

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的临床相关进展

岳宇豪¹, 拜承萍²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月3日; 录用日期: 2022年10月27日; 发布日期: 2022年11月7日

摘要

睡眠是一个人良好的健康和幸福的重要组成部分。睡眠的病理中断和睡眠习惯的变化将会对生活质量产生一定的负面影响, 并且还与一些不良的健康和安全后果有关(如: 高血压、心血管疾病和机动车事故等)。习惯性睡眠时间短可导致白天过度嗜睡和神经认知功能下降, 甚至可能导致过早死亡、心血管疾病和糖尿病的发展。

关键词

睡眠呼吸暂停综合征, 冠心病, 心律失常, 卒中, 磁共振波谱

Clinical Progress of Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Yuhao Yue¹, Chengping Bai²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Oct. 3rd, 2022; accepted: Oct. 27th, 2022; published: Nov. 7th, 2022

Abstract

Sleep is an important part of a person's good health and happiness. Pathologic disruption of sleep and changes in sleep habits will have a certain negative impact on the quality of life, and it will also be related to some adverse health and safety consequences (such as hypertension, cardiovascular disease, and motor vehicle accidents). Short habitual sleep duration can lead to excessive daytime sleepiness and neurocognitive decline, and may even lead to the development of premature death, cardiovascular disease, and diabetes.

Keywords

Sleep Apnea Syndrome, Coronary Heart Disease, Arrhythmia, Stroke, Magnetic Resonance Spectrum

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是一种生活中常见的睡眠障碍, OSAS 是指由睡眠过程中咽部塌陷引起的完全或部分气道阻塞, 导致大声打鼾或窒息、频繁醒来、睡眠中断和白天过度嗜睡。当气道阻塞时, 吸气气流可以减少(低呼吸)或完全消失(呼吸暂停)。OSAS 的病理生理机制包括氧饱和度降低、微觉醒、通气和睡眠结构异常等。OSAS 的定义为每小时睡眠发生 5 次或 5 次以上的低呼吸或呼吸暂停, 并伴有相关症状(例如: 白天过度嗜睡、疲劳或认知能力受损等)或每小时睡眠发生 15 个或以上的阻塞性呼吸暂停事件[1]。有越来越多的证据表明, 这种疾病与心衰、心律失常、高血压、冠状动脉疾病和中风之间存在着很强的相关性。因此, 这是一个不应被忽视的重要健康问题。最近有报道称 OSAS 患者的认知功能发生改变, 包括注意力不集中、记忆力差以及一般的智力和执行功能障碍[2]。这些由 OSAS 所导致的各种并发症可能会严重影响 OSAS 患者的生活质量。

近年来有研究表明, 50 岁以上的男性中有 2%~4% 患有症状性阻塞性 OSAS [3]。与 30~64 岁的患者相比, 老年人(>65 岁)的 OSAS 患病率增加了 2~3 倍[4]。体重增加 10% 会使患阻塞性睡眠呼吸暂停的风险增加 6 倍[5]。由此可见男性、肥胖、高龄可视为阻塞性睡眠呼吸暂停患者的高危因素。

2. 发病病因

人类的咽喉可被认为是一根柔软的橡皮管, 在日常生活中有多种用途, 包括说话、吞咽和呼吸; 由于它没有坚硬的骨骼支持, 在正常吸入过程中, 气道内的负压、软组织和骨结构的存在, 增加了腔外组织的压力, 使咽部易于塌陷; 另一方面, 咽部扩张肌的紧张性和阶段性收缩活动有助于维持咽部通畅[6]。作用于咽部的相反力量之间的不平衡是导致睡眠呼吸障碍患者反复出现的上呼吸道阻塞的原因。据观察, 在清醒状态下, OSAS 患者的咽部扩张肌的活动会增加, 以克服受损的咽部解剖结构[7]。但是, 由于这种代偿机制在睡眠中的消失, 从而导致咽部极易塌陷。事实上已有研究指出, 在 OSAS 患者中, 睡眠的开始与咽部扩张肌活动的显著减少相关[8]。

另外也有许多影像学研究表明[9], OSAS 患者在清醒时上呼吸道的横截面积减少。因此, 阻塞性睡眠呼吸暂停经常与上气道解剖学的一些改变有关(例如: 咽旁肌壁厚度) [10]。

3. 临床特征

阻塞性睡眠呼吸暂停的典型临床表现: 包括睡眠时出现的上呼吸道阻塞、失眠和日间嗜睡等症状。患者的初始症状通常表现不明显, 甚至在患者来院就诊之前已存在数年。夜间呼吸阻塞的症状包括打鼾、喷鼻息、喘气和窒息。患者可能诉说夜间间歇性醒来、失眠、总睡眠时间减少、睡眠分散等[11]。这些夜间症状往往被患者低估, 导致诊断延迟, 直到出现更明显的白天症状。慢性疲劳、白天嗜睡、睡眠碎片化等, 是阻塞性睡眠呼吸暂停患者最显著的日间症状。在疾病的早期阶段, 患者的白天嗜睡、慢性疲劳、

睡眠碎片化等症状往往会被忽视。这些症状通常会持续数年, 并可能随着体重增加、衰老或过渡到更年期而逐渐加重。随着疾病的发展, 嗜睡会逐渐侵蚀患者所有的日常活动。有研究表明, OSAS 是发生机动车事故的一个重要原因, 可导致患者驾驶机动车的风险增加 2 倍, 高达 7 倍[12]。OSAS 其他常见的白天症状包括晨间头痛、口干和醒来时喉咙痛。虽然所有这些症状都可能影响生活质量, 但 OSAS 的临床相关性主要是由于它与高血压、代谢综合征、糖尿病、心衰、冠状动脉疾病、心律失常、中风、肺动脉高压、神经认知和情绪障碍的强相关性。

4. OSAS 与冠心病

冠心病与 OSAS 是常见的临床问题, 研究表明[13], 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)将会使 OSAS 患者患冠心病(CAD)的风险增加。在健康人中, 交感神经活性、血压和心率在睡眠期间(尤其是非快速眼动睡眠)都会降低[14]。而 OSAS 患者的这种正常行为会受到干扰, 在克服咽部障碍的呼吸过程中, 患者将会反复出现间歇性低氧和高碳酸血症。其发作特点是肺容量、胸内压和微觉醒持续变化[15]。在这些事件发生后, OSAS 患者的血流动力学参数将在夜间出现永久性振荡。由于呼吸事件的重复以及通气异常引起的微觉醒的快速变化, 将会导致心率、血压和心输出量不断变化。OSAS 患者发生急性血流动力学改变的主要原因是低氧血症、高碳酸血症、肺容量变化和微觉醒。而所有这些因素在长期内都会导致自主神经系统驱动力增强、活性氧生成、内皮功能受损和代谢异常, 这将进一步增加 OSAS 患者罹患高血压和心血管疾病的风险。当然也有人认为其发病机制可能还与纤维蛋白原增加、血小板活化增加和其他血栓形成风险的潜在标志物相关[16]。最近又有研究指出, 由低氧诱导因子-1 活性介导的内皮素系统的激活可能是导致心肌缺血的慢性间歇性缺氧易感性增强的原因[17]。这些血液动力学和神经激素异常在夜间的频繁出现, 可能解释了这一时期心肌缺血发生率较高的原因。已有研究证实, 对冠心病患者使用持续性气道内的正压通气(CPAP)治疗 OSAS, 可明显降低急性冠脉综合征、心血管死亡、心力衰竭住院或需要冠状动脉血运重建的复合终点风险[18]。

5. OSAS 与心律失常

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者存在广泛的传导障碍, 从室性早搏到危及生命的心律失常(如: 室速或纤颤、复杂室性异位和室上性心动过速[19])。即使调整了混杂因素, 睡眠呼吸紊乱患者心房颤动的可能性也增加了 4 倍[20]。OSAS 中最常见的心律失常形式是非持续性室性心动过速、窦性心律失常(也称为心率周期性变化), 其特征是呼吸暂停期心动过缓, 随后呼吸恢复时出现心动过速, 二度房室传导阻滞和室性早搏[21]。最近一些研究关注 OSAS 患者发生心房颤动(AF)的风险。OSAS 患者房颤发生的主要机制包括: 1) 由于胸内压受损导致心房扩大; 2) 病灶所在部位的组织拉伸和重塑, 房颤中的放电从该处传播; 3) 反复的氧合血红蛋白去饱和和复氧, 可能激活心房儿茶酚胺敏感离子通道, 从而导致局部放电, 引发心房颤动; 4) 自主神经张力不稳定[22]。现已证明, 改善 OSAS 患者的夜间氧合可以恢复这些异常。最近发表的一项针对大量日本 OSAS 患者的研究证明了 CPAP 在预防 OSAS 相关心律失常方面的疗效。这些研究报告称, OSAS 与缓慢心律失常之间的相关性增加, 主要是由于呼吸暂停期出现的副交感神经亢进[23]。同样的, 也有相当一部分研究未能证明心动过缓与 OSAS 之间存在显著关联[24]。尽管这些结果相互矛盾, 但 CPAP 治疗已被证明可以消除 OSAS 患者的大多数缓慢心律失常[25]。

6. OSAS 与心衰

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者常出现心力衰竭(HF), 其患病率在 11%~37%之间[26]。据观察, OSAS 的存在可使其发生心力衰竭的可能性增加 2.38 倍[27]。OSAS 可能主要通过升高血压水平而导

致左心室功能恶化。因此, 高血压是心肌肥厚和心力衰竭的危险因素[28]。特别值得注意的是, 与清醒时相比, 睡眠时左心室肥厚与血压水平的关系更为密切[29]。研究发现, 心力衰竭和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的死亡率明显高于无阻塞性睡眠呼吸暂停的患者[30]。有报道指出 OSAS 不仅是心力衰竭的后果, 而且也是心力衰竭发生的风险因素。

7. OSAS 与卒中

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)与脑卒中之间的联系已日益受到人们的重视。OSAS 患者夜间睡眠时反复发生低氧血症和高碳酸血症, 不仅影响到了呼吸系统, 还可引起循环系统、血液系统、内分泌系统及神经系统等一系列系统的异常。其中, 脑卒中也是深受其影响的危重疾病之一。强有力的证据表明: 1) OSAS 是中风的独立危险因素; 2) OSAS 加重中风造成的损害; 3) OSAS 增加了随后中风的危险; 4) OSAS 导致老年人的脑萎缩和痴呆[31]。尽管对于脑血管疾病与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征之间的发生机制并未完全明确, 但目前推测 OSAS 可能主要通过影响心血管系统引发一系列的病理级联反应来促进脑卒中发展及临床发病。这一级联反应包括氧化应激、炎症、交感神经激活、高凝、内皮功能障碍、血小板聚集增加和代谢失调[32] [33] [34] [35]。有前瞻性研究报告称, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)与卒中风险的增加相关, 此外, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征同样也是一个不良的预后指标; 受这种情况影响的患者在中风后表现出较高的死亡率、神经恶化和较低的功能能力[36]。

8. OSAS 与神经影像学

神经成像方法的研究使人类对 OSAS 患者大脑结构和功能的理解又跨上一个重要的台阶。神经影像学通过提供关于大脑结构、功能和代谢物组成的独特信息, 来进一步补充更传统的睡眠评估技术(如: 多导睡眠监测技术)。这种体内技术可以通过检查在磁共振成像(MRI)扫描仪中测量的呼吸系统和脑功能之间的关系, 来阐明阻塞性睡眠呼吸暂停患者中呼吸功能的神经控制异常。神经影像学也可以帮助识别 OSAS 患者血管功能相关的神经异常。最后, 神经影像学研究可以帮助研究者通过检查大脑完整性和对治疗的功能反应之间的关系来识别那些预后风险较大的 OSAS 患者。然而, 神经成像技术的使用也有一些局限性。如正电子发射的断层扫描, 则具有一定程度的侵入性。此外, 研究人员经常使用广泛的成像方法和后数据处理技术, 这可能使比较不同研究的结果变得困难。然而, 大多数现代神经成像技术仍不能连续的监测大脑功能, 而这种技术的缺失对于 OSAS 患者来说是非常遗憾的。尽管存在这些缺点, 但我们仍认为, 将神经成像技术应用于 OSAS 的研究是一个新兴的研究领域, 这可能有助于阐明该疾病的基本病理生理机制和临床结果。

磁共振波谱(MRS)是一种新的成像技术, 可通过检查神经递质和氨基酸来研究神经元细胞的化学活性。在现有 OSAS 患者的 MRS 研究中, 已经检测了 N-乙酰天冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌酸(Cr)和肌醇(MI)代谢物的光谱分辨率。NAA 是一种氨基酸衍生物, 主要位于神经元中, 被认为是神经元活性的标志[37]。NAA 的减少可能反映了神经退行性变[38]。而异常的 Cho 水平则与脑内的炎症、细胞增多、细胞膜降解和脱髓鞘有关[39]。NAA 与 Cho 比例的降低已被用作脑代谢损伤的指标, 如胶质细胞的增生及神经元和轴突功能的损害[40]。Cr 则反映了神经胶质细胞和神经元的生化能量储备, 并且被认为在病理过程中的波动是相对稳定的。由于其相对稳定性, 所以 Cr 经常被用作代谢物比值的对照(如 Cho/Cr)。最后, MI 代谢物的增加可能是神经胶质细胞增生的一个指标。由于来自 MRS 研究的光谱数据是从相对较小水平的神经代谢物中获得的, 在脑内所获取的区域往往大小有限。尽管如此, MRS 仍然是 OSAS 研究中的一种非常实用的神经成像工具, 因为它提供了一种对大脑代谢物变化的测量方法, 可能反映了 OSAS 对大脑完整性的病理损害。

研究发现, 脑白质 NAA/Cho 比值存在显著差异, 中重度 OSAS 患者的比值显著低于重度 OSAS 组和对照组。作者的结论是, 中度至重度 OSAS 患者的正常白质会发生代谢变化[41]。这些结果是使用神经成像技术研究 OSAS 的一个重要的早期贡献, 这为与该疾病相关的脑损伤提供了支持。然而, 许多阻塞性睡眠呼吸暂停患者同时伴有高血压、心肌肥厚、支气管哮喘、鼻过敏、扁桃体切除术、颈椎病和糖尿病。由于作者没有控制 OSAS 的常见性疾病, 而这些常见性疾病可能与脑缺血和代谢障碍独立相关, 因此研究结果的特异性有限。

正如前文所说, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是一种常见但容易被忽视的疾病, 具有潜在的严重并发症, 主要是由于其重要的心血管和神经认知后遗症。随着肥胖流行的加剧, 我们可以预见这种疾病在未来的患病率会增加, 因此这是一个重要的公共卫生问题。由于 OSAS 患者在早期的症状并不明显, 所以, 充分的病史询问及准确的使用诊断测试尤为重要。最后, 我们应正确认识 OSAS, 并尽量减少患者 OSAS 的并发症以提高人民的生活质量。

参考文献

- [1] Park, J.G., Ramar, K. and Olson, E.J. (2011) Updates on Definition, Consequences, and Management of Obstructive Sleep Apnea. *Mayo Clinic Proceedings*, **86**, 549-554. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0810>
- [2] Engleman, H.M., Kingshott, R.N., Martin, S.E. and Douglas, N.J. (2000) Cognitive Function in the Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome (SAHS). *Sleep*, **23**, S102-S108.
- [3] Strollo Jr., P.J. and Rogers, R.M. (1996) Obstructive Sleep Apnea. *The New England Journal of Medicine*, **334**, 99-104. <https://doi.org/10.1056/NEJM199601113340207>
- [4] Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Ten Have, T., Tyson, K. and Kales, A. (1998) Effects of Age on Sleep Apnoea in Men: Prevalence and Severity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **157**, 144-148. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.9706079>
- [5] Peppard, P.E., Young, T., Palta, M., Dempsey, J. and Skatrud, J. (2000) Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. *JAMA*, **284**, 3015-3021. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>
- [6] van Lunteren, E. and Strohl, K.P. (1986) The Muscles of the Upper Airways. *Clinics in Chest Medicine*, **7**, 171-188. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(21\)00414-7](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(21)00414-7)
- [7] Mezzanotte, W.S., Tangel, D.J. and White, D.P. (1992) Waking Genioglossal Electromyogram in Sleep Apnea Patients versus Normal Controls (a Neuromuscular Compensatory Mechanism). *The Journal of Clinical Investigation*, **89**, 1571-1579. <https://doi.org/10.1172/JCI115751>
- [8] Mezzanotte, W.S., Tangel, D.J. and White, D.P. (1996) Influence of Sleep Onset on Upper-Airway Muscle Activity in Apnea Patients versus Normal Controls. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **153**, 1880-1887. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.6.8665050>
- [9] Haponik, E.F., Smith, P.L., Bohlman, M.E., Allen, R.P., Goldman, S.M. and Bleecker, E.R. (1983) Computerized Tomography in Obstructive Sleep Apnea: Correlation of Airway Size with Physiology during Sleep and Wakefulness. *The American Review of Respiratory Disease*, **127**, 221-226. <https://doi.org/10.1097/00004728-198312000-00060>
- [10] Schwab, R.J., Gupta, K.B., Gefter, W.B., Metzger, L.J., Hoffman, E.A. and Pack, A.I. (1995) Upper Airway and Soft Tissue Anatomy in Normal Subjects and Patients with Sleep-Disordered Breathing: Significance of the Lateral Pharyngeal Walls. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **152**, 1673-1689. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.5.7582313>
- [11] Krakow, B., Melendrez, D., Ferreira, E., Clark, J., Warner, T.D., Sisley, B., et al. (2001) Prevalence of Insomnia Symptoms in Patients with Sleep Disordered Breathing. *Chest*, **120**, 1923-1929. <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.1923>
- [12] Horstmann, S., Hess, C.W., Bassetti, C., Gugger, M. and Mathis, J. (2000) Sleepiness-Related Accidents in Sleep Apnea Patients. *Sleep*, **23**, 383-389. <https://doi.org/10.1093/sleep/23.3.1e>
- [13] Peker, Y., Carlson, J. and Hedner, J. (2006) Increased Incidence of Coronary Artery Disease in Sleep Apnoea: A Long-Term Follow-Up. *European Respiratory Journal*, **28**, 596-602. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00107805>
- [14] Mancica, G. (1993) Autonomic Modulation of the Cardiovascular System during Sleep. *The New England Journal of Medicine*, **328**, 347-349. <https://doi.org/10.1056/NEJM199302043280511>
- [15] Noda, A., Yasuma, F., Okada, T. and Yokota, M. (2000) Influence of Movement Arousal on Circadian Rhythm of Blood

- Pressure in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Hypertension*, **18**, 539-544. <https://doi.org/10.1097/00004872-200018050-00005>
- [16] von Känel, R., Loredó, J.S., Ancoli-Israel, S., Mills, P.J., Natarajan, L. and Dimsdale, J.E. (2007) Association between Polysomnographic Measures of Disrupted Sleep and Prothrombotic Factors. *Chest*, **131**, 733-739. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2006>
- [17] Belaidi, E., Joyeux-Faure, M., Ribuot, C., Launois, S.H., Levy, P. and Godin-Ribuot, D. (2009) Major Role for Hypoxia Inducible Factor-1 and the Endothelin System in Promoting Myocardial Infarction and Hypertension in an Animal Model of Obstructive Sleep Apnea. *Journal of the American College of Cardiology*, **53**, 1309-1317. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.050>
- [18] Milleron, O., Pilliere, R., Foucher, A., et al. (2004) Benefits of Obstructive Sleep Apnoea Treatment in Coronary Artery Disease: A Long-Term Follow-Up Study. *European Heart Journal*, **25**, 728-734. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.008>
- [19] Harbison, J., O'Reilly, P. and McNicholas, W.T. (2000) Cardiac Rhythm Disturbances in the Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Chest*, **118**, 591-595. <https://doi.org/10.1378/chest.118.3.591>
- [20] Mehra, R., Benjamin, E.J., Shahar, E., Gottlieb, D.J., Nawab, R., Kirchner, H.L., et al. (2006) Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-Disordered Breathing: The Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **173**, 910-916. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1442OC>
- [21] Hoffstein, V. and Mateika, S. (1994) Cardiac Arrhythmias, Snoring, and Sleep Apnea. *Chest*, **106**, 466-471. <https://doi.org/10.1378/chest.106.2.466>
- [22] Asirvatham, S.J. and Kapa, S. (2009) Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: The Autonomic Link. *Journal of the American College of Cardiology*, **54**, 2084-2086. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.017>
- [23] Ji, K.H., Kim, D.H. and Yun, C.H. (2009) Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome with Symptomatic Daytime Bradycardia. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **5**, 246-247. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27494>
- [24] Mehra, R., Benjamin, E.J., Shahar, E., et al. (2006) Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep Disordered Breathing: The Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **173**, 910-916. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1442OC>
- [25] Grimm, W., Koehler, U., Fus, E., et al. (2000) Outcome of Patients with Sleep Apnea-Associated Severe Bradycardia after Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *American Journal of Cardiology*, **86**, 688-692, A9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01055-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01055-9)
- [26] Javaheri, S., Parker, T.J., Liming, J.D., et al. (1998) Sleep Apnea in 81 Ambulatory Male Patients with Stable Heart Failure. Types and Their Prevalences, Consequences, and Presentations. *Circulation*, **97**, 2154-2159. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.21.2154>
- [27] Shahar, E., Whitney, C.W., Redline, S., et al. (2001) Sleep-Disordered Breathing and Cardiovascular Disease: Cross-Sectional Results of the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **163**, 19-25. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.2001008>
- [28] Levy, D., Larson, M.G., Vasan, R.S., Kannel, W.B. and Ho, K.K. (1996) The Progression from Hypertension to Congestive Heart Failure. *JAMA*, **275**, 1557-1562. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530440037034>
- [29] Verdecchia, P., Schillaci, G., Guerrieri, M., Gatteschi, C., Benemio, G., Boldrini, F., et al. (1990) Circadian Blood Pressure Changes and Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension. *Circulation*, **81**, 528-536. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.81.2.528>
- [30] Wang, H., Parker, J.D., Newton, G.E., Floras, J.S., Mak, S., Chiu, K.L., et al. (2007) Influence of Obstructive Sleep Apnea on Mortality in Patients with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **49**, 1625-1631. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.046>
- [31] Durgan, D.J. and Bryan, R.M. (2012) Cerebrovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. *Journal of the American Heart Association*, **1**, e000091. <https://doi.org/10.1161/JAHA.111.000091>
- [32] Atkeson, A., Yeh, S.Y., Malhotra, A. and Jelic, S. (2009) Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **51**, 351-362. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.08.002>
- [33] Arzt, M., Young, T., Finn, L., Skatrud, J.B. and Bradley, T.D. (2005) Association of Sleep Disordered Breathing and the Occurrence of Stroke. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **172**, 1447-1451. <https://doi.org/10.1164/rccm.200505-702OC>
- [34] Bagai, K. (2010) Obstructive Sleep Apnea, Stroke, and Cardiovascular Diseases. *Neurologist*, **16**, 329-339. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e3181f097cb>
- [35] Culebras, A. (2009) Sleep and Stroke. *Seminars in Neurology*, **29**, 438-445. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237121>

-
- [36] Yaggi, H.K., Concato, J., Kernan, W.N., Lichtman, J.H., Brass, L.M. and Mohsenin, V. (2005) Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *The New England Journal of Medicine*, **353**, 2034-2041. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043104>
- [37] Narayana, P.A. (2005) Magnetic Resonance Spectroscopy in the Monitoring of Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, **15**, 6S-57S. <https://doi.org/10.1177/1051228405284200>
- [38] Abbott, C. and Bustillo, J. (2006) What Have We Learned from Proton Magnetic Resonance Spectroscopy about Schizophrenia? A Critical Update. *Current Opinion in Psychiatry*, **19**, 135-139. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000214337.29378.cd>
- [39] Forton, D.M., Allsop, J.M., Cox, I.J., *et al.* (2005) A Review of Cognitive Impairment and Cerebral Metabolite Abnormalities in Patients with Hepatitis C Infection. *Aids*, **19**, S53-S63. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000192071.72948.77>
- [40] Larsson, H.B., Christiansen, P., Jensen, M., *et al.* (1991) Localized *in Vivo* Proton Spectroscopy in the Brain of Patients with Multiple Sclerosis. *Magnetic Resonance in Medicine*, **22**, 23-31. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910220104>
- [41] Kamba, M., Suto, Y., Ohta, Y., Inoue, Y. and Matsuda, E. (1997) Cerebral Metabolism in Sleep Apnea. Evaluation by Magnetic Resonance Spectroscopy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **156**, 296-298. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9611063>