

## การนอนหลับคืออะไร (What is sleep?)

การนอนหลับ คือ ภาวะของร่างกายที่ลดการตอบสนองต่อสิ่งเร้า แต่เมื่อมีสิ่งเร้ากระตุ้น จะสามารถกลับมาตื่นอย่างรวดเร็ว ไม่เหมือนกับภาวะการลดลงของการรู้สึกตัวอื่นๆ เช่น coma เป็นต้น<sup>1</sup> พบว่าขณะนอนหลับมีการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างในร่างกายซึ่งมีความจำเป็นต่อการดำรงอยู่ของชีวิตมนุษย์<sup>2</sup>

## ลักษณะการนอนหลับที่ปกติในมนุษย์ (Normal sleep)<sup>3</sup>

การนอนจะประกอบไปด้วย non-rapid eye movement sleep (NREM sleep) สลับกับการหลับฝัน (rapid eye movement sleep; REM) ทุก 90–110 นาที ซึ่งพบได้ตั้งแต่อายุ 3 เดือนขึ้นไป แต่การหลับในเด็กวัยเล็กกว่า 3 เดือน จะสามารถเข้าสู่ REM (active sleep) โดยไม่ผ่าน NREM (quiet sleep) ได้ ซึ่งจะต่างกับผู้ใหญ่

NREM ประกอบไปด้วย 4 ชั้น คือ NREM stage 1, NREM stage 2 และ NREM stage 3&4 (slow wave sleep; SWS) ซึ่งบอกถึงความรู้สึกของการนอนหลับ โดยที่ slow wave sleep มีความสำคัญเกี่ยวกับความจำ และการเจริญเติบโตในเด็กจะพบมากในวัยรุ่นและลดลงตามอายุซึ่งจะตรงกันข้ามกับ NREM stage 1 และ 2 ที่จะพบมากขึ้นตามอายุ ส่วน REM sleep มีลักษณะสำคัญคือ จะพบการเคลื่อนไหวของตา (rapid eye movements) และการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ (muscle atonia) โดยที่ REM sleep ไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงตามอายุ (ดังตารางที่ 1) SWS จะพบมากในครึ่งคืนแรก แต่ REM sleep จะพบมากในครึ่งคืนหลัง

## การควบคุมการนอนหลับในภาวะปกติ (Regulation of sleep–wake states)

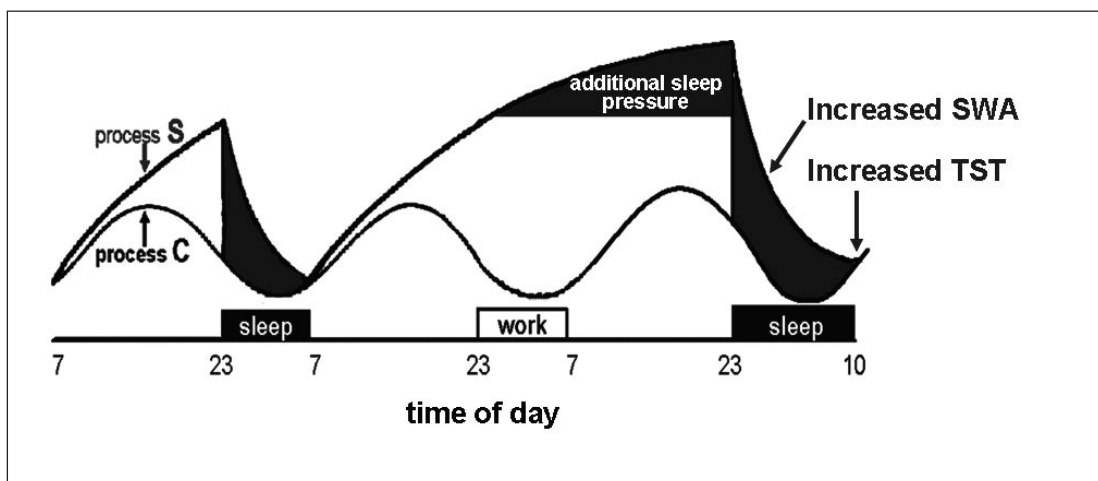
ขึ้นกับการทำงานสัมพันธ์กันของ 3 ปัจจัยหลักๆ คือ homeostasis sleep pressure, endogenous circadian oscillation และปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม<sup>4,5</sup> ยังมีปัจจัยเสริมอื่นๆ ได้แก่ ultradian process (เปลี่ยนสลับระหว่าง NREM กับ REM sleep), และ infradian process (hormone, seasonal changes) เป็นต้น

**Homeostasis sleep pressure (Process S)<sup>5</sup>** ดังแสดงในรูปที่ 1

ตารางที่ 1. สัดส่วนการนอนปกติแยกตามกลุ่มอายุ (Normal sleep patterns in human)<sup>3</sup>

	Infants	Young Adults	Elderly
Wake after sleep onset	<5%	<5%	10-25%
Sleep efficiency	>90%	>90%	75-85%
NREM stage 1	Quiet sleep	2-5%	5-8%
NREM stage 2	Quiet sleep	45-55%	57-67%
NREM stage 3&4	Quiet sleep	13-23%	6-17%
REM sleep	50%	20-25%	17-20%
Stage REM:NREM ratio	50:50	20:80	20:80
Time of REM:NREM	45-60 min	90-110 min	90-110 min
cycle			
Total sleep time	14-16 hours	7-8 hours	7 hours

คือการทำร่างกายพยายามทำให้สภาวะการหลับคืนอยู่ในช่วงไม่ต่างกันมากนัก (narrow range) โดยที่จะมีการเพิ่มขึ้นของ homeostasis sleep pressure (Process S) เพื่อตอบสนองต่อการตื่นนั้น และลดลง หลังจากการนอนหลับ ซึ่งสารหลังประสาทที่ควบคุมขั้นตอนนี้ที่สำคัญคือ adenosine ซึ่งออกฤทธิ์ผ่าน mesopontine และ basal forebrain cholinergic neurons ซึ่งมีผลทำให้หลับ โดยเฉพาะมีผลต่อ SWS ดังนั้นในคนที่อดหลับอดนอน (sleep deprivation) จะมีการเพิ่มขึ้นของ Process S มากขึ้น และในคืนที่ได้นอนหลับ (recovery night) จะมีการเพิ่มขึ้นของ slow wave sleep activity (SWA) และ total sleep time (TST) [รูปที่ 1]



รูปที่ 1. แสดง sleep regulation และการตอบสนองของร่างกายต่อการอดนอน (sleep deprivation)<sup>5</sup>

## Endogenous circadian oscillation (Process C)<sup>5</sup>

หน้าที่ควบคุมให้ sleep-wake patterns สัมพันธ์ (synchronize) กับช่วงเวลาที่เหมาะสมนั้นๆ (appropriate time of the day) โดยอาศัย light, physical activity และ melatonin เป็นสิ่งสำคัญในการควบคุม

## Human sleep-wake disorders

American Academy of Sleep Medicine (AASM) ได้แบ่งความผิดปกติของการนอนออกเป็น 8 ประเภทตาม International Classification of Sleep Disorders, version 2 (ICSD-2)<sup>6</sup> เมื่อปี ค.ศ. 2005 ดังนี้

1. Insomnias
2. Sleep-related breathing disorders (SRBD) เช่น obstructive sleep apnea
3. Hypersomnias not due to sleep-related breathing disorders เช่น narcolepsy
4. Circadian rhythm sleep disorders เช่น shift work
5. Parasomnias เช่น sleep walking, REM sleep behavior disorder
6. Sleep-related movement disorders เช่น restless legs syndrome
7. Isolated symptoms, apparently normal variants, and unresolved issues
8. Other sleep disorders

โดยที่ความชุก (prevalence) ของ insomnia และ SRBD พบมากที่สุด และมากขึ้นตามอายุ พบมากในประเทศที่พัฒนาแล้ว ในบทความนี้จะกล่าวถึงความผิดปกติของการหลับคืนที่สำคัญอย่างคร่าวๆ

## การนอนไม่หลับ (insomnia)

การนอนไม่หลับ อาจแสดงออก ได้แก่ การนอนไม่หลับตอนเริ่มต้น (difficulty in initiating sleep) หรือตื่นกลางคืนบ่อยและหลับยาก (difficulty in maintaining sleep) โดยมักจะมีปัญหาในเวลากลางวันร่วม

ICSD-2 ได้มีการจัดประเภทการนอนไม่หลับเป็นหลายประเภท<sup>6</sup> ได้แก่ adjustment insomnia, psychophysiological insomnia, paradoxical insomnia, inadequate sleep hygiene, insomnia due to mental disorder or due to medical condition เป็นต้น

**Psychophysiological insomnia<sup>7</sup>** เป็นโรคที่พบบ่อยลำดับต้นๆ ของคลินิกโรคนอนหลับ ผู้ป่วยมักจะมาด้วยการนอนไม่หลับ กังวลเกี่ยวกับการนอนไม่หลับ โดยมักมีผลเกี่ยวเนื่องในเวลากลางวัน

การวินิจฉัยโดยประวัติการนอนไม่หลับร่วมกับความวิตกกังวลเกี่ยวกับการนอนไม่หลับนั้น การตรวจการนอนหลับ (polysomnogram) อาจจะได้ประโยชน์ในกรณีที่มีประวัติสงสัยโรคอื่นร่วมด้วย โดยเฉพาะในกรณีที่มีการตื่นบ่อยกลางคืนไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งพบได้ในผู้ป่วย OSAS

การรักษาหลักคือ behavioral และ cognitive treatment อาจมีการให้ยาในช่วงระยะต้นของการรักษา

## Sleep related breathing disorders

คือ ความผิดปกติของการหายใจที่สัมพันธ์กับการนอนหลับ เช่น ความผิดปกติที่นอนเกิดตอนนอนหลับ หรือ การนอนหลับเป็นตัวกระตุ้นให้มีความผิดปกติที่มีอยู่แล้วเป็นมากขึ้น เป็นต้น และ ICSD-2 ได้มีการจัดแบ่งความผิดปกตินี้ออกเป็นหลายประเภท<sup>6</sup> ได้แก่ central sleep apnea syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, sleep related hypoventilation/hypoxemia syndrome เป็นต้น

**Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)<sup>8</sup>** กลุ่มอาการหยุดหายใจขณะหลับที่มีสาเหตุมาจากทางเดินหายใจอุดตัน (obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) คือ ภาวะที่ผู้ป่วยมีการหายใจแผ่วลง (hypopneas) หรือหยุดหายใจ (apneas) โดยเกิดซ้ำกันขณะที่นอนหลับ ร่วมกับอาการง่วงนอนตอนกลางวันมาก (excessive daytime sleepiness) ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการ นอนกรน, ญาติสังเกตเห็นการหยุดหายใจเวลานอนหลับ, ง่วงนอนมากเวลากลางวัน, หรืออาจมีอาการสับสนหรือเวียนศีรษะในตอนตื่น โดยสาเหตุที่เกิดการอุดกั้นอาจเกิดจากมีรอยโรค เช่น โพรซงจมูกอุดกั้น เป็นต้น หรือการอุดกั้นนั้นอาจจะไม่พบรอยโรค เช่น โรคทางระบบประสาท อ้วน เป็นต้น การอุดกั้นมักจะเกิดในช่วง REM sleep

จนถึงปัจจุบันมีการศึกษาจากทั้งอเมริกา, ยุโรป, ออสเตรเลีย, และเอเชีย พบว่าประมาณ 1 ใน 5 ของประชากรผู้ใหญ่จะมีภาวะ mild OSA (Apnea-hypopnea index; AHI  $\geq$  5) เป็นอย่างน้อย โดยที่ 1 ใน 15 คนจะมีภาวะ moderate หรือ severe OSA (AHI  $\geq$  15) อย่างไรก็ตามมีการประมาณไว้ว่า นี่เป็นเพียงส่วนหนึ่ง (ประมาณ 15%) ของผู้ป่วยที่แท้จริง (tip of the iceberg)<sup>9</sup>

นอกจากปัญหาเรื่องง่วงนอนมากขึ้นกว่าปกติ (excessive daytime sleepiness) ซึ่งเกิดจาก sleep fragmentation ปัจจุบันมีหลักฐานชี้ชัดถึงความเกี่ยวเนื่องระหว่าง OSA และโรคอื่นๆทางอายุรกรรม ได้แก่ ความดันโลหิตสูง, ischemic stroke, coronary artery disease, เป็นต้น<sup>10</sup> จนในปัจจุบันมีการนิยามคำว่า "Syndrome Z"<sup>11</sup> ซึ่งประกอบด้วยโรคที่พบร่วมกันใน metabolic syndrome (syndrome X) ร่วมกับ OSA เพราะมีหลักฐานสนับสนุนความเกี่ยวเนื่องดังกล่าว นอกจากนี้ยังมีหลักฐานแสดงความสัมพันธ์ ระหว่าง OSA และโรคอื่นๆ ได้แก่ ภาวะกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease; GERD), erectile dysfunction, floppy eyelid syndrome, attention deficit disorders และ enuresis ที่พบในเด็ก เป็นต้น<sup>12-16</sup>

การวินิจฉัยที่สำคัญ คือ การตรวจการนอนหลับ (polysomnogram) ซึ่งมีประโยชน์ทั้งในการวินิจฉัยโรคและช่วยในการตรวจสอบการตอบสนองต่อการรักษาได้อีกด้วย

การรักษา คือ การใช้เครื่องอัดแรงดันบวก (continuous positive airway pressure) ซึ่งทำหน้าที่ดันด้านทางเดินหายใจไม่ให้ตีบตัน เป็นการรักษาที่ได้ผลดีที่สุด การรักษาอื่นที่เป็นทางเลือก ได้แก่ oral appliance และการผ่าตัด ซึ่งการรักษาโดยวิธีเหล่านี้ได้ผลน้อยกว่าการใช้ CPAP แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เป็นน้อย (รายละเอียดจะกล่าวถึงในบทต่อไป)

## Sleep related movement disorders

เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการเคลื่อนไหวขณะหลับ โดยการเคลื่อนไหวนั้นมักจะเป็นการเคลื่อนไหว

ไหวแบบไม่ซับซ้อน และไร้จุดมุ่งหมาย (simple and non-purposeful) โดยการเคลื่อนไหวมักจะเกิดขึ้นซ้ำ ๆ กันหลายครั้ง แต่ละครึ่งเป็นสั้น ๆ (repetitive, stereotyped movements) เป็นต้น ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยการนอนไม่หลับ หรือในบางรายอาจมาด้วยอาการง่วงนอนมากเวลากลางวัน

ICSD-2 ได้มีการแบ่งความผิดปกตินี้ออกเป็นหลายประเภท<sup>6</sup> ได้แก่ restless legs syndrome, periodic limb movement syndrome, sleep related leg cramps, sleep related bruxism, และ sleep related rhythmic movement disorders เป็นต้น

### **Restless legs syndrome (RLS)**

เป็นกลุ่มโรคที่เกี่ยวกับความรู้สึกไม่สบาย, รำคาญ บริเวณแขนขาเวลาที่อยู่นิ่ง ๆ (เช่นเวลาที่เริ่มนอน) โดยมักเป็นมากรุนแรง เป็นเวลาตอนเย็นหรือมีดึก และอาการดังกล่าวมักจะดีขึ้นหลังจากแขนขานั้นได้รับการเคลื่อนไหว<sup>17</sup> ผลที่มีต่อการนอนหลับ คือ มักจะทำให้ผู้ป่วยนอนไม่หลับ

Restless legs syndrome แบ่งออกเป็น 2 ประเภท<sup>6</sup> ที่สำคัญคือ

1. Primary (Idiopathic) RLS เป็นกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุ

2. Secondary RLS เป็นกลุ่มที่มักพบร่วมกับโรคทางอายุรกรรม ได้แก่ iron deficiency anemia, peripheral neuropathy, การตั้งครรภ์, ไตวายเรื้อรังโดยเฉพาะในรายที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด, และสาเหตุที่มาจากยาที่ผู้ป่วยใช้ (antidepressant, antihistamine) เป็นต้น

การวินิจฉัยใช้วินิจฉัยจากอาการเป็นหลัก การตรวจการนอนหลับ มักไม่จำเป็น ส่วนการรักษา คือ รักษาโรคที่เป็นสาเหตุ (secondary RLS) และการใช้ dopaminergic agents

### **Hypersomnias of central origin**

ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการง่วงนอนมากกว่าปกติในเวลากลางวัน (excessive daytime sleepiness) โดยไม่พบภาวะอื่น ๆ ที่เป็นสาเหตุ เช่น OSAS โดยการง่วงนอนสามารถวัดโดย the Epworth หรือ Stanford sleepiness scale หรือโดยตรวจ multiple sleep latency test (MSLT) เป็นต้น

ICSD-2 ได้มีการแบ่งความผิดปกตินี้ออกเป็นหลายประเภท<sup>6</sup> ได้แก่ narcolepsy with/without cataplexy, recurrent hypersomnia (เช่น menstruation-related hypersomnia), idiopathic hypersomnia, behaviorally induced insufficient sleep syndrome เป็นต้น

### **Narcolepsy<sup>6</sup>**

ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ในช่วงอายุวัยรุ่น โดยอาจจะพบมีกล้ามเนื้ออ่อนแรง (non-respiratory muscle) ที่ตอบสนองต่ออารมณ์ เช่น หัวเราะ, ร้องไห้ ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ เรียกว่า cataplexy เป็นลักษณะเฉพาะพบใน narcolepsy เท่านั้น แต่ต้องแยกกับการเป็นลม (syncope), convulsion, transient ischemic attack (TIA) เป็นต้น ผู้ป่วยมักจะมีอาการง่วงนอนมาก อาการร่วมอื่น ๆ ที่พบร่วมได้แก่ sleep hallucination (hypnagogic hallucinations), และ sleep paralysis

ในผู้ป่วย narcolepsy with cataplexy (ประมาณ 90%)<sup>18</sup> มักจะพบความสัมพันธ์กับ Human leukocyte antigen (HLA) subtypes DR2/DRB1\*1501 และ DQB1\*0602 และพบร่วมกับมีการลดลงของ hypothalamic neurons containing hypocretin ซึ่ง hypocretin มีความสำคัญในการตื่นตัวของสมอง (wakefulness) และการเปลี่ยนกลับระหว่างการนอนหลับ (โดยเฉพาะ REM sleep)

และการตื่น (state stabilization) ซึ่งการลดลงของ hypocretin ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ REM sleep ระหว่างที่ยังตื่นอยู่ ผลที่ตามมาคือเกิด muscle atonia (cataplexy)

MSLT เป็นการตรวจที่สำคัญ<sup>19</sup> โดยจะพบว่าผู้ป่วยนอนหลับเร็วและพบ sleep-onset REM ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามลักษณะดังกล่าวยังพบได้ในความผิดปกติทางการนอนหลับอื่นๆ เช่น OSA เป็นต้น ดังนั้นในรายที่ไม่พบ cataplexy จำเป็นที่จะต้องแยกสาเหตุอื่นดังกล่าว การตรวจ hypocretin level ใน cerebrospinal fluid (CSF) ก็ช่วยให้การวินิจฉัย

การรักษา ประกอบด้วยยากระตุ้นระบบประสาท (stimulants) เช่น modafinil, methylphenidate และยารักษา cataplexy เช่น antidepressants และ sodium oxybate

### **Circadian rhythm disorders**

ประกอบไปด้วย 2 กลุ่มโรค<sup>6</sup> คือ

1. กลุ่มที่เกิดจากการไม่สัมพันธ์ (misalignment) ระหว่าง endogenous circadian rhythm และเวลาจริงของสภาพแวดล้อม ได้แก่ delayed sleep phase disorder, advanced sleep phase disorder, free-running type เป็นต้น

2. กลุ่มที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ circadian timing system ในร่างกาย ได้แก่ jet lag และ shift work เป็นต้น

การวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้ส่วนมากสามารถบอกได้จากประวัติการนอนหลับ, sleep log, sleep diary หรือ actigraphy การตรวจ polysomnogram มักไม่ค่อยได้ประโยชน์ยกเว้นมีอาการบ่งบอกหรือสงสัยโรคอื่นร่วมด้วย เช่น OSAS, parasomnias เป็นต้น

### **Delayed sleep phase syndrome**

ผู้ป่วยมักจะมีช่วงเวลาของการนอนหลับ (sleep onset และ wake time) ช้ากว่าเวลาปกติ (conventional sleep time) เช่นเข้านอน 02.00 น. และตื่น 09.00 น. ซึ่งผู้ป่วยจะไม่มีปัญหาเลยถ้าสามารถกำหนดเวลาตื่นเองได้ แต่จะมีปัญหาหากเวลาที่ต้องตื่นเช้า เช่นในวันทำงาน อาจรู้สึกตื่นยาก ช่วงเวลากลางวันตอนเช้า แต่มักจะตื่นตอนบ่าย ผู้ป่วยบางรายอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการนอนไม่หลับ พบกลุ่มอาการนี้ได้บ่อยในเด็กวัยรุ่นถึงผู้ใหญ่ตอนต้น อาการของ DSP จะดีขึ้นได้เองเมื่ออายุมากขึ้น

การรักษา จุดมุ่งหมายเพื่อจัดระเบียบ (resynchronize) ให้ circadian clock มีความสัมพันธ์กับ desired 24-hour cycle ดีขึ้น การรักษาที่ได้ผลในปัจจุบันคือ light exposure เวลาเช้า ร่วมกับ melatonin เวลานอน

### **Parasomnias**

คือ กลุ่มอาการที่มีการเคลื่อนไหวขณะเริ่มหลับ, ระหว่างที่หลับอยู่ หรือหลังจากที่มีการตื่นของสมอง (cortical arousals) แต่จะเป็นการเคลื่อนไหวที่มีแบบแผน ซับซ้อน (complex and purposeful)<sup>20</sup> เช่น พุดคุย, เดิน เป็นต้น

ประเภทของ parasomnias แบ่งออกเป็นสามประเภทหลักๆ<sup>6</sup> ได้แก่

1. Disorders of arousals (from NREM sleep) พบบ่อยขณะที่หลับอยู่ในช่วง NREM sleep ได้แก่ confusional arousals, sleepwalking, sleep terrors เป็นต้น

2. Parasomnias usually associated with REM sleep พบบ่อยขณะที่หลับอยู่ในช่วง REM sleep ได้แก่ REM sleep behavior disorder, recurrent isolated sleep paralysis, และ nightmare disorder เป็นต้น

### REM sleep behavior disorder (RBD)

ผู้ป่วยมักจะมีปัญหาเรื่องการเคลื่อนไหวที่ตอบสนองต่อความฝัน (acting out of dream) ในช่วง REM sleep (ปกติ REM sleep จะมี muscle atonia) แต่ในผู้ป่วยจะพบ REM without atonia สาเหตุหลักๆ เชื่อว่าเกิดจาก degenerative process ของเซลล์ประสาทบริเวณ pontine tegmentum นอกจากนี้ยังพบว่า RBD พบบ่อยในผู้ป่วย neurodegenerative disorder<sup>21</sup> ได้แก่ Parkinson disease, dementia with Lewy bodies หรือ multisystem atrophy โดยพบว่าอาจจะพบ RBD ได้หลายปีก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการของ Parkinson disease

การวินิจฉัย ผู้ป่วยที่มาด้วยประวัติ acting out of dream ควรส่งตรวจ polysomnogram เพื่อหาหลักฐานของ REM sleep without atonia และยังช่วยในการหาสาเหตุอื่นที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการ คล้ายกับ RBD เช่น OSAS ซึ่งเรียกว่า "Pseudo-RBD"

การรักษาโดยการใช้ clonazepam<sup>22</sup> เป็นยาที่ใช้กันแพร่หลาย

---

## เอกสารอ้างอิง

1. Tobler G. Phylogeny of sleep regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principle of Sleep Medicine, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2005:77–90.
2. Cirelli C, Tononi G. Is sleep essential? PLoS Bio 2008;6:e216.
3. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principle of Sleep Medicine, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2005:13–24.
4. Borbely AA: Sleep: Circadian rhythm vs. recovery process. In: KMLDaA J, ed. Functional states of the brain: Their Determinants. Amsterdam: Elsevier/Northholland,1980:151–161.
5. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. Hum Neurobiol 1982;1:195–204
6. AASM (American Academy of Sleep Medicine). International Classification of Sleep Disorders,Version 2: Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine, Rochester,MN, 2005.
7. Bastien CH, St-Jean G, Morin CM, Turcotte I, Carrier J. Chronic psychophysiological insomnia: hyperarousal and/or inhibition deficits? An ERPs investigation. Sleep 2008;31:887–98.
8. Jaimcharyatam N. Update in obstructive sleep apnea syndrome: a review. Thai J Tuberc Critic Care 2008;29(3):177–90.
9. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Under-diagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. Sleep Breath 2002;6:49–54.
10. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/ american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). Circulation 2008;118:1080–111.
11. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, et al. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. Thorax 1998; 53(Suppl 3):25–8.
12. Gislason T, Janson C, Vermeire P, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. Chest 2002;121:158–63.
13. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea. Arch Intern Med 2003;163:41–5.
14. Jensen J, Lendorf A, Stimpel H, Frost J, Ibsen H, Rosenkilde P. The prevalence and etiology of impotence in 101 male hypertensive outpatients. Am J Hypertens 1999;12:271–5
15. Fanfulla F, Malaguti S, Montagna T, et al. Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: an early sign of



- nerve involvement. *Sleep* 2000;23:775-81.
16. Karger RA, White WA, Park W-C, et al. Prevalence of floppy eyelid syndrome in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ophthalmology* 2006;113:1669-74.
  17. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al. Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health: International Restless legs syndrome: diagnosis criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the Nation Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-19.
  18. Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
  19. Billard M. Diagnosis of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. An update based on the International classification of sleep disorders, 2nd edition. *Sleep Med Res* 2002;11:377-88.
  20. Mahowald M, Schenck C. Parasomnias including the restless legs syndrome. *Clin Chest Med* 1998;19:183-202.
  21. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behavior disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770-88.
  22. Gugger JJ, Wagner ML. Rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Pharmacother* 2007;41:1833-41.