

Tulburările de somn la pacienții cu boli neurodegenerative și accidente vasculare cerebrale

P. Jennum¹, J. Santamaria Cano², C. Bassetti³, P. Clarenbach⁴, B. Hogl⁵, J. Mathis⁶, R. Poirrier⁷, K. Sonka⁸, E. Svanborg⁹, L. Dolenc Grosel¹⁰, D. Kaynak¹¹, M. Kruger¹², A. Papavasiliou¹³ și Z. Zahariev¹⁴

¹ Spitalul Golstrup, Universitatea din Copenhaga, Danemarca; ² Serviciul de Neurologie, Spitalul Clinic din Barcelona, Spania; ³ Spitalul Universitar Zurich, Elveția; ⁴ Evangelisches Johannes-Krankenhaus, Germania; ⁵ Universitatea Medicală din Innsbruck, Austria; ⁶ Spitalul Universitar, Inelspital, 3010 Bern; ⁷ CHU Sart Tilman, Liege, Belgia; ⁸ Universitatea Charles din Praga, Republica Cehă; ⁹ Departamentul de Neurofiziologie Clinică, Linköping, Suedia; ¹⁰ Departamentul de Neurologie, Centrul Medical Universitar, Ljubljana, Slovenia; ¹¹ Unitatea pentru Tulburări de Somn, Facultatea de Medicină, Universitatea Dokuz Eylul 1, Izmir, Turcia; ¹³ Hopital de la Ville, Luxemburg; Spitalul Pediatric Paliat, Pendeli, Atena, Grecia; ¹⁴ Școala Medicală Insula, Plovdiv, Bulgaria

Obiective

1. Analizarea tipurilor de tulburări de somn care apar la pacienții cu boli neurologice (AVC și boli neurodegenerative).
2. Analizarea diferitelor proceduri de evaluare a somnului disponibile pentru acești pacienți.
3. Raportarea dovezilor ce susțin ipoteza că evaluarea și tratamentul tulburărilor de somn la pacienții cu boli neurologice degenerative și accidente vasculare cerebrale îmbunătățește managementul acestor boli.

Introducere

Somnul este un proces activ, generat și modulată de un set complex de sisteme neurale localizate mai ales la nivelul hipotalamusului, trunchiului cerebral și talamusului. Somnul este perturbat în multe boli neurologice prin mai multe mecanisme: leziuni ale zonelor ce controlează somnul și starea de veghe, leziuni ale sistemului nervos ce produc durere, mobilitatea redusă și tratamentele. Somnolența diurnă excesivă (EDS), fragmentarea somnului, insomnia, stridorul nocturn, tulburările respiratorii asociate somnului (SBD), tulburările comportamentale nocturne precum cele asociate somnului REM (RBD) sau crizele epileptice nocturne, sindromul picioarelor neliniștite și mișcările periodice ale picioarelor în somn (PLMs) sunt manifestări frecvent întâlnite în bolile neurologice. Tulburările de somn pot precede și influența cursul bolilor neurologice afectând activitățile diurne, calitatea vieții, morbiditatea și mortalitatea.

Modalitățile de diagnostic și tratament în tulburările de somn s-au dezvoltat considerabil în ultimii ani. Astfel, există oportunități mari pentru managementul tulburărilor de somn în bolile neurologice.

Aceste ghiduri se concentrează pe bolile neurodegenerative și accidentele vasculare cerebrale, punând accent pe tulburările respiratorii asociate somnului ce apar

în bolile neurologice și sunt o actualizare a unei analize anterioare [1], fiind în accord cu ghidurile Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS) [2]. Capitolul acoperă trei domenii principale:

1. Taupatiile (boala Alzheimer, paralizia supranucleară progresivă și degenerescență corticobazală)
2. Sinucleinopatii (Boala Parkinson, atrofia multisistem și demența cu corpi Levy)
3. Accidentele vasculare cerebrale, scleroza laterală amiotrofică (SLA), distrofia miotonică, miastenia gravis și ataxiile spinocerebeloase.

Strategia de cercetare

S-a efectuat o căutare în literatura ce a inclus bibliotecile PubMed și Cochrane. Căutarea s-a bazat pe date scrise până 2009 cautând diferite tulburări de somn și simptome în fiecare dintre cele mai frecvente sau relevante boli neurologice degenerative și accidente vasculare cerebrale. Literatura revizuită a fost cea publicată în limbile europene. Au fost analizate pe cât posibil studii clinice randomizate pe pacienți adulți cu boli neurodegenerative (boli de neuron motor, boala Parkinson, boala Alzheimer) sau accidente vasculare cerebrale. Pacienții participanți la aceste studii trebuiau să prezinte insomnie, parasomnie sau hipersomnie. Pe lângă aceste studii randomizate s-au analizat și studii observaționale. Rezumatele au fost selectate de președinte și au fost analizate independent de membrii grupului de lucru. Unde a fost necesar s-au obținut lucrările complete. Se va efectua o clasificare a diferitelor studii în concordanță cu nivelul de evidență pentru intervenția terapeutică și măsurile terapeutice corespunzătoare ghidului [2]. Grupul de lucru va discuta ce teste diagnostice și metode de îngrijire sanitară posibile ar putea fi recomandate în fiecare caz particular.

Metodele de a ajunge la un consens

Acolo unde a existat o incertitudine, au avut loc discuții între membrii grupului de lucru. Datele și puterea lor de evidență au fost analizate individual de către membrii acestui grup de lucru.

Tulburările de somn

Clasificarea tulburărilor de somn

În clasificarea internațională a tulburărilor de somn (ICSD-2) sunt descrise 95 de tulburări specifice [3]. ICSD-2 are opt categorii distincte:

1. Insomnii
2. Tulburări de respirație asociate somnului
3. Hipersomnii care nu sunt secundare tulburărilor de respirație asociate somnului

4. Tulburări de somn ale ritmului circadian
5. Parasomnii
6. Tulburări de motilitate asociate somnului
7. Simptome izolate
8. Alte tulburări de somn.

În continuare vor fi descrise doar câteva din aceste tulburări de somn asociate bolilor neurologice.

Insomnia

Insomniile sunt definite ca dificultăți repetate privind inițierea, durata, consolidarea sau calitatea somnului în ciuda existenței timpului necesar și oportunității de a dormi și se soldează cu afectarea funcționării diurne.

Insomnia se poate clasifica în forma acută și cronică. Forma acută, de asemenea denumită și ‘insomnie de adaptare’ poate fi de obicei atribuită unei circumstanțe bine definite, în timp ce insomnia cronică este adesea consecința unei tulburări conjuncturale (psihofiziologică) sau idiopatice, sau apare la pacienții cu tulburări psihiatrice, medicale sau neurologice. În cazul celei asociate bolilor neurologice poate avea loc degenerarea sau disfuncția ariilor sistemului nervos central implicate în controlul somnului sau simptomelor motorii sau senzitive prezente în patologia neurologică (durere, reducerea motilității nocturne, activitate motorie nocturnă, etc), aceste tulburări produc scăderea pragului de trezire din somn. În cele din urmă, insomnia poate fi determinată de efectele ce cresc gradul de alertă a pacientului în cazul utilizării medicamentelor pentru tratamentul bolilor neurologice.

Tulburări de respirație asociate somnului-SBD

Acestea se caracterizează prin anomalii ale respirației ce apar în timpul somnului. O clasificare uniformă a acestor sindroame a fost efectuată de Academia Americană pentru Medicina Somnului [4] în 1999 și a fost inclusă în ICSD-2:

1. Sindromul de apnee obstructivă în somn (OSAS)
2. Sindromul de apnee/hipopnee centrală în somn (CSAHS)
3. Sindromul respirațiilor tip Cheyne –Stokes (CSBS) și sindroame de hipoventilație/hipoxemie asociate somnului (SHVSs).

Pentru o analiză mai amănunțită a SBD ne adresăm ghidului EFNS anterior [1].

Somnolența diurnă excesivă care nu este asociată unei tulburări de respirație asociate somnului

Hipersomnia (EDS) se definește ca incapacitatea individului de a rămâne pe deplin alert și treaz în cursul zilei rezultând în accese involuntare de somn. EDS ar trebui distinsă de fatigabilitate, care se referă la obosela fizică și mentală. Cele mai frecvente manifestări de acest gen includ narcolepsia, hipersomnia idiopatică, somnul insuficient și folosirea medicației sedative. EDS apare frecvent în bolile neurologice, inclusiv neurodegenerative, post-accident vascular cerebral, inflamatorii, tumorale, leziuni

traumatice cerebrale și poate fi cauzată de degenerarea centrilor somn/veghe, fragmentarea somnului sau secundare medicației. Hipersomnia într-un sens mai restrâns descrie un episod major de somn prelungit, de obicei peste 10 ore. Acest fenomen este tipic în ‘hipersomnia idiopatică cu timp de somn prelungit’, dar este de asemenea raportat și în ‘hipersomnia non-organica’ (ISCD2). Testele pentru diagnostic ar trebui să ia în considerare posibilitatea unui sindrom de insuficiență a somnului sau igienă precară a somnului.

Tulburările ritmului circadian

Anomaliile ritmului circadian se referă la nealinierea între pattern-ul de somn al pacientului și pattern-ul de somn dorit sau privit ca normă socială acceptată. Majoritatea acestor tulburări se asociază cu factori externi precum munca în ture sau anumite obiceiuri sociale, însă în ceea ce privește bolile neurologice, în cele în care se distrug aferențele nucleului suprachiasmatic (leziuni bilaterale ale retinei, nervilor opici, chiasmei sau leziuni hipotalamice) pot apărea anomalii ale ritmului circadian.

Parasomniile

Reprezintă evenimente senzitivo-motorii ce apar exclusiv în timpul somnului. Parasomniile sunt tulburări de trezire, trezire parțială și tranziție din stadiile somnului. Ele nu cauzează modificări de genul insomniei sau somnolență excesivă însă presupun comportamente anormale apărute în somn. Multe dintre aceste tulburări sunt obișnuite la copii, cu o frecvență mai mare de apariție la copii, dar pot apărea și la adulți. Aceste tulburări se pot clasifica în:

1. Tulburări de trezire din somnul NREM: confuzie la trezire, mers în somn, coșmaruri cu caracter înfricoșător
2. Parasomnii asociate somnului REM: tulburări de comportament-RBD, paralizie izolată, recurentă asociată somnului, coșmaruri.
3. Alte parasomnii: enuresis, catatrenie-zgomote anormale apărute în cursul somnului, sindromul „capului ce explodează”, halucinații asociate somnului și tulburări ale hrănitului .

Dintre toate aceste manifestări, RBD are o relație aparte cu bolile neurodegenerative.

Tulburările comportamentale asociate somnului REM-RBD

Se caracterizează prin mișcări anormale puternice apărute în timpul somnului REM din cauza absenței anormale a atoniei musculare fiziologice și activității fazice crescute la electromiografie (EMG) în timpul somnului REM. Pentru diagnostic sunt necesare următoarele criterii:

1. Prezența somnului REM fără atonie: efectuarea unei electromiografii arată activitate electrică susținută sau cu creștere intermitentă a tonusului muscular sau mișcări fazice submentale (membrile superioare și inferioare) și torsiuni ale membrelor.
2. Cel puțin una din următoarele manifestări:

- a. Leziuni asociate somnului, comportamente cu potențial lezional în antecedente
- b. Anomalii ale somnului REM documentate polisomnografic
3. Absența activității epileptiforme pe EEG-ul înregistrat în cursul somnului REM doar dacă RBD poate fi distins cu ușurință de o altă tulburare concomitentă ce se manifestă cu crize epileptice, asociată somnului REM.
4. Dacă modificarea somnului nu poate fi explicată printr-o altă tulburare a somnului sau boli neurologice, medicale, psihiatrice, utilizarea de medicamente sau alte substanțe.

Pacientul sau partenerul de somn pot avea diverse traumatisme din cauza anomaliei somnului. RBD apar la o proporție importantă din pacienții cu boală Parkinson, atrofia multisistem (MSA) și demența cu corpi Lewy, și frecvent în boala Machado-Josephs [8-19]. Pacienții cu RBD au un risc crescut de a dezvolta mai târziu boală Parkinson, demență cu corpi Lewy sau atrofie multisistem, mai ales dacă apar și alte manifestări ce sugerează afectarea trunchiului cerebral precum afectarea mirosului, depresie și deteriorare cognitivă ușoară sau incontinență [5,11,20]. Prezența halucinațiilor în boala Parkinson a fost asociată cu prezența RBD [8] din cauza transportului redus de dopamină la nivelul striatului [21]. RBD este în legătură strânsă cu narcolepsia și cataplexia, mai ales la pacienții cu deficit de hipocretină [22] și este de asemenea observat la un număr de pacienți cu ale boli precum accidentele vasculare cerebrale și scleroza multiplă. Un diagnostic pus corect presupune examinarea polisomnografică completă care să includă înregistrare EMG și electro-oculografică cu măsurători poligrafice adecvate, de preferință cu înregistrarea audiovizuală concomitentă.

Este necesară clarificarea anomaliilor EMG punându-se accent pe tonusul muscular și activitatea motorie (numărul de mișcări, durata și intensitatea) și relația acestora cu stadiile de somn. În prezent sunt în desfășurare procesele de clarificare și evaluare.

Tulburări de mișcare asociate somnului

Se caracterizează prin mișcări anormale relativ simple de obicei stereotipice ce perturbă somnul și pot merge până la mișcări complexe de intensitate, durată și periodicitate diferite sau lipsa acestora. Acestea sunt de obicei mișcări periodice ale membrelor (PLM), sindromul picioarelor neliniștite (RLS), bruxism, crampe ale piciorului, tulburări de mișcare ritmice și alte mișcări anormale. Dintre acestea RLS și PLM apar în special în bolile neurodegenerative. Este importantă împărțirea acestora în diferite tipuri de mișcări dependente de stadiile somnului, așa cum s-a observat în majoritatea bolilor neurodegenerative, la pacienții cu RBD, narcolepsie și cataplexie. Acest domeniu este în prezent în curs de clarificare și evaluare.

Tulburările de somn care apar în bolile neurologice

Taupatiile

Pacienții cu paralizie supranucleară progresivă (PSP), boală Alzheimer (AD), și degenerescență cortico-bazală (CBD) prezintă adesea tulburări ale ritmului circadian,

ale somnului, probleme la trezirea din somn și probleme diurne cauzate de disfuncția somnului [6, 23-29]. În boala Alzheimer apar întreruperi ale somnului sau tulburări de trezire din somn cu somnolență diurnă, atacuri de somn, microepisoade de adormire.

Insomnia (fragmentarea somnului, dificultate în menținerea somnului) este un fenomen comun însoțit de confuzie nocturnă și mers nocturn, psihoze la apariția soarelui, nicturie.

Somnolența diurnă excesivă (EDS), atacurile de somn și microepisoadele de somn din timpul zilei se asociază cu tulburări cognitive la acești pacienți. Tulburările asociate somnului cum ar fi RBD, RLS, PLM, mișcări complexe și distonice nocturne sau crampele pot apărea în paralizia supranucleară progresivă și degenerescența cortico-bazală dar sunt rare în boala Alzheimer.

Tulburările de respirație asociate somnului apar frecvent în boala Alzheimer și se asociază cu o progresie a bolii și un prognostic negativ, însă semnificația clinică a diagnosticului și tratamentului acestor pacienți este îndoielnică.

Recomandări

Tulburările somnului apar frecvent la pacienții cu taupatii și clinicianul trebuie să fie conștient de aceste probleme. În taupatii, se recomandă o anamneză detaliată a acestor tulburări de somn precum insomnia, somnolența excesivă diurnă, activitatea motorie, visele și tulburările respiratorii asociate somnului. Pentru diagnostic sugerăm efectuarea polisomnografiei, de preferat cu înregistrare audiovizuală, mai ales când sunt suspectate RBD sau SBD (nivel C).

Sinucleinopatii

Boala Parkinson-PD, atrofia multisistem-MSA și demența cu corpi Lewy-DLB se asociază adesea cu tulburări majore de somn-veghe [14, 15,28,30-39]:

- Tulburările motorii din boala Parkinson afectează somnul și constau în akinezie nocturnă, distonie apărută dimineața, crampe dureroase, tremor și dificultăți la întoarcerea în pat.
- Tulburări ale somnului legate de tratamentul PD de exemplu insomnia, confuzie, halucinații și anomalii ale motilității.
- Simptome apărute în somn de genul halucinațiilor, coșmaruri, insomnia (fragmentarea somnului, dificultate în menținerea somnului), nicturie, atacuri de panică, psihoze.
- Somnolență diurnă excesivă, atacuri de somn, micro-somn în timpul orelor dimineții.
- Tulburări asociate somnului ce includ RBD, RLS, PLM, crampe, tulburări de respirație asociate somnului, mișcări distonice nocturne. Prezența RBD în boala Parkinson se asociază cu tulburări cognitive și autonome.

Stridorul laringian și apneea obstructivă de somn apar frecvent la pacienții cu atrofia multisistem; prezența stridorului se asociază cu un prognostic prost. Ventilația cu presiune pozitivă continuă (CPAP) poate îmbunătăți respirația și prognosticul (clasă III).

Recomadări

Există dovezi importante că la majoritatea pacienților cu sinucleinopatii apar una sau mai multe tulburări ale somnului. În sinucleinopatii, se recomandă o anamneză detaliată a acestor tulburări de somn precum insomnia, somnolența excesivă diurnă, activitatea notorie, visele și tulburări respiratorii asociate somnului. Pentru diagnostic sugerăm efectuarea polisomnografiei, de preferat cu înregistrare audiovizuală, mai ales când sunt suspectate RBD sau SBD (nivel B).

Alte simptome

Accidente vasculare cerebrale

Pacienții cu un AVC, în special ischemice, pot suferi de câteva tulburări de somn diferite. Apariția și manifestările acestora pot varia în funcție de deficitul neurologic apărute [40-51].

1. Tulburări ale respirației asociate somnului în special apneea obstructivă și desaturarea nocturnă apar frecvent (peste 50%) la pacienții cu AVC acut precum și după recuperarea unui accident vascular cerebral. Apneea obstructivă (OSA) reprezintă un factor de risc pentru AVC, iar apneea obstructivă coexistentă poate să crească riscul de reinfarctare la acești pacienți. Prezența SBD, mai ales a OSA, poate agrava prognosticul și poate crește riscul de recurență a accidentului vascular cerebral. SBD pot fi determinate de AVC, în special după afectarea centrilor respiratori de la nivelul trunchiului cerebral sau datorită paraliziei bulbare/pseudobulbare determinată de leziunile trunchiului cerebral.

Apneea obstructivă preexistentă poate fi un factor de risc pentru AVC, asociindu-se cu obezitatea, diabetul zaharat, boala cardiacă ischemică și hipertensiunea arterială și alți factori de risc cerebrovasculari. Există modificări ale hemodinamicii cerebrale ce apar în apneea obstructivă ce pot avea un rol în patogeniza unui AVC. SBD și AVC sunt patologii frecvente și se asociază cu o mortalitate și morbiditate crescută.

2. Tratatamentul cu CPAP pentru OAS poate reduce riscul de complicații cardio- și cerebrovasculare (clasă I) și de apariție a unui nou AVC, dar complianța pacienților este mică până la moderată comparativ cu cea a pacienților cu OAS fără AVC (nivel B).

Somnolența sau oboseala apar frecvent după AVC și sunt adesea simptome dizabilitante.

Alte tulburări de somn precum insomnia, RBD și mișcările periodice în cursul somnului pot fi observate ca parte a AVC sau după AVC.

Recomandări

Tulburările de somn și în special anomaliile respirației sunt frecvent întâlnite la un pacient cu AVC. Screening-ul pentru tulburări ale respirației asociate somnului și alte tulburări de somn este recomandat ca parte a programului de evaluare a AVC în special la pacienții cu AVC ischemic (nivel A).

Boli musculare, boli ale joncțiunii neuro-musculare, boli ale neuronului motor

Tulburări ale respirației asociate somnului apar în câteva boli neuro-musculare cum ar fi distrofia musculară, distrofia miotonică, miastenia gravis, SLA și sindromul post-polio. Deși există anumite diferențe, se pot identifica câteva caracteristici generale. Este frecventă hipoxemia în special în cursul somnului REM. Severitatea ei se asociază cu deficitul de forță a musculaturii respiratorii iar hipoventilația din cursul somnului este de obicei non-obstructivă [52,53].

Pacienții cu SLA și alte boli ale neuronului motor prezintă o deteriorare motorie progresivă cu insuficiență respiratorie progresivă. Aceasta se manifestă inițial în timpul somnului când stimularea motorie este redusă. Această manifestare apare la pacienții cu forma bulbară a bolii sau când sunt afectate coarnele anterioare C3-C5 [54,55]. Prognosticul este frecvent legat de forța musculaturii respiratorii [56] și moartea nocturnă subită apar adesea în cursul somnului. Indicii respiratori, cum ar fi saturația nocturnă în oxigen scăzută, sunt indicatori de prognostic negativ [57,58] și afectarea mușchiului diafragm se asociază frecvent cu scăderea perioadei somnului REM [59]. Tulburarea primară de respirație în cursul somnului la un pacient cu SLA - ca și în alte boli neuromusculare - este un sindrom de hipoventilație asociat somnului (SHVS) pe când apneea obstructivă este rară [54].

Managementul unor astfel de pacienți ar trebui să includă întrebări relevante legate de simptomele susceptibile pentru SBD. Hipoventilația nocturnă se asociază frecvent cu insomnie, cefalee și somnolența diurnă [60]. Se consideră că oximetria este necesară pentru identificarea sau screening-ul pacienților cu SLA și hipoventilație asociată somnului [58,61,62]. Trebuie avut în vedere faptul că presiunea parțială a CO₂ (pCO₂) poate crește înainte de a scădea saturația oxigenului la un pacient cu boală obstructivă cronică concomitentă.

Oximetria nocturnă a fost propusă pentru screening-ul și evaluarea tratamentului [54,58]. La acești pacienți nu există o evaluare a randamentului diagnostic al polisomnografiei complete, poligrafiei respiratorii și oximetriei nocturne. Totuși este important să se identifice precoce simptomele insuficienței respiratorii pe parcursul somnului, deoarece acești pacienți sunt capabili să compenseze hipercapnia pe parcursul zilei pentru o perioadă lungă de timp. Acesta este momentul în care ar trebui să se efectueze măsurători regulate ale parametrilor respiratori [63-67].

Recomandări

Tulburările respiratorii asociate somnului apar frecvent la pacienții cu boli ale neuronului motor, boli ale joncțiunii neuromusculare și boli musculare, și ar trebui luate în considerare la toți pacienții. Evaluarea minimă ar trebui să includă polisomnografia, eventual combinată cu analiza dioxidului de carbon și suplimentată cu măsurători seriate poligrafice și oximetrice pe parcursul bolii, pentru identificarea hipoventilației asociate somnului (nivel B).

Boli neurodegenerative genetice

Diverse boli neurodegenerative de cauză genetică pot cauza tulburări ale somnului. Pacienții cu SCA3 (Machado-Joseph) pot avea manifestări ce sugerează RLS, PLM, paralizie de corzi vocale, și RBD [9,10,12,68,69]. În boala Huntington mișcările involuntare tind să diminueze în timpul somnului [70]. Pe de altă parte apar alte tulburări de somn cum ar fi perturbarea pattern-ului obișnuit al somnului cu latență crescută în inițierea somnului, eficiență redusă a somnului, treziri nocturne frecvente și scăderea somnului cu unde lente cu un timp crescut de stare de veghe. Aceste anomalii se corelează parțial cu durata de evoluție a bolii, severitatea formei clinice și gradul de atrofie al nucleului caudat [71]. Fenotipul somnului în boala Huntington poate include de asemenea insomnia, faze de somn avansate, PLM, RBD și somn REM redus, dar nu și narcolepsie. Reducerea somnului REM poate să preceadă coreea. Huntingtina mutantă poate avea efect asupra somnului REM și asupra controlului motor pe parcursul somnului [72]. Cu toate acestea, alte studii nu au observat o tulburare specifică a somnului la pacienții cu boală Huntington [73].

Recomandări

Tulburări ale somnului apar în boli neurologice genetice. Acești pacienți ar trebui chestionați iar evaluarea acestor boli ar trebui să se bazeze pe judecata clinică.

Managementul tulburărilor de somn în bolile neurologice

Metode de diagnostic în tulburările somnului

Metodele diagnostice includ: polisomnografia, polisomnografia parțială, poligrafia parțială (sau poligrafia respiratorie [RP]) și poligrafia cu canale limitate - oximetrie pentru determinarea SaO₂ și actimetria. Somnolența diurnă poate fi evaluată prin teste ale latentelor multiple de somn (MSLT) sau prin testul de menținere a stării de veghe (MWT) [74-81]. Multe dintre aceste teste sunt din ce în ce mai ușor de efectuat la spital sau în ambulatoriu datorită avantajelor tehnologice. Prin urmare procedurile diagnostice pot fi efectuate mai ușor ca parte a unui program de diagnostic pentru pacienții cu boli neurologice. Aceste teste sunt trecute în revistă în tabelul 10.1.

Tabelul 10.1 Metode de diagnostic pentru tulburările de somn în bolile neurologice

Tipul de polisomnografie	Definiție	Indicație	Avantaje/Dezavantaje
PSG de rutină	Multicanal, EEG, EOG, EMG submentonier, ECG, respirație +/- EMG tibial	Screening de rutină pentru tulburări de somn: SBD, PLM, insomnie cronică	Gold-Standard Poate fi efectuat în sau în afara spitalului.
PSG extinsă	PSG de rutină plus canale fiziologice de ex. canal pt EMG,	Indicații speciale: reflux esofagian, mioclonii, etc depinde de canalele	Consumator de timp, pret moderat, personal calificat

Video-PSG	presiune esofagiană, CO2 PSG plus înregistrare video	selectate Comportamente sau mișcări în timpul somnului	Prezența unui semnal video, se obține o înregistrare funcțională completă. Include canale audiovizuale
PSG-EEG completă	EEG completă (10-20 canale) +PSG	Tulburări de comportament în somn, mișcări în somn, pentru diagnostic diferențial cu epilepsie	Sunt obținute proceduri diagnostice complete. Este limitată de numărul de canale, scumpă, consumatoare de timp, personal calificat
Testul latentelor multiple de somn (MSLT)	Mai multe încercări pe zi (4 sau mai multe) de determinare prin PSG a latentelor de somn și încercărilor de inhibare somnului	Hipersomnii centrale inclusiv narcolepsia, diferența între oboseală și EDS. Suportivă pentru EDS în bolile neurologice	Susține diagnosticul hipersomniei și narcolepsiei/ sensibilă la pierderea somnului anterior și întreruperea medicației ce inhibă somnul REM
Testul de menținere a stării de veghe (MWT)	Mai multe încercări pe zi (4 sau mai multe) de determinare prin PSG a latentelor de somn și încercărilor de inhibare somnului	Determinarea capacității de a sta treaz	Suportivă pentru capacitatea de trezire, folositoare pentru abilitățile motorii și efectele medicației
Poligrafie parțială Poligrafie respiratorie	Monitorizarea respirației, SaO2 +parametrii cardiaci	OSAS	Ușor de realizat, ieftină, sensibilitate și specificitate moderat-bună pt OSAS, nu a fost validat pt altă patologie
Oximetrie	Monitorizare SaO2	SBD severă- screening/monitorizare	Ușor de realizat, ieftină, sensibilitate și specificitate scăzută pt SBD. Excluderea SBD nu este posibilă.
Actigrafie	Determinarea activității motorii (zile-luni)	Tulburări de somn-veghe	Ieftină, utilitate clinică limitată

EDS, somnolență excesivă diurnă; EEG, electroencefalograma; EMG, electromiografie; EOG, electro-oculografie; OSA, apnee obstructivă de somn; PLM, mișcări periodice ale membrelor; PSG, polisomnografie; REM, mișcări rapide oculare; SaO2, saturația arterială a oxigenului; SBD, tulburare de respirație asociată somnului; SDB, tulburări respiratorii în somn

Tratamentul tulburărilor de respirație asociate somnului (SBD) în bolile neurologice

Tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn

1. Presiunea pozitivă continuă – CPAP este un tratament foarte bine documentat pentru apneea obstructivă din somn moderat-severă (index apnee-hipopnee [AHI>15/h]) și îmbunătățește anomaliiile respiratorii nocturne, funcționarea diurnă

și anomaliile cognitive [82-87] (clasă I). Nu există o diferență semnificativă privind efectele tratamentului sau modificări ale parametrilor respiratori între CPAP cu presiune fixă sau CPAP cu presiune autoajustată [88,89] (clasă I).

2. CPAP și bi-level PAP pot fi benefice la un pacient cu AVC și cu anomalii de respirație [41,42] deși există doar dovezi negative [90]. Totuși dovezile că aceasta influențează calitatea vieții, simptomele diurne, reabilitarea, mortalitatea și morbiditatea sunt limitate, și de aceea necesită clarificări suplimentare [51] (clasă II). SBD severe, inclusiv stridorul laringian la pacienții cu MSA pot fi tratate cu CPAP/ bi-level PAP.

Studii recente sugerează că pacienții cu MSA și stridor laringian tratați cu CPAP au prezentat o toleranță crescută pentru CPAP, lipsa recurenței stridorului, fără efecte adverse majore și îmbunătățirea subiectivă a calității somnului și o creștere a timpului de supraviețuire pentru pacienții cu MSA fără stridor [31,91]. Astfel, CPAP reprezintă o terapie non-invazivă, eficientă pe termen lung pentru stridorul nocturn (nivel C) și poate preveni agravarea stridorului după creșterea dozelor dopaminergice.

La unii pacienți, de exemplu cei cu boli neuromusculare, CPAP poate fi dificil de acceptat și se poate folosi bi-PAP [92] (clasă IV)

Pentru pacienții cu OSAS fără patologie neurologică sunt dovezi limitate că administrarea orală de oxigen (OA) îmbunătățește simptomele subiective de somnolență și tulburări de respirație apărute în somn comparativ cu cazurile de control (nivel B). Ventilația cu presiune pozitivă continuă nazală (nCPAP) este aparent mai eficientă decât aplicarea orală de oxigen în ameliorarea tulburărilor respiratorii asociate somnului (nivel B). Nu există date în ceea ce privește folosirea dispozitivelor orale la pacienții cu boli neurologice și de aceea trebuie să fim precauți când administrăm OA la un pacient cu OSA [93,94] (nivel C).

Tratamentul chirurgical are efect limitat în OSA [95,96] (clasă III). Nu există studii care să indice că tratamentul chirurgical la nivelul căilor aeriene superioare are efect asupra pacienților cu OSA și boli neurologice.

Tratamentul medicamentos nu are nici un efect pozitiv în OSA [97] (clasă II). Nu există nici un studiu disponibil care să demonstreze vreun efect al medicației asupra pacienților cu OSA și patologie neurologică (nivel C).

Unii pacienți cu OSA prezintă o greutate crescută și un profil negativ al stilului de viață (fumat, alcool, exercițiu fizic), cu toate acestea nici un studiu controlat nu a evaluat efectul intervenției asupra acestor factori [98] (clasă IV). Nici un studiu nu a evaluat efectul intervenției asupra stilului de viață la pacienții cu OSA și patologie neurologică.

Tratamentul sindromului de apnee – hipopnee centrală în somn

Diferite serii de cazuri au arătat că tratamentul cu CPAP nu influențează răspunsul CO₂ în acest sindrom cu toate că a apărut o reducere a perioadelor de apnee, o creștere a PaO₂ și reducere a somnolenței [99-101] (clasă IV). Probabil că din cauza rarității acestei boli nu există nici un studiu randomizat care să evalueze tratamentul acestui

sindrom. A fost încercat tratament medicamentos cu acetazolamidă și teofilină [102] dar dovezile privind eficiența lor sunt limitate (clasă IV).

Tratamentul sindromului respirațiilor tip Cheyne-Stokes

Inițial CPAP a fost folosit la pacienții cu apnee centrală /CSBS și insuficiență cardiacă [103-106], dar recent a fost dovedit că ventilația adaptativă are efect benefic probabil prin creșterea presarcinii la pacientul cu insuficiență cardiacă semnificativă și reducerea anomaliilor respiratorii deși prognosticul pe termen lung nu este cunoscut [107,108] (clasă IV). Un studiu recent randomizat controlat placebo arată că folosirea ventilației adaptative non-invazive îmbunătățește funcționarea diurnă și parametrii cardiaci și respiratori [109] (clasă II). Experiența folosirii ventilației adaptative, CPAP sau bi-level CPAP la pacienții cu respirație tip Cheyne-Stokes datorată insuficienței respiratorii centrale de exemplu prin leziunea trunchiului cerebral este limitată, și nivelul de evidență este slab (nivel C).

Tratamentul sindromului de hipoventilație în somn

Tratamentul presupune ventilație cu presiune pozitivă intermitentă nazală (NIPPV), cu bi-PAP, PAP variabil (VPAP), ventilație volumetrică noninvazivă, și eventual ventilație invazivă sub controlul parametrilor respiratori nocturni [110] (clasă IV). CPAP nu este tratamentul de prima intenție recomandat pentru că efortul motor al respirației este redus la acești pacienți și CPAP poate înrăutăți tulburarea respiratorie. NIPPV poate reduce tulburările somnului, crește funcția cognitivă și poate alungi perioada de timp până când traheostomia este necesară [111,112] (clasă IV). Dovezile recente în ceea ce privește beneficiul terapeutic al ventilației mecanice, sunt slabe, dar consistente, sugerând ameliorarea simptomelor hipoventilației cronice pe termen lung. Dovezile dintr-un singur studiu randomizat pe un număr limitat de participanți la care s-a aplicat ventilația non-invazivă sugerează o supraviețuire prelungită și o îmbunătățire a calității vieții la pacienții cu SLA, în special la aceia cu afectare bulbară minoră, dar nu și la cei cu afectare bulbară severă [113,114] (clasă III).

Urmărirea pacientului

Deși nu există nici o dovadă privind modul în care se face urmărirea pacientului cu CPAP și NIPPV noi recomandăm evaluare frecventă cu controlul complianței și efectului tratamentului (clasă IV).

Aspecte etice

Tratamentul pacienților cu boli neurologice severe cum ar fi SLA și MSA cu NIPPV prezintă probleme medicale și etice care trebuie evaluate. Implicarea corectă a familiei și pacientului și folosirea tratamentului și limitările acestuia trebuie discutate cu atenție, precoce în decursul bolii. Este important să se clarifice limitele tratamentului și trebuie discutată oportunitatea acestuia, inițierea și oprirea lui, necesitatea traheostomei sau dacă trebuie aplicată sau oprită ventilația invazivă [115, 116].

Tratamentul somnolenței diurne excesive (EDS) în bolile neurologice

Câteva grupuri de pacienți cu boli neurologice prezintă somnolență diurnă. Etiologia acestora poate fi secundară bolii de bază, medicației (dopaminergice sau benzodiazepine) sau ca o consecință a unor tulburări ale somnului cum ar fi apneea de somn, fenomene motorii nocturne, etc. La pacienții la care acești factori nu pot fi modificați, stimulente precum metil-fenidat-ul sau modafinilul, pot fi folosite ca terapie simptomatică. Modafinilul a fost introdus inițial pentru tratamentul somnolenței excesive diurne secundare narcolepsiei [117-122]. Serii de cazuri [123,124] și studii clinice controlate dublu orb [125,126] sugerează că modafinilul reduce somnolența diurnă excesivă la pacienții cu boală Parkinson (clasă IIB) în ciuda faptului ca studiul lui Ondo nu a dovedit nici un efect pe termen lung al modafinilului în boala Parkinson[127]. Modafinilul a fost studiat în SLA [128], în depresia post AVC [129,130], însă nici un studiu clinic controlat nu a fost efectuat (clasă IV). În plus modafinilul a fost folosit pentru tratamentul hipersomnolenței reziduale OSA în tratament cu CPAP fără boli neurologice concomitente [131]. Există câteva dovezi că alte medicamente care acționează la nivel central precum metilfenidat-ul pot avea efecte similare [132], dar nu există nici o comparație între modafinil și metilfenidat. Somnolența diurnă excesivă în boala Parkinson a fost redusă cu succes de oxibat de sodiu [133] (clasă II) .

Alte tratamente farmacologice și non-farmacologice ale tulburărilor somnului în bolile neurologice

Tratamentul tulburărilor de somn în bolile neurodegenerative este adesea complex și implică strategii terapeutice diferite. Tulburările motorii asociate bolii Parkinson pot fi tratate cu agoniști dopaminergici cu durată lungă de acțiune pentru a obține stimularea continuă a receptorilor dopaminergici pe parcursul nopții. Pe de altă parte, tulburările nocturne pot fi determinate de tratament și de aceea este necesară monitorizarea continuă a efectelor tratamentului.

Unele tulburări de somn cum ar fi RLS și PLM pot fi controlate cu agoniști dopaminergici și alte tulburări cum ar fi insomnia și EDS se pot ameliora prin reducerea medicației dopaminergice (clasă IV).

Clonazepamul și donepezilul probabil asociate cu melatonina au fost folosite pentru tratamentul RBD în serii de cazuri însă nu există studii controlate [35,39].

Pacienții cu demență prezintă adesea anomalii ale ritmului circadian care se pot îmbunătăți prin administrarea de melatonină și sau fototerapie [134-150].

În cazuri selecționate tratamentul cu hipnotice poate fi folositor dar dovezile privind eficiența lor sunt limitate și în plus există riscul abuzului cronic, risc de căderi, sedare pe parcursul zilei, confuzie sau al înrăutățirii SBD la pacienții cu vârsta înaintată.

Indicații de bună practică clinică

1. Pacienții cu boli neurologice prezintă adesea tulburări ale somnului semnificative care pot afecta atât somnul nocturn cât și funcționarea diurnă cu o creștere a morbidității cât și a mortalității. Multe din aceste tulburări sunt tratabile și de aceea o cunoaștere mai bună a acestora trebuie să îndrume clinicianul să le caute la pacienții cu boli neurodegenerative, neuromusculare și cerebrovasculare. Cu toate acestea, există un număr limitat de studii cu un nivel de evidență crescut.
2. Polisomnografia reprezintă modalitatea minimă de diagnostic pentru tulburările de somn la pacienții cu boli neurologice.
3. La pacienții cu tulburări motorii sau comportamentale nocturne este necesar un examen complet video-PSG/video-EEG-PSG.
4. Poligrafia respiratorie (RP) are o sensibilitate și specificitatea moderată pentru diagnosticul de OSA fără boală neurologică, dar valoarea acesteia pentru diagnosticul altor SBD sau OSA în boli neurologice nu a fost evaluată comparativ cu PSG, standard-ul de aur. Prin urmare, RP poate fi folosită ca metodă de detecție a OSA, dar valoarea ei pentru folosirea la pacienții cu SDB și boli neurologice necesită validare.
5. Oximetria are o sensibilitate-specificitate mică pentru identificarea OSA la pacienții fără boli neurologice. Nu poate diferenția între apneea centrală sau obstructivă și este insuficientă în identificarea stridorului. Oximetria singură nu este recomandată pentru diagnosticul SDB în bolile neurologice.
6. Pacienții cu tulburări de respirație asociate somnului și slăbiciune musculară și/sau comorbidități cardiace sau pulmonare, pot prezenta un sindrom de hipoventilație în somn care se manifestă devreme în cursul evoluției prin creșterea CO₂, prin urmare PaCO₂ trebuie evaluată și controlată în cursul înregistrării din timpul somnului.
7. CPAP cu presiune fixă/CPAP autoajustat este cel mai eficient tratament al pacienților cu OSA și probabil este eficient și în cazul pacienților cu OSA concomitentă cu boli neurologice. Evaluarea suplimentară a efectului CPAP este necesară la aceștia din urmă.
8. Bi-level PAP/VPAP, NIPPV și ventilația volumetrică sunt utile pentru sindromul de apnee centrală SBD-like, respirațiile de tip Cheyne-Stokes și hipoventilației alveolare.
9. Există o nevoie evidentă pentru efectuarea unor studii viitoare care să se adreseze procedurilor diagnostice și modalităților de tratament la pacienții cu tulburări de somn și patologii neurologice.

Conflicte de interes

Nu s-au raportat.

Bibliografie

1. Jennum, P, Santamaria, J, Clarenbach, P, *et al.* Report of an EFNS task force on management of sleep disorders in neurological disease (degenerative neurological disorders and stroke). *Eur J Neurol* 2007; 14:1189-2005.

2. Brainin, M, Barnes, M, Baron, JC, *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11:577-81.
3. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders. *Diagnostic and Coding Manual*, 2nd edn. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
4. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999c; 22:667-89.
5. Schenck, CH, Bundlie, SR, Mahowald, MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996; 46:388-93.
6. Schenck, CH, Mahowald, MW, Anderson, ML, Silber, MH, Boeve, BF, Parisi, JE. Lewy body variant of Alzheimer's disease (AD) identified by postmortem ubiquitin staining in a previously reported case of AD associated with REM sleep behavior disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 42:527-8.
7. Schenck, CH, Mahowald, MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep* 2002; 25:120-38.
8. Onofrij, M, Thomas, A, D'Andreamatteo, G, *et al.* Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. *Neurol Sci* 2002; 23(suppl 2):S91-4.
9. Friedman, JH, Fernandez, HH, Sudarsky, LR. REM behavior disorder and excessive daytime somnolence in Machado-Joseph disease (SCA-3). *Mov Disord* 2003; 18: 1520-2.
10. Iranzo, A, Munoz, E, Santamaria, J, Vilaseca, I, Mila, M, Tolosa, E. REM sleep behavior disorder and vocal cord paralysis in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2003; 18:1179-83.
11. Iranzo, A, Molinuevo, JL, Santamaria, J, *et al.* Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006; 5:572-7.
12. Syed, BH, Rye, DB, Singh, G. REM sleep behavior disorder and SCA-3 (Machado-Joseph disease). *Neurology* 2003; 60:148.
13. Uchiyama, M, Isse, K, Tanaka, K, *et al.* Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1995; 45:709-12.
14. Boeve, BF, Silber, MH, Ferman, TJ, Lucas, JA, Parisi, JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001; 16:622-30.
15. Boeve, BF, Silber, MH, Ferman, TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:146-57.
16. Turner, RS. Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder is a harbinger of dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002; 15:195-9.
17. De Cock, VC, Vidilhet, M, Leu, S, *et al.* Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 2007a; 130:450-6.
18. De Cock, VC, Lannuzel, A, Verhaeghe, S, *et al.* REM sleep behavior disorder in patients with guadeloupean parkinsonism, a tauopathy. *Sleep* 2007b; 30:1026-32.
19. Iranzo, A, Santamaria, J, Tolosa, E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 385-401.
20. Postuma, RB, Gagnon, JF, Vendette, M, *et al.* Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009; 72:1296-300.
21. Eiseensehr, I, Linke, R, Tatsch, K, *et al.* Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep* 2003; 26:507-12.
22. Knudsen, S, Gammeltoft, S, Jennum, P. The association between hypocretin-1 deficiency, cataplexy, and REM Sleep Behaviour Disorder (RBD) in narcolepsy. *Brain* 2010; 133: 568-79. in press.
23. De Bruin, VS, Machado, C, Howard, RS, Hirsch, NP, Lees, AJ. Nocturnal and respiratory disturbances in Steele Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Postgrad Med J* 1996; 72:293-6.

24. Pareja, JA, Caminero, AB, Masa, JF, Dobato, JL. A first case of progressive supranuclear palsy and pre-clinical REM sleep behavior disorder presenting as inhibition of speech during wakefulness and somniloquy with phasic muscle twitching during REM sleep. *Neurologia* 1996; 11:304-6.
25. Kimura, K, Tachibana, N, Aso, T, Kimura, J, Shibasaki, H. Subclinical REM sleep behavior disorder in a patient with corticobasal degeneration. *Sleep* 1997; 20:891-4.
26. Janssens, JP, Pautex, S, Hilleret, H, Michel, JP. Sleep disordered breathing in the elderly. *Aging (Milano)* 2000; 12:417-29.
27. Volicer, L, Harper, DG, Manning, BC, Goldstein, R, Satlin, A. Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001; 158:704-11.
28. Ferman, TJ, Smith, GE, Boeve, BF, *et al*. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004; 62:181-7.
29. Reynolds, CF, III, Kupfer, DJ, Taska, LS, *et al*. Sleep apnea in Alzheimer's dementia: correlation with mental deterioration. *J Clin Psychiatry* 1985b; 46:257-61.
30. Silber, MH, Levine, S. Stridor and death in multiple system atrophy 10. *Mov Disord* 2000; 15:699-704.
31. Iranzo, A, Santamaria, J, Tolosa, E. Continuous positive air pressure eliminates nocturnal stridor in multiple system atrophy. Barcelona Multiple System Atrophy Study Group. *Lancet* 2000; 356:1329-30.
32. Ferman, TJ, Boeve, BF, Smith, GE, *et al*. Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8:907-14.
33. Gilman, S, Chervin, RD, Koeppe, RA, *et al*. Obstructive sleep apnea is related to a thalamic cholinergic deficit in MSA. *Neurology* 2003a; 61:35-9.
34. Gilman, S, Koeppe, RA, Chervin, RD, *et al*. REM sleep behavior disorder is related to striatal monoaminergic deficit in MSA. *Neurology* 2003; 61:29-34.
35. Massironi, G, Galluzzi, S, Frisoni, GB. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2003; 15:377-83.
36. Yamaguchi, M, Arai, K, Asahina, M, Hattori, T. Laryngeal stridor in multiple system atrophy. *Eur Neurol* 2003; 49:154-9.
37. Barone, P, Amboni, M, Vitale, C, Bonavita, V. Treatment of nocturnal disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63(8 suppl 3): S35-8.
38. Vendette, M, Gagnon, JF, Décary, A, *et al*. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2007; 69:1843-9.
39. Boeve, BF, Silber, MH, Ferman, TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2003; 4:281-4.
40. Bassetti, C, Mathis, J, Gugger, M, Lovblad, KO, Hess, CW. Hypersomnia following paramedian thalamic stroke: a report of 12 patients. *Ann Neurol* 1996; 39:471-80.
41. Harbison, J, Ford, GA, Gibson, GJ. Nasal continuous positive airway pressure for sleep apnoea following stroke. *Eur Respir J* 2002a; 19:1216-17.
42. Harbison, J, Ford, GA, James, OF, Gibson, GJ. Sleep-disordered breathing following acute stroke. *QJM* 2002b; 95:741-7.
43. Cherkassky, T, Oksenberg, A, Froom, P, Ring, H. Sleep-related breathing disorders and rehabilitation outcome of stroke patients: a prospective study. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82:452-5.
44. McArdle, N, Riha, RL, Vennelle, M, *et al*. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 2003; 34:2916-21.
45. Nachtmann, A, Stang, A, Wang, YM, Wondzinski, E, Thilman, AF. Association of obstructive sleep apnea and stenotic artery disease in ischemic stroke patients. *Atherosclerosis* 2003; 169:301-7.

46. Palomaki, H, Berg, A, Meririnne, E, *et al.* Complaints of poststroke insomnia and its treatment with mianserin. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(1-2):56-62.
47. Kang, SY, Sohn, YH, Lee, IK, Kim, JS. Unilateral periodic limb movement in sleep after supratentorial cerebral infarction. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 429-31.
48. Mohsenin, V. Is sleep apnea a risk factor for stroke? A critical analysis. *Minerva Med* 2004; 95(4):291-305.
49. Parra, O, Arboix, A, Montserrat, JM, Quinto, L, Bechich, S, Garcia-Eroles, L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004; 24:267-72.
50. Brown, DL, Chervin, RD, Hickenbottom, SL, Langa, KM, Morgenstern, LB. Screening for obstructive sleep apnea in stroke patients: a cost-effectiveness analysis. *Stroke* 2005; 36:1291-3.
51. Hermann, DL, Basetti, C. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology* 2009; 73:1313-22.
52. Hukins, CA, Hillman, DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:166-70.
53. Dedrick, DL, Brown, LK. Obstructive sleep apnea syndrome complicating oculopharyngeal muscular dystrophy. *Chest* 2004; 125:334-6.
54. Ferguson, KA, Strong, MJ, Ahmad, D, George, CF. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 1996; 110:664-9.
55. Kimura, K, Tachibana, N, Kimura, J, Shibasaki, H. Sleep-disordered breathing at an early stage of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 164:37-43.
56. Lyall, RA, Donaldson, N, Polkey, MI, Leigh, PN, Moxham, J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2001; 124(Pt 10): 2000-13.
57. Velasco, R, Salachas, F, Munerati, E, *et al.* Nocturnal oximetry in patients with amyotrophic lateral sclerosis: role in predicting survival. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158(5 Pt 1):575-8.
58. Pinto, A, de Carvalho, M, Evangelista, T, Lopes, A, Sales-Luis, L. Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; 4:31-5.
59. Arnulf, I, Similowski, T, Salachas, F, *et al.* Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (3 Pt 1):849-56.
60. Takekawa, H, Kubo, J, Miyamoto, T, Miyamoto, M, Hirata, K. Amyotrophic lateral sclerosis associated with insomnia and the aggravation of sleep-disordered breathing. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55:263-4.
61. Elman, LB, Siderowf, AD, McCluskey, LF. Nocturnal oximetry: utility in the respiratory management of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 866-70.
62. Bach, JR, Bianchi, C, Aufiero, E. Oximetry and indications for tracheotomy for amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004; 126:1502-7.
63. Budweiser, S, Murbeth, RE, Jorres, RA, Heinemann, F, Pfeifer, M. Predictors of long-term survival in patients with restrictive thoracic disorders and chronic respiratory failure undergoing non-invasive home ventilation. *Respirology* 2007; 12:551-9.
64. Ragette, R, Mellies, U, Schwake, C, Voit, T, Teschler, H. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax* 2002; 57:724-8.
65. Storre, JH, Steurer, B, Kabitz, H, Dreher, M, Windisch, W. Transcutaneous PCO₂ monitoring during initiation of noninvasive ventilation. *Chest* 2007; 132:1810-16.
66. Ward, S, Chatwin, M, Heather, S, Simonds, AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005; 60:1019-24.
67. Fauroux, B, Lofaso, F. Non-invasive mechanical ventilation: when to start for what benefit? *Thorax* 2005; 60:979-80.
68. Schols, L, Haan, J, Riess, O, Amoiridis, G, Przuntek, H. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998; 51:1603-7.

69. Fukutake, T, Shinotoh, H, Nishino, H, *et al.* Homozygous Machado-Joseph disease presenting as REM sleep behaviour disorder and prominent psychiatric symptoms. *Eur J Neurol* 2002; 9:97-100.
70. Fish, DR, Sawyers, D, Allen, PJ, Mackie, JD, Lees, AJ, Marsden, CD The effect of sleep on the dyskinetic movements of Parkinson's disease, Gilles de la Tourette syndrome, Huntington's disease, and torsion dystonia. *Arch Neurol* 1991; 48:210-14.
71. Wiegand, M, Moller, AA, Lauer, CJ, *et al.* Nocturnal sleep in Huntington's disease. *J Neurol* 1991; 238:203-8.
72. Arnulf, I, Nielsen, J, Lohmann, E, *et al.* Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. *Arch Neurol* 2008; 65:482-8.
73. Emser, W, Brenner, M, Stober, T, Schimrigk, K Changes in nocturnal sleep in Huntington's and Parkinson's disease. *J Neurol* 1988; 235:177-9.
74. Carvalho, BS, Waterhouse, J, Edwards, B, Simons, R, Reilly, T The use of actimetry to assess changes to the rest-activity cycle. *Chronobiol Int* 2003; 20:1039-59.
75. Chesson, AL Jr, Ferber, RA, Fry, JM, *et al.* The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20:423-87.
76. Chesson, AL Jr, Wise, M, Davila, D, *et al.* Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 1999; 22:961-8.
77. Chesson, AL Jr, Berry, RB, Pack, A Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2003; 26:907-13.
78. Hayward, P News from the European Neurological Society meeting. *Lancet Neurol* 2004; 3:449.
79. Johns, MW Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000; 9:5-11.
80. Le Bon, O, Hoffmann, G, Tecco, J, *et al.* Mild to moderate sleep respiratory events: one negative night may not be enough. *Chest* 2000; 118:353-9.
81. Middelkoop, HA, van Dam, EM, Smilde-van den Doel, DA, Van Dijk, G 45-hour continuous quintuple-site actimetry: relations between trunk and limb movements and effects of circadian sleep-wake rhythmicity. *Psychophysiology* 1997; 34:199-203.
82. Wright, J, Johns, R, Watt, I, Melville, A, Sheldon, T Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997; 314:851-60.
83. Douglas, NJ Systematic review of the efficacy of nasal CPAP. *Thorax* 1998; 53(5):414-15.
84. McMahon, JP, Foresman, BH, Chisholm, RC The influence of CPAP on the neurobehavioral performance of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a systematic review. *WMJ* 2003; 102:36-43.
85. Sanchez, AI, Martinez, P, Miro, E, Bardwell, WA, BuellaCasal, G CPAP and behavioral therapies in patients with obstructive sleep apnea: effects on daytime sleepiness, mood, and cognitive function. *Sleep Med Rev* 2009; 13:223-33.
86. McDaid, C, Griffin, S, Weatherly, H, *et al.* Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2009; 13:iii-xiv. 1.
87. Giles, TL, Lasserson, TJ, Smith, BH, White, J, Wright, J, Cates, CJ Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3):CD001106.
88. Berry, RB, Parish, JM, Hartse, KM The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2002; 25:148-73.
89. Nosedá, A, Andre, S, Potmans, V, Kentos, M, de Maertelaer, V, Hoffmann, G CPAP with algorithm-based versus titrated pressure: a randomized study. *Sleep Med* 2009; 10:988-92.
90. Hsu, CY, Vennelle, M, Li, HY, *et al.* Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1143-9.

91. Iranzo, A, Santamaria, J, Tolosa, E, *et al.* Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Neurology* 2004; 63:930-2.
92. Randerath, WJ, Galetke, W, Rühle, KH Auto-adjusting CPAP based on impedance versus bilevel pressure in difficult-to-treat sleep apnea syndrome: a prospective randomized crossover study. *Med Sci Monit* 2003; 9:CR353-8.
93. Lim, J, Lasserson, TJ, Fleetham, J, Wright, J Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4):CD004435.
94. Cohen, R Limited evidence supports use of oral appliances in obstructive sleep apnoea. *Evid Based Dent* 2004; 5:76.
95. Bridgman, SA, Dunn, KM Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001004.
96. Sundaram, S, Bridgman, SA, Lim, J, Lasserson, TJ Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD001004.
97. Smith, I, Lasserson, T, Wright, J Drug treatments for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2):CD003002.
98. Shneerson, J, Wright, J Lifestyle modification for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1):CD002875.
99. Yu, L, Huang, XZ, Wu, QY Management of nocturnal nasal mask continuous positive airway pressure in central hypoventilation in patients with respiratory diseases. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1994; 17(1):38-40.
100. Hommura, F, Nishimura, M, Oguri, M, *et al.* Continuous versus bilevel positive airway pressure in a patient with idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1482-5.
101. Verbraecken, J, Willemsen, M, Wittesaele, W, Van de Heyning, P, De Backer, W Short-term CPAP does not influence the increased CO₂ drive in idiopathic central sleep apnea. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57:10-18.
102. American Thoracic Society. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999b; 160:368-73.
103. Bradley, TD Hemodynamic and sympathoinhibitory effects of nasal CPAP in congestive heart failure. *Sleep* 1996; 19:S232-5.
104. Granton, JT, Naughton, MT, Benard, DC, Liu, PP, Goldstein, RS, Bradley, TD CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:277-82.
105. Sin, DD, Logan, AG, Fitzgerald, FS, Liu, PP, Bradley, TD Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-6.
106. Krachman, SL, Crocetti, J, Berger, TJ, Chatila, W, Eisen, HJ, D'Alonzo, GE Effects of nasal continuous positive airway pressure on oxygen body stores in patients with CheyneStokes respiration and congestive heart failure. *Chest* 2003; 123:59-66.
107. Teschler, H, Dohring, J, Wang, YM, Berthon-Jones, M Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am Respir Crit Care Med* 2001; 164:614-19.
108. Arzt, M, Floras, JS, Logan, AG, *et al.*, CANPAP Investigators. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and trantsplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007; 115:3173-80.
109. Pepperell, JC, Maskell, NA, Jones, *et al.* A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1109-14.
110. Gonzalez, MM, Parreira, VF, Rodenstein, DO Non-invasive ventilation and sleep. *Sleep Med Rev* 2002; 6:29-44.
111. Newsom-Davis, IC, Lyall, RA, Leigh, PN, Moxham, J, Goldstein, LH The effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:482-7.

112. Butz, M, Wollinsky, KH, Wiedemuth-Catrinescu, U, *et al.* Longitudinal effects of noninvasive positive-pressure ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82:597-604.
113. Annane, D, Orlikowski, D, Chevret, S, Chevolet, JC, Raphael, JC Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD001941.
114. Radunovic, A, Annane, D, Jewitt, K, Mustafa, N Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD004427.
115. Bourke, SC, Gibson, GJ Non-invasive ventilation in ALS: current practice and future role. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5:67-71.
116. Mast, KR, Salama, M, Silverman, GK, Arnold, RM End-of-life content in treatment guidelines for life-limiting diseases. *J Palliat Med* 2004; 7:754-73.
117. Besset, A, Chetrit, M, Carlander, B, Billiard, M Use of modafinil in the treatment of narcolepsy: a long term follow-up study. *Neurophysiol Clin* 1996; 26:60-6.
118. Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Ann Neural* 1998; 43:88-97.
119. Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Neurology* 2000; 54:1166-75.
120. Mitler, MM, Harsh, J, Hirshkowitz, M, Guilleminault, C Long-term efficacy and safety of modafinil (PROVIGIL(R)) for the treatment of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Sleep Med* 2000; 1:231-43.
121. Moldofsky, H, Broughton, RJ, Hill, JD A randomized trial of the long-term, continued efficacy and safety of modafinil in narcolepsy. *Sleep Med* 2000; 1:109-16.
122. Schwartz, JR, Nelson, MT, Schwartz, ER, Hughes, RJ Effects of modafinil on wakefulness and executive function in patients with narcolepsy experiencing late-day sleepiness. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27:74-9.
123. Rabinstein, A, Shulman, LM, Weiner, WJ Modafinil for the treatment of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: a case report. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7: 287-8.
124. Nieves, AV, Lang, AE Treatment of excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease with modafinil. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25:111-14.
125. Hogl, B, Saletu, M, Brandauer, E, *et al.* Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* 2002; 25:905-9.
126. Adler, CH, Caviness, JN, Hentz, JG, Lind, M, Tiede, J Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18:287-93.
127. Ondo, WG, Fayle, R, Atassi, F, Jankovic, J Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1636-9.
128. Sternbach, H Adjunctive modafinil in ALS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:239.
129. Smith, BW Modafinil for treatment of cognitive side effects of antiepileptic drugs in a patient with seizures and stroke. *Epilepsy Behav* 2003; 4:352-3.
130. Sugden, SG, Bourgeois, JA Modafinil monotherapy in post-stroke depression. *Psychosomatics* 2004; 45:80-1.
131. Kingshott, RN, Vennelle, M, Coleman, EL, Engleman, HM, Mackay, TW, Douglas, NJ Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of residual excessive daytime sleepiness in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:918-23.

132. Morgenthaler, TI, Kapur, VK, Brown, T, *et al.* Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 2007; 30:1705-11.
133. Ondo, WG, Perkins, T, Swick, T, *et al.* Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study. *Arch Neurol* 2008; 65: 1337-40.
134. Mishima, K, Okawa, M, Hishikawa, Y, Hozumi, S, Hori, H, Takahashi, K Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89:1-7.
135. Mishima, K, Hishikawa, Y, Okawa, M Randomized, dim light controlled, crossover test of morning bright light therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Chronobiol Int* 1998; 15:647-54.
136. Mishima, K, Okawa, M, Hozumi, S, Hishikawa, Y Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian rest-activity and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons. *Chronobiol Int* 2000; 17:419-32.
137. Lovell, BB, Ancoli-Israel, S, Gevirtz, R Effect of bright light treatment on agitated behavior in institutionalized elderly subjects. *Psychiatry Res* 1995; 57:7-12.
138. McGaffigan, S, Bliwise, DL The treatment of sundowning. A selective review of pharmacological and nonpharmacological studies. *Drugs Aging* 1997; 10:10-17.
139. Van Someren, EJ, Kessler, A, Mirmiran, M, Swaab, DF Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol Psychiatry* 1997; 41:955-63.
140. Okumoto, Y, Koyama, E, Matsubara, H, Nakano, T, Nakamura, R Sleep improvement by light in a demented aged individual. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52:194-6.
141. Koyama, E, Matsubara, H, Nakano, T Bright light treatment for sleep-wake disturbances in aged individuals with dementia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53:227-9.
142. Lyketsos, CG, Lindell, VL, Baker, A, Steele, C A randomized, controlled trial of bright light therapy for agitated behaviors in dementia patients residing in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:520-5.
143. Yamadera, H, Ito, T, Suzuki, H, Asayama, K, Ito, R, Endo, S Effects of bright light on cognitive and sleep-wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54:352-3.
144. Haffmans, PM, Sival, RC, Lucius, SA, Cats, Q, van Gelder, L Bright light therapy and melatonin in motor restless behaviour in dementia: a placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:106-10.
145. Sheehan, B, Keene, J Sunlight levels and behavioural disturbance in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:784-5.
146. Fetveit, A, Skjerve, A, Bjorvatn, B Bright light treatment improves sleep in institutionalised elderly - an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18:520-6.
147. Fontana, GP, Krauchi, K, Cajochen, C, *et al.* Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38 (1-2):207-16.
148. Luijpen, MW, Scherder, EJ, Van Someren, EJ, Swaab, DF, Sergeant, JA Non-pharmacological interventions in cognitively impaired and demented patients-a comparison with cholinesterase inhibitors. *Rev Neurosci* 2003; 14: 343-68.
149. Skjerve, A, Bjorvatn, B, Holsten, F Light therapy for behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:516-22.
150. Sutherland, D, Woodward, Y, Byrne, J, Allen, H, Burns, A The use of light therapy to lower agitation in people with dementia. *Nurs Times* 2004; 100:32-4.