

CPAP OG REDUKSJON AV SØVNRELATERTE RESPIRASJONSFORSTYRRELSER

En litteraturstudie om sammenhengen mellom bruk av CPAP og reduksjon av dagtretthet og morgenhodepine.



Obligatorisk oppgave ved Medisinsk fakultet,
Universitetet i Oslo

Av: Stud.med Lars Erik Hansen

Veileder: Dr. Kalle Hemiö, Aleris Medisinske Senter

1. ABSTRACT:	3
1.1 Objective:	3
1.2 Methods:	3
1.3 Results:	3
1.4 Conclusion:	3
2. INNLEDNING:	4
3. ORDFORKLARINGER/FORKORTELSER:	5
4. METODER	6
5. DAGTRETTHET	7
5.1 Definisjon:	7
5.2 Forekomst:	7
5.3 Årsaker:	7
5.4 Utredning:	8
5.5 Behandling:	9
6. MORGENHODEPINE:	9
6.1 Hodepine og søvn:	9
6.2 Forekomst:	11
7. OSAHS/UARS	12
7.1 Definisjon:	12
7.2 Symptomer:	13
7.3 Forekomst:	14
7.4 Patofysiologi:	14
7.5 Risikofaktorer OSAHS:	15
7.6 Utredning:	15
7.7 Behandling:	16
8. CPAP, EN KORT INNFØRING	16
8.1 Virkemåte	16
8.2 Hva hjelper CPAP mot?	16
8.3 Hvem skal bruke CPAP?	16
8.4 Hvordan brukes CPAP?	17
8.5 Bivirkninger	17
9. RESULTATER – CPAP OG REDUKSJON AV DAGTRETTHET	17
10. RESULTATER – CPAP OG REDUKSJON AV MORGENHODEPINE	18
11. DISKUSJON	20
11.1 Dagtretthet	20
11.2 Morgenhodepine	21
11.3 Problem	21
12. KONKLUSJON	22
13. REFERANSER	23
VEDLEGG	27

1. ABSTRACT:

1.1 Objective:

The treatment with Continuous Positive Airways Pressure (CPAP) for respiration-related sleeping disturbances has been a gold-standard for many years, and the meaning of this study is to control whether available literature shows that this treatment is as effective as it claims to be regarding the reduction of some of the main symptoms of Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome (OSAHS); daytime sleepiness and morning headaches.

1.2 Methods:

A literature study was performed, including articles that had OSAHS, CPAP, daytime sleepiness and morning headaches as their main interest. All the articles that met my inclusion/exclusion criteria were read and discussed, and this essay is based on the results from these articles.

1.3 Results:

I found that respiration-related sleeping disorders responded well to the treatment with CPAP, and that most side-effects were due to minor problems such as nuisance and mask pressure. The symptoms were significantly reduced after the treatment.

1.4 Conclusion:

The articles and all studies concluded that the treatment with CPAP for sleep-related disturbances should continue to be gold-standard. Reduction of daytime sleepiness (measured by reduction of ESS-score) was found to be significant in all studies.

Reduction of morning headaches was not found to be significant in all studies, but the treatment with CPAP was recognized as the correct treatment.

However, many of the investigated studies showed various methodical weaknesses, as discussed later sections.

2. INNLEDNING:

Bakgrunnen for mitt valg av oppgave var at jeg har arbeidet som søvnvakt ved Søvnavdelingen på Aleris Medisinske Senter, tidligere Søvnklinikken og Omnia, siden 1. semester. Her ble min interesse for søvnrelaterte forstyrrelser oppdaget, og etter å ha montert CPAP-maskiner på pasienter i mange år, bestemte jeg meg for å sette meg dypere inn i denne problematikken, noe denne oppgaven er et resultat av.

CPAP-behandling har i mange år vært grunnbehandlingen mot respirasjonsrelaterte søvnproblemer, og jeg ville se på grunnlaget for dette. Atskillige artikler er skrevet om emnet, og målet med oppgaven var å finne ut hvor gode resultater denne behandlingsformen faktisk gir.

Hovedsymptomene ved Obstruktiv Søvnapné Hypopné Syndrom (OSAHS) vil utgjøre en stor del av oppgaven, samtidig hvilke resultater behandling med CPAP gir mot disse symptomene.

Til slutt vil jeg redegjøre for hva forskningen fram til i dag sier om CPAP og dens rolle med tanke på reduksjon av søvnrelaterte forstyrrelser, med spesiell vekt på dagtrettthet og morgenhodepine.

Definisjoner og utfyllende informasjon om CPAP, OSAHS, dagtrettthet og morgenhodepine følger også i oppgaven, og bakgrunnen for å utelate dette i innledningen er for å ha en bedre oversikt over innholdet.

Til slutt har jeg inkludert de resultatene som finnes om reduksjon av de foran nevnte symptomer ved bruk av CPAP-behandling, kommentert resultatene, drøftet problemer ved de ulike studier, og aller sist kommet med en konklusjon på hva jeg mener er resultatene av all forskning som har blitt gjort på dette området.

Resultater vedrørende reduksjon av dagtrettthet er hentet fra Giles et als metaanalyse om CPAP for OSAHS in adults (42).

Resultater vedrørende reduksjon av hodepine er hentet fra studier av Loh et al, Neau et al og Sand et al (44,45,46).

3. ORDFORKLARINGER/FORKORTELSER:

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

OSAHS – Obstruktivt Søvnåpne hypopne syndrom

UARS – Upper Airway Resistance Syndrom

EDS – Excessive Daytime Sleepiness

MSLT – Multi Sleep Latency Test

ESS – Epworth Sleeping Scale

RERA – Respiratory effort-related arousal

PSG – Polysomnografi

CPH – Chronic Paroxysmal Headache

CH – Cluster Headache

MH – Migraine Headache

HH – Hypnic Headache

RLS – Restless Legs Syndrom

PLMS – Periodic Limb Movements in Sleep

AHI – Apne Hypopne Index

FSS – Forsinket Søvnfase Syndrom

REM – Rapid Eye Movement

NREM – Non Rapid Eye Movement

MWT – Maintenance of Wakefulness Test

OA – Oral Appliances

UPPP – Uvulopalatopharyngo Plastikk

IHS – International Headache Society

4. METODER

Oppgaven er en litteraturstudie basert på litteratursøk i databasene Pubmed/Medline og Cochrane Reviews.

Benyttede søkeord i Pubmed/Medline:

CPAP AND headache

Dette resulterte i 18 artikler, 2 av disse oversiktsartikler. 13 av disse ble benyttet.

CPAP AND sleepiness

Dette resulterte i 579 artikler, 92 av disse oversiktsartikler. 8 av disse ble benyttet.

OSAHS AND headache

Dette resulterte i 98 artikler, 18 av disse oversiktsartikler. 5 av disse ble benyttet.

OSAHS AND sleepiness

Dette resulterte i 2302 artikler, 362 av disse oversiktsartikler. 9 av disse ble benyttet.

Benyttede søkeord i Cochrane Reviews:

CPAP AND/OR headache AND/OR sleepiness.

Dette resulterte i til sammen 34 oversiktsartikler. 11 av disse ble benyttet.

Hensikten med denne søkeprosessen var å finne oppdatert kunnskap om oppgavens problemstilling. Jeg ønsket å begrense meg til artikler av nyere dato (utgitt etter 1990) og skrevet på engelsk eller et skandinavisk språk. I tillegg begrenset jeg stort sett søket til artikler som er tilgjengelig i fulltekst eller i trykt utgave på Bibliotek for medisin og helsefag. Artikler som måtte bestilles ble ekskludert. Jeg gjennomgikk og vurderte artiklene, og i løpet av denne perioden fant jeg også nye relevante artikler fra referanselistene. Bakgrunnsinformasjon og definisjoner fra nyere lærebøker i emnet, samt fra artikler, ble også benyttet. Referansene ble lagret og sortert i et bibliotek ved hjelp av programmet EndNoteX2.

Inklusjons-/eksklusjonskriteriet for hvilke artikler som skulle studeres nærmere var at søkeordene måtte være et hovedpunkt i artikkelen, og søkene ble konsentrert om prospektive studier med kontrollgrupper og analyser. Dette begrenset utvalget til 46 artikler.

5. DAGTRETTHET

5.1 Definisjon:

Søvnighet er en fysiologisk funksjon som defineres som en økt sannsynlighet til å sovne. På den andre siden er dagtrettet (excessive sleepiness, ES) og hypersomni relatert til en unormal økning i sannsynlighet for å sovne, døse av eller å ha søvnangrep når søvn ikke er mulig.

5.2 Forekomst:

Studier viser at fra 2 til 5 % av befolkningen er affisert av dagtrettet, noe som har store konsekvenser for studier og arbeid, og ikke minst for familieforhold og sosiale relasjoner. I tillegg har en forøket risiko for ulykker blitt rapportert (19).

5.3 Årsaker:

Hovedårsakene til dagtrettet er kronisk søvnmangel, OSAHS, narkolepsi, restlegslegs syndrome (RLS)/periodic limb movements in sleep (PLMS), Circadiansk rytme søvnforstyrrelser, bruk av reseptbelagte medikamenter og idiopatisk hypersomni.

Mer utfyllende om hovedårsakene:

Kronisk søvnmangel – det er foreslått at med utviklingen med økt bruk av fjernsyn og datamaskin, samt økning i arbeidstimer, studier og sosiale forpliktelser, medfører at befolkningen sover mindre, og som en konsekvens av dette, klager over dagtrettet.

OSAHS – syndromet affiserer 2 % til 4 % av befolkningen, spesielt overvektige menn med alder over 40 år (19). Definisjonen er tilbakevendende episoder med øvre luftveisobstruksjon under søvn, som vanligvis resulterer i desaturasjon av oksyhemoglobin og, som i tilfeller med forlengede eventer resulterer i hyperkapni.

Narkolepsi – en sjelden tilstand (1/100 individer), med høyest insidens blant individer mellom 18 og 25 år, med symptomer som gjerne er tilstede lenge diagnosen stilles i gjennomsnitt ved 20 års alder (21). Representerer seg klassisk med følgende tegn og symptomer: ES, katapleksi, hypnagoge hallusinasjoner og fragmentert søvn. Det er en genetisk predisposisjon, og 85 til 90 % av pasienter med narkolepsi har et spesifikt allel av HLA2 (12 % til 28 % av den generelle populasjon har dette allelet).

RLS/PLMS – Periodic Limb Movement Syndrom (PLMS) opptrer hyppigere hos individer over 30 år, og prevalensen i denne aldersgruppen er 5 %. For individer over

60 år er prevalensen så høy som 44 %. Av pasientene som mener at de har RLS, presenterer 80 % å ha PLMS, selv om noen få individer med PLMS har RLS (22). Diagnostiske kriterier for PLMS inkluderer: Insomni, ES, ekstremitets-bevegelser rapportert av partner (selv hos asymptomatiske pasienter), stereotypiske ekstremitetsbevegelser med hallux-ekstensjon, polysomnografi som viser fem eller flere episoder per time PLMS-søvn. Diagnostiske kriterier for RLS er kliniske, og refererer til en ukomfortabel følelse i leggene. Symptomene bedres ved bevegelse og forverres ved avslapning eller søvn (23). Prevalensen av RLS strekker seg fra 5 % til 15 %.

Circadianske rytmeforstyrrelser – kan medføre ES, spesielt dersom individer som er affisert er nødt til å synkronisere med miljøet. I forsinket søvnfase syndrom (FSS) er søvnen forsinket i forhold til virkelig tid, noe som gjør det vanskelig å initiere søvn og å våkne i ønsket tidsrom. De motsatte symptomer er tilstede ved for tidlig søvnfase syndrom.

Medikamenter – har en mulighet til å forverre ES. Typer medikamenter som er foreslått å ha denne effekt er: hypnotika, antikonvulsiva, antidepressiva, antihistaminer, lithium, antipsykotika, antiparkinson medikamenter og kardiovaskulære medikamenter (24).

Til slutt kan også nevnes diopatisk hypersomni – en sykdom i sentralnervesystemet som medfører forlengede perioder med søvn (en eller to timer tillegg) med påfølgende ES. Prinsipielt affiseres personer i 25-års alderen. Polysomnografi er normal og innsovningstid er normalt under 10 minutter. Det er en økning i NREM-søvn, og latenstiden for REM-søvn er normal. MSLT viser en middel latenstid på mindre enn 10 minutter og mindre enn 2 minutter for REM-søvn (23).

5.4 Utredning:

Mange prosedyrer brukes i utredningen av dagtrettet, blant annet: klinisk evaluering, søvndagbok, subjektive og objektive målinger.

Under klinisk evaluering er innsamling av søvnhistorikk essensielt for å identifisere problemets natur. Søvn-våkenhets mønster må evalueres, inkludert et intervju med partner, i tillegg til symptomene over en 24-timers periode. Alkohol og medikament-bruk, og dets relasjon til dagtrettet må undersøkes.

Søvndagbok er et nyttig instrument i evalueringen av dagtrettet. To uker med evaluering er indisert for observasjon av Circadianske rytmeforstyrrelser og søvnhygiene forstyrrelser. Søvndagboken bør inneholde leggetid og tidspunkt for å stå

opp, i tillegg til timer søvn, oppvåkningstidspunkt, søvnkvalitet, oppvåkninger i løpet av natten (tid og lengde), hvileperioder samt medikamentbruk.

Subjektive målinger kan brukes for å måle følelsen av dagtrettet på et gitt tidspunkt eller i daglige situasjoner. De mest brukte spørreskjemaer er Stanford Sleepiness Scale (SSS), Karolinska Sleepiness Scale (KSS) og Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Objektiv evaluering utføres vanligvis ved hjelp av polysomnografi, MSLT og Maintenance of Wakefulness Test (MWT). I tillegg til å måle flere fysiologiske variabler under en natts søvn, er polysomnografi et essensielt verktøy for evaluering av nattlige søvnmønstre og diagnostisering av søvnforstyrrelser (24).

5.5 Behandling:

Behandlingen av dagtrettet inkluderer behandling av primærårsak, når den kan identifiseres. Søvnhygiene for søvnmangel, CPAP for OSAHS, dopaminerg medikasjon og øvelser for søvn-relaterte bevegelsesforstyrrelser og fototerapi eller melatonin for Circadianske rytmeforstyrrelser.

6. MORGENHODEPINE:

6.1 Hodepine og søvn:

Søvn og hodepine er relatert på mange måter, som ifølge Sahota og Dexter (17) kan summeres på følgende måte:

- Søvn-relaterte hodepiner (debuterer under eller etter søvn)
- Søvnfase-relaterte hodepiner
- Søvn lengde og hodepiner (for mye søvn, for lite søvn, søvnavbrudd)
- Søvn-avbrytende hodepiner
- Effekt på hodepine av søvn
- Drømmer og hodepine

Ifølge International Classification of Sleep Disorders (18) inkluderer søvnrelaterte hodepiner: Kronisk paroksysmal hemikrani (CPH), Clusterhodepine (CH) og Migrenehodepine (MH).

Hodepine og søvn har i lang tid vist seg å ha en sammenheng. På tross av dette har den presise forståelsen vært mangelfull. Mange observasjoner har foreslått en

gjensidig sammenheng mellom hodepine og søvn, men disse hypotesene har bare blitt delvis bekreftet av sterke funn.

Dette medfører at veldeignede kliniske og laboratoriestudier er nødvendige for å bekrefte dette forholdet. Case-controlstudier og randomiserte kontrollerte studier vil kunne være medhjelpende til å komme nærmere en konsensus om årsaks-sammenheng. Men, søvn og hodepine er vist å ha en sammenheng på flere områder; primær hodepine som migrene, clusterhodepine og hypnisk (nattlig) hodepine (HH) kan utløses av søvn, mens kronisk morgenhodepine kan utløses av søvnforstyrrelser som OSAHS og insomni (27, 29).

Videre kan hodepine og søvnforstyrrelser være symptomer på annen underliggende patologi. Migrene, clusterhodepine og hypnisk hodepine later til å være relatert til søvnstadier, noe som foreslår at de kan være en kronobiologisk forstyrrelse.

Pasienter som lider av kronisk morgenhodepine eller nattlig hodepine bør undersøkes for muligheten for at de har en søvnforstyrrelse.

Rasmussens studie (25) rapportert en høyere prevalens av søvnforstyrrelser hos pasienter med hodepine sett ut i fra en generell populasjon, og i en annen studie var insomni rapportert å være et vanlig symptom hos pasienter med kronisk hodepine (26).

Paiva et al (27) identifiserte tilstedeværelsen av en spesifikk søvnforstyrrelse hos 55 % av pasientene med debut av hodepine under en nattlig søvnperiode.

Behandling av den underliggende søvnforstyrrelsen hos disse pasientene reduserte hodepine-symptomene.

Sammenhengen mellom hodepine og OSAHS er også velkjent, og ifølge International Classification of Headache Disorders (28) må følgende kriterier være oppfylt:

- A. Gjentakende hodepine med minst en av de følgende karakteristikker, og oppfylt kriterier B, C og D:
 1. Opptre mer enn 15 ganger i måneden
 2. Bilateral, pressende kvalitet, og ikke sammenheng med kvalme, fotofobi eller fonofobi
 3. Hver episode avtar innen 30 minutter
- B. Søvnapnè påvist ved nattlig polysomnografi

- C. Hodepinen er tilstede ved oppvåkning
- D. Hodepinen forsvinner innen 72 timer, og kommer ikke tilbake etter effektiv behandling av søvnforstyrrelsen.

6.2 Forekomst:

Frekvensen av hodepine hos pasienter med OSAHS varierer veldig mellom ulike studier, med verdier fra 15 til 50 % (29,30). Denne variabiliteten kan skyldes ulike studiedesign (retrospektiv eller prospektiv), definisjonen av hodepinen eller av dens opprinnelse.

Selv om en forbindelse mellom hodepine og OSAHS er klart etablert, er det store forskjeller i litteraturen. Noen artikler rapporterer at hodepine, spesielt i våken tilstand, er vanligere hos pasienter med OSAHS sammenlignet med både det normale i befolkningen og hos pasienter med andre søvnforstyrrelser (31,32). Denne type hodepine har kort varighet og opptreden og alvorlighet synes å være assosiert med alvorlighetsgraden av OSAHS (33). Andre artikler konkluderer med at hodepine er like vanlig blant andre søvnforstyrrelser som ved OSAHS, og derfor ikke et relevant symptom ved OSAHS (34).

En nyere studie av Jensen et al. (35) viser at pasienter som henvises til spesialistvurdering for hodepineproblematikk, ikke hadde høyere forekomst av OSAHS enn blant befolkningen generelt. I tillegg har nyere forskning foreslått at kronisk morgenhodepine er både en god indikator for alvorlige depressive tilstander og insomni, og ikke er spesifikk for søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser (36).

På den andre siden ble pasienter med nattlig hodepine eller hodepine kun om morgenen, diagnostisert med OSAHS (27), og når søvnproblemene ble behandlet, så forsvant hodepinen. Dette støtter forestillingen om at det finnes en viktig kausal sammenheng mellom OSAHS og hodepine.

Forholdet mellom søvnapnè og morgenhodepine er ikke klarlagt, og forsetter å være kontroversielt. Flere hypoteser har blitt formulert for å forklare sammenhengen mellom OSAHS og tilstedeværelsen av hodepine ved oppvåkning, blant annet variasjon i oksygenmetning i løpet av natten, med hyperkapni, vasodilatasjon og en økning i intrakranielt trykk (36,37)

7. OSAHS/UARS

Snorking og søvnapné er hyppig forekommende og affiserer både kvinner og menn. Snorking er et resultat av øvre luftveisobstruksjon og er forbundet med økt forekomst av Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) og Upper airways resistance syndrome (UARS) (1-4).

7.1 Definisjon:

Obstruktivt søvnapné hypopné syndrom er karakterisert av gjentatte episoder med obstruksjoner og kollaps av øvre luftveier. Disse episodene er assosiert med gjentakende oxyhemoglobin desaturasjoner og oppvåkninger fra søvn. Termen OSAHS er hyppig brukt når episodene er forbundet med overdreven tretthet på dagtid (Excessive daytime sleepiness, EDS). Apnéer og hypopnéer er karakterisert ved fullstendig (apné) eller delvis (hypopné) reduksjon i luftstrøm av over 10 sekunders varighet. Det er også foreslått at OSAHS er relatert til prematur død, hypertensjon, iskemisk hjertesykdom, slag og vei trafikkulykker.

Diagnosen OSAHS er basert på kliniske og polysomnografiske kriterier, og kan summeres på følgende måte ifølge American Academy of Sleep Medicine (20):

1. Dagtretthet som ikke kan forklares av andre årsaker
2. To eller flere av følgende symptomer og tegn som ikke kan forklares av andre tilstander: asfyksi eller vanskeligheter med å puste under søvn, gjentakende nattlige oppvåkninger, følelse av å ikke slappe av under søvn, energimangel på dagtid og konsentrasjonsvansker
3. Fem eller flere obstruktive eventer (apnéer og hypopnéer og oppvåkninger relatert til respiratorisk arbeid) per time søvn, registrert ved hjelp av nattlig søvnregistrering

Alvorlighetsgraden av OSAHS er basert på graden av dagtretthet og på antallet obstruktive eventer per time søvn (Apné hypopné index, AHI).

Inndeling av AHI:

Mild = 5 – 15 obstruktive eventer per time søvn

Moderat = 15 – 30 obstruktive eventer per time søvn

Alvorlig = Over 30 obstruktive eventer per time søvn

Disse grensene brukes noe forskjellig, men dette er den anbefalte inndelingen.

7.2 Symptomer:

Symptomene er tilstede generelt i årevis før pasienten blir henvist for evaluering.

Nattlige symptomer:

- Snorking, vanligvis høylytt, habituell og plagsom for andre
- Observerte apnéperioder som ofte forstyrrer snorkingen og avsluttes med gispning
- Gispning og følelsen av å kveles, som vekker pasienten fra søvn
- Rastløs søvn, hvor pasienter ofte rapporterer om hyppige oppvåkninger og mye bevegelse i løpet av natten

Symptomer på dagtid:

- Våkner opp uten å føle seg uthvilt
- Morgenhodepine
- Tørr eller sår hals
- Excessive Daily Sleepiness (EDS) som vanligvis debutterer under stille aktiviteter, eks. lesing, se på fjernsyn. Etter hvert som alvorlighetsgraden tiltar, begynner pasienten å bli trett under aktivitet som vanligvis krever våkenhet, eks. bilkjøring og arbeid
- EDS er vanligvis vurdert ved en søvnutredning ved å bruke Epworth Sleepiness Scale (ESS). Dette er et spørreskjema med spørsmål om sannsynligheten for å døse av i 8 vanlige situasjoner (Score over 10 = søvnig).
- ESS er ikke vel korrelert med det primære objektive mål på søvnighet (Multiple Sleep Latency Test, MSLT), i det en høyere score på ESS ikke betyr kortere latenstid på MSLT. På den andre siden betyr en høyere ESS-score at det er større sannsynlighet for å falle i søvn på MSLT (Punjabi,2003).
- De fleste pasienter som ikke rapporterer EDS, rapporterer mangel på energi, eller at de blir trette i løpet av dagen. I en studie med 190 pasienter med OSAHS, var pasienter mer trolige til å rapportere mangel på energi (62 %) og tretthet (61%) enn søvnighet. Når de ble spurt om å velge det mest signifikante symptomet, valgte 40 % mangel på energi, sammenlignet med 22 % for søvnighet (5).
- Personlighetsforandringer og problemer med hukommelse eller konsentrasjon

7.3 Forekomst:

Nøyaktige målinger av prevalens vanskeliggjøres av dårlig korrelasjon mellom fysiologiske og subjektive markører, noe som medfører at sykdommen kan være udiagnostisert hos asymptomatiske individer.

Nyere epidemiologisk forskning indikerer at sykdommen finnes hos omtrent 4 % av middelaldrende menn og 2 % av middelaldrende kvinner (7).

Forekomst av snorking er ca. dobbelt så vanlig hos menn som hos kvinner. I en svensk studie ble det funnet en prevalens på 14.6% hos menn og 6.7% hos kvinner, selv om prevalens på opp til 34% hos kvinner og 48% hos menn er funnet i andre studier (4). Forekomsten av UARS er trolig lik for begge kjønn (6).

7.4 Patofysiologi:

Redusert søvnkvalitet som følge av pustestopp kan ha stor innvirkning på personers både fysiske og mentale kapasitet. Nedenfor er beskrevet de viktigste forandringene:

Det vil normalt forekomme en generell kardiovaskulær relaksasjon under non-rapid eye-movement søvn (NREM), noe som reduserer blodtrykk, hjertefrekvens, perifer karmotstand og minuttvolum. Ved OSAHS vil denne relaksasjonen forstyrres. I perioder med gjentatte apnoeperioder vil hypoksemi og hyperkapni stimulere kjemoreseptorer og medføre en gradvis økt sympatikusaktivering, som når en topp ved oppvåkning. Dette vil medføre en økt systemisk motstand ved å inducere perifer vasokonstriksjon, og blodtrykket vil også øke gradvis under en apnoeperiode. Dette er trolig grunnet økning i perifer karmotstand samtidig med en plutselig økning i minuttvolum ved oppvåkning.

Oksyhemoglobinmetningen faller under en apnoeperiode, og stiger sakte til normalt nivå etter terminering av apnèen. Dette vil gi et økt oksygenbehov fra hjertets muskelfibre samtidig med at oksyhemoglobinmetningen fortsatt er lav.

Det negative intratorakale trykket ved en apnoeperiode vil også medføre kardiovaskulære bieffekter ved å forstyrre hjertets fylningstrykk og derved funksjon. En reduksjon i preload og økning i afterload resulterer i redusert slagvolum og minuttvolum, mens man ved terminering av apnèen vil ha en økning i minuttvolum og derved økt oksygenbehov i myokard. Det er også vist at det økte intratorakale trykket i seg selv kan medføre oppvåkning og økt sympatikusaktivering (9).

De hemodynamiske endringene ved OSAHS har også vist seg å være gjeldende ved UARS. Ved Respiratory Effort Related Arousal (RERA)-episoder har

man økt sympatikustonus ved oppvåkninger selv uten oksygenmetningsfall. Det er også vist at RERA-episoder uten oppvåkning kan gi hypertensjon (9,10,11). Hypoksi, hyperkapni, økt sympatikusaktivering og dramatiske svingninger i intratorakalt trykk ved apnoeperioder vil altså ha negative konsekvenser for hjerte og kar (8).

7.5 Risikofaktorer OSAHS:

- Fedme, spesielt sentral fedme
- Mann mellom 40 og 65 år
- Røyking
- Alkohol
- Lite fysisk aktivitet
- Diabetes type 2

De samme risikofaktorene gjelder for UARS, bortsett fra at færre er overvektige, pasientene er ofte yngre, og man ofte finner en lett abnormal øvre luftveisantatomi (9, 12, 13)

7.6 Utredning:

I utredningen undersøkes de viktigste søvn-parametre, som pulsoksymetri, luftflow og pustebevegelser. Dette er gjerne første undersøkelse som gjøres. En fullstendig undersøkelse (Polysomnografi, PSG) er en mer inngående analyse og består av følgende komponenter: Elektroencefalogram (EEG) og elektrookulogram (EOG) med registrering av søvnfaser, pulsoksymetri med registrering av oksygenmetningsfall, abdomen- og toraksbelte med registrering av pustebevegelser, nasalkanula med registrering av luftstrøm, elektrokardiogram (EKG) med registrering av hjerteaktivitet og elektromyogram (EMG) med registrering av muskelaktivitet i ansiktsmuskulatur og leggmuskulatur. Den tredje undersøkelsen er trykksonderegistrering, som registrerer inspiratorisk trykk i øsofagus, og som er aktuell med tanke på å oppdage RERA. Dette gjøres ved å legge inn en sonde gjennom nesen og ned til øsofagus. Tidligere var dette eneste måten å oppdage RERA på, men studier fra 2000/2001 viser at man ved et nasalkanulasystem kan oppdage avflatning av nasal luftstrømskurve. Denne avflatningen av luftstrømskurven tyder på økt motstand i de øvre luftveier og økt respirasjonsarbeid (14,15). Trykksregistrering sammenlignet med nasalkanula registrering viser ingen statistisk forskjell når det gjelder å oppdage RERAs (16).

7.7 Behandling:

CPAP-behandling og livsstilsendring er gullstandard for behandling av OSAHS. CPAP er vist å kunne reversere blodtrykksøkning under søvn på kort sikt, og normaliserer også forhøyet blodtrykk på dagtid (7). Andre behandlingsalternativer er bittskinne og kirurgisk behandling, men færre pasienter vil ha fullt utbytte av denne behandlingen (14).

8. CPAP, EN KORT INNFORING

8.1 Virkemåte

CPAP er forkortelse for Continuous Positive Airway Pressure (kontinuerlig luftveisovertrykk), og har blitt den mest effektive behandling av OSAHS. CPAP sin virkemåte er ved å utvide øvre luftveier og derved motvirke bløtvevet fra å kollapse mens pasienten sover. Ved denne mekanismen vil apnoéer og hypopnéer effektivt bli eliminert, samtidig med å redusere nattlige oppvåkninger og normalisere oksygenmetningen. Det er gjort mange studier på CPAP's virkemåte, og Engleman et al's studie fra 1996 (43) hvor et spørreskjema ble utsendt til alle som hadde benyttet CPAP i 2 uker eller lengre, viste overbevisende resultater. Noen av resultatene er gjengitt i vedlegg 4.

8.2 Hva hjelper CPAP mot?

CPAP har i studier vist å redusere dagtretthet, stemning og kognitiv funksjon hos personer med både mild og moderat apnoe. CPAP har også vist å øke livskvalitet og redusere kostnader for helsevesenet. Noen studier indikerer at CPAP-behandling reduserer blodtrykk, primært hos pasienter med alvorlig OSAHS (38,39,40). Studier tyder også på at CPAP-behandling kan forbedre venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon hos pasienter med hjertesvikt og OSAHS (41).

8.3 Hvem skal bruke CPAP?

Oppdaterte retningslinjer spesifiserer kriterier for igangsetting med CPAP-behandling for pasienter med påvist Obstruktiv Søvnapné Hypopné syndrom. Alle pasienter med Apné Hypopné Index (AHI, antall pustestopp i timen i snitt) over 15 regnes som kvalifisert for CPAP-behandling. For pasienter med AHI fra 5 – 14,9 er behandlingen

indisert kun dersom pasienten har et av følgende symptomer; EDS, hypertensjon eller kardiovaskulær sykdom.

8.4 Hvordan brukes CPAP?

De fleste søvnsentre stiller inn CPAP-nivå under en søvnstudie. Dette kan gjøres som en andre studienatt eller under siste halvdel av den diagnostiske studien (split-night polysomnografi). Nå er CPAP-maskiner tilgjengelige som automatisk forandrer trykket avhengig av tilstedeværelse eller fravær av obstruktive eventer. De nøyaktige indikasjoner for disse maskinene diskuteres fortsatt.

CPAP-behandling krever en grundig søvnutredning og tilpasning og riktig maske og luft-trykk.

8.5 Bivirkninger

For de fleste er behandlingen uproblematisk. I en overgangsfase kan det kreve litt tilvenning å sove med masken og slangen, men de fleste opplever at nytten av behandlingen er større enn besværet.

De vanligste bivirkninger av CPAP er munntørhet, rhinitt og bihuleproblematikk. Disse kan effektivt behandles med luftfukter, antihistaminer og/eller nasale steroider. Også neseblødninger og irritasjon av øynene og ansikthuden kan forekomme. Noen opplever mareritt og hodepine.

Beklageligvis er etterlevelse et stort problem, ved at omtrent halvparten av brukerne av CPAP bruker den som foreskrevet. Men det er indikert at disse brukerne kommer til å fortsette å bruke sin CPAP på tross av dette

9. RESULTATER – CPAP OG REDUKSJON AV DAGTRETTHET

Resultatene er hentet fra Giles et als metaanalyse med tittel *Continuous Positive Airways Pressure for Obstructive Sleep Apnoea in adults* (42), utgitt første gang den 19. juli 2006. Se vedlegg 1, 2 og 3.

Metaanalysen inneholder 36 forskjellige undersøkelser og inkluderer i alt 1718 personer. Søkestrategien som ble anvendt var søk i Cochrane Airways Group Trials register og referanselister over artikler. Ekspertene på området ble konsultert. Søkene var oppdatert til juli 2005. Undergruppene som diskuteres i oppgaven er bruk av CPAP og reduksjon av ESS, samt bruk av CPAP i forhold til Orale hjelpemidler.

Inklusjonskriteriene var randomiserte undersøkelser som sammenlignet nattlig CPAP- bruk med inaktiv kontroll eller orale hjelpemidler (Oral Appliances, OA) hos voksne med AHI over 5 per time. Undersøkelsene gikk over en periode på minst 2 uker.

Analysene som tok for seg bruk av CPAP mot kontroll i parallelle studier, med reduksjon i ESS som resultat, viste en signifikant forbedring ved bruk av CPAP, med 95 % konfidensintervall på -3,83. (Vedlegg 1)

I crossover-studier var ikke tallene like sterke, men også i denne sammenhengen viser CPAP å være bedre enn kontroll. 95 % konfidensintervall -1,92. (Vedlegg 2)

Når man ser på sammenheng mellom bruk av CPAP og Orale hjelpemidler, med reduksjon i ESS som resultat, ser man at i enkelte studier har Orale hjelpemidler tilnærmet lik effekt som CPAP, mens andre studier viser noe bedre effekt av CPAP. Konfidensintervall -0,54. (Vedlegg 3)

10. RESULTATER – CPAP OG REDUKSJON AV MORGENHODEPINE

Søk i Medline og Cochrane ga få resultater med tanke på spesifikt bruk av CPAP og påfølgende reduksjon av morgnehodepine. Dette kan skyldes at morgnehodepine ikke er nøyaktig definert, og at hodepine generelt kan ha mange årsaksforhold.

3 studier fremlegges i det følgende.

Studie 1:

Studien til Loh et al (44) tok i 1997 for seg 80 pasienter med diagnostisert OSAHS som gjennomgikk polysomnografi. Pasientene ble intervjuet med tanke på hodepine-historikk. Hodepinene ble klassifisert i forhold til International Headache Society (IHS) kriteriene, og alvorlighetsgraden i forhold til Chronic Pain Index.

Hodepinekarakteristikk ble sammenlignet med dem av 22 kontrollpasienter med PLMS. Hodepinerespons på CPAP-behandling ble gjennomgått.

Resultatet av studien var at 48 (60 %) av pasientene hadde hodepine i løpet av året for studien. 25 av disse hadde en hodepine som ikke passet noen kategori. Av disse 25 pasientene, rapporterte 23 om morgnehodepine. Denne hodepinen var signifikant mer

vanlig blant OSAHS-gruppen sammenlignet med PLMS-gruppen. Opptreden og alvorlighet av morgnehodepinen var korrelert med alvorlighet av OSAHS. Av de 29 pasientene med OSAHS som ble behandlet med CPAP eller UPPP, ble morgnehodepinen redusert med en middelvei på 80 %, sammenlignet med minimal forbedring av migrene, tensjons- og cervikogen hodepine. Studien konkluderer med at morgnehodepine er assosiert med OSAHS, og at behandling med CPAP kan redusere denne type hodepine.

Studie 2:

Studien til Neau et al (45) prøvde i 2001 å finne ut av følgende: Sammenligne prevalensen og kliniske data i OSAHS og å analysere klinisk bedring av hodepine med fornuftig behandling. Studien tok også for seg andre forhold, men ikke som er relevante for problemstillingen i denne oppgaven.

Studien var en prospektiv studie av i alt 312 pasienter henvist til søvnsenter grunnet snoring. Disse gjennomgikk polysomnografi. Pasienter og kontrollgruppe ble intervjuet vedrørende deres medisinske fortid, hodepinehistorikk og dens kliniske karakteristikk, dagtrettet (ifølge ESS) og stemningslidelser.

Oppfølgingspasientene med hodepine (OSAHS og kontrollgrupper), behandlet eller ikke, ble også inkludert. Pasientene ble delt i to grupper: OSAHS (n=164) og snorkere (n= 148). 53 pasienter med OSAHS hadde hodepine, og av dem hadde 58,5 % (n=30) morgnehodepine. Det var ingen statistisk forskjell mellom de to gruppene med tanke på prevalens eller klinisk karakteristikk av hodepinen.

Studien resulterte med at 36 av pasientene med OSAHS fikk redusert sin hodepine under behandlingen, men dette var ikke statistisk forskjellig fra hva som ble funnet blant ubehandlede snorkere. Studiene viste i tillegg at hodepine, og spesielt morgnehodepine er vanlig hos pasienter med OSAHS, men at det må regnes som et uspesifikt funn. De underliggende mekanismer er ikke fullstendig klarlagt, men depresjon kan være en viktig faktor. På tross av denne mangelen på spesifisitet, konkluderte studien med at behandling med spesielt nasal CPAP medfører en forbedring av hodepine-symptomene hos flere pasienter.

Studie 3:

Den siste studien som henvises til i oppgaven, er Sand et al's studie (46) fra 2003, hvor man prøvde å estimere prevalensen av hodepine blant pasienter henvist for

mistenkt OSAHS i forhold til forekomsten i en større populasjonsbasert studie (Nord-Trøndelag Helse-studien). Mellom 1995 og 1998 ble polysomnografi utført på 421 pasienter, hvorav 324 fylte ut et spørreskjema vedrørende deres søvnvaner og hodepine. Studien viste at hodepine var mer vanlig blant pasienter henvist til polysomnografi enn blant befolkningen for øvrig (n=41340).

Studien viste at kronisk hodepine (15 eller flere dager per måned) var syv ganger vanligere blant pasienter med og uten bekreftet OSAHS enn blant befolkningen for øvrig, men det ble konkludert med at det ikke var en signifikant forskjell i prevalens av morgenhodepine mellom dem med AI over eller under 5 per time.

Også denne studien mener at CPAP-behandling er riktig intervensjon for å redusere forekomst av morgenhodepine.

11. DISKUSJON

Studiene viser at symptomene som pasienter med OSAHS lider av, bedres ved bruk av CPAP-behandling. Dette vises tydelig i analysene vedrørende reduksjon av ESS-score etter bruk av CPAP, samt i reduksjon av hodepine.

En ikke ubetydelig andel av pasienter som bruker CPAP opplever ubehag. Disse problemene knytter seg spesielt til støy fra maskinen og ubehag ved maskebruk.

Til tross for dette, valgte over 70 % av pasientene å fortsette sin CPAP-behandling (20). Nå som CPAP-maskiner med loggføring er standard, vil det være et tidsspørsmål før metaanalyser vedrørende bruk er tilgjengelige.

11.1 Dagtretthet

Dagtretthet blir målt ved reduksjon av Epworth Sleepiness Scale (ESS), som ble signifikant redusert ved bruk av CPAP. Verdiene etter behandling var innenfor referanseområdene. ESS er subjektiv og utelukkende retrospektiv, noe som kan medføre at pasientene ikke husker alt helt riktig i forhold til hendelser før behandlingen, og at eventuelle forbedringer vektlegges sterkere. På tross av dette viser behandlingen en signifikant forbedring av symptomer, noe som ikke utelukkende kan skyldes disse forhold.

11.2 Morgenhodepine

Til tross for varierende resultater i ulike studier, viser alle en forbedring av morgenhodepine ved bruk av CPAP. De ulike studiene peker på forskjellige årsaks-sammenhenger, og grunnet at dette er et uspesifikt symptom med mange årsaks-faktorer, er det ikke enighet om hva som medfører at behandling med CPAP reduserer dette symptomet. Det er konsensus om at behandling med CPAP regnes som gullstandard ved OSAHS-relatert morgenhodepine, og at det er signifikant reduksjon av symptomene ved denne behandlingen, men det må atskillig sterkere forskning på banen før man kan definere akkurat hva det er ved behandlingen som fører til denne reduksjonen.

11.3 Problem

Mange av prevalens-studiene vedrørende OSAHS som har blitt utført fram til dags dato har hatt en eller flere metodiske svakheter, inkludert seleksjonsbias, ulike definisjoner av obstruktiv søvnapné, mangel på skille mellom ulike apnétyper samt for små forsøksgrupper. Dette er unngått i denne studien ved gjennomlesing av definisjoner i de ulike studiene, og brukt dem med lik definisjon for blant annet obstruktiv søvnapné og apnéer. Selv om det er konsensus om definisjonene for søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, er det ikke definert hvilket antall apnéer og hypopnéer som er klinisk signifikant .

En grenseverdi på 5 eller flere apnéer eller hypopnéer på time (AHI) er historisk regnet som abnormt, men opprinnelsen til dette tallet er usikker.

Dette gjør seg spesielt gjeldende for dem uten symptomer på OSAHS, som inkluderer dagtrettet, snorking, nattlige oppvåkninger og morgenhodepine.

Utredningen bør være mer varsom med tanke på å skille mellom symptomatiske og asymptotiske personer, og ekskludere sentrale apnéer når estimatene kalkuleres.

De forskjellige studiene har også noe forskjellig definisjon på OSAHS, noe som gjør det vanskelig å sammenligne punkt-estimer i de ulike studiene.

Det vil være mer hensiktsmessig for undersøkerne å estimere morbiditet og mortalitet med konfidensintervaller, og å bruke flere nivåer for grenseverdi.

Seleksjon av subjekter bør følge en todelt prøve-prosedyre. Alle med symptomer som passer med OSAHS og en undergruppe med asymptotiske subjekter kan følges

med en nattlig polysomnografi. Subjekter med signifikant morbiditet bør ekskluderes fra prevalens-studier, da dette kan påvirke resultatet av studiene.

Faktorer som øker risikoen for søvnrelaterte respirasjonsproblemer, OSAHS og dets relaterte symptomer inkluderer alder, strukturell patologi av øvre luftveier, sedativa og alkohol sannsynligvis sammen med familiehistorikk.

Selv om endokrine forandringer som veksthormon-, thyroidea hormon- og progesteronmangel også har vært foreslått som risikofaktorer for forverring av OSAHS, er det minimalt med epidemiologiske bevis som støtter denne påstanden

Med tanke på selve CPAP-maskinen er det ingen nevneverdige problemer ved de ulike studiene. Den er ved en søvnutredning ofte stilt inn som en auto-set CPAP, noe som gjør at den regulerer trykket avhengig av hva pasienten har behov for.

Problemer ved bruk av CPAP har i studier utelukkende vært begrunnet i komplikasjoner til bruk av maskinen, noe som har medført at den ikke har blitt benyttet som foreskrevet. Dette gjelder for en betydelig andel av pasientene, med noe forskjell i de ulike studier. Denne andelen vil sannsynligvis reduseres i tiden som kommer, med tanke på utviklingen av stadig mer behagelige nesepropp-masker og mindre voluminøse maskiner som ikke støyer like mye som de nåværende.

12. KONKLUSJON

CPAP-behandling regnes som gullstandard for behandling av OSAHS, og studiene tyder på at det er god grunn til dette. Symptomene bedres, og personene dette gjelder, får økt livskvalitet, redusert dagtrettighet, redusert morgenhodepine, redusert antall nattlige oppvåkninger og behandlingen kan også i enkelte tilfeller reduserte et eventuelt forhøyet blodtrykk. Behandlingen bør gjennomføres av et søvnsenter med kompetanse på dette området, og i tillegg til selve CPAP-behandlingen bør det vektlegges at mosjon, riktig kost og regelmessig bruk av CPAP-maskinen er faktorer som spiller inn.

Pasienter med OSAHS blir gjerne kjent med den onde sirkelen de kommer inn i på grunn av sin sykdom. Med redusert søvnkvalitet er det vanskelig å komme inn på rett spor med tanke på å gå turer og å spise sunnere, rett og slett fordi de ikke har

overskudd. Derfor vil CPAP-behandling være en behandling som kan bryte denne onde sirkelen, og sørge for mer overskudd.

Det er derfor av største betydning at personer som har dagtrettet, observerte apnéperioder, snorking og morgenhodepine henvises til søvnutredning for å avkrefte en eventuell søvnrelatert respirasjonsforstyrrelse.

13. REFERANSER

1. Shepard, J.W., Jr., et al., *Evaluation of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea*. Sleep, 1991. **14**(4): p. 361-71.
2. Gislason, T., et al., *Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle-aged women*. Chest, 1993. **103**(4): p.1147-51.
3. Bliwise, D.L.,J.C.Nekich, and W.C. Dement, *Relative validity of selfreported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population*. Chest, 1991.**99**(3): p. 600-8.
4. Larsson, L.G., et al., *Gender differences in symptoms related to sleep apnea in a general population and in relation to referral to sleep clinic*. Chest,2003. **124**(1):p.204-11.
5. Chervin RD. *Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea*. Chest. Aug 2000;**118**(2):p.372-9.
6. Exar, E.N. and N.A. Collop, *The upper airway resistance syndrome*. Chest, 1999. **115**(4): p. 1127-39.
7. Young T, Peppard PE,Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;**165**(9):1217–39.
8. Hahn, P.Y., L.J. Olson, and V.K. Somers, *Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea*, in *Sleep. A Comprehensive Handbook.*, T. Lee-Chiong, Editor. 2006, John Wiley & Sons, Inc.
9. Exar, E.N. and N.A. Collop, *The upper airway resistance syndrome*. Chest, 1999. **115**(4): p. 1127-39.

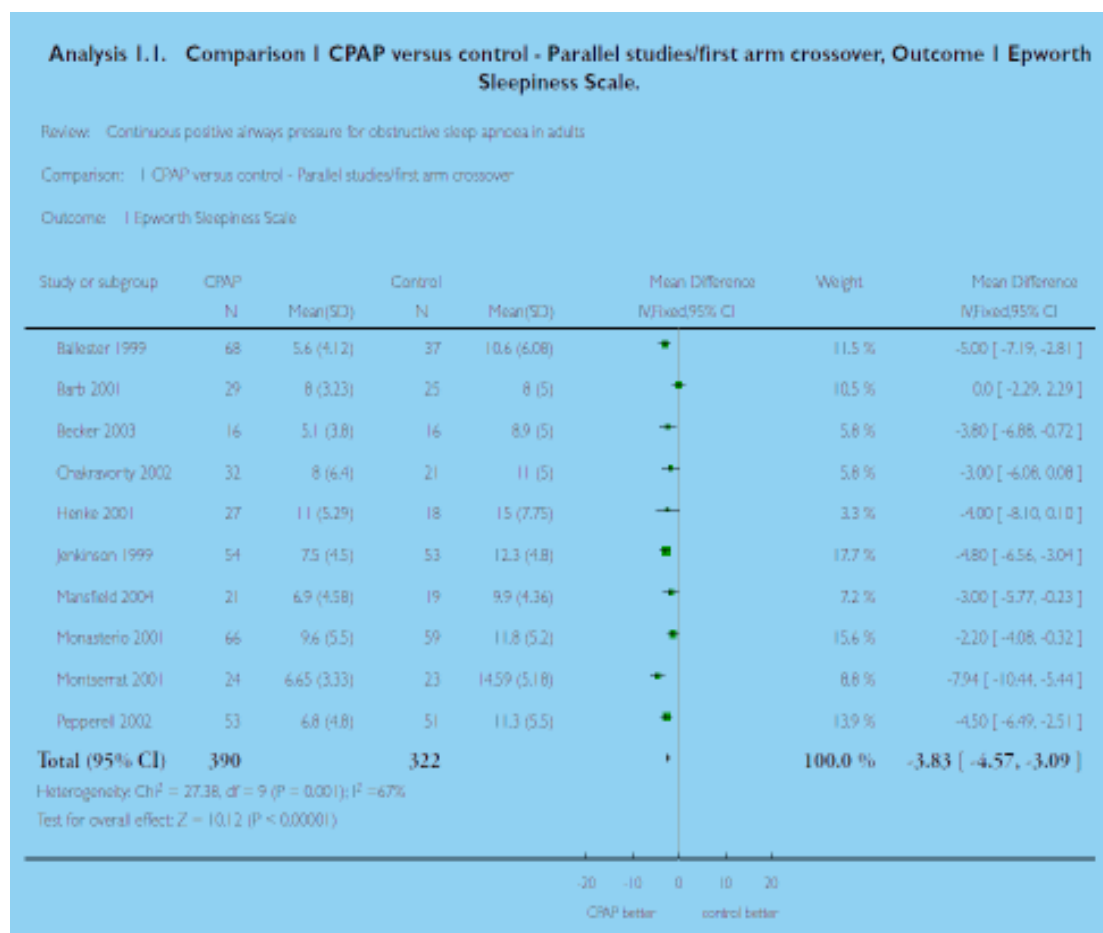
10. Guilleminault, C., et al., *Heart rate variability, sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and mild obstructive sleep apnea syndromes*. Sleep Med, 2005. **6**(5): p. 451-7.
11. Guilleminault, C., et al., *Upper airway resistance syndrome, nocturnal blood pressure monitoring, and borderline hypertension*. Chest, 1996. **109**(4): p. 901-8.
12. Partinen M. and T. Telakivi, *Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep, 1992. **15** (6 Suppl): p. S1-4.
13. Grunstein R., et al., *Snoring and sleep apnea in men; association with central obesity and hypertension*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1993. **17**(9): p.533-40.
14. Lorino, A.M., et al., *Effects of nasal prongs on nasal airflow resistance*. Chest, 2000. **118**(2): p. 366-71.
15. Aittokallio, T., et al., *Analysis of inspiratory flow shapes in patients with partial upper-airway obstruction during sleep*. Chest, 2001. **119**(1): p. 37-44.
16. Lewis, K.L., *Apneas, hypopneas, and respiratory effort-related arousals: moving closer to a standard*. Curr Opin Pulm Med, 2002. **8**(6): p. 493-7.
17. Rasmussen BK, Olesen J. *Symptomatic and non-symptomatic headaches in a general population*. Neurology 1992; **42**: 1225-31.
18. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. *Prevalence of frequent headache in a population sample*. Headache 1998; **38**: 497-506.
19. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. *The occurrence of sleep disordered among middle-aged adults*. N Engl J Med. 1993;**328**(17):1230-5.
20. American Academy of Sleep Medicine. *Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definitions and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force*. Sleep. 1999;**22**(5):667-89.
21. Olejniczak PW, Fish BJ. *Sleep disorders*. Med Clin North Am. 2003;**87**(4):803-33.
22. Chesson AL Jr, Wise M, Davila D, Johnson S, Littner M, Anderson WM, 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(7):961-8.*
23. ICSD – International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Diagnostic Classification Committee. Torphy MJ, chairman. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association; 1997.
 24. Qureshi A, Lee-Chiong Jr T. *Medications and their effects on sleep.* Med Clin North Am. 2004;**88(3)**:751-66.
 25. Rasmussen BK, *Migraine and tension type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle,* Pain **53** (1993), pp.65-72.
 26. M. Maizels and R. Burchette, *Somatic symptoms in headache patients: the influence of headache diagnosis, frequency, and comorbidity,* Headache **44** (2004), pp.983-993.
 27. T. Paiva, A. Farinha, A. Martins and A. Batista, *Chronic headache and sleep disorders,* Arch Int Med **157** (1997), pp. 1701-1705.
 28. Headache Classification Committee of the International Headache Society, *Classification and diagnostic criteria of headache Disorders, cranial neuralgias, facial pain,* Cephalgia **24** (2004) (Suppl. 1), pp. 1-151.
 29. M. S. Aldrich and J. B. Chauncey, *Are morning headaches part of obstructive sleep apnea syndrome?,* Arch Intern Med **150** (1990), pp. 1265-1267.
 30. J. S. Poceta and D. J. Dalessio, *Identification and treatment of sleep apnea in patients with chronic headache,* Headache **35** (1995), pp. 590-596.
 31. J. Ulfberg, N. Carter, M. Talback and C. Edling, *Headache, snoring and sleep apnoea,* J Neurol **243** (1996), pp. 621-625.
 32. D. B. Kirsch and R. F. Josefowicz, *Neurological complications of respiratory disease,* Neurol Clin **20** (2002), pp. 247-264.
 33. N. K. Loh, D. S. Dinner, N. Foldway, F. Skobieranda and W. W. Yew, *Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headaches?,* Arch Intern Med **159** (1999), pp. 1765-1768.
 34. J. P. Neau, J. Paquereau, M. Malibe, J. C. Meuroce, P. Ingrand and R. Gil, *Relationship between sleep apnoea syndrome, snoring and headache,* Cephalgia **22** (2002), pp. 333-339.

35. R. Jensen, C. Olsborg, R. Salvesen, T. Torbergsen and S. Bekkelund, *Is obstructive sleep apnea syndrome related with headache?*, *Acta Neurol Scand* **109** (2004), pp. 180-184.
36. J. S. Poceta, *Sleep-related headache*, *Curr Treat Opin* **4** (2002), pp. 121-128.
37. P. Jennum and S. E. Borgersen, *Intracranial pressure and obstructive sleep apnea*, *Chest* **95** (1989), pp. 279-283.
38. . Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. *Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea*. *Circulation*. Jan 7 2003;**107**(1):68-73.
39. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. *Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial*. *Lancet*. Jan 19 2002;**359**(9302):204-10.
40. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. *Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 2001;**163**(2):344-8
41. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. *Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea*. *N Engl J Med*. Mar 27 2003;**348**(13):1233-41.
42. Giles TL, Lasserson TJ, Smith B, White J, Wright JJ, Cates CJ. *Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
43. Heather M. Engleman, Nima Asgari-Jirhandeh, Andrew L. McLeod, Crichton F. Ramsay, Ian J. Deary and Neil J. Douglas, *Self-Reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy*. *Chest*.1996;**109**:1470-1476
44. Loh NK, Dinner DS, Foldvary N, Skobieranda F & Yew WW (1999). *Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headaches?* *Arch Intern Med* **159**, 1765–1768.
45. Neau JP, Paquereau J, Bailbe M, Meurice JC, Ingrand P, Gil R. *Relationship between sleep apnoea syndrome, snoring and headaches*. *Cephalalgia*. 2002 Jun;**22**(5):333-9
46. Sand T, Hagen K & Schrader H. *Sleep apnoea and chronic headache*. *Cephalalgia* 2003; **23**:90–95.

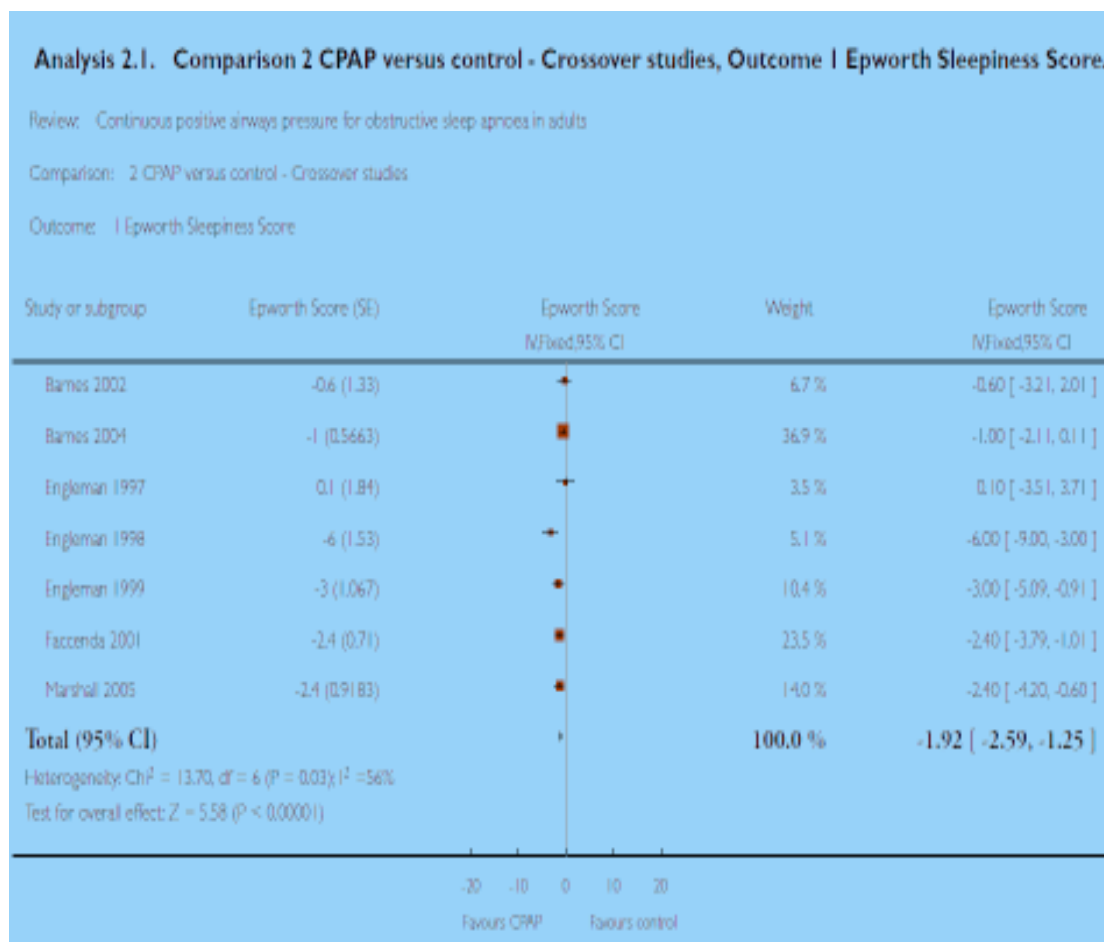
VEDLEGG

Vedlegg 1: Sammenhengen mellom CPAP og kontroll i parallelle studier, med reduksjon i ESS som resultat



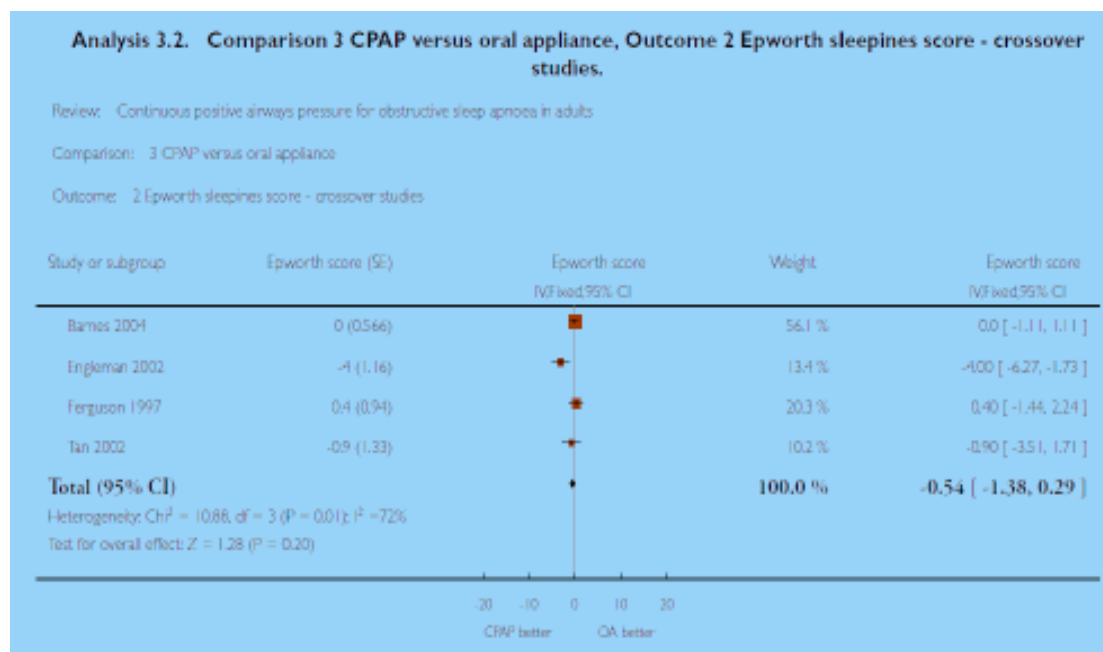
Analysen består av i alt 10 studier, med i alt 390 personer i CPAP-gruppen og 322 personer i kontrollgruppen, og med 95 % konfidensintervall -3,83 [-4,57 , -3,09].

Vedlegg 2: Sammenhengen mellom bruk av CPAP og kontroll i crossover-studier, med reduksjon i ESS som resultat



Analysen består av i alt 7 studier, med 95 % konfidensintervall -1,92 [-2,59, -1,25].

Vedlegg 3: Sammenhengen mellom bruk av CPAP og Orale hjelpemidler i crossoverstudier, med reduksjon av ESS som resultat



Analysen består av i alt 4 studier, med 95 % konfidensintervall -0,54 [-1,38, 0,29].

Vedlegg 4: Forandring i funksjon og symptomer ved bruk av CPAP

Measure	Percentage Reporting Improvement	Change in Score, Mean±SD
Patient rating		
Breathing pauses	94	1.6±0.6*
Snoring	92	1.6±0.7*
Daytime sleepiness	84	1.3±0.8*
Sleep quality	81	1.2±0.9*
Tiredness	79	1.0±0.8*
Ability to drive long distances safely	77	1.3±0.9*
Concentration	68	0.9±0.9*
Work efficiency	66	0.9±0.9*
General health	61	0.8±0.9*
Time taken off work	32	0.5±0.8*
Sex drive	22	0.1±0.9

*p<0.0001.