

Agnieszka Damiza-Detmer¹, Izabela Damiza², Małgorzata Pawełczyk³

Wake-up stroke – diagnostyka, postępowanie, leczenie

Wake-up stroke – diagnosis, management and treatment

¹ Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, Łódź, Polska

² Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, Polska

³ Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Agnieszka Damiza-Detmer, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel.: +48 42 639 35 91, e-mail: damiza@vp.pl

Streszczenie

Wake-up stroke definiowany jest jako udar niedokrwienny o nieznanym czasie wystąpienia objawów, którego objawy neurologiczne – nieobecne przed zaśnięciem – ujawniają się po przebudzeniu. Takie udary stanowią około 20% (14–24%) wszystkich udarów niedokrwiennych. Wysoka częstość występowania udaru po przebudzeniu może mieć związek z dobową zmiennością częstości pracy serca i ciśnienia tętniczego, z procesem krzepnięcia, a także z epizodami migotania przedsionków, które są częstsze o poranku. Zwiększone ryzyko udaru w trakcie snu dotyczy fazy REM. Przeważającą grupą pacjentów z *wake-up stroke* są osoby chorujące na obturacyjny bezdech senny. Do niedawna *wake-up stroke* – z powodu nieznanego czasu początku i potencjalnego ryzyka krwawienia do mózgu – był traktowany jako przeciwwskazanie do włączenia leczenia reperfuzyjnego. Najnowsze badania wskazują, że *wake-up stroke* pojawia się tuż przed przebudzeniem. Pacjenci mogliby więc być kwalifikowani do leczenia reperfuzyjnego, co wpłynęłoby na poprawę stanu klinicznego.

Słowa kluczowe: *wake-up stroke*, udar o nieznanym czasie wystąpienia objawów, perfuzyjne CT, udar

Abstract

Wake-up stroke is defined as ischaemic stroke with unknown time of symptom onset, when patients go to sleep normal and awaken with neurological symptoms. This type of stroke accounts for about 20% (14–24%) of all ischaemic strokes. The high incidence of wake-up stroke may be associated with diurnal variability of heart rate and blood pressure, coagulation processes, as well as episodes of atrial fibrillation, which are more common in the morning. The risk of wake-up stroke increases during REM sleep. Individuals with obstructive sleep apnoea account for the majority of patients with wake-up stroke. Until recently, wake-up stroke was considered a contraindication for reperfusion treatment due to the unknown time of onset and a potential risk of intracranial bleeding. The latest research has shown that wake-up stroke occurs shortly before awakening. Therefore, these patients could be qualified for reperfusion treatment, which would improve their clinical status.

Keywords: wake-up stroke, stroke of unknown symptom onset, perfusion CT, stroke

WPROWADZENIE

W krajach uprzemysłowionych udary stanowią drugą co do częstości przyczynę śmierci i najczęstszą przyczynę trwałej niepełnosprawności (Rimmele i Thomalla, 2014). W udarze niedokrwiennym okluzja naczyńia mózgowego powoduje hipoperfuzję obszarów położonych dystalnie. Przyczynia się to do zmniejszonego dostarczenia tlenu, co wpływa negatywnie na metabolizm i funkcjonowanie neuronów. O rokowaniu decydują czas i obszar niedokrwienia. *Wake-up stroke* (WUS) to udar niedokrwienny o nieznanym czasie wystąpienia objawów, które są zauważalne u pacjenta tuż po przebudzeniu. Większość badaczy przyjmuje czas do 9 godzin, kiedy to pacjent był widziany bez objawów.

Obecnie dysponujemy dwiema podstawowymi metodami leczenia udarów niedokrwiennych mózgu: leczeniem trombolitycznym oraz trombektomią mechaniczną (*mechanical thrombectomy*, MT). Tromboliza dożylna z zastosowaniem alteplazy (*recombinant tissue plasminogen activator*, rTPA) ma na celu przywrócenie drożności naczynia poprzez rozpuszczenie skrzepliny. Efektywność tej metody została udowodniona w dwóch randomizowanych badaniach, w których odnotowano wyraźny wzrost liczby pacjentów po udarze z korzystnymi rezultatami końcowymi (Hacke *et al.*, 2008). Wytyczne opracowane przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) wciąż rekomendują trombolizę dożylną jako złoty standard leczenia ostrej fazy udaru niedokrwiennego (Błażejewska-Hyżorek *et al.*, 2019). W wytycznych PTN, jak również w wytycznych American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) z 2018 roku metoda ta została uznana za skuteczną i zalecaną u pacjentów, u których czas od wystąpienia objawów wynosi mniej niż 4,5 godziny (Powers *et al.*, 2018).

W diagnostyce WUS do dyspozycji mamy perfuzyjną tomografię komputerową (*computed tomography*, CT) i rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging*, MRI). Mogą one wykazać obszar penumbry, czyli miejsca potencjalnie odwracalnego niedokrwienia tkanki nerwowej (Campbell *et al.*, 2019; Caruso *et al.*, 2018; Rimmele i Thomalla, 2014). W wymienionych badaniach obrazowych u pacjentów z udarem przyjmowanych po upływie 4,5 godziny od pojawienia się objawów wciąż wykazywano duże obszary mózgu możliwe do uratowania (Campbell *et al.*, 2019; Caruso *et al.*, 2018). Decyzja o włączeniu leczenia reperfuzyjnego powinna być oparta na możliwych do uratowania obszarach tkanki mózgowej uwidocznionych w badaniach neuroobrazowych (perfuzyjnym CT i MRI) zamiast na czasie, który upłynął od wystąpienia objawów udaru (Campbell *et al.*, 2019). Badania randomizowane ukazujące kliniczne korzyści z dożylną trombolizy (*intravenous thrombolysis*, IVT) i MT u wybranych chorych z WUS selekcyjowanych na podstawie badań neuroobrazowych zmieniły podejście do postępowania w WUS (Albers *et al.*, 2018; Ma *et al.*, 2019; Nogueira *et al.*, 2018; Thomalla *et al.*, 2018). Dane wskazują, że u znacznej części pacjentów z WUS w obszarze udaru

niedokrwiennego obecne są strefy penumbry. Może to wynikać z dobrego krążenia obocznego lub pojawienia się udaru w drugiej połowie nocy, na co wpływ mają interakcja między rytmem okołodobowym a cyklem sen-czuwanie, regulującym układ wegetatywny, oraz dobowy rytm układu krzepnięcia (Peter-Derex i Derex, 2019).

PATOFIZJOLOGIA

Dane epidemiologiczne wskazują na zmienny rytm okołodobowy występowania udarów niedokrwiennych. Duża populacja pacjentów z udarem niedokrwiennym wykazywała początkowe objawy w godzinach porannych (między 6.00 rano a południem, ze szczytem około 8.30). Drugi, mniejszy szczyt obserwowano wieczorem, w nocy zaś częstość udarów była znikoma. Zwiększone ryzyko porannego udaru niedokrwiennego (*acute ischaemic stroke*, AIS) może być związane z jednoczasową zmiennością ciśnienia tętniczego i poranną hiperkoagulopatią (Peter-Derex i Derex, 2019). Poranna skurczowa wartość ciśnienia tętniczego wzrasta o 20–25 mm Hg, a u osób starszych, które mają mniej podatne i elastyczne ściany tętnic – o 40–60 mm Hg. W sytuacjach patologicznych, takich jak nadciśnienie tętnicze lub obturacyjny bezdech senny (*obstructive sleep apnea syndrome*, OSA), fizjologiczne fluktuacje, zwłaszcza nocny spadek ciśnienia tętniczego, są osłabione (Portaluppi *et al.*, 2012).

Badania prospektywne wykazały niezależny związek między WUS a nowo zdiagnozowanym migotaniem przedsionków (*atrial fibrillation*, AF). U osób z wybudzeniowym zdarzeniem naczyniowo-mózgowym prawdopodobieństwo wykrycia AF było trzy razy wyższe niż u pozostałych pacjentów (Riccio *et al.*, 2013). Zależność ta może mieć związek z okołodobową zmiennością AF, które częściej pojawia się w godzinach porannych (Viskin *et al.*, 1999). Na zjawisko WUS wpływa także rytm okołodobowy układu krzepnięcia krwi, w którym występuje poranny wzrost płytek krwi, czynników krzepnięcia, aktywności fibrynolitycznej, hematokrytu i lepkości osocza; odnotowano też poranną dysfunkcję *endothelium* (Chrusciel *et al.*, 2009; Haus, 2007; Otto *et al.*, 2004). Poranny szczyt zdarzeń naczyniowych może być również związany z przewagą fazy REM (*rapid eye movement*) snu nad ranem. Faza ta charakteryzuje się przemieszczającym wzrostem napięcia mięśniowego, przyspieszonym ruchem gałek ocznych i aktywnością mostu, która skutkuje wzrostem aktywności współczulnej, a co za tym idzie – wzrostem ciśnienia tętniczego i zmianą częstości rytmu serca (Cabiddu *et al.*, 2012). Obturacyjny bezdech senny to niezależny czynnik ryzyka WUS, zwiększający je 2–4-krotnie (Arzt *et al.*, 2005; Redline *et al.*, 2010). Wtórne do OSA nocne zmniejszenie saturacji może prowadzić do niedokrwienia tkanki mózgowej. Obturacyjny bezdech senny jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru wywołanego przez nadciśnienie tętnicze, ponieważ niedotlenienie i retencja dwutlenku węgla mogą zaburzać aktywność autonomicznego układu nerwowego, wpływając na

układ krążenia, w tym na częstość rytmu serca i podwyższenie ciśnienia tętniczego (Bradley i Floras, 2009; Hsieh *et al.*, 2012).

NEUROOBRAZOWANIE

W udarze niedokrwiennym, zwłaszcza w WUS i udarze o nieznanym czasie wystąpienia objawów, coraz większy nacisk kładzie się na wykorzystanie badań neuroobrazowych do kwalifikacji pacjentów do leczenia reperfuzyjnego. Szczególną uwagę zwraca się na stosunek między wielkością rdzenia udaru, czyli obszaru dotkniętego nieodwracalnymi zmianami niedokrwiennymi, a strefą penumbry, która jest obszarem hipoperfuzji zagrożonym martwicą w razie niewłączenia leczenia reperfuzyjnego (Peter-Derex i Derex, 2019; Thomalla *et al.*, 2011). Wielkość rdzenia udaru można ocenić za pomocą MRI zależnego od dyfuzji (*magnetic resonance diffusion-weighted imaging*, MR-DWI), a penumbry – przy zastosowaniu sekwencji PWI-MRI (*perfusion-weighted imaging MRI*) lub perfuzyjnej tomografii komputerowej (*computed tomography perfusion*, CTP) (Peter-Derex i Derex, 2019).

W badaniu CTP do oceny przepływu mózgowego wykorzystywane jest oprogramowanie oceniające takie parametry, jak średni czas przepływu (*mean transit time*, MTT), mózgową objętość krwi (*cerebral blood volume*, CBV) i mózgowy przepływ krwi (*cerebral blood flow*, CBF) (Caruso *et al.*, 2018). CBF wylicza się jako stosunek między CBV a MTT, a na jego podstawie tworzy się mapę perfuzji tkanki mózgowej, w której wyodrębnić można obszar penumbry (CBV >2,0 ml/100 g) i obszar rdzenia z dokonany udarem (CBV <2,0 ml/100 g) (Caruso *et al.*, 2018). Im wyższy stosunek między penumbry a rdzeniem, tym krótszy czas niedokrwienia i większe potencjalne korzyści z leczenia reperfuzyjnego (Peter-Derex i Derex, 2019). W badaniu przeprowadzonym w 2018 roku przez Caruso i wsp. wykazano korzyści z leczenia reperfuzyjnego u pacjentów, u których stosunek penumbra : rdzeń wynosił >50%. Potwierdza to wcześniejsze badanie (Cortijo *et al.*, 2014): pacjenci z WUS, u których w CTP wielkość rdzenia udaru stanowiła nie więcej niż 1/3 obszaru penumbry, odnieśli korzyści z leczenia trombolitycznego. Podstawowym ograniczeniem CTP w codziennej praktyce klinicznej jest konieczność użycia środka kontrastowego oraz posiadania dużego doświadczenia przez osobę wykonującą i opisującą badanie.

W MRI najbardziej wiarygodnym parametrem służącym do oceny czasu trwania udaru jest rozbieżność między DWI a sekwencją FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*). Rozbieżność DWI-FLAIR (*DWI-FLAIR mismatch*) definiuje się jako obecność obszaru ograniczenia dyfuzji przy braku wyraźnej hiperintensywności sygnału w sekwencji FLAIR (Tsai i Albers, 2017).

Wyniki badań dotyczących rozbieżności DWI-FLAIR ukazują zależność między czasem, który upłynął od przebycia udaru, objętością zmian, wiekiem pacjenta a zmiennością w czułości podatności magnetycznej tkanki (Petkova *et al.*,

2010; Thomalla *et al.*, 2011). Potwierdzono, iż obecność rozbieżności DWI-FLAIR odpowiada ostrej fazie udaru niedokrwiennego występującej w czasie <3 i <4,5 godziny od początku objawów. U chorych z WUS i z wczesnym udarem (do 3 godzin) o znanym początku stwierdza się duże podobieństwo w zakresie częstości zjawiska *DWI-FLAIR mismatch* i rozmiarów penumbry w badaniach perfuzyjnych. Może to sugerować częste występowanie WUS wczesnym rankiem, tuż przed przebudzeniem, i odzwierciedlać dobowy rytm pojawiania się udaru ze szczytem o poranku. Niezależnie od mechanizmu patofizjologicznego wyniki badań wyraźnie wskazują, że pacjentów z WUS powinno się poddawać neuroobrazowaniu, aby ocenić obecność obszarów tkanki mózgowej możliwej do uratowania i możliwość zakwalifikowania do dalszego leczenia (Peter-Derex i Derex, 2019).

LECZENIE

Podejście do WUS uległo zmianie po publikacji randomizowanych badań, w których selekcjonowano pacjentów włączanych do leczenia reperfuzyjnego na podstawie badań obrazowych. Badanie perfuzyjne CT i MRI mogą wykazać istnienie w obrębie ogniska udarowego dużego obszaru tkanki możliwej do uratowania wczesną reperfuzyją, co pozwala na bezpieczne i efektywne leczenie wybranych chorych z WUS (Błażejewska-Hyżorek *et al.*, 2019).

W 2019 roku Campbell i wsp. przeprowadzili metaanalizę randomizowanych badań EXTEND, ECASS4-EXTEND oraz EPITHET, podczas których leczeniu trombolitycznemu poddani zostali pacjenci z WUS i pacjenci w rozszerzonym oknie czasowym od wystąpienia objawów (4,5–9 godzin) (Campbell *et al.*, 2019). Wyniki metaanalizy wskazują na korzyści odniesione przez chorych leczonych reperfuzyjnie w porównaniu z placebo. W wieloośrodkowym badaniu EXTEND pacjenci zostali poddani obrazowaniu perfuzyjnemu CT lub MRI w czasie 4,5–9 godzin od pojawienia się udaru albo od przebudzenia z objawami udaru (jeśli czas, jaki upłynął, mieścił się w 9 godzinach od środka trwania snu). Osoby, które w perfuzyjnym badaniu neuroobrazowym miały uwidocznione obszary hipoperfuzji z rejonami możliwymi do uratowania, poddano randomizacji do grup otrzymujących dożylnie alteplazę lub placebo. Pacjenci z WUS stanowili 65% osób włączonych do badania. Wykazano, że w grupie z zastosowaną alteplazą prawdopodobieństwo pozytywnego wyniku końcowego w postaci punktacji 0–1 w zmodyfikowanej skali Rankina (*modified Rankin Scale*, mRS) po 90 dniach od udaru było o 44% wyższe niż w grupie placebo. Jednocześnie w grupie badawczej występowało więcej krwawień do mózgu niż w grupie kontrolnej (Ma *et al.*, 2019). W badaniu ECASS4-EXTEND chorzy z udarem niedokrwiennym, u których objawy pojawiły się 4,5–9 godzin wcześniej, byli poddawani badaniu MRI (oceniało *mismatch* PWI/DWI) i po spełnieniu kryteriów kwalifikujących do leczenia reperfuzyjnego otrzymywali alteplazę albo placebo. Analiza wyników nie

wykazała istotnych statystycznie korzyści z zastosowania alteplazy ocenianych w mRS po 90 dniach od rozpoczęcia leczenia (Amiri *et al.*, 2016). W badaniu EPITHET kwalifikowani byli chorzy z udarem niedokrwiennym, którego objawy wystąpiły przed 3–6 godzinami. Wykonywano badanie MRI z oceną *mismatch* i po spełnieniu kryteriów włączenia podawano pacjentom alteplazę albo placebo. Następnie po 3–5 dniach chorzy podlegali ewaluacji rezonansowej z ponowną oceną *mismatch* PWI/DWI. Nie wykazano istotnej różnicy w zmniejszeniu objętości ogniska udarowego, stwierdzono natomiast istotny związek między zastosowaniem alteplazy a zwiększoną reperfuzyją u pacjentów z *mismatch* (Davis *et al.*, 2008).

W badaniu DEFUSE 3 do mechanicznej trombektomii kwalifikowano osoby, u których od momentu wystąpienia objawów udaru upłynęło 6–16 godzin, a badanie neuroobrazowe wykazywało obszary mózgu możliwe do uratowania. Badanie zakończono wcześniej, MT skutkowała korzystnym 90-dniowym rezultatem końcowym i niższą 90-dniową śmiertelnością w porównaniu z leczeniem zachowawczym (Fink *et al.*, 2002). W innym badaniu wykazano, że MT lub aspiracyjna trombektomia (*aspiration thrombectomy*, aT) u wybranych pacjentów z WUS prowadzi do dobrego wyniku ocenianego w mRS po 90 dniach, porównywalnego z wynikiem uzyskiwanym u chorych leczonych tą metodą w oknie czasowym 6 godzin od początku objawów (Bücker *et al.*, 2018).

W badaniu DAWN do MT z okluzją wewnątrzczaszkową tętnicy szyjnej lub tętnicy proksymalnej środkowej kwalifikowano pacjentów, którzy byli widziani bez objawów w ostatnich 6–24 godzinach i u których występowała rozbieżność między ciężkością objawów klinicznych (ocenyjanych za pomocą skali NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale) a objętością ogniska niedokrwiennego, z uwzględnieniem wieku chorych (<80 lub ≥80 lat). Objętość ogniska udarowego mierzona była za pomocą MR-DWI albo CTP. Grupę pacjentów poddawanych MT podzielono na trzy podgrupy: A – ≥80 lat, NIHSS >10, objętość ogniska <21 ml; B – <80 lat, NIHSS >10, objętość ogniska <31 ml; C – <80 lat, NIHSS >20, objętość ogniska 31–51 ml. Skuteczność oceniano za pomocą mRS w 90. dniu po leczeniu. Wykazano, że w grupie chorych z rozbieżnością kliniczno-radiologiczną po zastosowaniu MT rezultaty były lepsze niż w grupie, w której stosowano samą standardową opiekę (Nogueira *et al.*, 2018).

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu WAKE-UP kwalifikowano pacjentów z udarem o nieznanym czasie trwania objawów. Jedna grupa otrzymywała alteplazę, a druga – placebo. Poza standardowymi wskazaniami i przeciwwskazaniami do leczenia trombolitycznego kryteria włączenia obejmowały: wiek ≤80 lat, pełną sprawność przed udarem (0–1 punkt w mRS), wynik <25 punktów w skali NIHSS. Radiologiczne kryteria włączenia to stwierdzenie obszaru ograniczenia dyfuzji w badaniu MRI mózgu, któremu nie odpowiadał wyraźnie hiperintensywny sygnał w sekwencji FLAIR (*mismatch*), i określona rozległość ogniska ograniczonej dyfuzji: ≤1/3 obszaru unaczynienia tętnicy środkowej

mózgu, ≤1/2 obszaru unaczynienia tętnicy przedniej mózgu i ≤1/2 obszaru unaczynienia tętnicy tylnej mózgu. W grupie otrzymującej alteplazę główny wynik końcowy w postaci punktacji 0–1 w mRS po 90 dniach od udaru występował u 53,3% pacjentów. Wiązało się to z poprawą stanu funkcjonalnego. W grupie z placebo wynik 0–1 uzyskiwało 41,8% chorych (Thomalla *et al.*, 2018). Badanie wykazało, iż uzasadnione jest rozważanie dożylnego leczenia trombolitycznego według protokołu badania WAKE-UP, czyli na podstawie obecności zjawiska *mismatch* DWI-FLAIR w badaniu MRI mózgu. Wyniki tego badania uwzględniono w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia udarów mózgu (Błażejewska-Hyżorek *et al.*, 2019).

PODSUMOWANIE

Pacjenci z WUS stanowią około 20% chorych z udarami niedokrwiennymi. Opisana w artykule patofizjologia WUS i wpływ rytmu okołodobowego mają znaczenie dla pierwotnej i wtórnej profilaktyki udaru. W WUS szczególnie nacisk powinno się kłaść na diagnostykę AF i OSA oraz na przetrwały otwór owalny (u pacjentów z OSA) (Peter-Derex i Derex, 2019). Przy leczeniu przeciwpłytkowym należy rozważyć zalecenie przyjmowania leków przed snem, aby zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych o poranku (Bonten *et al.*, 2015).

Mając na uwadze patomechanizm WUS, można wnioskować, że w większości przypadków to incydent udarowy wybudza pacjenta ze snu. Każdą osobę zgłaszającą się z objawami udarowymi zauważonymi po przebudzeniu należałoby więc traktować jako chorego potencjalnie kwalifikującego się do leczenia reperfuzyjnego. Jak wynika z badań, najważniejszą rolę odgrywa tu odpowiednio wczesna diagnostyka obrazowa. Największe znaczenie ma MRI mózgowia – ocena obecności *mismatch* DWI-FLAIR najdokładniej odpowie na pytanie, kiedy mogło dojść do okluzji naczyń.

W badaniu perfuzyjnym CT oceniamy przepływ mózgowy, na podstawie którego wyróżniamy dwa obszary: obszar penumbry, gdzie mamy do czynienia ze zmniejszeniem przepływu, i obszar rdzenia, gdzie doszło do nieodwracalnych zmian niedokrwiennych. Dzięki ocenie stosunku obszarów penumbry i rdzenia możemy zdecydować o włączeniu pacjenta do leczenia reperfuzyjnego.

Ostatnio przeprowadzone badania wykazały, że chorzy z WUS wyselekcjonowani na podstawie badań neuroobrazowych, w których stwierdzono obszary możliwe do uratowania, mogą odnosić korzyści z leczenia reperfuzyjnego.

Najnowsze polskie wytyczne dotyczące leczenia udarów mózgu również podają, iż u pacjentów z WUS uzasadnione jest – oparte na obecności zjawiska *mismatch* DWI-FLAIR w badaniu MRI mózgu – dożylnie leczenie trombolityczne. Pozostałe kryteria kwalifikujące do leczenia trombolitycznego pozostają takie same jak dla chorych z udarem niedokrwiennym o znanym czasie trwania (Błażejewska-Hyżorek *et al.*, 2019).

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Albers GW, Marks MP, Kemp S et al.; DEFUSE 3 Investigators: Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378: 708–718.
- Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M et al.: European Cooperative Acute Stroke Study4: extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS4: ExTEND. *Int J Stroke* 2016; 11: 260–267.
- Arzt M, Young T, Finn L et al.: Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447–1451.
- Błażejewska-Hyżorek B, Czernuszenko A, Członkowska A et al.: Wytyczne postępowania w udarze mózgu. *Pol Przegl Neurol* 2019; 15 Supl A: A1–A156.
- Bonten TN, Snoep JD, Assendelft WJJ et al.: Time-dependent effects of aspirin on blood pressure and morning platelet reactivity: a randomized cross-over trial. *Hypertension* 2015; 65: 743–750.
- Bradley TD, Floras JS: Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82–93.
- Bücke P, Pérez MA, Hellstern V et al.: Endovascular thrombectomy in wake-up stroke and stroke with unknown symptom onset. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39: 494–499.
- Cabiddu R, Cerutti S, Viardot G et al.: Modulation of the sympathovagal balance during sleep: frequency domain study of heart rate variability and respiration. *Front Physiol* 2012; 3: 45.
- Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA et al.; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators: Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019; 394: 139–147.
- Caruso P, Naccarato M, Furlanis G et al.: Wake-up stroke and CT perfusion: effectiveness and safety of reperfusion therapy. *Neurol Sci* 2018; 39: 1705–1712.
- Chrusciel P, Goch A, Banach M et al.: Circadian changes in the hemostatic system in healthy men and patients with cardiovascular diseases. *Med Sci Monit* 2009; 15: RA203–RA208.
- Cortijo E, García-Bermejo P, Calleja AI et al.: Intravenous thrombolysis in ischemic stroke with unknown onset using CT perfusion. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 178–183.
- Davis SM, Donnan GA, Parsons MW et al.; EPITHET investigators: Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299–309.
- Fink JN, Kumar S, Horkan C et al.: The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2002; 33: 988–993.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al.; ECASS Investigators: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317–1329.
- Haus E: Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59: 966–984.
- Hsieh SW, Lai CL, Liu CK et al.: Obstructive sleep apnea linked to wake-up strokes. *J Neurol* 2012; 259: 1433–1439.
- Ma H, Campbell BCV, Parsons MW et al.; EXTEND Investigators: Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795–1803.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC et al.; DAWN Trial Investigators: Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11–21.
- Otto ME, Svatikova A, Barretto RB et al.: Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2507–2510.
- Peter-Derex L, Derex L: Wake-up stroke: from pathophysiology to management. *Sleep Med Rev* 2019; 48: 101212.
- Petkova M, Rodrigo S, Lamy C et al.: MR imaging helps predict time from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time. *Radiology* 2010; 257: 782–792.
- Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH et al.: Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 151–166.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al.; American Heart Association Stroke Council: 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–e110.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ et al.: Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269–277.
- Riccio PM, Klein FR, Pagani Cassarà F et al.: Newly diagnosed atrial fibrillation linked to wake-up stroke and TIA: hypothetical implications. *Neurology* 2013; 80: 1834–1840.
- Rimmele DL, Thomalla G: Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option – an update. *Front Neurol* 2014; 5: 35.
- Thomalla G, Cheng B, Ebinger M et al.; STIR and VISTA Imaging Investigators: DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 978–986.
- Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F et al.; WAKE-UP Investigators: MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018; 379: 611–622.
- Tsai JP, Albers GW: Wake-up stroke: current understanding. *Top Magn Reson Imaging* 2017; 26: 97–102.
- Viskin S, Golovner M, Malov N et al.: Circadian variation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Data from almost 10 000 episodes. *Eur Heart J* 1999; 20: 1429–1434.