

Síndrome da Apnéia-Hipopnêia Obstrutiva do Sono e Doença Cerebrovascular

Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cerebrovascular Diseases

Carlos Maurício Oliveira de Almeida¹, Dalva Poyares², Sérgio Tufik³

RESUMO

A Doença Cerebrovascular (DCV) e Síndrome da Apnéia do Sono (SAHOS) são entidades consideradas como importante agravão à saúde pública. Por anos, aproximadamente 500.000 casos novos de AVC são notificados gerando 175.000 óbitos na América do Norte. No mesmo período 2–4% da população adulta são diagnosticados como portadores da SAHOS. A SAHOS e a DCV são interligadas, quase sempre, aos mesmos fatores de riscos, como hipertensão arterial, doença cardiovascular, idade, obesidade, *diabetes mellitus* e tabagismo. Cresce a evidência de que a SAHOS seja um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares e neurovasculares e que deve ser sistematicamente investigada no momento de sua suspeita. Até o momento, existem poucos trabalhos utilizando o CPAP em pacientes com AVC e SAHOS. Com este objetivo, realizamos uma revisão da literatura sobre a relação entre SAHOS e DCV e a utilização do aparelho de pressão positiva contínua (CPAP) no tratamento de pacientes diagnosticados com SAHOS e AVC.

Unitermos: Doença Cerebrovascular. Apnéia do Sono. Pressão Positiva Contínua de Vias Aéreas.

Citação: Almeida CMO, Poyares D, Tufik S. Síndrome da Apnéia-Hipopnêia Obstrutiva do Sono e Doença Cerebrovascular.

SUMMARY

Cerebrovascular disease and Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) are considered entities important to the public health. Per year, approximately about 500,000 new cases of Stroke are notified generating 175,000 deaths in the North America. In the same period 2–4% of the adult populations are diagnosed with OSAS. The OSAS and the Stroke are linked, almost always, to the same risks factors, as hypertension, cardiovascular illness, age, obesity, diabetes, and tobaccoism. It grows the evidence that the OSAS may be a factor of independent risk for the cardiovascular illnesses and stroke and must be promptly investigated when there are suspicious at the moment of diagnosis. Until this moment, there are few studies using the Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in patients with Stroke and OSAS. With this objective, we perform a literature review between OSAS and Stroke and the use of the CPAP in the treatment of patients with Stroke and OSAS.

Keywords: Cerebrovascular disorders. Sleep Apnea. Continuous positive airway pressure.

Citation: Almeida CMO, Poyares D, Tufik S. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cerebrovascular Diseases.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo.

1. Médico Neurologista e Neurofisiologista, ex-aluno de pós-graduação da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP.
2. Neurologista, Professora Doutora pela UNIFESP.
3. Professor Doutor e chefe da disciplina de Medicina e Biologia do Sono da UNIFESP.

Endereço para correspondência:

Carlos Maurício Oliveira de Almeida
R. Billy Holiday 36/402c
69050-440 Manaus, AM
Fone: (92) 3632-0472
E-mail: acrmauri@ig.com.br

Recebido em: 02/02/07
Revisado em: 03/02/07 a 23/07/07
Aceito em: 24/07/07
Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A Doença Cerebrovascular (DCV) é atualmente a terceira causa de morte e uma importante causa de admissão hospitalar e incapacidade nos nossos dias. Por ano, aproximadamente cerca de 500.000 casos são notificados gerando 175.000 óbitos na América do Norte¹.

A Síndrome da Apnéia/Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS) é considerada também um problema de saúde pública uma vez que é altamente prevalente em indivíduos numa faixa-etária produtiva, que vai dos 30 aos 60 anos, e está associada à história de roncos, hipersonolência, risco de acidentes automobilísticos e a morbidade e mortalidade cardiovascular¹⁻⁶.

A SAHOS e a DCV são entidades muito comuns e são associadas, quase sempre, aos mesmos fatores de riscos, como hipertensão arterial, doença cardiovascular, idade, obesidade, *diabetes mellitus* e tabagismo⁷⁻¹³.

Baseado em estudos epidemiológicos e fisiológicos recentes cresce a evidência de que a apnéia obstrutiva do sono seja um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares e neurovasculares e que deve ser sistematicamente investigada no momento de sua suspeita, com o objetivo de tratá-la¹⁴⁻²¹.

Desde a sua invenção, por Sullivan (1981), o aparelho de pressão positiva contínua sobre as vias aéreas (CPAP) continua sendo o padrão ouro para o tratamento da SAHOS^{22,23}.

Até o momento, existem poucos estudos a respeito do uso do CPAP em pacientes com AVC. Com este objetivo, realizamos uma revisão da literatura sobre a relação entre SAHOS e DCV e a utilização do aparelho de pressão positiva contínua (CPAP) no tratamento de pacientes diagnosticados com SAHOS e AVC.

Síndrome da Apnéia-Hipopnéia Obstrutiva do Sono

A SAHOS é uma condição incapacitante, caracterizada por sonolência excessiva diurna, roncos e episódios recorrentes de obstrução respiratória durante o sono⁴. A obesidade e hipertensão, quando associados à presença de ronco ou sonolência excessiva, são altamente sugestivas da síndrome⁴.

Estudos recentes têm demonstrado que pacientes com SAHO moderada ($IAH > 20$) já apresentam um risco maior de eventos cardiovasculares fatais independentes de outros fatores de risco^{24,25}.

Sabe-se que a SAHOS é devida tanto a fatores anatômicos quanto fisiológicos. Durante a inspiração há um aumento fisiológico da pressão sub-atmosféri-

ca intratorácica sendo esta transmitida aos músculos da região faringeana. Na apnéia obstrutiva do sono, esta pressão sobrepuja então as forças abdutoras dos músculos da região promovendo assim o seu colapso, total ou parcial⁵.

O consenso da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM 1999) considera como critério diagnóstico mínimo para a SAHOS a queixa de sonolência excessiva diurna ou insônia (inexplicada por drogas e outras condições patológicas) associadas a episódios freqüentes de pausas respiratórias, roncos ou despertares sufocados, juntamente com a presença de cinco ou mais eventos obstrutivos por hora de sono observados durante a polissonografia⁶.

Doença Cerebrovascular e Ronco

O ronco é definido como um som oriundo das vibrações dos tecidos das vias aéreas superiores parcialmente obstruído. Sua prevalência é alta variando de 4–29% nos homens e 3–14% nas mulheres². Existem, na literatura, vários estudos que mostram uma associação do ronco com a DCV e muitos outros que não¹⁶⁻²⁰ (Tabela 1). O motivo desta discordância decorre do fato de que muitos destes autores não realizaram um estudo polissonográfico conjunto definindo claramente se o ronco estava associado ou não a SAHOS.

Doença Cerebrovascular e Síndrome da Apnéia-Hipopnéia Obstrutiva do Sono

Alguns distúrbios respiratórios podem decorrer de uma lesão isquêmica, uma vez que os neurônios respiratórios estão localizados em alguns núcleos da medula e bulbo. Há vários relatos de distúrbios respiratórios, incluindo apnéia obstrutiva, insuficiência respiratória automática (Síndrome de Ondine), respiração de Biot, hiper-ventilação central, respiração apnêustica e respiração de Cheyne-Stokes descritas em pacientes com infartos supra e infratentoriais, inclusive com estudos anátomo-patológicos²⁶⁻³⁴.

Há uma ligação estreita e complexa entre SAHOS e DCV⁹⁻¹³, uma vez que existem vários fatores modificáveis interligados como hipertensão arterial, obesidade e doença cardiovascular⁷⁻¹³. Desde o primeiro estudo¹⁸, muitos outros estudos de casos e estudos de caso-controle vieram, demonstrando presença elevada de apnéias obstrutivas em pacientes com DCV (variando de 54% a 89%), sugerindo que a mesma poderia representar uma causa e não apenas uma consequência da DCV³⁵⁻⁴⁵ (Tabela 2).

Tabela 1. Artigos sobre Ronco e Doenças cerebrovasculares.

| Autores | Estudo | Sexo | Pacientes | Ronco definição | Tipo de AVC | Odds Ratio [Intervalo de confiança] |
|---------------------------------------|---------------|------|-----------|-----------------|--------------|--|
| Partinen e Palomaki ¹⁸ | C/C | M | 50/100 | Q | isquêmico | 2,08 [1,3–5,8] |
| Koskenvuo <i>et al.</i> ¹⁶ | Prospectivo | M | 4388 | Q | Não definido | 2,08 [1,20–3,62] |
| Palomaki <i>et al.</i> ¹⁷ | Retrospectivo | M | 177 | PSG | isquêmico | 3,16 [1,64–5,88] |
| Palomaki <i>et al.</i> ²⁰ | C/C | M | 177/177 | Q | isquêmico | 2,13 [1,29–3,52] |

Q = Questionário, PSG = Polissonografia, C/C = Caso/Controle.

Rivest descreveu um caso de um paciente de 64 anos com sintomas isquêmicos transitórios de circulação vértebro-basilar⁴⁰. Tais manifestações ocorriam geralmente à noite e eram precipitadas por eventos obstrutivos respiratórios e que foram confirmados posteriormente pela polissonografia noturna.

Basseti *et al.*, em um estudo caso-controle com 128 pacientes diagnosticados como DCV ou ataques isquêmicoa transitórios (AIT), encontraram apnêa obstrutiva em 62,5% deles, versus 12,5% do grupo controle⁴¹. O mais importante é que a apnêa mostrou freqüências similares, tanto nos pacientes com DCV ou AIT.

Parra *et al.*, em um estudo com 161 pacientes diagnosticados como AVC ou AIT, realizaram avaliação polissonográfica dentro das primeiras 48 à 72 horas do diagnóstico e três meses após⁴². Foi observado que houve uma redução no índice de apnêa centrais e de respiração de Cheyne-Stokes, enquanto o de apnéias obstrutivas permaneceu estável.

Munoz *et al.*, em estudo de coorte com 394 pacientes e com seguimento de 6 anos, demonstraram um risco elevado para o surgimento de AVC entre apneicos graves ($IAH > 30$) independentes de outras variáveis ($rr = 2,52$; $p = 0,004$)⁴³.

Há achados que torna provável que a SAHOS seja mais um fator de risco para a doença cerebrovascular. Primeiramente a história prévia de roncos habituais, apnéias e sonolência excessiva são mais freqüentes nos pacientes com DCV^{37,41}. Segundo, as apnéias obstrutivas aparecem com igual freqüência tanto nos pacientes com DCV ou AIT^{37,41}. Terceiro, a prevalência de apnéias obstrutivas parece similar em infartos supra e infratentorios³⁰ e persiste tanto em pacientes agudos quanto crônicos^{39,44}. Além disto, a SAHO apresenta muitos fatores de risco para o AVC como a hipertensão arterial, arritmias e alteração na hemodinâmica cerebral¹⁶.

DCV, SAHOS, evolução clínica

Há poucos estudos clínicos sobre a evolução da DCV, e da apnêa obstrutiva^{35,39,44,45}.

Good *et al.*, em um estudo com 47 pacientes com DCV isquêmica admitidos em uma unidade de reabilitação, observaram que aqueles pacientes com apnêa obstrutiva, apresentaram uma alta mortalidade em 12 meses e uma pior evolução funcional³⁹. Uma das hipóteses sobre tais achados foi que as freqüentes dessaturações e hipoxemia crônica intermitentes nestes pacientes exerçam um efeito inibitório sobre o processo de reorganização neuronal.

Turkington *et al.* estudaram 120 pacientes admitidos nas primeiras 24hs em um serviço com diagnóstico confirmado de DCV³⁵. Observou que a apnêa obstrutiva é bastante freqüente (80% $IAH > 5$; 60,8% $IAH > 10$; 40% $IAH > 15$ e 30% $IAH > 20$) neste período, nestes pacientes, especialmente quando associados com IMC, circunferência cervical elevado e a paresia de um membro e a que a correta identificação dos eventos respiratórios anormais e sua intervenção podem melhorar a evolução da DCV.

Cadilhac *et al.* em estudo de coorte (SCOPES II) com o objetivo de verificar a prevalência de distúrbios respiratórios em sobreviventes de DCV, observaram que a severidade da DCV aos 30 dias e aos 3 anos, foi associada de maneira independente com Índice de Apnéias e Hipopnêias (IAH) maior que 15 eventos por horas de sono⁴⁵.

Fisiopatologicamente os eventos respiratórios levam a uma alteração na hemodinâmica cerebral⁴⁶. No início da apnêa há aumento transitório da pressão arterial média e do fluxo sanguíneo cerebral, seguido logo após o evento, do aumento da pressão intracraniana com diminuição da pressão de perfusão cerebral (PPC) acompanhados de hipoxia e hipercapnia⁴⁷. Associados a isso, existem alterações endoteliais e inflamatórias, aumento da agregabilidade plaquetária e

diminuição da fibrinólise, podendo justificar o risco de elevado de infartos neste grupo de pacientes⁴⁵⁻⁴⁸.

Tratamento com CPAP em pacientes com DCV e SAHOS

O CPAP é o tratamento de escolha para a apnéia obstrutiva do sono, levando a uma melhora da sonolência, das funções cognitivas, da qualidade de vida e funcional destes pacientes^{22,23,49,50}.

Estudos em pacientes com SAHOS têm demonstrado que o seu uso é capaz de reduzir os níveis pressóricos nas primeiras 24 h de tratamento⁵¹, controlar a pressão em hipertensos crônicos⁵¹, diminuir a atividade simpática durante o sono⁵², diminuir a agregabilidade plaquetária⁵³ e os níveis de fibrinogênio matutinos nestes pacientes⁵⁴ e além disto, poder restaurar os níveis de óxido nítrico liberado pelo tecido endotelial⁵⁵.

No entanto, há poucos estudos randomizados, controlados que utilizaram o CPAP em pacientes com DCV e SAHOS⁵⁶⁻⁶² (Tabela 3).

Sandberg *et al.* realizaram um estudo onde 63 pacientes com DCV e com SAHOS (IAH ≥ 15) foram escolhidos randomicamente para terapêutica inicial com CPAP nasal por 4 semanas⁵⁶. Aqueles pacientes tratados com CPAP especialmente aqueles com uso por mais de 4/h noturnas apresentaram melhora dos sintomas depressivos e menos “delirium” durante a fase de reabilitação ($p = 0,041$).

Hsu *et al.*, em um estudo randomizado controlado com o objetivo de avaliar o benefício do uso do CPAP em pacientes com AVC agudo e com SAHOS (com IAH ≥ 30)⁵⁷, selecionaram 30 pacientes dentro de 2 grupos (grupo com CPAP e grupo sem CPAP). Após o 2º e 6º de mês avaliações não foram encontradas diferenças em relação à evolução neurológica

entre os 2 grupos acompanhados. Mesmo assim, pelo pouco número de pacientes (15 grupo com CPAP) e pela baixa adesão ao seu uso (7 pacientes usaram por mais de 4 semanas) não foi possível descartar algum benefício do seu uso nestes pacientes.

Pressman *et al.* descreveram dois casos de pacientes de meia-idade com sintomas sugestivos de AIT onde foi realizada uma extensa investigação sem definição conclusiva⁵⁹. Pela história prévia de sonolência em ambos e de ronco e despertares sufocados em outro, foi realizado PSG noturna que revelou a presença de apnêa obstrutiva grave em um (83,4 IAH/h) e moderada em outro (22 IAH/h). A ambos pacientes foi prescrito CPAP, após correta titulação, e mantido acompanhamento por cerca de 12 meses. Em um paciente não ocorreram mais sintomas isquêmicos enquanto no outro houve melhora considerável do quadro.

Em um outro estudo, Iranzo *et al.* estudaram 50 pacientes com polissonografia nas primeiras 24 horas do diagnóstico de AVC⁶⁰. Encontrando uma IAH ≥ 10 em 62% dos mesmos. Pela análise identificou que a piora neurológica inicial ($p = 0,001$), o sexo masculino ($p = 0,001$), a dessaturação da oxihemoglobina ($p < 0,001$) e o AVC relacionado ao sono (aquele ocorrendo entre as 00:00 h e 06:00 h) ($p = 0,002$) como fatores preditivos e independentes de IAH elevado ($p < 0,001$). Segundo tais autores, as próprias alterações hemodinâmicas proporcionadas pela apnêa, sobreponem as já encontradas na área isquêmica e de penumbra, podendo comprometer a evolução destes pacientes já na fase aguda.

Wessendorf *et al.* observaram que o uso do CPAP em pacientes com DCV e SAHOS duran-

Tabela 2. Síndrome da Apnêa – obstrutiva x AVC.

| Autores | Estudo | Pacientes/ Controles | Sexo (M/F) | Análise | Pacientes com AVC e IAH > 10 (%) | Pacientes com AVC e IAH > 20 (%) | Pacientes com AVC e IAH > 30 (%) |
|--|----------------|-------------------------|---------------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Kapen <i>et al.</i> ³⁶ | Caso | 47/— | — | O (16) PSG (31) | 72 | 53 | — |
| Good <i>et al.</i> ³⁹ | Caso | 47/— | 26/21 | O (47) PSG (24) | 95 | 68 | 53 |
| Diken <i>et al.</i> ¹⁵ | Caso/ controle | 24/27 | 13/11 | PSG (24) | 71 | 45,8 | 41,6 |
| Bassetti <i>et al.</i> ³⁷ | Caso/ controle | 59/19 | 33/26 | PSG (38) | 69 | 55 | — |
| Bassetti <i>et al.</i> ³⁰ | Caso | 39/— | 24/15 | PSG (39) | 52 | 41 | — |
| Wessendorf <i>et al.</i> ⁴⁴ | Caso | 147 | 95/52 | PSG (147) | 43,5 | 21,8 | — |
| Bassetti <i>et al.</i> ⁴¹ | Caso/ controle | 128/25 | 71/57 | PSG (80) | 62,5 | 12,5 | 31 |
| Parra <i>et al.</i> ⁴² | Caso | 161/— | 82/79 | PSG (161) portátil | 72 | 47,2 | 28 |

M = Masculino; F = Feminino; O = Oximetria; PSG = Polissonografia; IAH = Índice de Apnêa/Hipopnêa por hora.

Tabela 3. Tratamento com CPAP em pacientes com doença cérebrovascular e apnêa obstrutiva.

| Autores | Estudo | Pacientes/ Controles | Média IAH | % adesão CPAP | Evolução AVC |
|--|--------------|----------------------|------------|---------------|----------------------------------|
| Pressman <i>et al.</i> ⁵⁹ | Casos | 2 | — | — | Melhora da AIT |
| Sandberg <i>et al.</i> ⁵⁶ | C/C R e C | 33/30 | 32 ± 11 | 51,7 | melhora da depressão delirium |
| Wessendorf <i>et al.</i> ⁴⁴ | Caso | 105 | 38 ± 20,9 | 70,5 | Melhora clínica e da HAS |
| Hui <i>et al.</i> ⁶² | C/C | 51/25 | 32 ± 17,6 | 47 | Sem melhora |
| Martinez-Garcia ⁶¹ | C/C | 15/36 | 37,4 | 29 | Redução dos eventos vasculares |
| Guilleminault ⁵⁸ | Caso | 52 | 25,5 ± 7,2 | 22 | Sem melhora |
| Hsu <i>et al.</i> ⁵⁷ | C/C R e C | 15/15 | 31 | 33 | Sem melhora |

IAH = Índice de Apnêa/Hipopnêa; R = Randomizado; C = Cego; C/C = Caso-Controle.

te a fase de reabilitação levaram a uma melhora subjetiva do bem estar e normalização da pressão arterial noturna dentro dos primeiros 10 dias de tratamento⁴².

Martinez-Garcia *et al.* demonstraram em um estudo prospectivo de caso-controle com pacientes com AVC/AIT e com SAHOS, que aqueles selecionados para o tratamento com CPAP nasal quando comparados com controles que não aderiram ao tratamento, uma redução significante no surgimento de novos eventos vasculares (AVC e IAM) durante os 18 meses de seguimento⁶¹.

No entanto, a baixa adesão ao uso do CPAP nasal ainda é um dos grandes fatores limites para este grupo de pacientes^{57,58}.

Guilleminault *et al.*⁵⁸ e Hsu *et al.*⁵⁷ já haviam retratado os diversos fatores da baixa adesão neste grupo particular de pacientes como: a desorientação noturna, efeito “sundowning”, distúrbios cognitivos, má ajuste da máscara, dificuldade no manuseio do aparelho e ausência de crença no tratamento, como fatores que levam a uma descontinuidade precoce do uso do CPAP.

CONCLUSÃO

A SAHOS é prevalente entre pacientes com DCV agudo e durante a fase de reabilitação. Há evidências de que a SAHOS seja um fator de risco isolado para a DCV, porém mais estudos devam ser realizados para a sua confirmação. Além disso, observa-se a necessidade de estudos controlados para melhor avaliação do benefício do tratamento da SAHOS com CPAP em pacientes com DCV, tanto na fase aguda quanto tardia. A adesão ao CPAP na fase aguda parece ser um fator limitante ao tratamento da SAHOS em pacientes com DCV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wolf PA, D'Agostino RB. Epidemiology. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, Barnett HJM (eds.). Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998, 3-27.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Webwe S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle age adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.
- Guilleminault C, Bassiri A. Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea-Hipopnea Syndrome and Upper Airway Resistance Syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.). Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, 1043-52.
- Schwab RJ, Kuna ST, Remmers JE. Anatomy and Physiology of Upper Airway Obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.). Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, 983-1000.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchesster: American Academy of Sleep Medicine, 2005, 297 p.
- Dyken ME. Cerebrovascular disease and sleep apnea. In: Bradley D, Floras JS (eds.). Sleep apnea: implications in cardiovascular and Cerebrovascular disease. New York: Marcel Dekker Inc, 2000, 285-335.
- Babu AR, Herdegen J, Fogefeld L, Shott, S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuos positive airways pressure in obstructive sleep apnea. *Arch In Med* 2005;165:4471-52.
- Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-4.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8.
- Dyken ML, Wolf PA, Barnett HJM, Bergan JJ, Hass WK, Kannel WB, et al. Risk factor in stroke a statement for physicians by subcommittee on risk factors and stroke of the stroke council. *Stroke* 1984;15(6):1105-11.
- Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987;257:949-52.
- Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Br Med J* 1991;303:605-9.
- Neau Jean-Philippe, Paquereau J, Maurice JC, Chavagnat Jean-Jacques, Gil R. Stroke and sleep: cause or consequence? *Sleep Med Rev* 2002;6(6):457-69.
- Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren Zong-Ying, Zimmerman B. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401-7.
- Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, Partinen M, Heikkilä K, Sarna S. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br Med J* 1987;294:16-9.

17. Palomaki H, Partinen M, Juvela S, Kaste M. Snoring as a risk for sleep-related brain infarction. *Stroke* 1989;20:1311-5.
18. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985;2:1325-6.
19. Neau J, Ingrand P, Meurice JC, Paquereau J, Chavagnat JJ, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1995;92:63-8.
20. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991;22:1021-5.
21. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring sleep apnea syndrome and stroke. *Neurology* 1992;42(6 Suppl):75-82.
22. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:682-5.
23. 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* 2001;163:344-8.
24. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea a 7 year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:159-65.
25. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea with or without treatment with continuous positive airways pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
26. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke 2006;37:967-72.
27. Devereux MW, Keane JR, Davis RL. Automatic respiratory failure. Report of two cases with pathologic study of one. *Arch Neurol* 1973;29:46-52.
28. Bogousslavsky J, Khurana R, Deruaz JP, Hornung JP, Regli F, Janzer R, et al. Respiratory failure and unilateral caudal brainstem infarction. *Ann Neurol* 1990;28:668-73.
29. Askenasy JJJM, Goldhamer I. Sleep apnea as a feature of bulbar stroke. *Stroke* 1988;19:637-9.
30. Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep-Disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes- a prospective study of 39 patients. *Stroke* 1997;28:1765-72.
31. Heyman A, Birchfield RI, Sieker HO. Effects of bilateral cerebral infarction on respiratory center sensitivity. *Neurology* 1958;8:694-700.
32. Plum F, Swanson AG. Central neurogenic hyperventilation in man. *Arch Neurol Psychiatr* 1959;81:535-49.
33. Lee MC, Klassen AC, Heaney LM, Resch JA. Respiratory rate and pattern disturbances in acute brainstem infarction. *Stroke* 1976;7:382-5.
34. Plum F, Alvord EC. Apneustic breathing in man. *Arch Neurol* 1964;10:101-12.
35. Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, Elliot MW. Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first hours after acute stroke. *Stroke* 2002;33:2037-42.
36. Kapen S, Park A, Goldberg J, Wynter J, Park A. The incidence and severity of obstructive sleep apnea in ischemic cerebrovascular disease. *Neurology* 1991;41 (1 Suppl):125.
37. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke:a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996;47:1167-73.
38. Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea with hemispheric stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:71-6.
39. Good DC, Henkle J, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996;27:252-9.
40. Rivest J, Reiher J. Transient ischemic attacks triggered by symptomatic sleep apneas. *Stroke* 1987;18(1):293.
41. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular disease: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22:217-23.
42. Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-80.
43. Munoz R, Duran-Catolla J, Martinez-Villa E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severer Sleep Apnea and risk of Ischemic Stroke in the Elderly. *Stroke* 2006;37:2317-21.
44. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol* 2000;247:41-7.
45. Cadilhac DA, Thorpe RD, Pearce DC, Barnes M, Rochford PD, Tarquinio N, et al. Sleep disordered breathing in chronic stroke survivors. A study of the long term follow-up of the Scopes cohort using home based polysomnography. *J Clin Neurosci* 2005;12(6):632-7.
46. Hajak G, Klingelhofer J, Schulz-Varszegi M, Sander D, Rutherford E. Sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. *Chest* 1996;110:670-9.
47. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1587-91.
48. Jennnum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989;95:279-83.
49. Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:461-7.
50. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnea/hypopnea syndrome. *Lancet* 1994;343:572-5.
51. Logan AG, Tkacova R, Perlkiowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea:effect of cpap on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241-7.
52. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decrease daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;100:2332-5.
53. Bokinsky G, Miller M, Aullt K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1995;108:625-30.
54. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972-6.
55. Mary SM, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KWT, Fung PCW, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2166-71.
56. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G. Nasal continuous positive airway in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001;18:630-4.
57. Hsu CY, Vennelle M, Engleman HM, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke:a randomized controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006;77:1143-9.
58. Guilleminault C, Palombini L. Stroke and treatment with nasal CPAP. *Eur J Neurol* 2006;13:198-200.
59. Pressman MR, Schetman WR, Figueroa WG, Van Uitert B, Caplan HJ, Peterson DD. Transient ischemic attacks and minor stroke during sleep. Relationship to obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 1995;26:2361-5.
60. Iranzo A, Santamaria J, Berenguer J, Sanchez M, Chamorro A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology* 2002;58:911-6.
61. Martinez-Garcia M, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, Soler JJ, Cabero-Salt L, Salcedo-Maiques E. Continuous positive airways pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005;128:2123-9.
62. Hui DS, Choy DK, Wong LK, Ko FW, Li TS, Woo J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance: results in chinese patients with first-ever ischemic stroke. *Chest* 2002;122:852-60.