

Spánkové apnoe u pacientov s cerebrálnou ischémiou

doc. MUDr. Pavel Šiarnik, PhD., prof. MUDr. Branislav Kollár, PhD.

I. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Spánkové poruchy dýchania predstavujú významný rizikový faktor cerebrovaskulárnych ochorení. Syndróm spánkového apnoe (SAS) je u pacientov s cievnou mozgovou príhodou (CMP) častý a nepriaznivo ovplyvňuje ich zdravotný stav. Napriek tomu ostáva veľká časť pacientov s CMP po tejto stránke nediagnostikovaných a prichádza o potenciálny benefit pretlakovej ventilačnej liečby. V tomto článku sa podrobnejšie venujeme špecifikám epidemiológie, etiopatogenézy, diagnostiky a liečby SAS práve v populácii pacientov s CMP. Zaoberáme sa aj vzájomnými vzťahmi a súvislosťami medzi týmito dvoma samostatnými nozologickými jednotkami.

Kľúčové slová: cievná mozgová príhoda, spánkové apnoe, pretlaková ventilácia.

Sleep apnea in patients with ischemic stroke

Sleep-disordered breathing is a significant risk factor for cerebrovascular diseases. Sleep apnea syndrome is common among patients with stroke and negatively influences outcomes of patients. However, most cases of sleep apnea in patients with stroke remain undiagnosed and patients are losing potential benefits of positive airway pressure therapy. In this article, we focus in detail on the specific aspects of epidemiology, etiopathogenesis, diagnostic process, and therapy of sleep apnea syndrome in stroke patients. We also deal with the relationships and connections between these two separate nosological units.

Key words: stroke, sleep apnea, positive airway pressure.

Úvod

Syndróm spánkového apnoe (SAS) je častým ochorením, ktoré postihuje 34 % mužov a 17 % žien vo veku 30–70 rokov (Peppard et al., 2013). V našom regióne dosahuje výskyt stredne závažného a závažného SAS v populácii starších dospelých až 50 % (Dostálová et al., 2020). Prevalencia SAS je ešte vyššia u pacientov s cerebrovaskulárnymi ochoreniami, u ktorých dosahuje až 71 % (Seiler et al., 2019). Najčastejšou a klinicky najvýznamnejšou poruchou dýchania počas spánku je obštrukčné spánkové apnoe (OSA), ktoré charakterizujú opakované epizódy kolapsu horných dýchacích ciest počas spánku pri zachovanom centrálnom riadení dýchania a dychovom úsilí (American Academy of

Sleep Medicine, 2014). Napriek významným pokrokom v oblasti akútnej liečby a sekundárnej prevencie zostávajú cieвне mozgové príhody (CMP) celosvetovo druhou najčastejšou príčinou mortality a treťou najčastejšou príčinou dlhodobého zneschopenia (Feigin et al., 2017). Na významnú asociáciu medzi SAS a CMP upozorňuje aj aktuálne spoločné stanovisko viacerých európskych odborných spoločností (European Academy of Neurology, European Respiratory Society, European Stroke Organisation a European Sleep Research Society – EAN/ERS/ESO/ESRS), ktoré konštatuje dvojnásobné riziko vzniku CMP u pacientov s neliečeným OSA, pričom obzvlášť rizikovou populáciou sú pacienti v strednom veku, a to bez ohľadu na pohlavie

(Bassetti et al., 2020). „Zlatý štandard“ v diagnostike SAS predstavuje polysomnografické vyšetrenie umožňujúce detekciu apnoických a hypopnoických prestávok počas spánku. O prítomnosti SAS svedčí nález ≥ 5 apnoe/hypopnoe za hodinu spánku (tzv. apnoe-hypopnoe index, AHI) so súčasnou prítomnosťou typických symptómov (napr. nadmernej dennej spavosti) (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Qaseem et al., 2014). Metódou voľby a odporúčanou iniciálnou liečbou SAS je terapia pozitívnym pretlakom v dýchacích cestách („positive airway pressure“, PAP) (Qaseem et al., 2013). V ďalšom texte detailnejšie uvádzame špecifiká epidemiológie, etiopatogenézy, diagnostiky a liečby SAS v populácii pacientov s CMP.



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Pavel Šiarnik, PhD., palo.siarnik@gmail.com
I. neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(3):188-191

Článok prijat redakci: 9. 1. 2022

Článok prijat k publikaci: 18. 2. 2022

Epidemiológia

V nedávnej metaanalýze hodnotiacej 7 096 pacientov s CMP bola prítomnosť SAS (AHI ≥ 5 /hod.) pozorovaná u 71 % pacientov. Závažné SAS (AHI ≥ 30 /hod.) bolo prítomné u 30 % pacientov (Seiler et al., 2019). U pacientov po prekonaní CMP predstavuje OSA najčastejší typ poruchy dýchania počas spánku. Centrálne spánkové apnoe je u týchto pacientov zriedkavejšie a jeho klinické dôsledky sú menej jednoznačné ako v prípade OSA (Johnson a Johnson, 2010). V literatúre neustále pribúdajú dôkazy, ktoré poukazujú na úlohu OSA ako nezávislého rizikového faktora cerebrovaskulárnych ochorení. Štatistické spracovanie dát z 9 metaanalýz a 14 vedeckých prác preukázalo u pacientov s neliečeným OSA počas 3–10 rokov sledovania 2,24-krát vyššie riziko vzniku CMP (Bassetti et al., 2020). Na úzky vzťah medzi SAS a cerebrálnou ischemiou poukazuje aj signifikantne vyšší výskyt SAS v populácii pacientov s ischemickou CMP vzniknutou počas spánku (Xiao et al., 2018).

Etiopatogenéza

Na zvýšenej cerebrovaskulárnej morbidite sa môžu podieľať viaceré kľúčové patomechanizmy prítomné pri OSA. Patrí medzi ne kolísanie intratorakálneho tlaku, intermitentná hypoxia, intermitentná hyperkapnia a rekurentné prebúdzacie reakcie. Uvedené mechanizmy majú za následok zmeny hemodynamiky, vedú k narušeniu regulácie autonómneho nervového systému, oxidačnému stresu, endoteliálnej dysfunkcii, zmenám koagulácie, metabolickej dysregulácii či k systémovej zápalovej reakcii. Spomenuté patomechanizmy sú komplexné, navzájom úzko prepojené a môžu spúšťať ďalšie fyziologické a patologické reakcie organizmu. OSA tak môže viesť k vzniku CMP buď priamo, alebo nepriamo ovplyvnením ochorení, ktoré sú známymi rizikovými faktormi CMP. Známym a detailne preskúmaným je napríklad vzťah OSA s arteriálnou hypertenziou, fibriláciou predsieni, cukrovkou a dyslipidémiou (Bassetti, 2021; Javaheri et al., 2021).

Priama, bezprostredná úloha OSA pri vzniku cerebrálnej ischemie sa vysvetľuje hlavne hemodynamickými vplyvmi SAS na cerebrálnu cirkuláciu. V dôsledku striedania

apnoických prestávok s epizódami obnovenej prúdenia vzduchu v dýchacích cestách dochádza k významnému kolísaniu hodnôt systolického a diastolického tlaku krvi. Pôsobenie opakovaných výkyvov krvného tlaku na mozgovú cirkuláciu vedie k narušeniu cerebrálnych autoregulačných mechanizmov (Urbano et al., 2008). Súčasne v dôsledku apnoických páуз dochádza k hypoxémii a hyperkapnii, ktoré spôsobujú vazodilatáciu. Vazodilatácia následne vystavuje cerebrálnu cirkuláciu riziku poškodenia v dôsledku strihov síl a nadmerného napätia cievnej steny vplyvom elevovaných hodnôt systolického a diastolického tlaku krvi (Javaheri, 1986). Po ukončení apnoickej pauzy dochádza k spriechodneniu dýchacích ciest s následným hyperpnoe. Hyperpnoe spôsobuje hypokapniu, ktorá má významný vazokonstrikčný účinok. Aj malý pokles parciálneho tlaku oxidu uhličitého tak môže viesť k cerebrálnej ischemii. Na vzniku cerebrálnej ischemie sa môžu epizódy apnoe spolupodieľať aj znížením srdcového výdaja v dôsledku poklesu intratorakálneho tlaku, ktorý spôsobuje zvýšenie afterloadu a zníženie vývrhového objemu ľavej komory (Yumino et al., 2013).

Bezprostredná úloha OSA pri vzniku CMP môže súvisieť aj s paradoxnou embolizáciou cez foramen ovale patens. Pokles intratorakálneho tlaku pri SAS vedie k zvýšeniu venózneho návratu do pravej predsieni srdca. Súčasná hypoxémia a hyperkapnia v priebehu apnoickej pauzy vedú k pľúcnej hypertenzii a dysfunkcii pravej komory. Zvýšené prúdenie krvi do pravej predsieni spolu so zvýšeným tlakom v pravej predsieni predisponujú na prúdenie krvi „cestou menšieho odporu“ cestou foramen ovale patens do ľavej predsieni (Campos-Rodriguez et al., 2021).

Je potrebné pripomenúť, že vzťah medzi SAS a CMP nie je len jednosmerný. SAS nepredstavuje len rizikový faktor cerebrovaskulárnych ochorení, ale postihnutie respiračných a regulačných centier v mozgu v dôsledku CMP môže viesť k vzniku SAS aj „de novo“, prípadne môže zhoršovať už premorbídne prítomné SAS (Hermann a Bassetti, 2016).

Diagnostika

Aktuálne odporúčania American Heart Association/American Stroke Association

(AHA/ASA) zaoberajúce sa sekundárnou prevenciou CMP u pacientov s ischemickou CMP alebo tranzitórnym ischemickým atakom (TIA) uvádzajú, že u týchto pacientov by mala byť zvážená diagnostika OSA (trieda odporúčenia 2b; úroveň dôkazu B-R) (Kleindorfer et al., 2021). Dané odporúčanie je podporené hlavne častým výskytom OSA u pacientov s CMP a tým, že u veľkej časti pacientov s CMP ostáva SAS nediagnostikované (Bravata et al., 2017). Odporúčanie bližšie nešpecifikuje, aké vyšetrenie sa má na diagnostiku SAS použiť. „Zlatý štandard“ v diagnostike SAS však naďalej predstavuje polysomnografické vyšetrenie. Vyšetrenie prebieha v štandardizovaných podmienkach spánkového laboratória a zahŕňa snímanie celonočnej elektroencefalografie, elektrookulogramu, saturácie krvi kyslíkom, prítoku vzduchu v dýchacích cestách, pohybov hrudníka a brucha, elektrokardiogramu, polohy pacienta, ako aj elektromyogramu svalov brady a predkolení. Zvuky chrápania sa snímajú mikrofónom a pacienta sníma infrakamera. Alternatívnou metódou na stanovenie SAS môže byť polygrafické respiračné vyšetrenie, pri ktorom sledujeme prúdenie vzduchu v dýchacích cestách spolu s respiračnými pohybmi hrudníka a brucha a paralelným sledovaním saturácie krvi kyslíkom (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Qaseem et al., 2014).

Polysomnografické vyšetrenie sa však nedá, vzhľadom na svoju obmedzenú dostupnosť, ako aj technickú a finančnú náročnosť, zrealizovať v rámci skríningu SAS u všetkých pacientov s CMP. Diagnostiku navyše komplikuje aj skutočnosť, že charakteristické denné príznaky SAS (napríklad nadmerná denná spavosť, ktorá lekára často ako prvú upozorní na možnosť prítomnosti SAS) nebývajú v populácii s CMP vždy a typicky prítomné. Nižšie zastúpenie nadmernej dennej spavosti, obezity a chrápania u pacientov s komorbiditou CMP a SAS limituje aj využitie štandardných dotazníkov používaných na skrining SAS v bežnej populácii (napr. Berlínsky dotazník, dotazník STOP-BANG a Epworthská škála spavosti), ktoré u pacientov s CMP nedosahujú požadovanú senzitivitu a špecifitu. Na skrining SAS u pacientov s CMP by preto mali byť používané skôr objektívne diagnos-

tické metódy (Ott et al., 2017; Reuter et al., 2018). Vhodnejšiu alternatívu skríningu SAS predstavuje vyšetrenie pulznou oxymetriou počas spánku. Ide o jednoduché a finančne nenáročné vyšetrenie s adekvátnou senzitivitou (presahujúcou 90%). Pulzná oxymetria v akútnom štádiu CMP by mohla predstavovať optimálny nástroj na ďalšiu selekciu jedincov vhodných na diagnostické doriešenie (ideálne pomocou polysomnografie, prípadne polygrafie, u správne selektovaných pacientov) a následnú ordináciu ventilačnej liečby.

Ako sme už spomínali, vzťah medzi SAS a CMP je obojsmerný a CMP môže zhoršovať už premorbídne prítomný SAS (Hermann a Bassetti, 2016). Prevalencia a závažnosť SAS sa u pacientov po prekonaní CMP v jej subakútnom a chronickom štádiu znižuje (Parra et al., 2000). Daná skutočnosť môže viesť k falošnej pozitívite skríninového vyšetrenia realizovaného v akútnej fáze CMP. Otázku správneho načasovania diagnostiky a iniciácie liečby však musia zodpovedať až výsledky ďalších štúdií.

Terapia

Metódou voľby pri liečbe SAS je PAP (Qaseem et al., 2013). K dispozícii sú viaceré možnosti ventilačných režimov. Prvou líniou liečby je obvykle ventilácia s kontinuálnym pozitívnym pretlakom v dýchacích cestách („continuous PAP“, CPAP), alternatívnymi možnosťami pri nedostatočnom efekte CPAP sú dvojúrovňový pretlak v dýchacích cestách („bilevel PAP“, BiPAP) či adaptívna servo-ventilácia (ASV). Viaceré zariadenia poskytujú možnosť autotitrácie, teda automatickej úpravy hodnoty pretlaku v dýchacích cestách, ktorá odstraňuje potrebu jeho manuálneho titrovania.

Spomínané aktuálne odporúčenia AHA/ASA konštatujú, že u pacientov s ischemickou CMP alebo TIA a komorbídnym OSA môže byť liečba PAP prínosná pre zlepšenie niektorých príznakov a dôsledkov SAS, a to vrátane vysokého tlaku krvi a nadmernej dennej spavosti (trieda odporúčenia 2a; úroveň dôkazu B-R) (Kleindorfer et al., 2021). Odporúčania EAN/ERS/ESO/ESRS uvádzajú, že výsledky viacerých observačných kohortových štúdií naznačujú zníženie rizika vzniku CMP u pacientov

s OSA liečených pomocou PAP. Výsledky momentálne dostupných metaanalýz však nepoukazujú na signifikantný efekt PAP liečby v znižovaní rizika CMP. Vplyv na redukciu rizika vzniku CMP bol zaznamenaný v subpopulácii s dobrou adherenciou k PAP liečbe (priemerné používanie PAP liečby > 4 hod. za noc). Na posúdenie účinku iných liečebných možností OSA (liečba pomocou ústnych protéz, chirurgických výkonov, pozičnej terapie, stimulácie nervus hypoglossus) na zníženie rizika cerebrovaskulárnych ochorení nie je v súčasnosti k dispozícii dostatok relevantných údajov (Bassetti et al., 2020).

Kľúčovým aspektom, ktorý môže súvisieť s negatívnymi výsledkami doteraz realizovaných randomizovaných kontrolovaných štúdií, je adherencia k PAP liečbe. Ako príklad nám môže poslúžiť jedna z najväčších randomizovaných štúdií, štúdia SAVE (2 687 pacientov, z toho 1 183 pacientov s CMP), skúmajúca vplyv PAP na redukciu vaskulárnej morbidity. Štúdia síce preukázala priaznivý vplyv CPAP na chrápanie, dennú spavosť, kvalitu života a náladu, no nepreukázala vplyv na redukciu vaskulárnych ochorení (vrátane CMP). Je však potrebné dodať, že pacienti zaradení v štúdii užívali PAP liečbu v priemere iba 3,3 hod. za noc a k liečbe bolo adherentných (užívajúcich liečbu > 4 hod. za noc) iba 42 % pacientov. Následná analýza podskupín preukázala redukciu výskytu CMP u jedincov s dobrou adherenciou k liečbe v porovnaní s kontrolnou populáciou (HR 0,52 [0,30–0,90], $p = 0,02$) (McEvoy et al., 2016).

Problematika adherencie k PAP liečbe u pacientov s komorbiditou CMP a SAS si zaslúži pozornosť. Doposiaľ nepublikované výsledky z nášho pracoviska naznačujú, že napriek komplexnej diagnostike SAS a iniciácii PAP liečby počas hospitalizácie zostáva 6 mesiacov od začatia liečby adherentných iba 47,1 % pacientov s komorbiditou cerebrálnej ischemie a SAS. Tieto výsledky sú v súlade s literárnymi údajmi a výrazne sa neodlišujú ani u pacientov, u ktorých bola realizovaná autotitrácia PAP liečby v domácom prostredí (adherencia u 52,3 %) (Colelli et al., 2020). Na porovnanie, dlhodobá adherencia k PAP liečbe dosahuje v bežnej populácii bez komorbiditu CMP 57 % (Genzor et al., 2021). Je tiež vhodné pripomenúť, že „zaužívaná“ hranica

štvorhodinového užívania liečby pre adherenciu k liečbe nemusí v skutočnosti odzrkadľovať jej schopnosť zlepšovať nepriaznivé dôsledky OSA.

Napriek nepresvedčivým výsledkom súčasných štúdií skúmajúcich vplyv liečby PAP na cerebrovaskulárnu morbiditu štúdie z nedávnej minulosti preukázali, že o účinnosti konkrétnej terapeutickú intervencie (napríklad mechanickej trombektómie či oklúzie foramen ovale patens) u pacientov s CMP rozhoduje kombinácia vhodnej metódy aplikovanej v správny čas v adekvátne selektovanej populácii pacientov. Budúce štúdie by nám mali pomôcť stanoviť pacientov, u ktorých je možné očakávať benefit PAP liečby, určiť vhodný typ diagnostickú metódu, špecifikovať správne načasovanie diagnostiky a iniciácie liečby. Ďalšie výskumy by mali objasniť aj potrebné parametre PAP liečby (jej trvanie a ventilačný režim) a stratégie na zlepšenie adherencie k PAP liečbe. Prelomová by v tomto smere mohla byť niektorá zo štúdií Sleep SMART (Sleep for Stroke Management and Recovery Trial, NCT03812653), RISE-UP (Recovery in Stroke Using PAP, NCT04130503) a ASAP (Addressing Sleep Apnea Post Stroke/TIA, NCT04322162), na ktorých výsledky si ešte musíme počkať.

Záver

SAS predstavuje častú komorbiditu pacientov s CMP, ktorá však napriek nepriaznivým vplyvom na zdravotný stav a kvalitu života týchto pacientov ostáva vo väčšine prípadov nediagnostikovaná a neliečená. Aktuálne odporúčania európskych a amerických odborných spoločností poukazujú na prospech diagnostiky a liečby SAS u pacientov s CMP. Aj keď liečba pomocou PAP preukázateľne v tejto populácii zmierňuje symptómy SAS a zlepšuje kvalitu života týchto pacientov, jednoznačný efekt PAP na redukciu cerebrovaskulárnej morbidity musia ešte preukázať budúce štúdie. Aktuálne prebiehajúce veľké randomizované kontrolované štúdie by taktiež mohli pomôcť identifikovať adekvátne diagnostické a terapeutické postupy, ich načasovanie, ako aj definovať populáciu pacientov, v ktorej by liečba pomocou PAP mohla byť dokázateľne najviac prínosná.

LITERATÚRA

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. *Darien: American Academy of Sleep Medicine*. 2014: 383 s.
2. Bassetti C. Sleep-Disordered Breathing and Stroke. In: Kryger M, Dement W, Roth E. Principles and Practice of Sleep Medicine. *Philadelphia: WB Saunders*. 2021: 1696 s.
3. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur J Neurol*. 2020;27:1117-1136.
4. Bravata DM, McClain V, Austin C, et al. Diagnosing and managing sleep apnea in patients with chronic cerebrovascular disease: a randomized trial of a home-based strategy. *Sleep Breath*. 2017;21:713-725.
5. Campos-Rodriguez F-G, Mohsenion V, Javaheri S. Systemic and Pulmonary Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. In: Kryger M, Dement W, Roth E. Principles and Practice of Sleep Medicine. *Philadelphia: WB Saunders*. 2021: 1696 s.
6. Colelli DR, Kamra M, Rajendram P, et al. Predictors of CPAP adherence following stroke and transient ischemic attack. *Sleep Med*. 2020;66:243-249.
7. Dostálová S, Šusta M, Nepožitek J, et al. Polysomnografické nálezy u osob nad 50 let bez subjektivních příznaků poruch spánku. *Cesk Slov Neurol N*. 2020;83/116:57-63.
8. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120:439-448.
9. Genzor S, Prasko J, Vanek J, et al. Adherence of obstructive sleep apnoea syndrome patients to positive airway pressure therapy – 10-year follow-up. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2021 Jul 2. doi: 10.5507/bp.2021.041. *Epub ahead of print*. PMID: 34282803.
10. Hermann DM, Bassetti CL. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology*. 2016;87:1407-1416.
11. Javaheri S. Hypoxemia lowers cerebrovascular resistance without changing brain and blood [H+]. *J Appl Physiol*. 1986;60:802-808.
12. Javaheri S, Peker Y, Yaggi HK, Bassetti CL. Obstructive Sleep Apnea and Stroke: The Mechanisms, the Randomized Trials, and the Road Ahead. *Sleep Med Rev*. 2021:101568.
13. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010;6:131-137.
14. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52:364-467.
15. Mcevoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375:919-931.
16. Ott SR, Korostovtseva L, Schmidt M, et al. Sleep-disordered breathing: clinical features, pathophysiology and diagnosis. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:14436.
17. 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;161:375-380.
18. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006-1014.
19. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161:210-220.
20. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159:471-483.
21. Reuter H, Herkenrath S, Tremel M, et al. Sleep-disordered breathing in patients with cardiovascular diseases cannot be detected by ESS, STOP-BANG, and Berlin questionnaires. *Clin Res Cardiol*. 2018;107:1071-1078.
22. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*. 2019;92:648-654.
23. Urbano F, Roux F, Schindler J, Mohsenin V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2008;105:1852-1857.
24. Xiao Z, Xie M, You Y, et al. Wake-up stroke and sleep-disordered breathing: a meta-analysis of current studies. *J Neurol*. 2018;265:1288-1294.
25. Yumino D, Kasai T, Kimmerly D, et al. Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:433-438.

INZERCE