

Trastornos respiratorios del sueño y enfermedad cerebrovascular

O. Parra Ordaz

Servicio de Neumología. Hospital Sagrat Cor. Barcelona. España.

Introducción

El síndrome de apneas del sueño (SAS) ha franqueado el paradigma de su presentación clínica clásica (ronquido, apneas y somnolencia) para adentrarse en un terreno muy interesante, aunque difícil de conquistar, como es el de sus implicaciones vasculares. En este sentido, en los últimos años han aparecido diversos trabajos en la bibliografía que apoyan la relación SAS o, mejor, trastornos respiratorios del sueño (TRS) y riesgo cardiovascular, fundamentalmente en el caso de la hipertensión arterial¹⁻³, con bastante consistencia de los datos obtenidos tras la corrección para los factores de confusión conocidos, e incluso demostrando efectos beneficiosos del tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP nasal) sobre las cifras de la presión arterial⁴. Varios mecanismos fisiopatológicos pueden estar implicados en esta relación. La hipoxemia asociada a los TRS puede inducir un aumento de la trombogenicidad por activación plaquetaria y actuar como factor aterogénico pudiendo fracturar placas vulnerables. Pueden también observarse cambios estructurales cardiovasculares como hipertrofia ventricular, además de alteración de los sistemas de regulación del tono vascular, que a su vez depende de factores miogénicos y neurogénicos (modificación de la actividad simpático-adrenérgica a través del *arousal*), factores humorales (concentraciones de catecolaminas, arginina-vasopresina, péptido natriurético) y factores locales de la pared vascular (síntesis de endotelina, óxido nítrico, prostaglandinas)⁵. También se ha planteado la existencia de relación entre la presencia de TRS y la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardíaca, observándose una influencia pronóstica^{6,7}.

Si admitimos la influencia de los TRS sobre el sistema cardiovascular, resultaría extraño que la circulación cerebral escapara a dicho influjo, ya que ambos se encuentran íntimamente relacionados.

Previamente se habían publicado algunos trabajos que demostraban cómo determinadas lesiones cerebrales tumorales y también isquémicas, especialmente en el tronco cerebral, podían dar lugar a la aparición de trastornos respiratorios en vigilia y durante el sueño, fundamentalmente del tipo apnea central o respiración periódica de Cheyne-Stokes^{8,9}. Sin desmerecer la relevancia que puedan tener estos fenómenos (desconocemos su valor pronóstico aunque parecen asociarse a ictus con lesiones hemisféricas extensas y, por tanto, de peor evolución), nos centraremos básicamente en los TRS (predominantemente obstructivos) con la hipótesis de que éstos favorecen la aparición del ictus y que es el ictus el que propicia la aparición de fenómenos centrales del tipo apnea central y Cheyne-Stokes. Sin embargo, este planteamiento parece simplista si consideramos que la presencia de respiración periódica provoca una desestabilización de la vía aérea superior y puede dar lugar a la aparición de fenómenos obstructivos¹⁰. Por otro lado, sería también razonable pensar que el propio ictus podría ocasionar la aparición de apneas obstructivas según su localización por afectación motora de los músculos de la vía aérea superior, que serían incompetentes para mantenerla abierta frente a la presión negativa inspiratoria, lo que daría lugar a la aparición de eventos obstructivos.

Analizaremos las evidencias que existen de la relación TRS y enfermedad cerebrovascular en distintos ámbitos: *a)* evidencias de la relación como factor de riesgo; *b)* mecanismos fisiopatológicos que explicarían esta relación; *c)* evidencias de que los TRS constituyen un factor pronóstico, y *d)* evidencias de la eficacia del tratamiento con CPAP nasal.

Trastornos respiratorios del sueño como factor de riesgo para el ictus

Existen pocos estudios epidemiológicos que apoyen de forma contundente esta relación. Sin embargo, datos procedentes del Sleep Heart Health Study¹¹ muestran una *odds ratio* para la aparición de ictus de 1,58 ante un índice de apnea-hipopnea (IAH) superior a 11. Éste es el único dato epidemiológico a gran escala de que disponemos, aunque existen otras evidencias obtenidas a partir de estudios realizados con metodologías varia-

Beca SEPAR 2001.

Correspondencia: Dra. O. Parra Ordaz.
Servicio de Neumología. Hospital Sagrat Cor.
Viladomat, 288. 08029 Barcelona. España.
Correo electrónico: 22515opo@comb.es

Recibido: 27-3-2003; aceptado para su publicación: 8-4-2003.

bles, algunos de ellos de casos y controles, y con estudios polisomnográficos de complejidad diversa. En este sentido la utilización de la polisomnografía respiratoria en la cabecera del enfermo ha abierto la posibilidad al estudio de un mayor número de pacientes y a su realización más temprana dado que la polisomnografía convencional con traslado a la unidad de sueño presenta serias dificultades logísticas en pacientes que a menudo se encuentran desorientados y agitados. Si bien es cierto que el número de enfermos es limitado en la mayoría de los casos y que en los estudios no siempre se corrige para todos los factores de confusión, todos los trabajos obtienen resultados en el mismo sentido, demostrando una prevalencia elevada de los TRS en los pacientes que han sufrido un ictus, muy superior a la de los controles sin ictus (emparejados por edad y sexo), del orden de un 70 frente a un 18%¹²⁻²². Estas cifras son superiores a lo esperable para grupos de edad similar, aunque siempre debemos considerarlas en el contexto de una prevalencia superior de los TRS en sujetos mayores de 65 años²³. En esta línea realizamos un estudio en el que incluimos a 161 pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) a los que practicamos polisomnografía respiratoria en fase aguda y después de 3 meses en fase estable del ictus, constatando una elevada frecuencia de TRS, como ya mostraban otros estudios, del orden del 72% de pacientes para un IAH superior a 10 y del 28% para un IAH por encima de 30, muy superior a lo observado para franjas de edad equivalentes en el estudio epidemiológico realizado por Durán et al²⁴ en Vitoria. Demostramos una frecuencia inusual de fenómenos centrales (apnea central y respiración de Cheyne-Stokes), sin que pudiéramos establecer relaciones con la topografía del ictus. Observamos además una disminución significativa del IAH en fase estable, fundamentalmente a expensas de una reducción en los eventos centrales y en respiración de Cheyne-Stokes¹⁹. Dos trabajos posteriores han obtenido resultados similares^{22,25}. Esto permitiría conjeturar que en el ictus se observan dos tipos de TRS, unos obstructivos, invariables en la mayoría de casos y que probablemente preceden al ictus constituyéndose en factor de riesgo, y otros centrales, que serían secundarios al ictus, como indicaría el hecho de su disminución en la fase estable. Por lo tanto, ante la disyuntiva de si los TRS se apuntan como causa o

consecuencia del ictus podríamos argumentar que la historia previa de SAS, el hallazgo similar de TRS en ictus y AIT¹⁷ (sin daño parenquimatoso cerebral aparente²⁶), la falta de relación con la localización del ictus y la asociación de su aparición nocturna con la presencia de un IAH elevado²⁷ irían a favor de que los TRS son previos al ictus. Sin embargo, la mejoría del IAH en fase estable postictus, la evidencia de que el ictus podría empeorar un SAS preexistente²⁵, la falta de diferencias en el IAH entre los ictus de instauración diurna o nocturna según otros estudios²⁸ irían a favor de que los TRS son secundarios al ictus.

Llama la atención en nuestro estudio que la disminución del IAH en fase estable se produce también en los pacientes con AIT, lo que puede estar en relación con que un 36% de los pacientes con diagnóstico de AIT presentan isquemia cerebral persistente a pesar de una recuperación funcional total²⁶. La tabla I incluye un resumen de los distintos estudios comentados

Mecanismos fisiopatológicos que interrelacionan el ictus y los trastornos respiratorios del sueño

Se han implicado varios mecanismos por los que los TRS pueden tener una influencia cardiovascular⁵. La hipertensión arterial por sí sola ya ofrecería una explicación plausible de relación entre ictus y TRS, ya que es uno de sus principales factores de riesgo. El control de la hipertensión arterial disminuiría el riesgo de ictus en un 56%²⁹. Numerosos trabajos proponen otros mecanismos, ligados al SAS e independientes de la hipertensión arterial, que podrían propiciar la aparición del ictus. Así, se ha descrito un aumento de las concentraciones de fibrinógeno proporcional al incremento del IAH en pacientes con ictus, con el consiguiente aumento de la viscosidad de la sangre, lo que se acepta como un factor de riesgo cardiovascular³⁰. Aún más, se ha visto que tratando a estos pacientes con CPAP nasal se consigue una reducción de los títulos de fibrinógeno³¹. Por otro lado, se ha demostrado una disminución de la reactividad cerebrovascular a la hipercapnia en pacientes con SAS respecto a los controles, lo que puede interpretarse como una limitación de la capacidad de reserva de la circulación cerebral frente a distintas demandas metabólicas que también, como en el caso anterior, se corri-

TABLA I
Estudios que analizan la presencia de trastornos respiratorios del sueño en pacientes con ictus

Autores	Número	Edad media (años)	Método diagnóstico	Días desde el ictus	IAH medio (eventos/h)	IAH ≥ 10	IAH ≥ 30
Kapen et al ¹²	47	62	PSG		28,2		
Mohsenin ¹³	10	56	PSG		52		
Good et al ¹⁴	19		PSG	18	35,6	95%	53%
Dyken et al ¹⁵	24	65	PSG	16	26	71%	37,5%
Bassetti y Aldrich ¹⁷	48	60	PSG	9	32	58%	
Parra et al ¹⁹	161	72	PSGR	2-3	21,2	71,4%	28%
Davies et al ²⁰	46	68	PSGR	90		41%	
Wessendorf et al ²¹	147	61	PSG	46	34	43,5	
Harbison et al ²²	34	74	PSGR	9		94%	
Hui et al ²⁵	51	64,2	PSG	3	23	67%	
Iranzo et al ²⁷	50	66,8	PSG	1	27,7	62%	

IAH: índice de apneas-hipopneas; PSG: polisomnografía; PSGR: polisomnografía respiratoria.

ge con CPAP nasal³². Diversos estudios que miden la circulación cerebral mediante Doppler transcraneal demuestran amplias variaciones en la velocidad del flujo cerebral durante las apneas, lo que podría también influir en la aparición de isquemia cerebral, tal vez como factor coadyuvante al actuar sobre arterias previamente afectadas por aterosclerosis³³.

Otros mecanismos que podrían estar implicados son: arritmias cardíacas que se producen durante las apneas³⁴, engrosamiento de la íntima-media en los ictus con SAS³⁵, inducción de aterosclerosis y estenosis³⁶ o incremento de las concentraciones plasmáticas de homocisteína³⁷.

Trastornos respiratorios de los sueños como factor pronóstico del ictus

Para aportar información en este sentido deberíamos disponer de datos respecto a la recuperación funcional de estos enfermos, índice de recurrencias del ictus y/o mortalidad. Pues bien, existen muy pocos datos en la bibliografía sobre los que apoyarnos. Spriggs et al³⁸ demostraron una mayor mortalidad en pacientes postictus con mayor intensidad de ronquido. Good et al¹⁴ describen una peor recuperación funcional postictus en los pacientes con SAS. Los mismos autores muestran la existencia de correlación aislada entre el número de desaturaciones y la mortalidad al año. Del mismo modo, Dyken et al¹⁵ describen una mortalidad superior a los 4 años en pacientes con ictus y SAS. La presencia de TRS se asocia también a un empeoramiento neurológico temprano, pero no a una peor evolución neurológica a los 6 meses²⁷.

Nuestro grupo realizó un análisis de la supervivencia a los 2 años en 161 pacientes con ictus a través de un modelo de regresión de Cox multivariante. Desde un punto de vista univariante los pacientes que fallecieron tenían un IAH significativamente superior al de los supervivientes. El modelo multivariante seleccionó 4 variables predictoras de la mortalidad: la edad, la presencia de cardiopatía isquémica, la afectación de la cerebral media y el IAH con una *hazard ratio* para este último de 1,05, lo que implica un incremento en la probabilidad de fallecer y fallecer más tempranamente del 5% por un incremento de un punto en el IAH, ajustado para el resto de las variables seleccionadas³⁹. Al margen de la validación del modelo y de la magnitud de la influencia, éstos son los únicos datos que existen a este respecto y, por lo tanto, precisan de estudios más amplios que obtengan resultados en la misma línea.

Tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea en pacientes con trastornos respiratorios del sueño e ictus

Puesto que los estudios publicados apuntan en la dirección de que los TRS pueden constituir un factor de riesgo para la aparición del ictus y además su presencia podría tener influencia en el pronóstico de estos enfermos en términos de recuperación funcional y tal vez mortalidad, es lógico plantearnos la potencial utilidad del tratamiento con CPAP nasal, reconocido como efi-

caz en el tratamiento del SAS⁴⁰. Hemos visto además cómo la CPAP nasal podría actuar sobre algunos de los mecanismos fisiopatológicos que relacionan ambos procesos^{31,32}. Existen varias cuestiones por contestar para establecer la posible efectividad del tratamiento en estos pacientes, entre otras, las siguientes: ¿mejora el tratamiento la recuperación funcional? ¿Mejora la calidad de vida? ¿Disminuye la morbilidad? ¿Disminuye las recurrencias? ¿Disminuye la mortalidad? ¿En qué momento se debería introducir el tratamiento? ¿Es factible tratar a estos enfermos con CPAP nasal? ¿Cuál es el cumplimiento en este grupo de pacientes?

Muchas incógnitas y pocas respuestas concretas, ya que muy pocos estudios han abordado el tema del tratamiento, probablemente por la dificultad que entraña semejante empresa en pacientes con afasias, trastornos cognitivos y discapacidades con déficit motores de magnitud variable. Existen 3 estudios publicados que han intentado responder algunas de las preguntas planteadas. A pesar de que todos ellos presentan serias deficiencias metodológicas, tienen el mérito de haberlo intentado, abriendo una puerta a la continuidad en esta línea. Wessendorf et al⁴¹ muestran una mejoría en el "bienestar" de los pacientes tratados con CPAP nasal a través de un test subjetivo, así como una mejoría en la presión arterial nocturna, convirtiendo pacientes *non dippers* en *dippers*. En otro de estos estudios Sandberg et al⁴² demuestran una mejoría en los síntomas de depresión, lo que se considera un factor pronóstico en los pacientes con ictus⁴³. En cuanto a la adaptación y cumplimiento de la CPAP nasal, ambos estudios los cifran en alrededor de un 50%^{41,42}, sin que difieran excesivamente de los pacientes convencionalmente tratados por SAS. Los mismos autores definen como factores limitantes para el adecuado cumplimiento la edad, la presencia de trastornos cognitivos, afasias, bajo índice de Barthel y la parálisis facial. Contrastan con estos hallazgos experiencias menos optimistas. Hui et al²⁵ analizan la factibilidad del tratamiento mostrando que 16 de 34 pacientes toleran la noche de titulación de CPAP y que sólo 4 de 34 acaban con CPAP nasal al alta con un cumplimiento al mes de 2,5 h/día. Existe, sin embargo, una diferencia fundamental entre los dos primeros y este último estudio, ya que Wessendorf et al⁴¹ y Sandberg et al⁴² abordan el tratamiento desde una unidad de rehabilitación cuando el paciente está en fase estable de su enfermedad neurológica, mientras que Hui et al²⁵ lo intentan en fase aguda. Harbison et al⁴⁴ aportan su experiencia en un intento de tratar enfermos en fase aguda con un 0% de tolerancia, lo que obligó a interrumpir el estudio. Una de las críticas fundamentales a los estudios hasta el momento realizados es la ausencia de grupo controlado con placebo. Si bien es cierto que un diseño que incluya un grupo placebo con *sham* CPAP⁴⁵ sería metodológicamente más potente, habrá que ver la factibilidad de su utilización en este grupo de enfermos que, como hemos dicho, presentan dificultades excepcionales.

En cuanto al momento de introducir el tratamiento parecería conveniente, desde un punto de vista teórico, instaurarlo en fase aguda con la idea de preservar la denominada "zona de penumbra". Se trata de zonas del

parénquima cerebral con isquemia, sin necrosis, de cuya restauración depende en parte la recuperación funcional en la fase inicial del episodio y en la que conceptualmente los trastornos fisiopatológicos (desaturación, etc.) que acompañan a la apnea podrían afectar negativamente^{27,44}. Por lo tanto, esta hipótesis plantearía un mayor beneficio potencial a expensas de una factibilidad que está por demostrar.

Conclusiones

La interrelación entre TRS y enfermedad cerebrovascular parece existir aunque está todavía por perfilar en muchos aspectos. Los datos de prevalencia y los experimentales apuntan a favor de un papel independiente de los TRS como factor de riesgo. A pesar de que la tendencia de las evidencias nos induce a pensar que los TRS preceden o son eventual causa del ictus, la opción contraria no es imposible, y en cualquier caso no son excluyentes entre sí. Probablemente los fenómenos que se observan después de un ictus son una combinación de las alteraciones preictus y las consecuencias postictus. Desde el punto de vista de la repercusión clínica, los TRS probablemente influyen en la recuperación funcional y en la mortalidad. Aunque la magnitud de esta influencia fuese limitada, dado que incide en una patología de alta relevancia socioeconómico-sanitaria como la enfermedad cerebrovascular, es importante identificarla y cuantificarla para así definir su importancia en estos pacientes, así como el potencial beneficio del tratamiento con CPAP nasal.

Desde un punto de vista práctico podríamos definir el perfil del paciente con ictus y TRS como un paciente sin somnolencia con un IAH de magnitud moderada, que presenta fenómenos centrales y una pobre tolerancia al tratamiento con CPAP nasal. La falta de somnolencia lleva a cuestionar la necesidad de tratamiento con CPAP nasal según las recomendaciones actuales. Queda la duda de si los pacientes que han presentado un episodio cerebrovascular y tienen TRS sin somnolencia podrían beneficiarse del tratamiento con CPAP nasal. El efecto del tratamiento en ellos es particularmente difícil de demostrar por los motivos expuestos y sólo en el marco de estudios multicéntricos podría conseguirse un número de enfermos suficiente para establecer conclusiones⁴⁶.

Dado el estado de la cuestión, parece prudente introducir preguntas clave para descartar la presencia de TRS en la anamnesis habitual de pacientes con ictus o AIT. Si se establece la sospecha diagnóstica, es lógico intentar confirmarla, para lo que basta con una polisomnografía respiratoria. Si el SAS es claro tendrá indicación de tratamiento. Si no es un SAS clásico, cabría la posibilidad de individualizar el tratamiento, aunque para elaborar directrices más concretas habrá que esperar futuros resultados que demuestren su beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283: 1829-36.
2. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a

risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.

3. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
4. Pepperell J, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomized parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-10.
5. Hedner J. Regulation of systemic vasculature in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2000;20:S132-S5.
6. Peker Y, Hedener J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor in mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:81-6.
7. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-6.
8. Nachtmann A, Siebler M, Rose G, Sitzer M, Teimetz H. Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology*. 1995;45:820-1.
9. Askenasy JM, Goldhamer I. Sleep apnea as a feature of bulbar stroke. *Stroke* 1988;19:637-9.
10. Hudge DW, Deradta P, Hamilton H. Pattern of breathing and upper airway mechanics during wakefulness and sleep in healthy elderly humans. *J Appl Physiol* 1993;74:2198-204.
11. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
12. Kapen S, Park A, Goldberg J, Whynter J. 1991. The incidence and severity of obstructive sleep apnea in ischaemic cerebrovascular disease. *Neurology*. 1991; 41(suppl 1):125.
13. Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1995; 76:71-76.
14. Good DC, Henkle JQ, Geller D, Welsh J, Verhulst S. Sleep disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996;27:252-9.
15. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401-7.
16. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischaemic attack and stroke. *Neurology* 1996;47:1167-73.
17. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular disease: final report in 128 patients. *Sleep* 1999;22:217-23.
18. Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep disordered breathing in patients with acute supra and infratentorial stroke. A prospective study of 39 patients. *Stroke* 1997;28:1765-72.
19. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López 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.
20. Davies DP, Oates J, Close P, Rodgers H, James OFW, Gibson GJ. Is obstructive sleep apnea associated with stroke? *Eur Respir J* 1997;10(Suppl 25):135.
21. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilman AF. Sleep disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol* 2000;247:41-7.
22. Harbison JA, James OFW, Gibson GJ, Ford GA. Sleep apnea following stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(Suppl 2):7.
23. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason W, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486-95.
24. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-9.
25. Hui D, Choy D, Wong L, Ko F, Li T, Woo J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance. *Chest* 2002;122:852-60.
26. Laloux P, Jamart J, Meurisse H, De Coster P, Laterre C. Persisting perfusion deficit in transient ischaemic attacks: a new clinical useful group? *Stroke* 1996;27:425-30.
27. Iranzo A, Santamaría J, Berenguer J, Sánchez M, Chamorro A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night af-

- ter cerebral infarction. *Neurology* 2002;58:911-6.
28. Bassetti C, Aldrich M. Night time versus daytime transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a prospective study of 110 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:463-7.
 29. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grot L, Penzel T, Sullivan C, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
 30. Wessendorf TE, Thilman AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischaemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2039-42.
 31. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. Effects of nasal CPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153: 1972-6.
 32. Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Sivestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology* 1998; 51:1051-6.
 33. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl K. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing. *Stroke* 1998;29:87-93.
 34. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring and sleep apnea. *Chest* 1994;106:466-71.
 35. Wondzinski E, Nachtmann A, Scharff A, Wang Y-M, Thilman AF. Einfluss der obstruktiven Schlafapnoe auf die intima-media-dicke der A. Carotis communis bei Schlaganfallpatienten. *Akt Neurol* 2000;27(Suppl 2):541.
 36. Nachtmann A, Wang Y-M, Thilman AF. Positive Korrelation von obstruktiver Schlafapnoe mit Gefäßprozessen bei Schlaganfallpatienten. *Akt Neurol* 2000;27(Suppl 2):241.
 37. Boering D, Wessendorf TE, Teschler H, Wang Y-M, Nachtmann A, Scharff A, et al. Homozystein bei Schlaganfall-patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. *Akt Neurol* 2000;27(Suppl 2):243.
 38. Spriggs DA, French JM, Murdy JM, Curles RH, Bates D, James OFW. Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis. *Q J Med* 1992;84:555-62.
 39. Parra O, Arboix A, Bechich S, García Eroles L, Montserrat JM, Quintó L, et al. Influencia de los trastornos respiratorios del sueño sobre la supervivencia de pacientes con primer episodio de ictus o accidente isquémico transitorio. *Arch Bronconeumol* 2000;36:8.
 40. White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001106.
 41. Wessendorf TE, Wang YM, Thilman AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001;18:623-9.
 42. Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001;18:630-4.
 43. Carson AJ, MacHale S, Allen S, et al. Depression after stroke and lesion location: a systemic review. *Lancet* 2000;356:122-6.
 44. Harbison J, Ford GA, Gibson GJ. Nasal continuous positive airway pressure for sleep apnoea following stroke. *Eur Respir J* 2002;19:1216-7.
 45. Farré R, Hernández L, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. Sham continuous positive airway pressure for placebo-controlled studies in sleep apnea. *Lancet* 1999;359:1154.
 46. Parra O. Sleep-disordered breathing and stroke: is there a rationale for treatment? *Eur Respir J* 2001;18:619-22.