

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01253

• 综述 •

## 创伤性颅脑损伤后的睡眠障碍

盛平, 侯立军, 董艳\*

第二军医大学长征医院神经外科, 上海 200003

**[摘要]** 睡眠障碍是颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)后最常见的伴随症状, 超过50%的TBI患者存在不同程度的失眠、嗜睡、昼夜节律失调等表现。长期的睡眠障碍可严重影响患者的精神状态、认知功能及脑损伤的修复, 且能增加交通事故等TBI的风险因素。下丘脑-垂体-靶腺轴功能紊乱所引起的一系列神经内分泌异常可能是睡眠障碍发生的主要原因。目前对TBI后各种类型睡眠障碍的诊断尚无统一标准, 治疗仍以催眠类药物为主、行为干预为辅, 然而催眠类药物对TBI后睡眠障碍的疗效及不良反应尚欠缺全面的评估。不同类型TBI后睡眠障碍的各种表现形式及其机制研究能指导临床治疗, 个体化治疗的实现也将对促进TBI后睡眠障碍患者康复起到积极作用。

**[关键词]** 睡眠障碍; 颅脑损伤; 昼夜节律

**[中图分类号]** R 651.15 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)11-1253-04

### Sleep disorders after traumatic brain injury

SHENG Ping, HOU Li-jun, DONG Yan\*

Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** Sleep disorder is the most common concomitant symptom following traumatic brain injury (TBI), with more than half of the patients representing insomnia, hypersomnia and circadian rhythm disorders. Long-term sleep disturbance can significantly affect the mental status, cognitive function and recovery of brain injury in TBI patients, which may increase the risk of TBI caused by traffic accidents. A series of neuroendocrine abnormalities caused by hypothalamic-pituitary-target gland axis dysfunction may be the main reason for sleep disorders. Currently, there is no uniform standard for the diagnosis of various types of sleep disorder after TBI. Hypnotic medications, whose curative effects on sleep disorder and complication have not been fully estimated yet, are the main treatment of sleep disorders after TBI. Further understanding of the mechanisms of various sleep disorders following different types of TBI can guide clinical therapies. Individualized treatment will play a positive role in rehabilitation of patients with sleep disorders following TBI.

**[Key words]** sleep disorders; craniocerebral trauma; circadian rhythm

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(11):1253-1256]

睡眠障碍是指在合适的睡眠环境中睡眠量不正常以及睡眠中出现异常行为, 主要表现为入睡困难、维持睡眠困难、过早觉醒和睡后无恢复感<sup>[1]</sup>。睡眠障碍常见于高血压、糖尿病、帕金森病等慢性躯体疾病。2005年制订的国际睡眠障碍分类(International Classification of Sleep Disorders, ICSD)将睡眠障碍分为内源性睡眠疾病、外源性睡眠障碍和日夜节律性睡眠疾病3大类。

在美国, TBI是成人致死和致残的首要因素, 依据格拉斯哥评分, 分为轻、中、重型TBI(轻型: 13~15; 中型: 9~12; 重型: ≤8)。最近研究发现, TBI患者睡眠障碍的患病率高, 超过50%的TBI患者存在失眠, 大约46%的TBI患者存在睡

眠中呼吸暂停、睡眠过度、嗜睡和周期性肢体运动等情况<sup>[2-9]</sup>, 随着康复时间的推移, 睡眠障碍的症状将有所缓解, 但初始症状较重的患者睡眠障碍的持续时间也比较长<sup>[10]</sup>。长期的睡眠障碍可降低机体对外界的反应性, 损害记忆力和分析能力, 从而影响患者的日常行为, 增加交通事故和TBI的风险<sup>[11]</sup>。有研究表明轻型TBI患者的睡眠障碍较重型TBI患者更为明显<sup>[12-13]</sup>。目前关于TBI后睡眠障碍的研究刚刚起步, 其发病机制及治疗策略等方面的许多问题有待阐明。本文将对TBI后睡眠障碍作一综述。

### 1 TBI后主观睡眠障碍的主要症状

失眠是指1个月以上的入睡困难及睡眠维持困难, 同时

**[收稿日期]** 2012-06-29 **[接受日期]** 2012-08-27

**[基金项目]** 上海市科委自然科学基金(11ZR1448700), 国家教育部留学回国人员科研启动基金。Supported by Natural Science Foundation of Shanghai Science and Technology Commission (11ZR1448700) and Scientific Research Foundation of Ministry of Education for Returned Overseas Scholars.

**[作者简介]** 盛平, 硕士, 助理研究员。E-mail: shengping2005@yahoo.com.cn

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885688, E-mail: dr.dongyan@yahoo.com.cn

伴随主观的日常行为障碍。失眠是 TBI 患者伤后最常见的一类睡眠障碍,入睡困难和维持睡眠时间减少往往是清醒 TBI 患者早期最先出现的症状,有的患者还可能伴有睡眠质量下降和睡眠中断或增加现象。TBI 患者失眠的发生率相当高,30%~50%的 TBI 康复患者存在失眠,其中 64%的患者表现为早醒,45%的患者表现为入睡困难<sup>[14]</sup>。与骨折和其他创伤患者相比,TBI 患者更易出现入睡困难和睡眠维持困难。Chaput 等<sup>[15]</sup>报道,轻型 TBI(mild TBI,mTBI)患者伤后 6 周时的失眠发生率约为伤后 11 d 时的 2~3 倍,提示失眠并非伤后的即时症状,而是一种持续相当一段时间的症状。

嗜睡表现为过度的白天睡眠或睡眠的发生不可抑制,是 TBI 患者远期最主要症状之一。正常人群中,白天睡眠过多(excessive daytime sleepiness,EDS)的患病率为 5%~15%不等<sup>[16]</sup>。多项研究表明,TBI 患者的 EDS 患病率明显高于正常人群,约半数患者多重睡眠潜伏期试验(multiple sleep latency test,MSLT)评分大于 11 分,为严重的嗜睡;18.3%的患者 MSLT 评分小于 5 分,属病理嗜睡<sup>[3-4,17]</sup>。大部分夜间睡眠不足的患者均有白天疲惫感明显以及 EDS 的主诉。Cohen 等<sup>[18]</sup>研究发现 TBI 患者伤后近期症状以入睡困难及睡眠维持困难为主,而远期则主要表现为 EDS。Baumann 等<sup>[19]</sup>证实,mTBI 患者白天过度睡眠的发病率比重型患者高。

噩梦,又称梦中焦虑发作。其发病与脑损伤的原因有直接关系。战争或恐怖袭击等恶性事件导致脑损伤伴创伤后应激障碍(post traumatic stress disorder,PTSD)的患者较车祸所致 TBI 患者噩梦明显严重,常表现为反复痛苦的梦境和焦虑性梦或者与梦不相关的躯体疼痛,女性及儿童表现更为明显。但随着时间的推移这些症状的发生率会逐渐降低。

昼夜节律失调性睡眠障碍(circadian rhythm sleep disorders,CRSDs)是指个体睡眠与觉醒的生物节律与所处的环境模式不协调而引起的睡眠障碍。在人类,视交叉上核调节昼夜节律,睡眠-觉醒周期(sleep-wake cycle)是人类最为明显的昼夜节律。研究发现,mTBI 与 CRSDs 的发病有明显相关性<sup>[20-21]</sup>。mTBI 患者 CRSDs 的检出率明显高于正常人群,主要表现为睡眠延迟综合征(delayed sleep phase syndrome,DSPS)和不规律睡眠觉醒(irregular sleep-wake pattern,ISWP)模式。这两种类型的患者均存在 24 h 体温周期性波动,其中 DSPS 患者波动幅度相对较小。此外,这两类患者的主观问卷评分及褪黑素分泌节律均有不同表现。Steele 等<sup>[22]</sup>对 10 名急性 TBI 患者进行了睡眠问卷调查并检测了褪黑素分泌节律,发现 TBI 患者的褪黑素节律及问卷评分与对照组相比差异无统计学意义。关于昼夜节律紊乱在 TBI 后睡眠障碍中所起作用的研究尚不多,且存在一定争议,这也是我们日后研究中值得关注的问题。

TBI 主观症状出现的原因暂未明了,但对患者的心理及认知有干扰,严重影响患者损伤修复及日常生活能力的恢复。

## 2 TBI 后睡眠障碍客观诊断依据

尽管 TBI 患者睡眠障碍的主诉能较为直观、全面地反映

睡眠障碍的症状,但一些睡眠相关的实验室客观证据却更有诊断意义。多导睡眠图(polysomnography,PSG)和 MSLT 是目前最为公认、应用最广泛的睡眠障碍诊断指标,可应用于多种形式的睡眠障碍。Kaufman 等<sup>[23]</sup>研究了 19 例青少年 mTBI 患者睡眠障碍的情况。患者睡眠障碍的主观症状非常明显,PSG 证实患者确实存在睡眠障碍,表现为睡眠效率降低、夜间觉醒时间增加以及超过 3 min 以上的觉醒次数增加。Schreiber 等<sup>[24]</sup>研究 mTBI 患者的睡眠结构,发现虽然 mTBI 患者的 CT 及脑电图未见异常,但是睡眠结构发生了改变。在睡眠第二期,mTBI 患者非快动眼(non-rapid eye movement,NREM)睡眠的比例明显增加,动眼(rapid eye movement,REM)睡眠的比例相应降低。此外,Gosselin 等<sup>[25]</sup>也从发生脑震荡的运动员研究中发现了睡眠障碍的客观依据。与未发生过脑震荡的运动员相比,在清醒状态下,发生过脑震荡的运动员脑电图(electroencephalogram,EEG)检测可以出现  $\delta$  波增加和  $\alpha$  波减少,这一变化可见于睡眠剥夺和睡眠障碍人群,提示清醒状态下 EEG 异常可能是 TBI 相关睡眠障碍,特别是白天功能障碍和嗜睡人群的独立提示因素。

值得注意的是,相当一部分 TBI 患者除了失眠外还存在其他形式的睡眠障碍,包括睡眠呼吸暂停(sleep-disordered breathing,SDB)、睡眠中周期性肢体运动(periodic limb movements in sleep,PLMS)、异态睡眠及其他运动相关睡眠障碍。SDB 包括阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea,OSA)、中枢性睡眠呼吸暂停(central sleep apnea,CSA)和混合性睡眠呼吸暂停(mixed sleep apnea,MSA),其中有关 TBI 后 OSA 的文献最多。OSA 患者由于上呼吸道完全或不完全梗阻,所以持续地增加呼吸强度来对抗增加的气道阻力,可导致间断的低氧血症、睡眠中断、EDS 或睡眠困难。文献报道 TBI 患者 SDB 患病率从 23%~70%不等,显著高于正常人群<sup>[3-4,18]</sup>。OSA 能加重颅脑损伤,常伴有记忆、执行力、注意力和反应能力等认知功能障碍。存在 OSA 的 TBI 患者比普通的 TBI 患者常有更严重的认知功能障碍,尤其是注意力和记忆功能障碍。PSG 的特征性改变可以确诊 SDB。PLMS 指肢体特别是下肢在睡眠中发生的反复周期性异常运动,异常运动由脚趾和脚踝重复性背屈组成,常扩散到膝关节和髋部,有时甚至涉及到上肢的腕部和肘部。这些运动大多发生在非动眼睡眠中,有些患者瞌睡时也可以发生。目前的主要诊断依据 PLM 指数(periodic limb movement index,PLMI),成人每小时超过 15 次,儿童每小时超过 5 次,即认为不正常。TBI 住院患者 PLMS 的发病率约为 25.4%<sup>[17]</sup>。频繁的肢体运动使得患者睡眠受到干扰,也是失眠的原因之一。异态睡眠指与觉醒、睡眠期转换相关的睡眠疾病。包括睡眠觉醒紊乱、睡眠觉醒转换紊乱、REM 期相关的睡眠紊乱和其他异态睡眠,在 TBI 患者中的发病率约为 25%;运动相关睡眠障碍主要有动眼睡眠行为障碍、睡眠惊动、睡眠始发期脊髓本体性肌阵挛等。REM 睡眠行为障碍报道较多,表现为与梦的内容相关的强烈躯体运动,这种状态最多能持续 1 min,TBI 患者中发病率约为 13%<sup>[4]</sup>。

mTBI 患者是否存在明确的睡眠障碍客观诊断依据,一直存在争议。Ouellet 等<sup>[26]</sup>报道,TBI 失眠患者的 TSG 变化

十分轻微,表现为睡眠第 1 期所占比例增加了,持续时间超过 5 min 的清醒次数增加,REM 潜伏期缩短,而在睡眠的第 2、3 和 4 期或 REM 期均未见明显的异常。与 PSG 客观检测相比,TBI 失眠患者的主观睡眠障碍描述明显严重得多,存在被过高评价的可能。Korinthenberg 等<sup>[27]</sup>对 98 例 TBI 儿童的随访研究显示,伤后存在头痛、疲倦、睡眠障碍、焦虑等主观症状的患者其体格检查、神经系统检查以及 EEG 检查数据并未出现异常。Chung 等<sup>[28]</sup>也发现主诉白天嗜睡和容易疲劳的 TBI 患者 PSG 和白天嗜睡生理检测并未见异常。TBI 后睡眠障碍主观与客观描述不一致的原因可能有:研究人群样本量偏小;受试者年龄跨度太大(其中包括大量青少年及儿童受试者);没有将 TBI 患者依轻重程度分级统计。

### 3 TBI 后睡眠障碍的发生机制

TBI 后睡眠障碍的机制尚未完全明确。Evans<sup>[29]</sup>将 NREM 系统分为上、中、下 3 个层次,并对各层睡眠相关的生理功能进行了较具体的阐述:(1)上层:大脑皮质及脑白质,此处的损伤可导致网状激活系统无法激活皮质,因此即使丘脑和脑干功能正常也会出现持续的脑电图改变、意识障碍或昏迷;(2)中层:丘脑及中脑上部,包含唤醒抑制的间歇性门控系统,与丘脑的睡眠梭状波相关。该部位的损伤将引起严重的间歇性自发觉醒异常,同时伴有自主神经、肌肉、脑脊液及脑电图的改变,因此 TBI 后下丘脑损伤造成促醒的神经递质减少可能是 TBI 后嗜睡的原因;(3)下层:中脑下部和脑桥上,此区域是网状激活系统的底端,负责大部分感官输入信号的接收,该区域的损伤将妨碍神经兴奋到达高级中枢。脑干的损伤会出现瞳孔、眼动以及反射等改变。

下丘脑-垂体-靶腺轴功能紊乱是目前关注度较高的颅脑外伤后睡眠障碍发病机制。Baumann 等<sup>[19]</sup>发现,约 95% 急性 TBI 患者的脑脊液中下丘泌素-1 降低,意识模糊的 TBI 患者脑脊液中下丘泌素-1 含量低于意识清楚的 TBI 患者,且下丘泌素-1 不足与 TBI 后易疲劳及 EDS 等症状密切相关;Hageman 等<sup>[30]</sup>发现,TBI 后应激障碍的患者促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)水平升高,而外周皮质类固醇水平下降,淋巴细胞糖皮质激素受体增加,同时促肾上腺皮质激素(ACTH)对 CRF 反应迟钝,这些提示下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)可能存在负性抑制的增强。此外,PTSD 患者 24 h 尿钠浓度升高证明了 PTSD 的去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)系统紊乱;Mellman 等<sup>[31]</sup>发现,与正常人群和其他精神障碍患者相比,PTSD 患者夜间尿 NE 代谢产物 3-甲氧基-4-羟苯乙二醇(MHPG)水平明显高于白天,提示 PTSD 睡眠紊乱与夜间中枢 NE 活动增加有关。这可能是由于高水平的 CRF 直接作用于蓝斑而促进 NE 系统活动,反复创伤导致 NE 更替率增加,从而导致 NE 在蓝斑的耗竭。NE 更替率的增加可能与患者夜间高警觉性状态有关。

越来越多的研究提示,TBI 后的疼痛、抑郁、健忘及认知功能障碍等伴随症状与睡眠障碍的发生相关。此外,TBI 后睡眠障碍的发生存在基因易感的可能<sup>[32]</sup>。然而,哪种发生机制能够独立致病,以及发病过程中各因素之间的相关性如何尚不明确,这也是后续研究中有待解决的重要问题。

### 4 TBI 后睡眠障碍的治疗

关于 TBI 后睡眠障碍的病因学仍存在争论,因此临床上最需要关注的是如何改善患者的睡眠障碍问题。大多数人的睡眠紊乱是创伤后的正常初始反应,目前倾向于将其作为独立的靶目标进行行为和药物两方面治疗。

行为治疗对慢性失眠可产生持续而可靠的效果,广泛采用的方法包括肌肉放松疗法、刺激控制疗法、认知行为疗法及物理疗法等。刺激控制疗法由美国睡眠医学会推荐,是一套帮助失眠者减少与睡眠无关的行为和建立规律性睡眠-觉醒模式的程序,对入睡困难和睡眠维持困难的患者有明显的疗效。Ouellet 等<sup>[33]</sup>研究发现,TBI 患者通过认知行为治疗后睡眠起始潜伏期及夜间觉醒时间明显缩短,睡眠效率从 58% 提高到 83%,且在之后 1、3 个月的随访中均有所保持。光照治疗对睡眠改善有巩固作用,由于 TBI 患者的睡眠状态改变受褪黑素功能的影响,外源性褪黑素可能会起到一定的调节作用<sup>[34]</sup>。行为疗法相对药物具有安全性高、不良反应小以及无依赖性等优点,也是目前临床康复治疗的首选方法。

尽管行为治疗对 TBI 患者睡眠障碍的改善有显著疗效,药物治疗仍然是最常规易行的治疗手段。临床上约有 20% 左右的患者通过使用催眠类药物改善睡眠<sup>[35]</sup>。催眠类药物对正常人群的睡眠障碍改善的疗效已得到普遍认可,但其对 TBI 后睡眠障碍的作用情况尚无较全面的评估。此外,TBI 患者中白天疲倦、眩晕、认知及心理障碍等较为突出的后遗症状均可能与催眠类药物相关<sup>[36]</sup>。

### 5 展望

睡眠障碍是颅脑外伤综合征最常见的症状表现之一,主要以入睡困难为主,伴有不同程度的睡眠不深或频繁易醒、早醒、多梦和睡眠效率下降等。尽管睡眠障碍在精神疾病中常见,但常常被当作精神疾病的二级症状,认为对其主要精神疾病的治疗才是缓解睡眠障碍的最可行办法。事实上,入睡困难、噩梦、焦虑性梦等情况并不随主要疾病的好转而改善,有时可持续很长时间。这些症状可能严重影响患者的生存质量。越来越多的研究表明,睡眠是受损脑组织修复的最重要因素之一,睡眠障碍导致认知功能障碍,并进一步加重 TBI 患者的预后<sup>[37]</sup>。

TBI 和睡眠障碍之间仍有许多尚未明了的问题,如不同类型 TBI 后睡眠障碍的区别、睡眠障碍形成过程中生理及心理因素的相关性、基于 TBI 后不同时间节点的睡眠障碍研究等等,这些都有待进一步的研究证实。此外,TBI 后睡眠障碍合理的治疗也值得关注,包括加强行为治疗、杜绝药物滥用、明确创伤后开始干预的最佳时机以及实现个体化治疗等,都是需要探讨的重要问题。

### 6 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

### [参考文献]

[1] Mass A P, Didden R, Korzilius H, Curfs L M. Exploration of

- differences in types of sleep disturbance and severity of sleep problems between individuals with Cri du Chat syndrome, Down's syndrome, and Jacobsen syndrome: a case control study [J]. *Res Dev Disabil*, 2012, 33: 1773-1779.
- [2] Wilde M C, Castriotta R J, Lai J M, Atanasov S, Masel B E, Kuna S T. Cognitive impairment in patients with traumatic brain injury and obstructive sleep apnea [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007, 88: 1284-1288.
- [3] Castriotta R J, Wilde M C, Lai J M, Atanasov S, Masel B E, Kuna S T. Prevalence and consequences of sleep disorders in traumatic brain injury [J]. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3: 349-356.
- [4] Verma A, Anand V, Verma N P. Sleep disorders in chronic traumatic brain injury [J]. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3: 357-362.
- [5] Parcell D L, Ponsford J L, Rajaratnam S M, Rajaratnam S M, Redman J R. Self-reported changes to nighttime sleep after traumatic brain injury [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87: 278-285.
- [6] Beaulieu-Bonneau S, Morin C M. Sleepiness and fatigue following traumatic brain injury [J]. *Sleep Med*, 2012, 13: 598-605.
- [7] Rao V, Spiro J, Vaishnavi S, Rastogi P, Mielke M, Noll K, et al. Prevalence and types of sleep disturbances acutely after traumatic brain injury [J]. *Brain Inj*, 2008, 22: 381-386.
- [8] Parcell D L, Ponsford J L, Redman J R, Rajaratnam S M. Poor sleep quality and changes in objectively recorded sleep after traumatic brain injury: a preliminary study [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89: 843-850.
- [9] Watson N F, Dikmen S, Machamer J, Doherty M, Temkin N. Hypersomnia following traumatic brain injury [J]. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3: 363-368.
- [10] Orff H J, Ayalon L, Drummond S P. Traumatic brain injury and sleep disturbance: a review of current research [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2009, 24: 155-165.
- [11] Mathias J L, Alvaro P K. Prevalence of sleep disturbances, disorders, and problems following traumatic brain injury: a meta-analysis [J]. *Sleep Med*, 2012, 13: 898-905.
- [12] Mahmood O, Rapport L J, Hanks R A, Fichtenberg N L. Neuropsychological performance and sleep disturbance following traumatic brain injury [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2004, 19: 378-390.
- [13] Pillar G, Averbuch E, Katz N, Peled N, Kaufman Y, Shahar E. Prevalence and risk of sleep disturbances in adolescents after minor head injury [J]. *Pediatr Neurol*, 2003, 29: 131-135.
- [14] Fichtenberg N L, Zafonte R D, Putnam S, Mann N R, Millard A E. Insomnia in a post-acute brain injury sample [J]. *Brain Inj*, 2002, 16: 197-206.
- [15] Chaput G, Lavigne G, Paquet J. Time course prevalence of sleep disturbances and mood alterations after mild traumatic brain injury: a preliminary report [J]. *Sleep*, 2007, 30: 302-309.
- [16] Partinen M, Hublin C. Epidemiology of sleep disorders [M]// Kryger M H, Roth T, Dement W C. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia (PA): Saunders, 2005: 626-647.
- [17] Masel B E, Scheibel R S, Kimbark T, Kuna S T. Excessive daytime sleepiness in adults with brain injuries [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001, 82: 1526-1532.
- [18] Cohen M, Oksenberg A, Snir D, Stern M J, Groswasser Z. Temporally related changes of sleep complaints in traumatic brain injured patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55: 313-315.
- [19] Baumann C R, Werth E, Bassetti C. Sleep-wake disorders after traumatic brain injury: results from a prospective study [J]. *Sleep*, 2006, 29 (Suppl): A301-A302.
- [20] Kempf J, Werth E, Kaiser P R, Bassetti C L, Baumann C R. Sleep-wake disturbances 3 years after traumatic brain injury [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81: 1402-1405.
- [21] Ayalon L, Borodkin K, Dishon L, Kanety H, Dagan Y. Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury [J]. *Neurology*, 2007, 68: 1136-1140.
- [22] Steele D L, Rajaratnam S M, Redman J R, Ponsford J L. The effect of traumatic brain injury on the timing of sleep [J]. *Chronobiol Int*, 2005, 22: 89-105.
- [23] Kaufman Y, Tzischinsky O, Epstein R, Etzioni A, Lavie P, Pillar G. Long-term sleep disturbances in adolescents after minor head injury [J]. *Pediatr Neurol*, 2001, 24: 129-134.
- [24] Schreiber S, Barkai G, Gur-Hartman T, Peles E, Tov N, Dolberg O T, et al. Long-lasting sleep patterns of adult patients with minor traumatic brain injury (mTBI) and non-mTBI subjects [J]. *Sleep Med*, 2007, 9: 481-487.
- [25] Gosselin N, Lassonde M, Petit D, Leclerc S, Mongrain V, Montplaisir J. EEG spectral analysis in wakefulness, REM and NREM sleep following sport-related concussions [J]. *Sleep*, 2007, 30 (Suppl): A300-A301.
- [26] Ouellet M C, Morin C M. Subjective and objective measures of insomnia in the context of traumatic brain injury: a preliminary study [J]. *Sleep Med*, 2006, 7: 486-497.
- [27] Korinthenberg R, Schreck J, Weser J, Lehmkuhl G. Post-traumatic syndrome after minor head injury cannot be predicted by neurological investigations [J]. *Brain Dev*, 2004, 26: 113-117.
- [28] Chung S, Sadeghnia K, Hwang P, Shapiro C. Subjective and physiologic measures of sleepiness in head injury patients [J]. *Sleep*, 2004, 27 (Suppl): A314-A315.
- [29] Evans B M. What does brain damage tell us about the mechanisms of sleep? [J]. *J R Soc Med*, 2002, 95: 591-597.
- [30] Hageman I, Andersen H S, Jørgensen M B. Post-traumatic stress disorder: a review of psychobiology and pharmacotherapy [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2001, 104: 411-422.
- [31] Mellman T A, Kumar A, Kulick-Bell R, Kumar M, Nolan B. Nocturnal/daytime urine noradrenergic measures and sleep in combat-related PTSD [J]. *Biol Psychiatry*, 1995, 38: 174-179.
- [32] O'Hara R, Luzon A, Hubbard J, Zeitzer J M. Sleep apnea, apolipoprotein epsilon 4 allele, and TBI: mechanism for cognitive dysfunction and development of dementia [J]. *J Rehabil Res Dev*, 2009, 46: 837-850.
- [33] Ouellet M C, Morin C M. Cognitive behavioral therapy for insomnia associated with traumatic brain injury: a single case study [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85: 1298-1302.
- [34] Mishima K. Melatonin as a regulator of human sleep and circadian systems [J]. *Nihon Rinsho*, 2012, 70: 1139-1144.
- [35] Worthington A D, Melia Y. Rehabilitation is compromised by arousal and sleep disorders: results of a survey of rehabilitation centers [J]. *Brain Inj*, 2006, 20: 327-332.
- [36] Uchiyama M, Konno M. Present status and future of hypnotic drug treatment for insomnia [J]. *Nihon Rinsho*, 2012, 70: 1241-1251.
- [37] Levine J M, Flanagan S R. Rehabilitation of traumatic brain injury [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2010, 33: 877-891.