroke and sleep apnoea: cause or consequence? *Sleep Med. Rev.* 2002; 6: 457–469.
6. Mattei A., Tabbia G., Baldi S. Diagnosis of sleep apnoea. *Minerva Med.* 2004; 95: 213–231.
7. Jimenez P.E., Coloma R., Segura T. Brain haemodynamics in obstructive sleep apnea syndrome. *Rev. Neurol.* 2005; 41: S21–S24.
8. Sanner B.M., Konermann M., Tepel M. i wsp. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 648–652.
9. Balfors E.M., Franklin K.A. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apnoea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1587–1591.
10. Plywaczewski R., Bednarek M., Jonczak L., Górecka D., Śliwiński P. Hiperurikemia u kobiet chorych na obturacyjny bezdech senny. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2006; 74: 159–165.
11. Plywaczewski R.: Częstość i nasilenie zaburzeń oddychania w czasie snu wśród dorosłej populacji prawobrzeżnej Warszawy. Biblioteka rozpraw habilitacyjnych, IGIChP, tom 8, Warszawa 2003.
12. Koskenvuo M., Kaprio J., Telakivi T. i wsp. Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men. *BMJ* 1987; 294: 16–19.
13. Palomaki H., Partinen M., Juvela S., Kaste M. Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction. *Stroke* 1991; 20: 1311–1315.
14. Dyken M.E., Somers V.K., Yamada T. i wsp. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401–407.
15. Shahar E., Whitney C.W., Redline S. i wsp. 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.
16. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. i wsp. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000; 283: 1829–1836.
17. Yaggi H., Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 333–342.
18. Turkington P.M., Elliott M.W. Sleep disordered breathing following stroke. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2004; 61: 157–161.
19. Hu F.B., Willet W.C., Manson J.E., i wsp. Snoring and risk of cardiovascular disease in woman. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 308–313.
20. Arzt M., Young T., Finn L., i wsp. Association of sleep disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1447–1451.
21. Elwood P., Hack M., Pickering J., i wsp. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. *J. Epidemiol. Community Health* 2006; 60: 69–73.