

Poruchy spánku a cievne mozgové príhody

doc. MUDr. Pavel Šiarnik, PhD.¹, MUDr. Michal Poddaný², prof. MUDr. Branislav Kollár, PhD.¹

¹I. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice, Bratislava

²Neurologické oddelenie, Liptovská nemocnica s poliklinikou MUDr. Ivana Stodolu, Liptovský Mikuláš

Poruchy spánku predstavujú častú komorbiditu u pacientov s cievnu mozgovou príhodou (CMP). Vzájomné vzťahy medzi poruchami spánku a CMP sú komplexné a obojsmerné. Poruchy spánku môžu jednak predstavovať rizikový faktor vzniku CMP, na druhej strane môže lézia centrálného nervového systému navodiť narušenie spánku. Spánkové poruchy a ich liečba môžu vo výraznej miere modifikovať proces rekonvalescencie pacienta a ovplyvňovať aj riziko recidívy CMP. V nasledujúcom texte približujeme uvedenú problematiku. Pozornosť venujeme nielen detailne preskúmanému spánkovému apnoe, ale objasňujeme aj úlohu porúch hybnosti viazaných na spánok a insomnie. Interakcie CMP s hypersomniami, poruchami cirkadiánnej rytmicity a parasomniami budú musieť detailnejšie odhaliť až budúce prospektívne štúdie.

Kľúčová slova: cievna mozgová príhoda, spánkové poruchy dýchania, insomnie, hypersomnie, cirkadiánne poruchy spánku a bdenia, poruchy pohybu spojené so spánkom, parasomnie.

Sleep disorders and stroke

Sleep disorders represent a common comorbidity in patients with stroke. Their relationships are complex and bidirectional. Sleep disorders can act as a risk factor for the development of stroke. On the other hand, lesions in the central nervous system can lead to sleep disturbances. Sleep disorders and their treatment can significantly modify the recovery process of the patient and also affect the risk of stroke recurrence. In the following text, we present the mentioned topic. We focus not only on the well-studied sleep apnea but also explain the role of sleep-related movement disorders and insomnia. The interactions of stroke with hypersomnias, circadian rhythm disorders, and parasomnias will need to be more thoroughly investigated by future prospective studies.

Key words: stroke, sleep-related breathing disorders, insomnia disorders, central disorders of hypersomnolence, circadian rhythm sleep-wake disorders, sleep-related movement disorders, parasomnias.

Úvod

Cievne mozgové príhody (CMP) predstavujú celosvetovo druhú najčastejšiu príčinu mortality a jednu z najvýznamnejších príčin dlhodobého zneschopenia (Katan et Luft, 2018). Napriek veľkým pokrokom v oblasti akútnej liečby zostáva problematika prevencie CMP a minimalizácie jej klinických následkov aj naďalej veľkou výzvou pre súčasnú medicínu. Neustále pribúdajú dôkazy o tom, že

poruchy spánku môžu mať významný vplyv na riziko vzniku a rekurencie CMP, no môžu taktiež ovplyvňovať klinický stav pacientov po prekonaní CMP (Bassetti et al., 2020). Štúdie naznačujú, že počas spánku vzniká až 29,6 % všetkých CMP a poukazujú taktiež na cirkadiánnu variabilitu vzniku CMP (Moradiya et Janjua, 2013). K vzniku ischemickej CMP najčastejšie dochádza v čase medzi štvrtou a ôsmou hodinou ráno. V prípade hemo-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Podakovanie:

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0022/23.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):450-453

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.057>

Článok prijat redakci: 25. 6. 2024

Článok prijat k publikaci: 28. 8. 2024

doc. MUDr. Pavel Šiarnik, PhD.

palo.siarnik@gmail.com

ragickej CMP ide o časové obdobie medzi ôsmou hodinou ráno a poľudním (Butt et al., 2009). Fyziologické zmeny kardiovaskulárneho a endokrinného systému súvisiace so spánkom a taktiež ich cirkadiánna variabilita môžu zohrávať kľúčovú úlohu v etiopatogéne CMP. Na tomto procese sa významnou mierou môžu podieľať cirkadiánne zmeny autonómneho nervového systému, systému renín-angiotenzín-aldosterón, krvného tlaku, agregácie trombocytov, fibrinolytických faktorov, lipidového profilu či viskozity krvi (Petrov et al., 2013; Pérez-Carbonell a Bashir, 2020). Riziko vzniku CMP a celkovej mortality môže byť ovplyvnené aj samotným trvaním spánku, pričom ako rizikové sa javia populácie s príliš krátkym (menej ako 4 hodiny), ale aj príliš dlhým (viac ako 9 hodín) trvaním spánku (Wang et al., 2022). Poruchy spánku sú u pacientov po prekonaní CMP veľmi časté, pričom nekvalitným spánkom trpí až 53 % z týchto pacientov (Luo et al., 2023).

Vzťahy medzi CMP a poruchami spánku sú komplexné a obojsmerné. Spánkové poruchy môžu jednak predstavovať rizikový faktor pre vznik CMP. Na druhej strane môže v dôsledku prekonania CMP dochádzať k vzniku porúch spánku „de novo“, prípadne k exacerbácii pre-morbídne prítomných spánkových porúch (Bassetti et al., 2015). Poruchy spánku môžu nepriaznivo vplyvať na klinický stav pacienta už počas akútnej fázy CMP. Vedú totiž sekundárne k prebúdzacím reakciám či narušeniu regulácie spánku a bdenia, ktoré následne spôsobujú zvýšenie aktivity sympatikového nervového systému, zvýraznenie oxidačného stresu a akcentáciu systémových zápalových zmien. V konečnom dôsledku tieto procesy nepriaznivo vplyvajú na vývoj mozgového infarktu. V subakútnej a chronickej fáze CMP môžu zase uvedené mechanizmy negatívne ovplyvňovať procesy neuroplasticity a tým nepriaznivo modifikovať priebeh rekonvalescencie (Arnardottir et al., 2009; Duss et al., 2016). Je vhodné doplniť, že poruchy spánku by sa mohli na vzniku cerebrovaskulárnych, ale aj neurodegeneratívnych ochorení podieľať zároveň ovplyvnením funkcie pomerne nedávno opísaného glymfatického systému (Toh et Siow, 2021; Chong et al., 2022).

Na potrebu cieleného pátrania po poruchách spánku u pacientov po CMP poukazu-

jú aj aktuálne klinické odporúčania. Zlepšenie cielennej diagnostiky a následnej liečby porúch spánku by totiž mohlo prispieť nielen k zníženiu rekurencie CMP, ale aj k zlepšeniu klinických výstupov týchto rizikových pacientov (Bassetti et al., 2020).

Tretia edícia Medzinárodnej klasifikácie porúch spánku (ICSD-3) definuje sedem hlavných kategórií týchto porúch: insomnie, spánkové poruchy dýchania, centrálné poruchy s hypersomnolenciou, cirkadiánne poruchy spánku a bdenia, poruchy pohybu spojené so spánkom, parasomnie a iné poruchy spánku (American Academy of Sleep Medicine, 2014). V kontexte CMP je najdetailnejšie preskúmaná úloha spánkového apnoe. V nasledujúcom texte však približujeme aj potenciálny význam vybraných porúch hybnosti viazaných na spánok a insomnie. Vzťahy medzi CMP a hypersomniami, poruchami cirkadiánnej rytmicity a parasomniami sú doposiaľ pomerne málo preskúmané a ich význam pre prevenciu CMP a rekonvalescenciu pacientov musia odhaliť a potvrdiť až nasledujúce prospektívne štúdie.

Poruchy dýchania počas spánku (spánkové apnoe)

Vzťahy spánkového apnoe (SA) a CMP boli detailne charakterizované na stránkach tohto časopisu v nedávanej minulosti (Šiarnik et Kollár, 2022). V aktuálnom článku preto rekapitulujeme len niektoré z kľúčových faktov. SA je charakterizované opakovanými epizódami kompletneho (apnoe) alebo čiastočného (hypopnoe) vymiznutia prietoku vzduchu v dýchacích cestách počas spánku (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Ochorenie patrí medzi jeden z najčastejšie prehliadaných rizikových faktorov CMP, a to aj napriek skutočnosti, že jeho prevalencia v bežnej populácii dosahuje až okolo 20 % a riziko vzniku CMP u pacientov s neliečeným SA je približne dvojnásobne zvýšené (Baillieux et al., 2022; Šiarnik et Kollár, 2022). V patogenéze vzniku CMP u pacientov s diagnózou SA zohrávajú významnú úlohu okrem fragmentácie spánku aj intermitentná hypoxia, intermitentná hyperkapnia a fluktuácia intratorakálneho tlaku. SA môže viesť k vzniku CMP buď priamo, alebo nepriamo ovplyvnením ochorení, ktoré sú známymi rizikovými faktormi CMP (artériová hypertenzia, fibrilácia predsiení, diabetes

mellitus, dyslipidémia) (Šiarnik et Kollár, 2022). Prevalencia SA je u jedincov po CMP ešte výrazne vyššia ako v bežnej populácii a dosahuje takmer 70 %, pričom až 30 % pacientov s CMP trpí závažnou formou SA. Najčastejšou a klinicky najvýznamnejšou formou SA je u pacientov s CMP obštrukčné SA, centrálné SA je u týchto pacientov zriedkavejšie a jeho klinické dôsledky sú menej jednoznačné ako v prípade obštrukčného SA (Hasan et al., 2021).

„Zlatým štandardom“ v diagnostike SA je polysomnografické vyšetrenie v spánkovom laboratóriu, ktorého alternatívou môže byť polygrafické respiračné vyšetrenie. Odporúčanou a iniciálnou terapiou stredne závažného a závažného SA je liečba pozitívnym pretlakom vzduchu v dýchacích cestách (positive airway pressure, PAP) (Lau et al., 2019). Hoci bola preukázaná schopnosť PAP znižovať riziko vzniku CMP o 27 % v rámci primárnej prevencie, doposiaľ sa v metaanalýzach nepodarilo preukázať podobný efekt aj pri sekundárnej prevencii CMP. Daná skutočnosť môže vyplývať z nedostatočnej adherencie pacientov k terapii. Dodatočné post-hoc analýzy totiž naznačujú významnú redukciu rizika recidívy CMP u jedincov, ktorí PAP používali dlhšie ako 4 hodiny za noc (Baillieux et al., 2022; Šiarnik et Kollár, 2022). K cielenému skríningu SA a jeho následnej liečbe u pacientov po CMP nabádajú aj aktuálne klinické odporúčania (Bassetti et al., 2020). Viaceré aktuálne prebiehajúce štúdie (Sleep SMART, RISE-UP, ASAP) by mohli pomôcť stanoviť optimálne diagnostické a terapeutické prístupy, ako aj vhodnú populáciu pacientov, ktorá by z cielennej liečby spánkového apnoe mohla najviac profitovať.

Poruchy pohybu spojené so spánkom (syndróm nepokojných nôh, periodické pohyby končatín počas spánku)

Syndróm nepokojných nôh (RLS) je klinická diagnóza, ktorá si vyžaduje splnenie štyroch základných kritérií. RLS je charakterizovaný nutkaním pohybovať nohami (dolnými končatinami), ktoré je zvyčajne spojené s „nepohodlnými“ (obťažujúcimi) a nepríjemnými pocitmi v nohách (dolných končatinách) (1). Tieto pocity sa začínajú alebo zhoršujú počas oddychu alebo nečinnosti (2). Naopak,

zmierňujú sa alebo vymiznú pri pohybe (3). Spomínané nepríjemné pocity sa zhoršujú typicky večer alebo v noci (4) a nie je ich možné vysvetliť iným zdravotným alebo behaviorálnym stavom (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Výskyt RLS v bežnej populácii dosahuje 5–14,3 % (Ohayon et al., 2012).

U prevažnej časti pacientov s RLS (až u 80 %) môžu byť súčasne prítomné periodické pohyby končatín počas spánku (PLMS), ktorých výskyt v bežnej populácii dosahuje 4,3–9,3 % (Montplaisir et al., 1997; Scofield et al., 2008). PLMS sú definované ako pohyby končatín zaznamenané počas polysomnografického vyšetrenia. Ide o repetitívne epizodické sekvencie aspoň štyroch svalových kontrakcií musculus tibialis anterior, pričom každá jednotlivá kontrakcia svalstva sa prejavuje vzostupom bazálnej amplitúdy o 8 μ V, má trvanie 0,5 až 10 sekúnd a interval medzi dvoma jednotlivými kontrakciami je dlhší ako 5 sekúnd, no kratší ako 90 sekúnd (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Dáta ohľadom výskytu RLS a PLMS u jedincov po CMP sú pomerne strohé a nejednoznačné. Výskyt RLS u jedincov s CMP dosahuje do 15 % a výskyt PLMS okolo 30 % (Manconi et al., 2018; Wang et al., 2022). U jedincov s PLMS metaanalýzy naznačujú asi o 27 % vyššie riziko vzniku CMP v porovnaní s kontrolnou populáciou bez PLMS (Lin et al., 2018). Hoci bolo metaanalýzou u jedincov s RLS preukázané vyššie riziko mortality, zvýšené riziko CMP sa u nich preukázať nepodarilo (Katsanos et al., 2018). Súčasné literárne údaje teda nepokazujú na zvýšené riziko vzniku CMP u pacientov s RLS. Naopak, PLMS by mohli predstavovať nezávislý rizikový faktor pre vznik CMP (Bassetti et al., 2020). V patogenéze vzniku CMP u týchto pacientov by pravdepodobne mohla zohrávať úlohu už spomínaná fragmentácia spánku, ktorá vedie k aktivácii sympatikového nervového systému, aktivácii osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky, s následnou zvýšenou produkciou prozápalových cytokínov a cirkulujúcich katecholamínov (Gottlieb et al., 2017).

Vo farmakoterapii RLS/PLMS sú v prvej línii používané agonisty dopamínu (pramipexol, ropinirol). Alternatívu predstavujú $\alpha 2\delta$ ligandy (gabapentín, pregabalín). U jedincov s deficitom železa je indikovaná jeho suplementácia a pri závažných formách RLS (prípadne pri

zlyhaní prvých línii liečby) je možná terapia opioidmi (kombinácia oxykodónu a naloxónu) (Garcia-Borreguero et al., 2016). V súčasnosti nie je k dispozícii dostatok relevantných „meta“ dát, ktoré by umožnili zhodnotenie vplyvu RLS/PLMS, prípadne ich liečby, na klinické výstupy pacientov po prekonaní CMP (Bassetti et al., 2020).

Insomnia

Insomnia je klasicky definovaná ako sťažené zaspávanie, udržanie spánku, predčasné prebúdzanie alebo nekvalitný spánok, a to aj napriek primeraným možnostiam na spánok. Uvedené ťažkosti by sa mali vyskytovať aspoň tri razy za týždeň počas obdobia ostatných troch mesiacov a mali by viesť k poruche „fungovania“ pacientov počas dňa (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Ako insomniu nie je možné klasifikovať ťažkosti s navodením a udržaním spánku, ktoré nie sú sprevádzané následnými dennými ťažkosťami (napr. únava, ospalosť, poruchy koncentrácie pozornosti, poruchy nálady). Ide o klinickú diagnózu, pri ktorej sa nevyžaduje objektivizácia fragmentácie spánku alebo skrátenia dĺžky trvania spánku. Polysomnografia by mala byť v jej diagnostike použitá iba v prípade, že existuje podozrenie na koincidenciu insomnie a iných porúch spánku (hlavne SA a PLMS) (Riemann et al., 2023). Výskyt insomnie v bežnej populácii dosahuje okolo 10 %. U pacientov po prekonaní CMP je ešte vyšší a môže postihovať až do 40 % týchto pacientov (Baylan et al., 2020; Riemann et al., 2023). Metaanalýzy naznačujú, že symptómy insomnie, s výnimkou skorého ranného prebúdzania, sú asociované aj so zvýšeným rizikom vzniku kardiovaskulárnych príhod. Riziko bolo v závislosti od konkrétneho kardiovaskulárneho problému zvýšené o 11–27 % (He et al., 2017). Štúdie, ktoré skúmajú vyslovene asociáciu insomnie s rizikom vzniku CMP, sú veľmi ojedinelé. Vychádzajú zväčša zo subjektívneho hodnotenia nespavosti, prípadne iba jej jednotlivých nočných symptómov. V súčasnosti nie je k dispozícii dostatok relevantných údajov, aby bolo možné tvrdiť, že insomnia zvyšuje riziko vzniku CMP (Bassetti et al., 2020). Literárne údaje však poukazujú na to, že u pacientov po prekonaní CMP je insomnia častejšie asociovaná s depre-

siou a horšími funkčnými výstupmi pacientov (Bassetti et al., 2020).

Kognitívne behaviorálna terapia (KBT) predstavuje prvú líniu liečby chronickej insomnie. K farmakoterapii by sa malo pristupovať v prípadoch, keď je KBT nedostatočne účinná, prípadne je nedostupná. Vo farmakoterapii sa používajú benzodiazepíny, agonisty benzodiazepínových receptorov a nízke dávky antidepresív so sedatívnym účinkom. Farmakoterapia týmito preparátmi by však mala byť len krátkodobá a jej trvanie by nemalo prekročiť štyri týždne. Aktuálne európske odporúčania pripúšťajú v indikovaných prípadoch aj podávanie antagonistov orexínového receptora či melatonínu s predĺženým uvoľňovaním (Baylan et al., 2020). Je potrebné dodať, že liečba insomnie benzodiazepínmi, prípadne agonistami benzodiazepínových receptorov, je spojená so zvýšeným rizikom kognitívneho deficitu, mortality a potenciálne aj rizikom vzniku CMP. Riziko je obzvlášť zvýšené pri vysokých dávkach a dlhodobom užívaní daných liekov (Bassetti et al., 2020). Efekt hypnotík na klinické výstupy pacientov po CMP je nejednoznačný. V akútnom štádiu CMP môžu prevažovať skôr ich nežiaduce účinky a v spojitosti s ich užívaním môže dochádzať aj k zvýrazneniu neurologického deficitu (Liu et al., 2016).

Ostatné poruchy spánku (centrálne poruchy s hypersomnolenciou, parasomnie, cirkadiánne poruchy spánku a bdenia)

Hypersomnie predstavujú ochorenia charakterizované zvýšenou spavosťou počas dňa a/alebo zvýšenou potrebou spánku. Parasomnie sa zase manifestujú abnormálnymi prejavmi, ktoré sa vyskytujú pri zaspávaní, v priebehu spánku alebo pri prebúdzacej reakcii zo spánku. Charakterizuje ich automatická pohybová aktivita v stave zmeneného vedomia, vnímania a úsudku. Poslednú kategóriu porúch spánku predstavujú poruchy cirkadiánneho rytmu spánku a bdenia. Je pre ne typický chronický alebo rekurentný vzorec poruchy rytmu spánku a bdenia. Primárne býva spôsobený alteráciou endogénneho cirkadiánneho časovacieho systému. Príčinou môže byť aj nesúlad medzi endogénnym cirkadiánnym

rytmom a režimom spánku a bdenia, ktorý si „vyžaduje“ okolie pacienta, respektíve jeho sociálne prostredie alebo jeho pracovný časový harmonogram (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Ide o pomerne heterogénnu skupinu porúch spánku, ktorej asociácia s CMP nebola doposiaľ v metaanalýzach detailnejšie opísaná. V literatúre však pribúdajú metaanalýzy, ktoré naznačujú, že riziko vzniku CMP môže byť zvýšené pri hypersomniách s predĺženým trvaním spánku, pri subjektívne udávaných ťažkostiach svedčiacich o poruche správania v REM spánku (RBD) alebo u jedincov pracujúcich na zmeny (Vyas et al., 2012; Gottlieb et al., 2019; Jin et al., 2024). Detailnejší opis danej problematiky presahuje rozsahové možnosti aktuálnej publikácie a zaslúži si pozornosť v budúcich prehľadových prácach.

Záver

Poruchy spánku predstavujú častú komorbiditu pacientov s CMP. Vzťahy medzi poruchami spánku a CMP sú obojsmerné a komplexné. Najviac pozornosti sa doposiaľ pri tejto problematike venovalo úlohe SA, ktoré je známym rizikovým faktorom vzniku CMP. Na jeho cielenú diagnostiku a liečbu u pacientov s CMP upozorňujú už aj aktuálne klinické odporúčania. Limitované dáta však naznačujú zvýšené riziko vzniku CMP aj pri iných typoch porúch spánku. Ako nezávislý rizikový faktor sa javia PLMS. Na jednoznačné zhodnotenie úlohy insomnie, hypersomnie alebo porúch cirkadiálneho rytmu ale doposiaľ chýbajú relevantné dôkazy.

Z pohľadu budúcnosti sú potrebné rozsiahle štúdie, ktoré by mali pomôcť identifikovať

optimálne skríningové postupy pre konkrétne typy porúch spánku. Prospektívne štúdie by mali preskúmať aj vplyv terapie spánkových porúch na klinické výstupy pacientov po CMP. Aktuálne údaje naznačujú pozitívny účinok PAP terapie SA. Naopak, nepriaznivý efekt terapie benzodiazepínmi bol pozorovaný u pacientov v akútnom štádiu CMP trpiacich insomniou. Optimalizácia adekvátnej diagnostiky a následnej cielennej liečby by tak mohla vo výraznej miere prispieť k zlepšeniu manažmentu pacientov s CMP. Prínosom určite bude aj detailné preskúmanie patomechanizmov spájajúcich poruchy spánku so vznikom CMP. Ich pochopenie totiž môže napomôcť k ordinácii optimálnych terapeutických postupov a personalizácii komplexnej starostlivosti o pacienta.

LITERATÚRA

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine. 2014: 383 s.
2. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, et al. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep*. 2009;32:447-470. doi: 410.1093/sleep/1032.1094.1447.
3. Baillieux S, Dekkers M, Brill AK, et al. Sleep apnoea and ischaemic stroke: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*. 2022;21:78-88. doi: 10.1016/S1474-4422(1021)00321-00325.
4. Bassetti C L, Ferini-Strambi L, Brown S, et al. Neurology and psychiatry: waking up to opportunities of sleep: state of the art and clinical/research priorities for the next decade. *Eur J Neurol*. 2015;22:1337-1354. doi: 1310.1111/ene.12781.
5. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur J Neurol*. 2020;27:1117-1136. doi: 1110.1111/ene.14201.
6. Baylan S, Griffiths S, Grant N, et al. Incidence and prevalence of post-stroke insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2020; 49: 101222.
7. Butt MU, Zakaria M, Hussain HM. Circadian pattern of onset of ischaemic and haemorrhagic strokes, and their relation to sleep/wake cycle. *J Pak Med Assoc*. 2009;59:129-132.
8. Duss SB, Seiler A, Schmidt MH, et al. The role of sleep in recovery following ischemic stroke: a review of human and animal data. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2016;2:94-105. doi: 10.1016/j.nbscr.2016.1011.1003.
9. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med*. 2016;21:1-11. doi: 10.1016/j.sleep.2016.1001.1017.
10. Gottlieb DJ, Somers VK, Punjabi NM, Winkelman JW. Restless legs syndrome and cardiovascular disease: a research roadmap. *Sleep Med*. 2017;31:10-17.
11. Gottlieb E, Landau E, Baxter H, et al. The bidirectional impact of sleep and circadian rhythm dysfunction in human ischaemic stroke: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2019;45: 54-69.
12. Hasan F, Gordon C, Wu D, et al. Dynamic Prevalence of Sleep Disorders Following Stroke or Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2021;52:655-663. doi: 610.1161/STROKEAHA.1120.029847.
13. He Q, Zhang P, Li G, et al. The association between insomnia symptoms and risk of cardio-cerebral vascular events: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1071-1082.
14. Chong PLH, Garic D, Shen MD, et al. Sleep, cerebrospinal fluid, and the glymphatic system: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2022;61:101572. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101572.
15. Jin X, Yang Y, Zhou F, et al. Relationship between long-term shift work; night work; sleep deficiency and stroke: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2024;119:499-504. doi: 10.1016/j.sleep.2024.05.031.
16. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol*. 2018;38:208-211. doi: 210.1055/s-0038-1649503.
17. Katsanos AH, Kosmidou M, Konitsiotis S, et al. Restless legs syndrome and cerebrovascular/cardiovascular events: Systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;137:142-148. doi: 110.1111/ane.12848.
18. Lau HL, Rundek T, Ramos AR. Sleep and Stroke: New Updates on Epidemiology, Pathophysiology, Assessment, and Treatment. *Curr Sleep Med Rep*. 2019;5:71-82. doi: 10.1007/s40675-0019-00142-00671.
19. Lin TC, Zeng BY, Chen YW, et al. Cerebrovascular Accident Risk in a Population with Periodic Limb Movements of Sleep: A Preliminary Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2018;46:1-9. doi: 10.1159/000490065.
20. Liu J, Wang L N, Ma X, Ji X. Gamma aminobutyric acid (GABA) receptor agonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:Cd009622.
21. Luo Y, Yu G, Liu Y, Zhuge C, Zhu Y. Sleep quality after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102:e33777. doi: 33710.31097/MD.0000000000033777.
22. Manconi M, Fanfulla F, Ferri R, et al. Periodic limb movements during sleep in stroke/TIA: Prevalence, course, and cardiovascular burden. *Neurology*. 2018;90:e1663-e1672. doi: 1610.1212/WNL.0000000000005471.
23. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*. 1997;12:61-65. doi: 10.1002/mds.870120111.
24. Moradiya Y, Janjua N. Presentation and outcomes of „wake-up strokes“ in a large randomized stroke trial: analysis of data from the International Stroke Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:e286-292. doi: 210.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.1007.1016.
25. Ohayon MM, O'hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev*. 2012;16:283-295. doi: 210.1016/j.smrv.2011.1005.1002.
26. Petrov ME, Kim Y, Lauderdale D, et al. Longitudinal associations between objective sleep and lipids: the CARDIA study. *Sleep*. 2013;36:1587-1595. doi: 10.5665/sleep.3104.
27. Pérez-Carbonell L, Bashir S. Narrative review of sleep and stroke. *J Thorac Dis*. 2020;12:S176-S190. doi: 110.21037/jtd-cus-2020-21002.
28. Riemann D, Espie CA, Altena E, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res*. 2023;32:e14035.
29. Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep*. 2008;31:1221-1227.
30. Šiarnik P, Kollár B. Spánkové apnoe u pacientov s cerebrálnou ischémiou. *Neurol. praxi*. 2022;23(3):188-191. doi: 10.36290/neu.2022.006.
31. Toh CH, Siow TY. Glymphatic Dysfunction in Patients With Ischemic Stroke. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:756249. doi: 10.3389/fnagi.2021.756249.
32. Vyas MV, Garg AX, Iansavich AV, et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4800.
33. Wang H, Sun J, Sun M, et al. Relationship of sleep duration with the risk of stroke incidence and stroke mortality: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Med*. 2022;90:267-278. doi: 10.1016/j.sleep.2021.1011.1001.
34. Wang XX, Feng Y, Tan EK, et al. Stroke-related restless legs syndrome: epidemiology, clinical characteristics, and pathophysiology. *Sleep Med*. 2022;90:238-248. doi: 10.1016/j.sleep.2022.1002.1001.