

# Accidente cerebrovascular y patologías respiratorias del sueño

*Dra. [Andrea Contreras S.](#)  
[Departamento de Neurología,](#)  
[Clínica Las Condes](#)*

## Resumen

Las patologías respiratorias del sueño tienen una alta prevalencia en pacientes con Accidente Cerebrovascular (ACV). Varios estudios han sugerido que éstas constituyen un factor de riesgo independiente para los eventos isquémicos cerebrales.

Existen mecanismos fisiopatológicos como la hipoxemia, activación simpática, estados de hipercoagulabilidad y daño de la pared endotelial que explican la relación existente entre patologías respiratorias del sueño y ACV.

Se asocian además a una alta mortalidad y peor pronóstico funcional en pacientes que están cursando con un Accidente Vascular Cerebral en fase aguda.

Identificar y tratar estas patologías respiratorias del sueño puede constituirse en una estrategia terapéutica crucial para reducir la morbi-mortalidad asociada al ACV.

## Introducción

En los últimos años es notable la importancia que ha adquirido el estudio de las patologías respiratorias del sueño, las que hoy en día se constituyen como un factor de riesgo vascular independiente para el desarrollo de diferentes patologías como son la hipertensión arterial, enfermedad cerebrovascular y cardiovascular. Constituyen además un problema de salud prevalente asociado a alta morbilidad (1).

Los ACV por sí solos constituyen la tercera causa de mortalidad dentro de las enfermedades vasculares; y constituyen la principal causa de invalidez a largo plazo. Las patologías respiratorias del sueño (SAS) tienen una alta prevalencia y comprenden un espectro de enfermedades: roncopatía primaria, Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior y apneas del sueño.

Existen numerosos estudios que sugieren una relación directa entre SAS y ACV, tanto en sus mecanismos fisiopatológicos como en el pronóstico funcional de dichas patologías.

La hipoxemia nocturna repetitiva secundaria a apneas del sueño se asocia a la activación de diferentes mecanismos neurales, humorales, trombóticos, metabólicos e inflamatorios, los cuales están implicados en la fisiopatología de la enfermedad cerebro y cardiovascular (2).

## Hemodinamia cerebral durante el sueño normal

En la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral están involucrados mecanismos neurales, metabólicos, respuestas miogénicas y la activación de canales de potasio.

Durante el sueño NREM se produce una reducción del flujo sanguíneo cerebral del cinco al 28 por ciento. Durante el sueño REM se produce un aumento de cuatro a 41 por ciento del flujo sanguíneo cerebral (1). En individuos normales, el sueño fisiológico está constituido por diferentes etapas que se relacionan a su vez con cambios en la regulación cardiovascular.

La respuesta refleja simpática, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, flujo sanguíneo cerebral, el flujo de eyección cardiovascular y la resistencia periférica decrecen progresivamente a medida que se profundiza en las diferentes etapas del sueño NREM. Por el contrario, durante el sueño REM, se produce un aumento de la respuesta refleja simpática y la presión arterial y la frecuencia cardíaca se tornan muy lábiles (2).

## Apneas del sueño

Las patologías respiratorias del sueño comprenden principalmente a: roncadores habituales, síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior, apnea obstructiva, hipoapneas y apneas centrales (2).

La apnea obstructiva del sueño se define como un cese del flujo aéreo respiratorio dado por un colapso de la vía aérea superior, por un período superior o igual a 10 segundos, a pesar del esfuerzo respiratorio persistente. La obstrucción de la vía aérea superior es repetitiva durante el sueño nocturno causando una desaturación de oxígeno y microdespertares (arousals).

La hipoapnea se define por una reducción en un 50 por ciento en la amplitud del esfuerzo respiratorio asociado a una desaturación de oxígeno mayor al cuatro por ciento.

La apnea central es una ausencia de flujo aéreo y de movimientos de la musculatura respiratoria, por un tiempo mayor a 10 segundos, dado por una depresión del centro respiratorio.

Un Síndrome de apnea obstructiva e hipoapnea del sueño es significativo cuando existen cinco o más apneas por hora de sueño (RDI o AHI: índice de disturbio respiratorio por hora de sueño).

La prevalencia estimada en base al AHI mayor a 5 /hr de sueño, es de un 24 por ciento para el sexo masculino y de nueve por ciento para el sexo femenino (1) (2). Eventos apneicos repetitivos durante la noche, interrumpen la arquitectura fisiológica del sueño.

## Apnea del sueño y sus potenciales mecanismos fisiopatológicos asociados a enfermedad cerebrovascular

Los principales mecanismos fisiopatológicos implicados lo constituyen la alteración de la hemodinamia cerebral, la hipoxemia, una disfunción en la autorregulación cerebral y los arousals, los que desempeñan un rol fundamental en el inicio y progresión de las enfermedades cerebro y cardiovasculares (1) (2).

### 1. Alteración de la Hemodinamia Cerebral

Las consecuencias hemodinámicas agudas de una apnea obstructiva incluyen una vasoconstricción refleja, mediada por una respuesta simpática, lo que aumenta la presión sanguínea sistémica y pulmonar, disminuyendo el volumen de eyección cardíaco, es decir, existiría una disminución de la pre-carga y un aumento de la post carga del ventrículo izquierdo. Se produce además una hipoxemia e hipercapnia, los que mediante una respuesta quimiorrefleja, activan a su vez el sistema simpático.

Estudios de monitorización simultánea de la presión intracraneana y de la presión arterial sistémica durante una apnea del sueño, han revelado un marcado aumento

de la PIC y una disminución de la perfusión cerebral (11.2 +- 7.8 mmHg de la basal). El aumento de la PIC es lineal a la duración de la apnea y al grado de desaturación de oxígeno.

## 2. Hipoxemia

La hipoxemia se asocia a la activación de mecanismos trombóticos, inflamatorios y metabólicos

### a. Activación simpática

Pacientes portadores de apneas del sueño poseen un tono simpático aumentado, probablemente por estímulo quimoreflejo, aumentando significativamente la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

### b. Stress oxidativo vascular

Hipoxia intermitente y reperfusión repetitiva en un Síndrome de apnea del sueño se relaciona con la liberación de radicales libres, equivalente a la que sucede en las injurias por isquemia -reperfusión de la pared vascular, lo que aumenta el riesgo de aterosclerosis. La baja oxigenación constituye un estímulo para la activación de polimorfonucleares, los que se adhieren al endotelio y se liberan los radicales libres.

Esta liberación de sustancias vasoactivas daña la función endotelial, contribuye a la vasoconstricción mantenida y cambios vasculares, responsables de una disfunción endotelial vascular persistente.

### c. Inflamación

La combinación de hipoxemia y privación de sueño en pacientes con apneas del sueño se asocian a niveles elevados de marcadores de inflamación como lo son la Interleukina 6, factor de necrosis tumoral alfa y proteína C reactiva .

### d. Coagulación

El Síndrome de apnea del sueño se ha relacionado con anomalías metabólicas que predisponen al aumento de peso y riesgo cerebro-cardiovascular. La Leptina es una hormona derivada de adipocitos que inhibe el apetito, la cual se encuentra elevada en obesos, sugiriéndose una resistencia metabólica a los efectos de la Leptina. Esta hormona se relaciona con un aumento de la agregación plaquetaria. Individuos con Síndrome de apnea del sueño tienen niveles elevados de Leptina similar a individuos obesos sin apneas.

Se ha descrito además una intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, relacionada con la severidad del síndrome de apnea del sueño. Independiente de la obesidad del paciente, este fenómeno se atribuye a la privación de sueño, activación simpática y la resistencia a Leptina (1) (2).

### e. Activación simpática

Pacientes portadores de apneas del sueño poseen un tono simpático aumentado, probablemente por estímulo quimoreflejo, aumentando significativamente la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

## 3. Autoregulación cerebral

Durante una apnea existe una autorregulación cerebral insuficiente para proteger al tejido cerebral de las rápidas fluctuaciones de la presión arterial, de la PIC y de la perfusión cerebral (1). Hay una anomalía en la respuesta vascular cerebral a la

hipercapnia y una disminución de la reserva vasodilatadora cerebral.

#### 4. Arousal

Los arousal o microdespertares constituyen un paroxismo de hipertonia simpática, lo que fragmenta el sueño, gatillando una privación de éste y una hipersomnia diurna, síntoma cardinal de las apneas del sueño. Esta privación de sueño produce una liberación de citoquinas, las que inhiben a la enzima óxido nítrico sintetasa, desencadenando un mayor daño endotelial por adhesión leucocitaria.

**TABLA 1**  
**PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS DEL SUEÑO Y SUS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA ETIOPATOGENIA DE ACV**

| Mecanismo  | Consecuencia   |
|--|--|
| Presión negativa intratorácica aumentada secundaria al esfuerzo inspiratorio para evitar el colapso de la vía aérea superior.                        | Disminuye volumen cerebral, aumenta retorno venoso/presión venosa central. |
| Aumento de catecolaminas y endotelina-1 circulantes por estímulo autonómico.   | Hipertensión, aumento presión intracraneana.                               |
| Compromiso autoregulación, hiperemia activa/reactiva.  | Alteración del flujo sanguíneo cerebral, aumento presión intracraneana.    |
| Aumento de agregación plaquetaria, fibrinógeno, homocisteína, adhesión vascular celular molécula-1, adhesión intracelular molécula-1, y L-selectina. | Daño de función endotelial, aterogénesis acelerada, trombosis.             |
| Shunt derecha a izquierda en pacientes con foramen oval permeable.   | Embolia paradójal.   |

### Hipertensión arterial

Los estudios más demostrativos del riesgo de desarrollar hipertensión en pacientes portadores de apneas del sueño, lo constituye "Wisconsin Sleep Cohort" (3). En este estudio poblacional se determinó que los pacientes portadores de un síndrome de apnea del sueño con un índice (AHI) de 15 o más apneas por hora de sueño, tienen un riesgo independiente tres veces superior de desarrollar hipertensión arterial en un período de cuatro años. Esto traduce la gran importancia del estudio de apneas del sueño en pacientes hipertensos, especialmente si ésta es refractaria al tratamiento médico habitual.

Por otra parte, el uso de CPAP, se relaciona con una reducción de la presión arterial diurna de 1.3 a 5.3 mmHg.

**TABLA 2  
ESTUDIOS SELECTIVOS DE RONCOPATÍA Y ACV**

| Estudio          | Tipo estudio                   | Nº de pacientes | Pacientes evaluados                                  | Enfermedad evaluada  | Factores de riesgo   | Riesgo relativo (95% CI) |
|------------------|--------------------------------|-----------------|--|--|--|--------------------------|
| Partinen (9)     | Caso control                   | 50              | Entrevista personal, roncadores habituales.          | Pacientes ingresados al hospital AVC, examen neurológico TAC/MRI.                      | Edad, IMC  | 10.3 (3.5-30.1)          |
| Koskenvuo (14)   | Cohorte, 3 años de seguimiento | 4388            | Cuestionario mediante e-mail, roncadores habituales. | Registro de pacientes fallecidos, cardiopatía isquémica, ACV.                          | Edad, IMC, hipertensión, tabaquismo, alcohol.                                    | 2.08 (1.5-3.77)          |
| Spriggs (11)(12) | Caso control                   | 400             | Entrevista personal, roncadores habituales.          | Pacientes ingresados al hospital AVC, examen neurológico TAC/MRI.                      | Edad, sexo.  | 3.2 (2.3-4.4)            |
| Palomaki (8)     | Caso control                   | 177             | Cuestionario estandarizado, roncadores habituales.   | Pacientes ingresados al hospital AVC, examen neurológico TAC/MRI.                      | Edad, sexo, alcohol, hipertensión, cardiopatía isquémica.                        | 2.13 (1.29-3.52)         |
| Smirne (10)      | Caso control                   | 330             | Entrevista personal, roncadores habituales.          | Pacientes ingresados al hospital AVC, examen neurológico TAC/MRI.                      | Edad, sexo, IMC, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, alcohol, hipertensión.      | 1.86 (1.2-2.87)          |
| Jennum (63)      | Cohorte 6 años deseguimiento   | 804             | Entrevista personal, roncadores habituales.          | Registro de Salud de Danish de evolución de pacientes con patologías cardiovasculares. | Hipertensión, IMC, diabetes, tabaquismo, alcohol, hiperlipidemia, catecolaminas. | 1.26 (1.3-6.8)           |
| Neau (7)         | Caso control                   | 133             | Entrevista personal, roncadores                      | Pacientes ingresados al hospital AVC, examen   | Sexo, edad, hipertensión, obesidad, arritmia                                     | 2.9 (1.3-6.8)            |

|         |  |        | habituales.  | neurológico<br>TAC/MRI. | cardiaca.   |                  |
|---------|--|--------|--|-------------------------|---|------------------|
| Hu (15) | Cohorte 8 años de seguimiento (Estudio de Salud de Enfermeras) | 71,779 | Cuestionario mediante e-mail, roncadores habituales. | Enfermedad evaluada     | Tabaquismo, edad, alcohol, actividad física, menopausia, historia familia de IAM, diabetes, colesterol elevado. | 1.33 (1.06-1.67) |

### Isquemia miocárdica

El Síndrome de apnea del sueño, como ya se ha citado anteriormente, produce hipoxemia, hipercapnia, activación simpática, elevación de presión arterial, lo que eleva el riesgo de isquemia miocárdica.

Depresión nocturna del segmento ST, asociada a isquemia miocárdica, es evidente en pacientes con apneas del sueño y cardiopatía coronaria sintomática. Estos cambios del segmento ST se relacionan con la severidad del SAOS y de la desaturación de oxígeno (1) (2) (17).

### Enfermedad cerebrovascular

Existen numerosos estudios que establecen la asociación entre SAOS y Enfermedad Cerebrovascular (1).

La asociación entre roncopatía e infarto cerebral fue encontrada en todos los subgrupos con ACV de origen cardiogénico o aterotrombótico y en aquellos con infartos en territorios carotídeos o vertebrobasilares. El grado de asociación es equivalente al encontrado en hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, cardiopatías, dislipidemia (1).

Diferentes estudios han demostrado la alta prevalencia (60 a 80%) de SAOS, en pacientes que están cursando con un ACV agudo, sin historia previa de apneas del sueño. Estos hallazgos son altamente sugerentes que el SAOS constituye una causa pre-existente más que una consecuencia del evento cerebrovascular, lo que reafirma la hipótesis de que SAOS constituye un factor de riesgo independiente para ACV (1) (11) (12).

Los ACV tienen una variación circadiana que puede estar explicada por su mecanismo fisiopatológico subyacente. Los ACV de tipo isquémico tienden a ocurrir en horas de la noche, durante el sueño, o temprano en la mañana al despertar. Este hecho tiene estrecha relación con el horario del sueño REM, etapa del sueño más crítica en SAS, ya que en este período se observa un aumento de la agregabilidad plaquetaria y también inmediatamente al despertar, fenómeno secundario al aumento de la liberación de catecolaminas plasmáticas (Norepinefrina -Epinefrina). Variación circadiana de ACV isquémicos y eventos cardiovasculares. (From Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. Stroke 2001;32: 1271; with permission).

**TABLA 3**  
**ESTUDIOS SELECTIVOS DE APNEA DEL SUEÑO Y ACV MEDIANTE POLISOMNOGRAFÍA**  
**"Fase Aguda" post admisión y "Fase Estable" 3 meses después**

| Estudio      | Tipo estudio | N ACV/N controles                   | RDI prom. | Población estudiada   | Factores de riesgo                     | Prevalencia de apnea del sueño en ACV (%)   |
|--------------|--------------|-------------------------------------|-----------|---|--|---|
| Mohsenin(19) | Caso control | 10/10                               | 52        | ACV predominante hemisférico en Unidad de Rehabilitación          | Edad, IMC, hipertensión, tabaquismo    | 10.3(3.5-30.1)  |
| Good(34)     | Descriptivo  | 47(19 mediante polisomnografía)     | NA        | Pacientes en rehabilitación, recientemente hospitalizados por ACV | Edad, IMC, hipertensión, tabaquismo    | 32% tuvo $\geq 10$ eventos desaturación/hr basado en Oximetría nocturna                   |
| Dyken(22)    | Caso control | 24/19                               | 26        | Recientemente hospitalizados por ACV                              | Edad, sexo                             | 71% con $RDI \geq 10$   |
| Bassetti(24) | Caso control | 128/25(80 mediante polisomnografía) | 28        | Pacientes con ACV y TIA   | Edad, IMC, diabetes, severidad del ACV | 63% con $RDI \geq 10$   |
| Parra(28)    | Descriptivo  | 128/25(80 mediante polisomnografía) | 21        | Pacientes con ACV y TIA   | NA                                     | 71% con $RDI \geq 10$ (Fase aguda) <sup>(a)</sup><br>61% con $RDI \geq 10$ (fase estable) |

### ACV agudo y patologías respiratorias del sueño

Diferentes patologías respiratorias del sueño: apnea obstructiva, apnea central, respiración de Cheyne-Stokes, se describen en las primeras 24 horas de evolución de un ACV

La prevalencia de apnea del sueño en el curso de un ACV varía entre 44 y 72 por ciento (6).

No existe correlación entre SAS y la localización topográfica de la lesión parenquimatosa cerebral de origen vascular o con el territorio arterial comprometido (4) (8) (11) (12).

Numerosos estudios han demostrado que la frecuencia de apneas obstructivas del sueño no disminuyen significativamente inmediatamente después del ACV o tres meses después, lo que sugiere que constituyen una condición pre-existente y por ende un factor de riesgo para ACV y no una consecuencia de éste.

Las apneas centrales y la respiración de Cheyne-Stokes, aparecen principalmente en la fase aguda del evento isquémico cerebrovascular y decrecen significativamente después de tres meses. Estas apneas centrales predominan claramente en ACV establecido, principalmente de tipo hemorrágico, siendo menos frecuentes en los eventos isquémicos transitorios (TIA). Es fundamental considerar la postura del paciente, pues en decúbito supino se acentúan significativamente los disturbios respiratorios.

Se ha determinado que los pacientes con ACV en evolución, un 69.6% tienen antecedentes de roncopatía y un 71.4% tenían un AHI >10 (4).

Desde el punto de vista pronóstico, SAS en las primeras 24 horas de evolución, se asocia a un deterioro neurológico precoz, mayor mortalidad y peor pronóstico funcional, dado por sus mecanismos fisiopatológicos involucrados, los que contribuyen a acentuar la penumbra isquémica e inhibir los procesos de reorganización neuronal (8) (9). Otro factor involucrado en la peor recuperación funcional de estos pacientes, es la existencia de déficit de atención y concentración, dado por la hipersomnia diurna secundaria a SAS, lo que entorpece el buen desarrollo de terapias de rehabilitación intensiva (9).

Puntajes en la escala de Barthel (BI) durante la admisión y a los tres y 12 meses de seguimiento en pacientes con patologías respiratorias del sueño (grupo OSA) comparado con pacientes con ACV pero sin patologías respiratorias del sueño (grupo Control). Bajos puntajes en la BI implica un mayor daño cognitivo y menor rendimiento en las actividades del diario vivir (From Good DC, Henkle JQ, Gelber D, et al. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. Stroke 1996;27:252-9; with permission).

## Conclusiones

Las patologías respiratorias del sueño constituyen un factor de riesgo independiente para ACV.

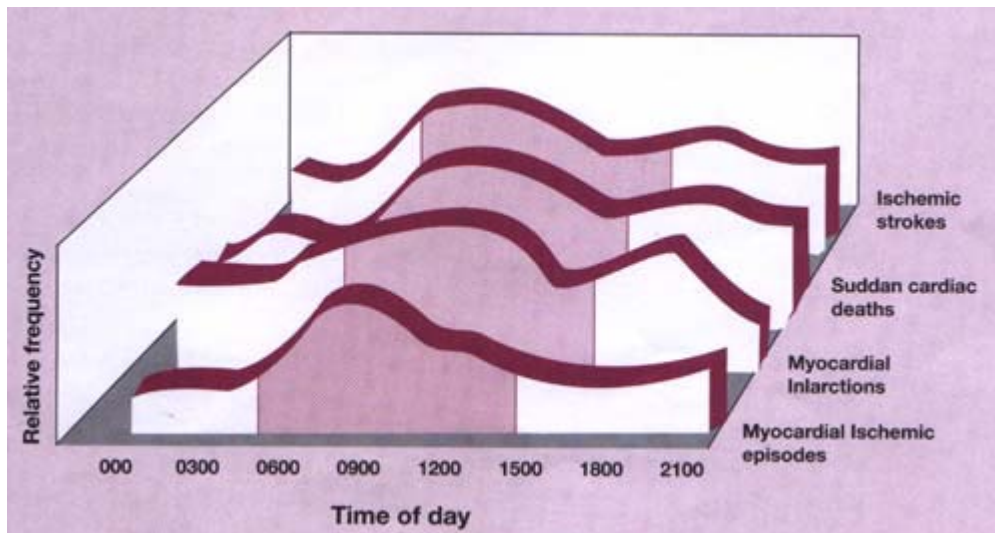
La hipoperfusión cerebral e hipercoagulabilidad constituyen los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis de un evento isquémico.

Considerando la alta prevalencia de las patologías respiratorias del sueño en pacientes con ACV y la alta eficacia del tratamiento de éstas con mascarillas de presión positiva continua (CPAP), la cual reduce significativamente la hipersomnia diurna y la presión arterial, mejora la calidad de vida y el funcionamiento neurocognitivo; nos hace plantear la importancia de establecer como método de screening habitual, el estudio de las apneas del sueño en pacientes con ACV.

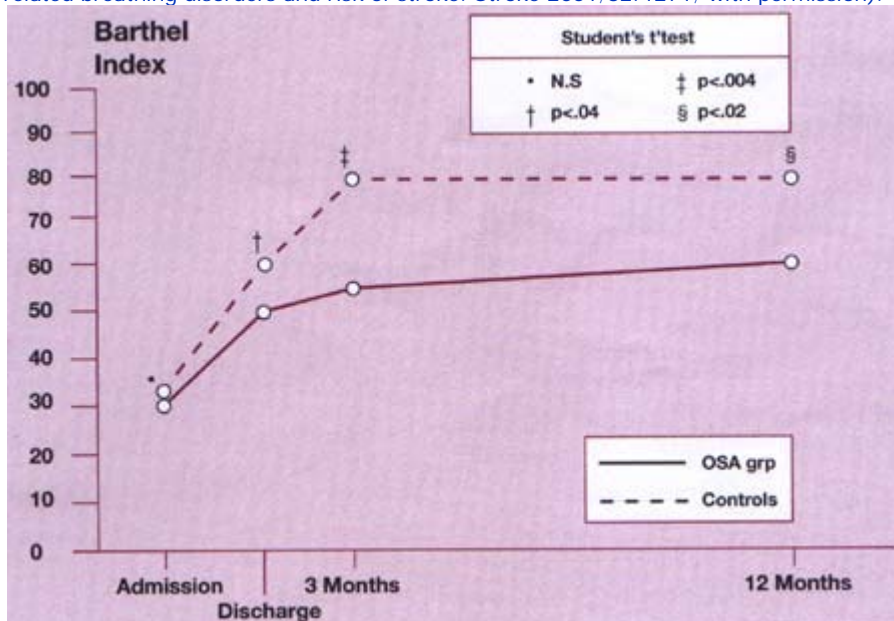
Es fundamental determinar clínicamente a los pacientes de alto riesgo de presentar apneas del sueño, de manera de someterlos al screening mencionado, y no sobre utilizar los métodos diagnósticos (polisomnografía) por los altos costos económicos implicados.

Queda aún por demostrar, mediante estudios randomizados, doble ciego y a largo plazo, la eficacia del diagnóstico y tratamiento de las patologías respiratorias del sueño como una medida preventiva de enfermedades cerebrovasculares.





Variación circadiana de ACV isquémicos y eventos cardiovasculares. (From Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke* 2001; 32:1271; with permission).



## Bibliografía

1. Mohsenin V. Sleep-Related Breathing Disorders and Risk of Stroke. *Stroke*. 2001; 32:1271.
2. Shamsuzzaman A, Gersh B, Somers V. Obstructive Sleep Apnea, Implications for Cardiac and Vascular Disease. *JAMA*. 2003;290:1906-1914.
3. Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *NEJM*. 2000;342:1378-1384.
4. Parra O, Arboix A, et al. Time Course of Sleep-related Breathing Disorders in First-Ever Stroke or Transient Ischemic Attack. *Am.J.Respir.Crit.Care Med*. 2000;161:375-380.
5. Wessendorf T, et al. Fibrinogen Levels and Obstructive Sleep Apnea in Ischemic Stroke. 2000; 162:2039-2042.
6. Harbison J, Ford G.A., Gibson J. Sleep Disordered breathing following acute Stroke. *QJMed*. 2002;95:741-747.

7. Bassetti C, Aldrich M, Quint D. Sleep Disordered Breathing in Patients With Acute Supra- and Infratentorial Strokes. *Stroke*. 1997;28:1765-1772. Barthel Index
8. Turkington P.M, Bamford J, Wanklyn P, Elliott M.W. Prevalence and Predictors of Upper Airway Obstruction in the First 24 hours after Acute Stroke. *Stroke*. 2002;33:2037.
9. Good D, et al. Sleep-Disordered Breathing and Poor Functional Outcome After Stroke. *Stroke*. 1996;27:252-259.
10. Pressman MR, et al. Transient Ischemic Attacks and Minor Stroke During Sleep. *Stroke*. 1995;26:2361-2365.
11. Iranzo A, et al. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology* 2002;58:911-916.
12. Yaggi H, Mohsenin V. Sleep-Disordered breathing and Stroke. *Clinics in Chest Medicine* 2003;24 numero 2.
13. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea and Stroke. *The Lancet Neurology* 2004;3: número 6.
14. Young T, Peppard PE. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
15. Leegaard O. Diffuse cerebral symptoms in convalescents from cerebral infarction and myocardial infarction. *Acta Neurol Scand* 1983;67:348-55.
16. Kales A, Caldwell AB, Cadieux RJ, et al. Severe obstructive sleep apnea: associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chronic Dis* 1985;38:427-34.
17. Newman AB, Nieto JF, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;154:50-9.
18. Telakivi T, Partinen M, Koskenvuo M, et al. Periodic breathing and hypoxia in snorers and controls: validation of sno ring history and association with blood pressure and obesity. *Acta Neurol Scand* 1987;76:69-75.
19. Neau JP. Vascular disorders and obstructive sleep apnea syndrome. *Rev Neurol(Paris)* 2001;157:534-7.
20. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991;22:1021-5.
21. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985;2: 1325-6.
22. Smirne S, Palazzi S, Zucconi M, et al. Habitual snoring as a risk factor for acute vascular disease. *Eur Respir J* 1993;6:1357-61.
23. Spriggs D, French J, Murdy J, et al. Historical risk factors for stroke: a case control study. *Age Ageing* 1990;19:280-7.
24. Spriggs D, French J, Murdy J, et al. Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis. *Q J Med* 1992;83:555-62.
25. Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, et al. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *BMJ* 1987;294:16-9.
26. Hu FB, Willet WC, Manson JE, et al. Snoring and the risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:308-13.
27. Waller P. Is snoring a cause of vascular disease? An epidemiological review. *Lancet* 1989; 1: 143-6.
28. Partinen M. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year followup in obstructive

sleep apnea Patients. *Chest* 1990;97:27-32. Abstract.

29. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, et al. Habitual sleep patterns and the risk for stroke and coronary heart disease. *Neurology* 1997;48:904-11.
30. Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:71-6.
31. Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:236-41.
32. Gordon C, Hewer RL, Wade DT. Dysphagia in acute stroke. *BMJ* 1987;295:411-4.
33. Shahar E, Whitney CW, Redline S, 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.
34. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22: 217-23.
35. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, et al. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996;47:1167-73.
36. Ricci S, Celani MG, La Rosa F, et al. Silent brain infarctions in patients with first-ever stroke: a community-based study in Umbria, Italy. *Stroke* 1993;24: 647-51.
37. Awad I, Modic M, Little JR, et al. Focal parenchymal lesions in transient ischemic attacks: correlation of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Stroke* 1986;17:399-403.
38. Parra O, Arboix A, Bechich S, 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.