

Cévní mozkové příhody a poruchy dýchání vázané na spánek

MUDr. Pavel Matuška, Ph.D.¹, doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D.¹, MUDr. Stanislava Koliesková²,
doc. MUDr. Robert Mikulík, Ph.D.²

¹Mezinárodní centrum klinického výzkumu – Kardiovaskulární spánkové výzkumné centrum, FN u sv. Anny, Brno

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny Brno; I. neurologická klinika, FN u sv. Anny a MU Brno

Poruchy dýchání vázané na spánek (sleep related breathing disorders – SRBD) jsou onemocnění, která jsou charakterizovaná noční hypoxémií a nekvalitním fragmentovaným spánkem. Hypoxémie vyvolává aktivaci sympatiku a následně vede ke vzniku kardiovaskulárních komplikací. Neléčený syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSAS) je rizikovým faktorem pro vznik obezity, hypertenze, diabetu, ischemické choroby srdeční, arytmií a také cévních mozkových příhod (CMP). SRBD mohou také vzniknout jako následek CMP. Následující článek bude pojednávat o epidemiologii, patofyziologii, diagnostice a léčbě SRBD ve vztahu k CMP. Zlepšení povědomí o vztahu SRBD a CMP by mělo vést ke zlepšení primární a sekundární prevence CMP a především ke zlepšení prognózy pacientů s CMP. V současné době je tato oblast součástí intenzivního výzkumu a čeká se na výsledky velkých multicentrických studií.

Klíčová slova: poruchy dýchání, cévní mozková příhoda, spánková apnoe.

Stroke and Sleep related breathing disorders

Sleep related breathing disorders (SRBD) are characterized by nocturnal hypoxemia. This hypoxemia induces sympathetic activation and consequently leads to cardiovascular complications. Untreated obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a risk factor for obesity, hypertension, diabetes, ischemic heart disease, arrhythmias and stroke. SRBD may also arise as a result of stroke. The following article will discuss the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of SRBD in relation to stroke. Raise of awareness about the relationship between SRBD and stroke should lead to the improvement of primary and secondary prevention of stroke and in particular to improve the prognosis of patients with stroke. This area is currently a part of the research and we are waiting for the results of large multicenter studies.

Key words: respiratory disorders, stroke, sleep apnea.

Úvod

Klasické rizikové faktory cévních mozkových příhod (CMP), jako hypertenze, hyperlipidémie, fibrilace síní, diabetes a kouření, dokáží vysvětlit jen asi 30 % vzniklých CMP (Ferro, Massaro et al., 2010). Zbývající část CMP je v důsledku jiných příčin, které jsou známé (disekce, vaskulitidy, vaskulopatie, paradoxní embolizace, genetické a koagulopatie) nebo zatím neznámé. V poslední době se ukazuje, že jedním z důležitých rizikových faktorů CMP by mohly být poruchy spánku. Zkušenosti z výzkumu významu poruch

dýchání vázaných na spánek (sleep related breathing disorders – SRBD) v kardiologii prokazují jednoznačný vliv SRBD na vznik hypertenze. U pacientů s SRBD nedochází k nočnímu poklesu krevního tlaku, zejména diastolického (non-dipping). Možnými mechanismy vzniku kardiovaskulárních komplikací jsou: aktivace sympatiku, dysfunkce cévního endotelu, oxidační stres a zánět, hyperkoagulace a snížená tolerance glukózy. SRBD je nezávislým prediktorem rozvoje srdeční ischemie, srdečního selhání a arytmií (Somers et al., 1995). Cílem tohoto článku je

informovat zejména nemocniční a ambulantní neurology o vztahu CMP a poruch dýchání vázaných na spánek. V článku popisujeme dva základní typy poruch dýchání, tedy obstrukční a centrální spánkovou apnoe. Dále uvádíme klinicky důležité definice a vztah poruch dýchání vázaných na spánek k výskytu CMP. Lepší porozumění tomu, jak poruchy spánku zvyšují riziko CMP, je důležité pro vytvoření nových preventivních postupů. Diagnostika a léčba spánkové apnoe je nyní nově uvedena v American Heart Association guidelines 2014 pro prevenci



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Pavel Matuška, Ph.D., pavel.matuska@fnusa.cz
Mezinárodní centrum klinického výzkumu – Kardiovaskulární spánkové výzkumné centrum, FN u sv. Anny, Pekařská 53, 565 91 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(1): 35–39
Článek přijat redakcí: 10. 6. 2014
Článek přijat k publikaci: 16. 7. 2014

Tab. 1. Přehled prevalence SDB u pacientů s CMP

Autor studie	Rok	Počet pacientů	Doba od CMP (dny)	Prevalence (%) AHI>5	Prevalence (%) AHI>10
Ahn	2013	293	6±3		63,1
Bassetti	1999	80	9		62,5
Bassetti	2006	152	3±2		58
Broadley	2007	30	2		58
Dyken	1996	24	14–35	83	71
Dziewas	2007	214	<3		51
Hui	2002	51	3		67
Iranzo	2002	50	1		62
Parra	2000	161	2–3		72
Rola	2007	70	<7	66	
Siccolli	2008	74	<3		55
Turkington	2002	120	1	80	61
Wessendorf	2000	147	64±20	61	44
Kepplinger	2013	56	3±2	91	
Wierbicka	2006	43	<7	63	41

cévních mozkových příhod a TIA (Kernan et al., 2014). Význam poruch spánku pro prevenci CMP je tedy posunut z výzkumné oblasti na úroveň platných doporučení, čímž se otevřela cesta do zavedení diagnostiky a léčby spánkové apnoe do běžné klinické praxe v cévní neurologii.

Poruchy dýchání vázané na spánek (sleep related breathing disorders – SRBD)

Historie poruch dýchání vázaných na spánek (SRBD) je poměrně krátká. Jako základní pojmy můžeme vymezit následující:

Apnoe je přerušení ventilace na dobu 10 sekund a více. **Hypopnoe** je definována redukcí průtoku vzduchu o $\geq 50\%$ a současně poklesem saturace O_2 o $\geq 3\%$ anebo redukcí průtoku vzduchu o 30% a současně pokles saturace o 4%. Redukce se určuje od bazální hodnoty během normálního dýchání a trvá 10 sekund a více. Počet apnoí a hypopnoí je sledován během spánku diagnostickou metodou zvanou polysomnografie. Při tomto vyšetření sledujeme EEG, elektrookulogram (EOG), EMG, EKG, záznam dechu, symetrii a polohu trupu během spánku. Pacient je zároveň snímán infračervenou kamerou a je nahráván záznam zvuku (chrápání). Nejdůležitějším kvalitativním výstupem z noční polysomnografie je parametr apnoe/hypopnoe index (AHI). Je to počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku. Podle hodnoty AHI rozlišujeme tři stupně závažnosti spánkové apnoe:

- lehká spánková apnoe (AHI 5–15)
- středně těžká spánková apnoe (AHI 15–30)
- těžká spánková apnoe (AHI>30)

Poruchy dýchání vázané na spánek rozdělujeme podle mechanismu vzniku na obstrukční spánkovou apnoe (obstructive sleep apnea – OSA) a centrální spánkovou apnoe (central sleep apnea – CSA).

Obstrukční spánková apnoe (OSA)

OSA je charakterizována opakovanými epizodami úplné nebo částečné obstrukce horních cest dýchacích (HCD), v důsledku svalové hypotonie během spánku, které vedou k apnoím, resp. k hypopnoím. Uzávěrem HCD dojde ke vzniku hypoxémie a ke snížení nitrohrudního tlaku. Apnoe a hypopnoe jsou většinou zakončeny probouzečnou reakcí (arousal) nebo probuzením. Poté většinou následuje přechodná hyperventilace. Apnoe a hypopnoe vedou k opakovaným epizodám hypoxémie s následnou aktivací sympatiku a postupným rozvojem kardiovaskulárních komplikací (Somers et al., 1995). Neléčená OSA vede ke vzniku hypertenze, diabetu, obezity, arytmií, infarktu myokardu a náhlé smrti (Šonka et al., 2007). Všechna tato onemocnění jsou rizikovým faktorem pro vznik CMP. Prevalence SRBD v běžné populaci je udávána 24% u mužů a 9% u žen. Rizikovými faktory vzniku SRBD je chrápání, obezita, mužské pohlaví, věk, velký obvod krku.

Centrální spánková apnoe (CSA)

CSA je způsobená především nestabilitou kontrolních systémů ventilace. Pacienti s CSA mají zvýšenou odpověď periferních a centrálních chemoreceptorů, čímž dochází k hyperventilaci a hypokapnii s následnou respirační alkalózou. To vede sekundárně k dosažení apnoického

prahu a snížení centrálního řízení. Tímto mechanismem vzniká typický obraz Cheyne-Stokesova (CSA-CSB) dýchání crescendo-decrescendového typu. CSA i CSA-CSB bývají často přítomny u pacientů s CMP a srdečním selháním. CSA se dále mohou vyskytovat u lidí, kteří se pohybují ve vysoké nadmořské výšce nebo užívají opiáty. Primární (idiopatická) CSA známá jako Ondinina kletba je našťastí vzácným onemocněním.

OSA a kardiovaskulární rizikové faktory

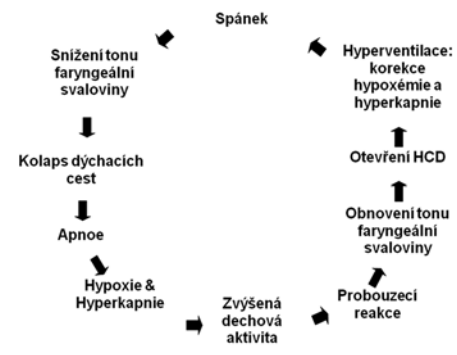
Hypoxémie vyvolaná OSA vede k probouzečnou reakci a aktivaci sympatiku s následnou tachykardií a vzestupem krevního tlaku. Následkem zvýšeného úsilí inspiračních svalů proti uzavřenému faryngu dochází ke snížení nitrohrudního tlaku. Zvyšuje se tím žilní návrat, a tím rozepětí pravé komory s posunutím mezikomorového septa doleva. Tím dochází ke sníženému plnění levé komory a snížení srdečního výdeje. Zároveň zvýšený transmuralní tlak v levé komoře vede ke zvýšení afterloadu. Působením hypoxémie dochází ke vzniku plicní hypertenze. V důsledku hypoxémie a následné reoxygenaci dochází ke vzniku oxidačního stresu, který má velký význam při rozvoji aterosklerózy a formování trombu. Taktéž dochází ke vzniku dysfunkce endotelu se sníženou produkcí NO. To vede ke snížení schopnosti vazodilatace.

Všechny tyto mechanismy vedou k rozvoji aterosklerózy, hypertenze, ischemické choroby srdeční, arytmií a cévní mozkové příhody. Také dochází ke zvýšení inzulínové rezistence a zvýšení hladiny kortizolu, což vede k rozvoji diabetu. Také byly prokázány zvýšené hladiny leptinu, který je spojen s obezitou.

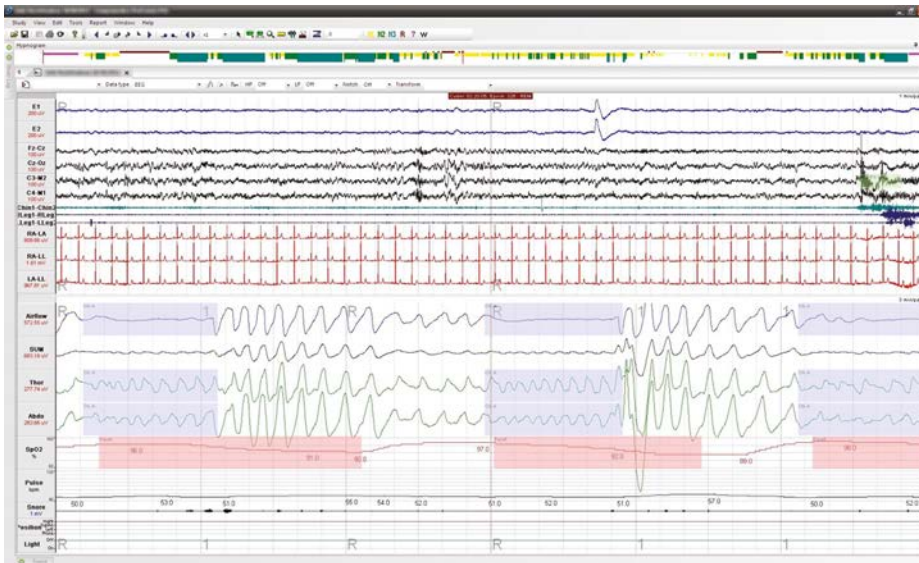
Cirkadiánní frekvence vzniku CMP

Cirkadiánní frekvence vzniku CMP je podobná jako cirkadiánní rozložení vzniku infarktů myokardu

Obr. 1. Průběh obstrukční spánkové apnoe (OSA)



Obr. 2. Polysomnografický záznam s přítomností obstrukčních spánkových apnoí (OSA); typický obraz přerušení dechu s paradoxními pohyby hrudníku a následnou hypoxémií



a náhlé smrti. Jeho denní maximum je mezi 6.–12. hodinou dopolední. To je vysvětlováno zvýšenou aktivací katecholaminů způsobené noční hypoxémií u spánkové apnoe s následnou endotelální dysfunkcí a změnou fibrinolytické aktivity.

Vztah OSA a CMP

Prosté chrápání a OSA jsou nezávislé rizikové faktory CMP srovnatelné s ostatními tradičními rizikovými faktory, jako je hypertenze (Šonka et al., 2007). Podle magnetické rezonance byly zjištěny strukturální abnormality v šedé i bílé mozkové kůře u pacientů s apnoí. Poškození mozkového parenchymu může být následkem opakovaných ischemií. Nová CMP může zhoršit již existující OSA. Je to především u CMP postihujících mozkový kmen a hlavové nervy a které tím ovlivňují napětí svalů horních cest dýchacích. CSA většinou vzniká jako důsledek CMP a zlepšuje se v průběhu několika měsíců. U pacientů s OSA a CMP dochází ke snížení funkční kapacity, což může vést ke zvýšení rizika časné mortality.

Mechanismus vztahu OSA a CMP

Ke vzniku CMP v důsledku OSA dochází různými mechanismy. Jak již bylo uvedeno, zvyšují výskyt klasických rizikových faktorů, jako je hypertenze, hyperlipidémie, fibrilace síní (Oza et al., 2014). Další možné příčiny vznikají jako důsledek hypoxémie.

Hypoxémie vede k aktivaci sympatiku s noční hypertenzí (non-dipping). Taktéž dochází k poškození endotelálních buněk oxidačním stresem. Také fluktuace krevního tlaku během

obstrukční události vede ke vzniku turbulence, která působí na cévní stěnu. Obstrukční událost vede též k alteraci hemodynamiky v mozkových cévách a poklesu prokrvení mozku. Toto snížení bylo prokázáno během apnoe pomocí transkraniálního dopplerovského vyšetření. Změny nitrohruďního tlaku během obstrukční události mohou snižovat mozkovou perfuzi a vést ke vzniku CMP u vulnerabilních pacientů.

CMP může vzniknout i jako následek obráceného syndromu Robina Hooda. Desaturace kyslíku s hyperkapnií během OSA může vyvolat steal fenomén. Tento intrakraniální steal fenomén je spojen se zhoršením u 7% akutních CMP. Další popisovaný mechanismus je vliv paradoxní embolizace během dlouhé obstrukční spánkové apnoe. Jedná se o pacienty s perzistujícím foramen ovale. Za normálních podmínek je tlak v levém atriu vyšší než v pravém a nedochází k pravolevému shuntu. Jiná situace je u pacientů s OSA, kdy v důsledku snížení intratorakálního tlaku dochází k obrácení toku krve a vzniku pravolevého shuntu. V důsledku toho může dojít k paradoxní embolizaci s následným vznikem CMP. Vzhledem k tomu, že OSA vede k sekundární arteriální hypertenzi, je možné, že zvyšují riziko i intracerebrální hemoragie. Pacienti s nitrolebním krvácením mají velmi často spánkovou apnoe jako komplikaci tohoto stavu (Pontes-Neto et al., 2010). Avšak pro vzácnější výskyt a těžší klinický stav jsou literární data velmi omezená.

Vztah CSA a CMP

CSA může být spíše průvodním jevem vasculárních onemocnění, než příčinou CMP. Během

akutní CMP je pozorován zvýšený výskyt CSA, který se zlepšuje v průběhu měsíců. CSA spojené se srdečním selháním jsou rizikovým faktorem kardioembolizační CMP. K centrální apnoe (podobné Ondinově kletbě) dochází při postižení dorzolaterální oblasti prodloužené míchy po CMP. Toto postižení je naštěstí velmi vzácné.

Prevalence poruchy dýchání vázaných na spánek u pacientů po CMP

V rámci zjišťování prevalence výskytu SDB u pacientů po CMP bylo provedeno velké množství studií, jejichž výsledky jsou shrnuty v tabulce 1.

Podle metaanalýzy Johnsonové et al., 2010, do které zahrnuli 29 studií s 2 343 pacienty s ischemickou či hemoragickou CMP či TIA byla frekvence SDB při $AHI > 5$ 72% a 38% při $AHI > 20$. Pouze u 7% pacientů, kteří měli SDB, byla přítomna CSA. Spánková apnoe ($AHI > 10$) postihuje častěji muže než ženy (65% versus 48%) a jako nezávislý rizikový faktor zvyšuje nejen riziko rozvoje CMP, ale dokonce je zaznamenán i častější výskyt spánkové apnoe u pacientů s recidivou mozkového infarktu (57% vs. 74%).

Z výše uvedených studií vyplývá velmi vysoká prevalence SRBD u pacientů s CMP (38–72%).

Diagnostika poruch dýchání vázaných na spánek

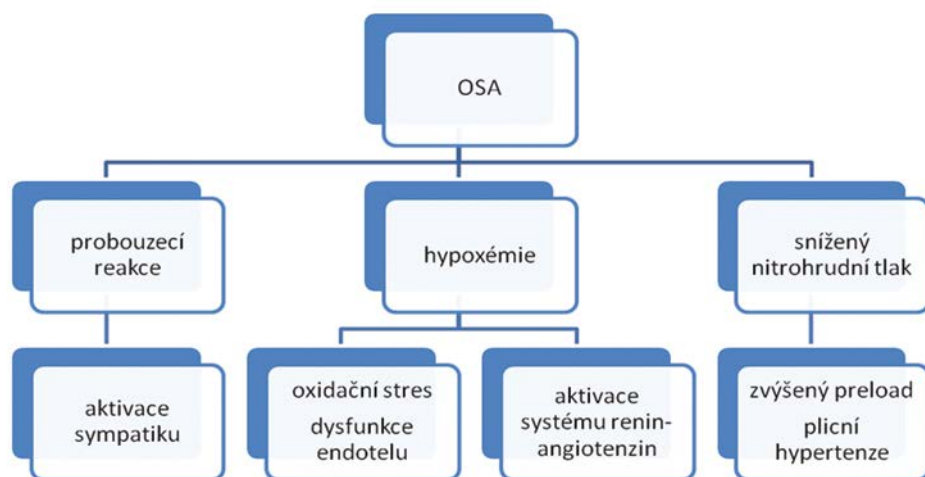
Diagnostika je založena na anamnestickém a polysomnografickém vyšetření.

Anamnéza

OSA postihuje více muže než ženy. Typický pacient s OSA je obézní chrápající muž, který může pospávat i během dne. Po ránu bývá unavený, nevyspalý, se změnami chování, s nedostatečnou koncentrací, únavou a bolestmi hlavy. Mohou se vyskytovat i poruchy erekce. U pacientů s CSA mohou být příznaky odlišné. Pacienti často nejsou obézní a nechápou. Méně je u nich vyjádřena ranní únava a spavost. Někdy bývá periodické dýchání přítomno i v bdělém stavu, především během cvičení s hyperventilací a následnou hypokapnií.

V anamnéze se ptáme pacientů na přítomnost chrápání, únavu, zvýšenou denní spavost, špatnou kvalitu spánku. Taktéž noční angina pectoris, dušnost, arytmie zástavy dechu během spánku v anamnéze by měly vést k odeslání do spánkové laboratoře. K hodnocení spánku lze použít dotazníky např. Epworthská škála spavosti

Obr. 3. Vliv OSA na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění



nebo Berlínský dotazník. K suspekci na CSA-CSB může také vést absence poklesu tlaku během spánku během 24hodinového monitorování (non-dipping), velká variabilita srdeční frekvence a pokles saturace hemoglobinu kyslíkem.

Polysomnografie

Zlatým standardem pro stanovení diagnózy je laboratorní noční polysomnografické vyšetření hodnocené zkušeným spánkovým technikem a aplikované na klinický stav pacienta lékařem-somnologem. Během polysomnografie je sledováno EEG, EKG, EMG svalů brady, elektrookulogram (EOG) a proud vzduchu při dýchání. Dále jsou snímány dýchací pohyby z hrudníku a břicha, dýchací zvuky, saturace hemoglobinu kyslíkem, pohyby dolních končetin a poloha těla. Pacient je sledován videokamerou. K diagnóze lze také použít různé druhy mobilních polygrafii, které nemají možnost připojení EEG. Domácí respirační telemonitoring může snížit náklady oproti tradiční polysomnografii.

Léčba OSA po CMP

V terapii se používá malého ventilátoru generujícího kontinuální pozitivní tlak (Continuous positive airway pressure – CPAP). Pacient je při-

pojen k přístroji neinvazivně pomocí nosní či obličejové masky. CPAP je metodou první volby pro pacienty se středním či těžkým stupněm OSA. Pozitivní tlak zabraňuje kolapsu horních cest dýchacích a tím vzniku apnoe. Tím dochází ke zlepšení kvality spánku a odstranění denních symptomů. Snižuje se riziko kardiovaskulárních onemocnění a hypertenze.

Existuje celá řada studií věnujících se léčbě SDB po CMP

Bassetti et al., 1999 studovali efekt CPAP u 152 pacientů s akutní ischemickou CMP. SDB bylo zjištěno u 46 % pacientů. K normalizaci AHI došlo u 40 % pacientů. Compliance pacientů k CPAP byla 51 %. Bravata et al., 2011 studovali 70 pacientů s TIA (Transitory Ischemic Attack), podávali auto-CPAP u 45 pacientů. Dobrá adherence k léčbě byla za 3 měsíce celkem u 40 % pacientů. Hsu et al., 2006 studovali 30 pacientů s těžkou obstrukční spánkovou apnoí (AHI≥30). Tito pacienti byli 21–25 dnů po CMP randomizováni do dvou větví. Jedna větev byla léčena pomocí CPAP a druhá konzervativně. Nebylo zjištěno žádné zlepšení po třech měsících používání CPAP. Compliance pacientů k CPAP byla však velmi špatná. Jen 7 z 15 užívalo CPAP více než 4 týdny. Tsivgoulis et

al., 2011 studovali bezpečnost a tolerabilitu CPAP u 64 pacientů po akutní CMP. V jednom případě bylo zaznamenáno zvracení a aspirační pneumonie. K poškození kůže obličeje došlo u 3 případů. CPAP nebyl tolerován pouze u 4 (7 %) pacientů. Kepplingerová et al. plánují studii u pacientů s akutní CMP a steal fenoménem. Pacienti budou po dobu dvou nocí připojeni na autoBIPAP a poté vyšetřeni polysomnograficky. Budou hodnoceny parametry zlepšení CMP. Na této studii se podílí i naše pracoviště.

Provedené studie ukazují dobrý efekt CPAP. Bohužel u některých studií byla zjištěna poměrně nízká compliance pacientů k této léčbě při dlouhodobé ventilaci.

Léčba CSA po CMP

Pro léčbu CSA je využíván adaptivní servoventilátor, který mění hladinu tlakové podpory v závislosti na vlastním dechovém úsilí pacienta. Během apnoe dodává maximální a během hyperpnoe minimální tlakovou podporu. Bohužel zatím není dostatek studií s těmito ventilátory v této indikaci.

Závěr

Poruchy dýchání vázané na spánek jsou jedním z rizikových faktorů vzniku cévních mozkových příhod. Významnou roli zde hraje hypoxémie s aktivací sympatiku a následným rozvojem kardiovaskulárních komplikací. Prevalence SDB u pacientů s CMP je vysoká. Proto základní vyšetření na SRBD (dotazníky, polygrafie) by měla být součástí standardní péče o pacienty s CMP. Další klinický výzkum je potřebný pro zlepšení znalostí, možností prevence a léčby SRBD ke zlepšení prognózy pacientů s CMP. Důležitý je především nový náhled na význam spánku u kardiovaskulárních onemocnění a především CMP.

Podpořeno Evropským fondem pro regionální rozvoj (ERDF), Projektem FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

LITERATURA

- Ahn SH, Kim JH, Kim DU, Choo IS, Lee HO, Kim HW. Interaction between sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke. *J Clin Neurol.* 2013; 9: 9–13.
- Bassetti CL, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep.* 1999; 22: 217–223.
- Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke.* 2006; 37: 967–972.
- Bravata DM, Concato J, Fried T, Ranjbar N, Sadarangani T, McClain V, Struve F, Zymunt L, Knight HJ, Lo A, Richerson

- GB, Gorman M, Williams LS, Brass LM, Agostini J, Mohsenin V, Roux F, Yaggi HK. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke. *Sleep.* 2011; 34: 1271–1277.
- Broadley SA, Jorgensen L, Cheek A, Salovikis S, Taylor J, Thompson PD, Antic R. Early investigation and treatment of obstructive sleep apnoea after acute stroke. *J Clin Neurosci.* 2007; 14: 328–333.
- Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigation the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke.* 1996; 27: 401–407.

- Dziewas R, Ritter M, Usta N, Boentert M, Hor H, Dittrich R, Schabitz WR, Ringelstein EB, Young P. Atherosclerosis and obstructive sleep apnea in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 24: 122–126.
- Ferro JM, Massaro AR, Ma JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1085–1096.
- Hsu CY, Vennelle M, Li HY, Engelman HM, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1143–1149.

10. Hui DS, Choy DK, Wong LK, Ko FW, Li TS, Woo J, Kay R. Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance: results in chinese patients with first-ever ischemic stroke. *Chest*. 2012; 122: 852–860.
11. 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: 944–916.
12. Johnson K, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a metaanalysis. *J Clin Sleep Med*. 2010; 131–137.
13. Kepplinger J, Barlinn, Kolieskova S, Shahripour RB, Pallesen LP, Schrempf W, Graehlert X, Scwanebeck U, Sisson A, Zerna, Puetz V, Reichmann H, Albright KC, Alexandrov, Vosko M, Mikulin R, Bodechtel U, Alexandrov AV. Reversal of the neurological deficit in acute stroke with the signal of efficacy trial of auto-BPAP to limit damage from suspected sleep apnea (Reverse-STEAL): study protocol for randomized controlled trial. *Trials*. 2013; 14: 552.
14. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimmowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA. Guidelines for preventive of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare Professional from the American Heart Association/American Stroke Association. 2014, ahead of print.
15. Oza N, Baveja S, Khayat R, Houmsee M. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: understanding the connection. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014; 5(6): 157–163.
16. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Monserrat JM, López JA, Ballester E, Guerra JM, Sopena JJ. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care*. 2000; 161: 375–380.
17. Pontes-Neto OM, Fernandes HH, da Silva LA, da Silva LA, Mariano DC, Nobre F, Simao G, de Araujo DB, dos Santos AC, Leite JP. Obstructive sleep apnea is frequent in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and is related to perihematoma edema. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29: 36–42.
18. Rola R, Wierzbicka A, Wichniak A, Jernajczyk W, Richter P, Ryglewicz D. Sleep related breathing disorders in patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks: respiratory and clinical correlations. *J Physiol Pharmacol*. 2007; 58(Suppl 5): 575–582.
19. Siccoli M, Valko P, Hermann DM, Bassetti CL. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke-neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol*. 2008; 255: 1687–1692.
20. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanism in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96: 1897–1904.
21. Šonka K, Příhodová I, Illnerová H, Jakoubková M, Němcová V, Nešpor E, Paul K, Pretl M, Příhodová I, Smolík P. Poruchy dýchání vázané na spánek. In: *Poruchy spánku a bdění*. Galén, 2007: 117–165.
22. Tsivgoulis G, Zhang Y, Alexandrov AV, Tsivgoulis G, Zhang, Alexandrov AW, Harrigan MR, Sisson A, Zhao L, Brethour M, Cava L, Balucani C, Barlinn K, Patterson D, Giannopoulos S, deWolfe J, Alexandrov AV. Safety and tolerability of early noninvasive ventilatory correction using bilevel positive airway pressure in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011; 42: 1030–1034.
23. Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first 24 hours after acute stroke. *Stroke*. 2002; 33: 2037–2042.
24. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol*. 2000; 247: 41–47.
25. Wierzbicka A, Rola R, Wichniak A, Richter P, Ryglewicz D, Jernajczyk W. The incidence of sleep apnea in patients with stroke or transient ischemic attack. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57(Suppl 4): 385–390.