

Władysław Pierzchała¹,
Anna Oławska-Dzierżęga²

¹Katedra i Klinika Pneumonologii
Wydziału Lekarskiego Śląskiej Akademii
Medycznej w Katowicach

²Poradnia Pneumonologiczna SP CSK
Śląskiej Akademii Medycznej
w Katowicach

Zaburzenia snu w chorobach wewnętrznych

Przedrukowano z: *Sen* 2004; 4: 117–122.

STRESZCZENIE

Ryzyko zaburzeń snu w chorobach wewnętrznych wynika z:

- 1) zaburzeń homeostazy w następstwie niewydolności narządowej;
- 2) zajęcia procesem chorobowym ośrodkowego układu nerwowego;
- 3) objawów nocnych.

Zaburzenia snu w chorobach układu oddechowego mogą być następstwem nocnych mikrowybudzeń związanych z hipoksemią, a ponadto wiążą się z objawami choroby, wtórnymi do zaburzeń mechaniki oddychania i wymiany gazowej.

Przyczyny zaburzeń snu w czasie leczenia chorób zagrażających życiu (*ICU Syndrome*) na oddziale intensywnej opieki medycznej wynikają z następstw tych chorób oraz z techniki medycznej i form opieki stosowanych na tym oddziale.

Sen w chorobach układu krążenia może być zaburzony objawami nocnymi w postaci bólu, duszności i częstomoczu. Dotyczy to głównie choroby niedokrwiennej serca. Również w przebiegu innych schorzeń sen może być zaburzony przez nocne objawy chorobowe. W chorobach przewodu pokarmowego są to: ból, refluks żołądkowo-przełykowy, biegunka lub nietrzymanie stolca. W schorzeniach reumatoidalnych główną przyczyną tych zaburzeń jest ból spoczynkowy.

Wszystkie choroby nowotworowe mogą być przyczyną bezsenności u około 30–50% chorych, co oznacza ponad 2-krotnie większą częstość w porównaniu z populacją osób bez ciężkich chorób. Przyczyny bezsenności w tych przypadkach są bardzo złożone. Warunkiem fizjologicznego snu jest również fizjologiczna równowaga hormonalna organizmu i kontrola OUN, dlatego szczególna sytuacja dotyczy zakażeń OUN, które poprzez zaburzenie czynności podwzgórza zmieniają wzorzec sen/czuwanie. W całym postępowaniu terapeutycznym należy zawsze brać pod uwagę znaczenie, jakie w homeostazie ustrojowej mają zaburzenia snu, które mogą być wywołane przez chorobę somatyczną, a ponadto trzeba znać konsekwencje niedoboru snu.

słowa kluczowe: zaburzenia snu, choroby układu oddechowego, choroby układu krążenia, choroby układu pokarmowego, choroby układu nerwowego

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Władysław Pierzchała
Centralny Szpital Kliniczny
Śląskiej Akademii Medycznej
ul. Medyków 14
40–752 Katowice
tel.: (032) 252 38 31

Problemy ze snem są powszechne; dotyczą również młodych i zdrowych osób. W losowo wybranej grupie liczącej około 8000 młodzieży w wieku 12–18 lat, w Stanach Zjednoczonych, stałe problemy ze snem występowały u 38,8%, a okresowe — u 14,4% badanych. Istotnymi czynnikami ryzyka zaburzeń snu u tych młodych ludzi była depresja i nałogowe palenie tytoniu [1]. W przyszłości mogą do nich dołączyć choroby somatyczne, których częstość wzrasta z wiekiem i które również mogą zaburzać sen.

Potencjalne ryzyko zaburzeń snu w chorobach wewnętrznych wynika z:

- zaburzeń homeostazy w następstwie niewydolności narządowej;
- zajęcia procesem chorobowym ośrodkowego układu nerwowego (OUN);
- występowania w nocy objawów chorób somatycznych.

Wiek jest zarówno czynnikiem ryzyka większości chorób, jak i jednym z czynników wpływających na sen. Między innymi wraz z wiekiem skracają się 2. i 4. faza snu NREM (faza snu REM się nie zmienia).

Nakładanie się tych dwóch czynników — starzenia i zwiększonej chorobowości — wzmacnia problem, jakim jest nieprawidłowy sen u znacznej części populacji dorosłych. Zaburzenia te najczęściej przyjmują postać bezsenności (utrudnione zasypianie, utrata zdolności kontynuowania snu, przebudzenia), rzadziej — nadmiernej senności.

Większości relacji między chorobami wewnętrznymi a snem można się tylko domyślać, część z nich jednak potwierdzono za pomocą badań polisomnograficznych. Dotyczy to między innymi chorób zaburzających homeostazę ustrojową, a głównie — przewlekłych chorób układu oddechowego. Pierwsze obserwacje dotyczyły związku charakteru oddychania z sennością dzienną u nadmiernie otęplonych pacjentów.

Nawet u osób zdrowych oddychanie podczas snu jest inne niż w stanie czuwania. Ponieważ w czasie snu spowolnieniu (o ok. 10–

–15%) ulegają przemiany metaboliczne, małeje również wentylacja minutowa. Dzieje się tak wskutek mniejszej aktywności tworzącego, słabszej wrażliwości chemoreceptorów (o ok. 20–50%) i wzrostu oporu dróg oddechowych. Następstwem są: wzrost ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi o 2–8 mm Hg i obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu o 3–10 mm Hg. Wysycenie hemoglobiny tlenem zmniejsza się o około 2%.

Jeżeli dotyczy to osób z upośledzeniem homeostazy procesu oddychania podczas snu, można się spodziewać znacznego stopnia niedotlenienia, które jest silnym bodźcem dla układu sympatycznego. Pobudzenie tego układu wywołuje wybudzenia albo *arousals* (mikrowybudzenia), powtarzające się przez całą noc. Takie zjawisko występuje w zespole bezdechu podczas snu. Zespół ten, ze względu na swój szczególny mechanizm, nie jest przedmiotem niniejszej pracy.

Podobny mechanizm zaburzeń snu występuje w fazie REM w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*), lecz jest mniej nasilony [2]. Interesujące, że w tej chorobie występują różnice fenotypowe związane między innymi z regulacją procesu oddychania i z pobudliwością chemoreceptorów.

Różnice fenotypowe wskaźników utlenowania krwi (SaO_2) w czasie snu w COPD (tab. 1) wskazują, że tak zwani „błękitni dmuchacze” (*blou bloater*) śpią w nocy w głębokim niedotlenieniu, natomiast „różowi sapa-

Tabela 1

Różnice fenotypowe wskaźników utlenowania krwi (SaO_2) w czasie snu u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

	<i>Pink puffer</i>	<i>Blou bloater</i>
Wybudzenie	92,3	80,5
Bezsenna	92,3	77,3
Maksymalne różnice	4,7	29,5
Czas spędzony < 80% [min]	0,08	120,0

**”
Tak zwani „błękitni
dmuchacze” (*blou
bloater*) śpią w nocy
w głębokim
niedotlenieniu**

cze” (*pink puffer*) unikają tego niedotlenienia dlatego, że dzięki wyższej pobudliwości chemoreceptorów próg wybudzenia jest u nich inny. Można jednak wnioskować, że w przypadku narastania niewydolności oddechowej chorzy ci będą się częściej budzili nocą i dlatego jakość ich snu będzie gorsza. Jakość snu „błękitnych dmuchaczy” wcale nie będzie lepsza, a mechanizm zaburzeń ich snu jest podobny do spotykanego w przypadkach obturacyjnego bezdechu podczas snu (OSAS, *obstructive sleep apnea syndrome*). Często obydwie te choroby nakładają się na siebie.

Z informacji zawartych w tabeli 1 wynikają również wskazówki praktyczne. Bezsenność u chorego na COPD „błękitnego dmuchacza” wskazuje na niewydolność oddechową ($\text{SaO}_2 < 77,3\%$), natomiast „różowy sapacz” może cierpieć na bezsenność nawet bez rozwiniętej niewydolności oddechowej.

Mechanizm hipoksemicznej niewydolności oddechowej podczas snu u chorych na COPD jest złożony i obejmuje: zmniejszenie czynnościowej pojemności zalegającej płuc, hipowentylację pęcherzykową, zmianę stosunku wentylacji do perfuzji płuc i wyjściową pozycję saturacji na krzywej dysocjacji hemoglobiny.

Zaburzenia snu w schorzeniach układu oddechowego mogą się ponadto wiązać z objawami choroby, wtórnymi do zaburzeń mechaniki oddychania i wymiany gazowej; są to: kaszel nocny, świsty i duszność. Następstwem tych objawów jest bezsenność występująca u około 53% pacjentów i nadmierna senność w ciągu dnia u 23% chorych [3]. Zła jakość snu w przebiegu COPD [2, 4] wynika z:

- większej fazy snu;
- częstych wybudzeń (*awakening*);
- częstych mikrowybudzeń (*arousals*);
- skrócenia całkowitego czasu snu (TST, *total sleep time*).

Sen chorych na astmę charakteryzuje się również zmianą mechaniki oddychania, obejmującą: zmniejszenie czynnościowej

objętości zalegającej (aż o 41%), obniżenie spoczynkowej aktywności tonicznej mięśni oddechowych i ograniczenie maksymalnego przepływu powietrza przez płuca, co wynika ze wzrostu oporu oskrzeli w 3. i 4. stadium fazy snu NREM lub w fazie REM [5–8].

Ponadto, występuje naturalna zmienność astmy, w której stałą cechą są napady duszności nocnej i kaszlu. Nocne zaostrzenia pojawiają się mimo terapii przynajmniej raz w tygodniu u 74% badanych [9]. Z tych powodów jakość snu chorych na astmę jest zła [10, 11] ze względu na:

- występowanie częstych mikrowybudzeń (*arousal*);
- zwiększenie liczby wybudzeń;
- skrócenie całkowitego czasu snu;
- obniżenie wydajności snu (*sleep efficiency*);
- wydłużenie czasu czuwania przed rozpoczęciem snu (*wake time after sleep onset*);
- skrócenie stadium 4. fazy snu NREM.

Choroby płuc przebiegające z zaburzeniami wentylacji typu restrykcyjnego (np. śródmiąższowe zwłóknienie płuc) w mniejszym stopniu zmieniają homeostazę ustrojową i zaburzają sen głównie z powodu nocnego kaszlu. W zaawansowanych postaciach śródmiąższowych schorzeń płuc obecna jest jednak ciężka niewydolność hipoksemiczna, która powoduje fragmentację snu wskutek bardzo częstych przebudzeń i pozbawia chorego snu wolnofalowego.

Szczególną sytuację dla snu stwarza pobyt pacjenta na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM). Dotyczy to zarówno osób z chorobami układu oddechowego, jak i wszystkich innych osób w stanie zagrożenia życia.

Przyczyny zaburzeń snu w czasie leczenia na OIOM-ie wynikają z następstw choroby oraz z techniki medycznej i form opieki stosowanych na tym oddziale.

Wzorzec snu w OIOM charakteryzuje się [12, 13] zwiększeniem: faz 1. i 2., latencji rozpoczęcia snu, częstości wybudzeń i mikrowybudzeń; zmniejszeniem (lub brakiem): sta-

diów 3. i 4., fazy REM, skuteczności snu, zdolności kontynuacji snu. Tak zwany zespół OIOM (*ICU Syndrome*) dotyczy 12,5–38% chorych [14] i objawia się: zmiennością nastroju, dezorientacją, halucynacjami oraz nienormalnym zachowaniem (od bierności do agresji) i utrzymuje się 24–48 godzin. Towarzyszą mu objawy neurofizjologiczne w następstwie niedoboru lub pozbawienia snu (*sleep deprivation*) [15]: wygórowane odruchy — rogówkowy, bródkowy, ścięgnowe, zwiększona wrażliwość na ból, drżenie rąk, opadanie powiek, zamazana mowa, nieznaczny zez.

Również sen w zaawansowanej niewydolności nerek ulega poważnym zaburzeniom u większości chorych. Cierpią oni na bezsenność, zespół niespokojnych nóg i zespół bezdechu podczas snu [16].

W schorzeniach układu krążenia sen mogą zaburzać objawy nocne w postaci bólu, duszności i częstomoczu. Dotyczy to głównie choroby niedokrwiennej serca, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet [13, 17, 18]. Szczególnym przykładem przewlekłych zaburzeń snu są przypadki nadciśnienia tętniczego bez nocnych fizjologicznych spadków ciśnienia. Nadmierna sympatykotonia powoduje u tych chorych zwiększenie liczby mikrowybudzeń oraz skrócenie czasu trwania i głębokości fazy snu NREM. Leki β -adrenolityczne i blokery kanału wapniowego stosowane u tych pacjentów w leczeniu nadciśnienia potencjalnie również zaburzają sen [19].

Stan przedrzucawkowy w ciąży, który przebiega z nadciśnieniem i odwróceniem dobowej zmienności ciśnienia tętniczego, również powoduje zmianę architektury snu. Polega ona na wydłużeniu czasu snu wolnofalowego (SWS, *slow wave sleep*), wydłużeniu latencji fazy snu REM i skróceniu jego trwania w porównaniu z grupą zdrowych ciężarnych kobiet. Można to przypisać zarówno ogólnemu stanowi zapalnemu (wzrost stężenia cytokin „zapalnych”) oraz obrzękowi mózgu, jak i stosowanej terapii klonidyną [20].

W schorzeniach przewodu pokarmowego sen może być zaburzony przez nocne objawy chorobowe (ból, refluks żołądkowo-przełykowy, biegunka, nietrzymanie stolca). Ból nocny wiąże się z okołodobowym rytmem wydzielania kwasu solnego. Do zatrzymania procesu hamowania wydzielania kwasu solnego przez komórki okładzinowe żołądka w pierwszych 2 godzinach po zaścięciu dochodzi w chorobie wrzodowej dwunastnicy i jest to przyczyna bólu przerywającego sen [21].

Zaburzenia snu (przebudzenia) w chorobie refluksowej (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) wynikają ze zmian pH w dolnej części przełyku [22] u pacjentów, u których choroba występuje w pozycji leżącej. Częstość wybudzeń i mikrowybudzeń jest u tych osób elementem reakcji na obecność kwasu solnego w dolnym odcinku przełyku [22, 23]. Czas latencji miokrowybudzenia jest znamienne krótszy w przypadku niskiego pH przełyku (pH = 1,2) w porównaniu z wysokim (pH = 5) [24].

U zdrowych śpiących osób podawanie przez zgłębnik kwasu solnego w tę okolicę powoduje mikrowybudzenia [25]. Szybkie usuwanie kwasu solnego z dolnego odcinka przełyku jest warunkiem minimalizacji tych zaburzeń, a podawanie leków o działaniu sedatywnym oraz alkoholu nasila je, ponieważ wydłuża klirens przełykowy kwasu solnego [26]. Refluks żołądkowo-przełykowy dodatkowo wywołuje przebudzenia u osób z nieswoistą nadreaktywnością oskrzeli poprzez mechanizm ich odruchowego skurczu prowadzącego do napadowej nocnej duszności [27] i przebudzeń lub mikrowybudzeń.

Zespół nadwrażliwego jelita, polegający na przyspieszeniu perystaltyki, może powodować zmiany w strukturze snu polegające na wydłużeniu jego fazy REM [28], a zaostrzenia choroby łączą się z gorszą jakością snu [29].

Podobne zaburzenia związane z objawami nocnymi i fragmentacją snu występują w chorobie zwyrodnieniowej stawów i chorobie reumatoidalnej.



W schorzeniach układu krążenia sen mogą zaburzać objawy nocne w postaci bólu, duszności i częstomoczu

Wszystkie schorzenia nowotworowe mogą być przyczyną bezsenności u około 30–50% chorych, co oznacza ponad 2-krotnie większą częstość w porównaniu z populacją osób bez ciężkich chorób [30]. Przyczyny bezsenności w tych przypadkach są bardzo złożone. Duże znaczenie ma depresja, zaburzenia hormonalne, a w zaawansowanych postaciach — objawy nocne (ból, nudności) i działania niepożądane stosowanego leczenia. U terminalnie chorych obserwuje się *delirium* z odwróceniem rytmu dobowego snu i czuwania.

Warunkiem fizjologicznego snu jest między innymi równowaga hormonalna organizmu, dlatego niedobór hormonu wzrostu może powodować skrócenie snu wolnofalowego [31].

Testosteron podany w leczeniu wtórnego hipogonadyzmu wywołuje skrócenie stadium 4. fazy snu NREM [32]. Androgenom przypisuje się ponadto rolę w indukcji OSAS, który niszczy architekturę snu poprzez mikrowbudzenia (z drugiej strony — u chorych z zaawansowanym OSAS stężenie testosteronu jest obniżone).

Estrogen podawany w hormonalnej terapii zastępczej u kobiet poprawia jakość snu, ułatwia jego rozpoczęcie i zmniejsza częstość przebudzeń [33]. Progesteron u tych pacjentek zapobiega rozwojowi zespołu obturacyjnego bezdechu sennego [34].

Hormony tarczycy mogą wielokierunkowo wpływać na sen. Nadmierna senność jest objawem niedoczynności tarczycy i wiąże się z redukcją SWS [35], a w postaci wrodzonej — ze skróceniem fazy snu REM [36]. W tej chorobie częściej występuje również OSAS i jego następstwa [37]. W nadczynności tarczycy obserwuje się natomiast bezsenność, ale nie ma publikacji na temat struktury snu u tych chorych.

W chorobie Cushinga występuje OSAS oraz związane z nim zaburzenia snu. U osób z hiperkortyzolemią, nawet bez tego zespołu występują skrócenie fazy snu REM i latencji REM oraz inne zaburzenia snu [38].

W niedoczynności nadnerczy sen jest również nieprawidłowy (skrót SWS) [39].

Istnieje również silny związek między snem a ogólną reakcją zapalną. Wynika on prawdopodobnie z udziału niektórych cytokin zapalnych w indukcji snu. Dotyczy to głównej cytokiny „zapalnej”, jaką jest interleukina 1 (IL-1). Prawdopodobnymi czynnikami promującymi sen są ponadto: peptyd wyzwalający sen *delta*, składowe otoczki bakteryjnej (peptydy muramylowe), interferon *alfa*, naczynioaktywny peptyd jelitowy, czynnik martwicy nowotworu, prostaglandyna D2 i inne. Zakażenie i wzrost ciepłoty ciała u człowieka wiążą się z większym udziałem snu wolnofalowego [40]. Rinowirusy odpowiedzialne za tak zwane zaziębienie powodują u chorych fragmentację snu i zmniejszą jego wydajność (*sleep efficiency*) [41]. Uogólnione zakażenia zwiększają zapotrzebowanie na sen i jednocześnie nasilają jego fragmentację poprzez częste przebudzenia.

Szczególne sytuacje dotyczą zakażeń OUN [42]. Poprzez zaburzenie czynności podwzgórza zmieniają one wzorzec sen/czuwanie [43]. Może to dotyczyć zapalenia mózgu w przebiegu: zespołu Guillaína-Barrégo, opryszczki, odry, świnki, grypy, mononukleozy i innych. Szczególnymi przykładami są śpiączka afrykańska powodowana przez *Trypanosoma* i choroby prionowe, w tym śmiertelna rodzinna bezsenność oraz AIDS.

Badania polisomnograficzne osób ze śpiączką afrykańską wskazują na istotne zmiany w strukturze snu u tych chorych. We wczesnym etapie schorzenia w okresie czuwania rytm *alfa* i *delta* (o niskiej amplitudzie) w EEG jest zaburzony falami *theta* o wysokiej amplitudzie. Podczas fazy snu NREM już w jego stadiach 1. i 2. pojawiają się wrzeciona snu i zespoły K lub zapis EEG jest homogeny z przewagą fal *theta* i *delta* o wysokiej amplitudzie. Fazowość snu ulega zniszczeniu — zanikają stadia 1. i 4. fazy NREM. Zakłócona jest u tych pacjentów cykliczność okołodobowa snu i czuwania [44].



Estrogen podawany w hormonalnej terapii zastępczej u kobiet poprawia jakość snu



Nadmierna senność jest objawem niedoczynności tarczycy

W późnych okresach zaawansowanej choroby obserwuje się w EEG 3–7-sekundowe okresy rytmu niskofalowego (*alfa* lub *beta*) lub rzadko — wysokofalowego (*theta*), które łączą się z jednoczesnymi epizodami tachykardii, zmianami toru oddechowego, wzrostem napięcia mięśniowego i są dowodem mikrowybudzeń [45]. W tym stadium choroby zdarza się też czynność napadowa w zapisie EEG. Faza snu REM na ogół nie pozostaje zmieniona.

Śmiertelna rodzinna bezsenność charakteryzuje się postępującą bezsennością, epizodami stuporu i utratą zdolności poznawczych oraz współwystępowaniem objawów wegetatywnych (tachykardia, gorączka, nadciśnienie tętnicze, ślinotok, zaparcia, zaburzenie oddawania moczu, impotencja).

W badaniach polisomnograficznych wykazano w zapisie EEG przewagę rytmu *alfa*, skrócenie, a następnie zanik fazy SWS. Okresy fizjologicznego snu, jeżeli występują, trwają tylko kilka minut. W miarę postępu choroby zostaje zniesiona cykliczność okołodobowa i znika sen wolnofalowy, tak jak w przypadkach deprivacji snu [46, 47].

Inna choroba prionowa, jaką jest choroba Creutzfelda-Jacoba, również powoduje postępujące zniszczenie architektury snu z jej fazowością REM/NREM [48]. Poważne zaburzenia snu obserwuje się również w przebiegu AIDS. W okresie bezobjawowym tego zespołu występuje męczliwość w ciągu dnia, a w nocy — trudności w zasypianiu i kontynuowaniu snu. W polisomnografii ujawnia się wzrost udziału SWS i zaburzenie fazowości REM/NREM. W miarę postępu choroby i pogarszania się funkcji immunologicznych (zmniejszenie bezwzględnej liczby komórek CD4+, sen wolnofalowy ulega skróceniu i zanikowi, pogarsza się wydajność snu) wzrasta liczba mikrowybudzeń

i zanika fazowość REM/NREM. Zaburzenia snu we wczesnych okresach AIDS są prawdopodobnie następstwem znacznie większej produkcji cytokin indukujących sen. Zniszczenie architektury snu w późnych okresach choroby łączy się z utratą swoistej czynności układu immunologicznego, która wiąże się nie tylko z odpornością na zakażenia, ale również z fizjologicznym snem [49].

Podobne zjawisko obserwuje się w mononukleozie zakaźnej. W okresie tej choroby, gdy krańcowo maleje liczba komórek CD4+, również zwiększa się liczba przebudzeń, wydłuża się latencja snu i występuje bezsenność [50].

Inne zakażenia występujące poza układem nerwowym także mogą być przyczyną zaburzeń snu. Poza mononukleozą zakaźną najczęściej dotyczy to: choroby z Lyme, gruźlica, choroby kociego pazura, zapalenia zatok, wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, grypy, brucellozy oraz zakażenia cytomegalowirusem. W większości przypadków zakażenia te wywołują nadmierną senność.

Zaburzenia snu są elementem wielu chorób wewnętrznych, niekorzystnie wpływają one na czynność narządów i utrudniają zdrowienie. Brakuje dowodów skuteczności objawowego leczenia tych zaburzeń. Znajomość procesów patologicznych podsuwa raczej rozwiązania preferowane w medycynie — leczenie przyczynowe choroby pierwotnej. W całym postępowaniu terapeutycznym należy jednak brać pod uwagę znaczenie, jakie w homeostazie ustrojowej mają zaburzenia snu, które mogą występować w chorobach wewnętrznych, a także trzeba znać konsekwencje niedoboru snu. Dowodów naukowych mogą dostarczyć przyszłe badania, których planowanie i realizacja należą przede wszystkim do grupy specjalistów należących do Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem.



Zaburzenia snu są elementem wielu chorób wewnętrznych, niekorzystnie wpływają one na czynność narządów i utrudniają zdrowienie

PIŚMIENICTWO

1. Patten C.A., Choi W.S., Gillin J.C., Pierce J.P. Depressive symptoms and cigarette smoking predict development and persistence of sleep problems in US adolescents. *Pediatrics* 2000; 106: 223–228.
2. Calverley P.M.A., Brezinowa V., Douglas N.J. i wsp. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 206–210.
3. Klink M.E., Dodge R., Quant S.F. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population. *Chest* 1994; 105: 151–154.
4. Fleetham J., West P., Mezon B. i wsp. Sleep, arousal, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease; the effect of oxygen therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 429–433.
5. Martin R.J., Park J., Irvin C.G. Effect of lung volume maintenance during sleep in nocturnal asthma. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75: 1467–1470.
6. Ballard R.D., Saathoff M.C., Patel D.K. i wsp. Effect of sleep on normal nocturnal bronchoconstriction and ventilatory patterns in asthmatics. *J. Appl. Physiol.* 1989; 67: 243–249.
7. Bellia V., Cuttitta G., Insalaco G. i wsp. Relationship of nocturnal bronchoconstriction to sleep stages. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 363–367.
8. Ballard D.R., Cloer C.W., White D.P. Influence of non REM sleep on respiratory muscle activity and lung volume in asthmatic patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 880–886.
9. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am. J. Med.* 1988; 85: 6–8.
10. Kales A., Beall G.N., Bajor G.P. i wsp. Sleep studies in asthmatic adults: relationship of attacks to sleep stage and time of night. *J. Allergy* 1968; 41: 164–173.
11. Montplaisir J., Walsh J., Malo J.L. Nocturnal asthma: features of attacks, sleep, and breathing patterns. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125: 18–22.
12. Freedman N.S. i wsp. Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1155–1162.
13. Broughton R. i wsp. Sleep patterns in the intensive care unit and on the ward after acute myocardial infarction. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1987; 45: 348–360.
14. Schwab R.J. Disturbances of sleep in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.* 1994; 10: 681–694.
15. Ross J.J. Neurological findings after prolonged sleep deprivation. *Arch. Neurol.* 1968; 18: 836–840.
16. Patel S. Restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: fact, fad, and fiction. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8: 495–501.
17. Bankier B., Littman A.B. Psychiatric disorders and coronary heart disease in women — a still neglected topic: review of the literature from 1971 to 2000. *Psychother. Psychosom.* 2002; 71: 133–140.
18. Moore T., Rabben T., Wiklund U., Franklin K.A., Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659–663.
19. Kostis J.B., Rosen R.C. Central nervous system effects of beta-adrenergic blocking drugs: the role of ancillary properties. *Circulation* 1987; 75: 204–212.
20. Edwards N., Blyton C.M., Kesby G.J., Wilcox I., Sullivan C.E. Pre-eclampsia is associated with marked alteration in sleep architecture. *Sleep* 2000; 1: 619–625.
21. Orr W.C., Hall W.H., Stahl M.L. i wsp. Sleep patterns and gastric acid secretion in duodenal ulcer disease. *Arch. Intern. Med.* 1976; 136: 655–660.
22. Johnson L.F., DeMeester T.R. Twenty-four hour pH monitoring of the distal oesophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 1974; 62: 325–332.
23. Kahn A., Rebuffate E., Sottiaux M. i wsp. Arousal induced by proximal esophageal reflex in infants. *Sleep* 1991; 14: 39–42.
24. Orr W.C., Johnson L.F. Responses to different level of esophageal acidification during waking and sleep. *Dig. Dis. Sci.* 1998; 43: 241–245.
25. Orr W.C., Johnson L.F., Robinson M.G. The effect of sleep on swallowing, oesophageal peristalsis, and acid clearance. *Gastroenterology* 1984; 86: 814–819.
26. Orr W.C., Robinson M.G., Rundell O.H. The effect of hypnotic drugs on acid clearance during sleep. *Gastroenterology* 1985; 88: 1526–1529.
27. Mansfield L.E., Stein M.R. Gastroesophageal reflex and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann. Allergy* 1978; 41: 224–226.
28. Orr W.C., Crowell M.D., Lin B. i wsp. Sleep and gastric function in irritable bowel syndrome: derailing the brain-gut axis. *Gut* 1997; 41: 390–393.
29. Goldsmith G., Levin J.S. Effect of sleep quality on symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38: 1809–1814.
30. Savard J., Morin C.M. Insomnia in the context of cancer: A review of neglected problem. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 895–908.
31. Astrom C., Johansen P.L. Decrease in delta sleep in growth hormone deficiency assessed by a new power spectrum analysis. *Sleep* 1989; 12: 508–515.
32. Leibenluft E., Schmidt P.J., Turner E.H. i wsp. Effects of leuprolide-induced hypogonadism and testosterone replacement on sleep, melatonin and prolactin secretion in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3203–3207.
33. Polo-Kantola P., Erkkola R., Helenius H. i wsp. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178: 1002–1009.

34. Block A.J., Wynne J.W., Boysen P.G. i wsp. Menopause, medroxyprogesterone and breathing during sleep. *Am. J. Med.* 1980; 70: 506–510.
35. Massumi R.A., Winnacker J.L. Severe depression of respiratory center in myxoma. *Am. J. Med.* 1964; 36: 876–882.
36. Ruiz-Primo E., Jurado J.L., Solis H. i wsp. Polysomnographic effects of thyroid hormones in primary myxedema. *Elektroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1982; 53: 559–564.
37. Hayashi M., Araki S., Kohyama J. i wsp. Sleep development in children with congenital and acquired hypothyroidism. *Brain Dev.* 1997; 19: 43–49.
38. Shipley J.E., Schteingart D.E., Tandon R. i wsp. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep* 1992; 15: 514–518.
39. Gillin J.C., Jacobs L.S., Snyder F. i wsp. Effects of decreased adrenal corticosteroids: changes in sleep in normal subjects and patients with adrenal cortical insufficiency. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1974; 36: 283–289.
40. Horne J.A. Functional aspects of human slow wave sleep (HSWS). W: Wacquier A., Dugovic C., Radulovacki M. red. *Slow Wave Sleep: Physical, Pathophysiological and Functional aspects.* Raven Press, New York 1989; 109–111.
41. Benham H., Roehrs T., Koshorek G. i wsp. Effect of rhinovirus type 23 on sleep and daytime function. *Sleep* 1998; 21 (supl.): 176.
42. Boss J., Esiri M.M. *Viral encephalitis: pathology, diagnosis and management.* Blackwell Scientific, Boston 1986.
43. Guilleminault C., Mondini S. Mononucleosis and chronic daytime sleepiness. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 1333–1335.
44. Jones B. Sleeping sickness. W: Carskadon M.A. red. *Encyclopedia of Sleep and Dreaming.* MacMillan, New York 1993; 504.
45. Budget A., Gati R., Sevre J.P. i wsp. 24-hour polysomnographic evaluation in patient with sleeping sickness. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1989; 72: 471–478.
46. Plazzi G., Schutz Y., Cortelli P. i wsp. Motor overactivity and loss of motor circadian rhythm in fatal familial insomnia: an actigraphy study. *Sleep* 1997; 20: 739–742.
47. Ferrillo F., Plazzi G., Nobili L. i wsp. Absence of sleep EEG markers in fetal familial insomnia healthy carriers: a spectral analysis study. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112: 1888–1892.
48. Tarzano M.G., Parrino L., Pietrini V. i wsp. Precocious loss of physiology sleep in case of Creutzfeldt Jacob disease: a serial polygraphic study. *Sleep* 1995; 18: 849–858.
49. Darko D., McCutchan J., Kripke D. i wsp. Fatigue, sleep disturbances, disability and indices of progression of HIV infection. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149: 514–520.
50. Guilleminault C. Mononucleosis. W: Carskadon M.A. red. *Encyclopedia of Sleep and Dreaming.* MacMillan, New York 1993; 381.