



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

SAHS en els infarts cerebrals: Topografies relacionades, presència de Cheyne-Stokes i eficàcia d'un tractament precoç

Marc Bonnin Vilaplana



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència Reconeixement- SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia Reconocimiento - SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.

This doctoral thesis is licensed under the Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0. Spain License.

TESI DOCTORAL

**SAHS EN ELS INFARTS CEREBRALS:
“TOPOGRAFIES RELACIONADES, PRESENÇA DE CHEYNE-
STOKES I EFICÀCIA D’UN TRACTAMENT PRECOÇ”.**

MARC BONNIN VILAPLANA

Directors:

Dra. OLGA PARRA ORDAZ

Dr. ADRIÀ ARBOIX DAMUNT

Tutor:

Dr. JOSEP MARIA MONTSERRAT CANAL

DOCTORAT EN MEDICINA

FACULTAT DE MEDICINA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Barcelona, Març 2016

AGRAÏMENTS

A la Dra. Parra pel seu exemple des dels inicis, per guiar-me i confiar sempre en mi.

Al Dr. Arboix per la seva constància, la seva ajuda i el seu optimisme inspirador.

A tot el Servei de Pneumologia i Cirurgia Toràctica de l'Hospital Universitari Sagrat Cor dels anys 2002-2006 (Dr. López, Dr. Sopeña, Dr. Boada, Dr. Martínez, Dra. Parra, Dr. Molins, Dr. Vidal, Dr. Fibla, Dra. Girón) que m'han ensenyat a apreciar la pneumologia i dels que vaig aprendre que hi ha moltes maneres diferents de ser un bon metge.

Al Dr. Montserrat per la seva tutoria i la seva col·laboració.

Al Dr. García-Eroles per fer fàcil l'estadística i la seva predisposició en tot moment.

A en Cesc i l'Ester, en Josep Maria i la Núria, en Jose i la Laia, la Marta, l'Anna, la Maria i la Vicky per la seva amistat.

Als pacients que han participat en els diferents estudis, per la seva confiança i el seu exemple.

Als meus pares Carles i Margarida i a la meva germana
Laura per ser-hi sempre, per estimar-me i creure en mi.

Als meus avis Salvador i Margarita, Albert i Maria Teresa
pel seu exemple i la seva estimació.

A la Carme pel seu amor i suport incondicional.

GLOSSARI D'ABREVIATURES

TRS	Trastorns respiratoris del son
IAH	Índex d'apnea-hipoapnea del son
HTA	Hipertensió arterial
SAHS	Síndrome d'apnea-hipoapnea del son
CPAP	Continuous positive airway pressure
HbA1C	Hemoglobina glicosilada
FA	Fibril·lació auricular
ICC	Insuficiència cardíaca congestiva
FEVE	Fracció d'ejecció del ventricle esquerre
CS	Cheyne-Stokes
AVC	Accident vascular cerebral
OR	Risc relatiu (Odds ratio)
AC	Apnea central
AIT	Accident isquèmic transitori
IMC	Índex de massa corporal
IAC	Índex d'apnea central
TC	Tomografia computeritzada
RNM	Ressonància Nuclear Magnètica
CT90	% del registre amb saturació d'oxigen < 90%
DE	Desviació estàndard
HDL	Lipoproteïna d'alta densitat

ÍNDIX GENERAL

I. INTRODUCCIÓ	11
I.1 Relació entre la SAHS i la malaltia cardiovascular	13
I.2 Relació entre la SAHS i la malaltia vascular cerebral	18
II. HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS	25
II.1 Hipòtesi	27
II.2 Objectius	29
III. ARTICLES PUBLICATS	31
III.1 Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke. J Neurol. 2009 Dec; 256(12):2036-42. Resum article 1	40
III.2 Cheyne-stokes respiration in patients with first-ever lacunar stroke. Sleep Disord. 2012; 2012:257890. Resum article 2	47
III.3 Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. Eur Respir J. 2011 May; 37(5):1128-36. Resum article 3.....	58
IV. RESULTATS	59
IV.1 Article 1	61
IV.2 Article 2	69
IV.3 Article 3.	77

V.	DISCUSSIÓ GENERAL	87
VI.	CONCLUSIONS	101
VII.	BIBLIOGRAFIA	105

I. INTRODUCCIÓ

Estudis recents han demostrat una elevada freqüència de trastorns respiratoris del son (TRS) en pacients amb ictus. Els fenòmens obstructius són els més freqüents però crida l'atenció l'aparició de fenòmens centrals en forma d'apnea (AC) o de respiració de Cheyne-Stokes (CS), que a més s'han relacionat amb una pitjor recuperació i una major mortalitat (com ja es demostra en altres articles).

El nostre repte era veure si el tractament dels fenòmens obstructius amb la CPAP, iniciat en la fase aguda d'un ictus, podia modificar l'evolució de la malaltia. Paral·lelament, intentar aprofundir en la significació d'aquests fenòmens centrals (observats de forma freqüent) i la seva relació amb l'ictus. I finalment, aprofitar les característiques d'un subtipus d'ictus com són els infarts lacunars per intentar relacionar els TRS a una topografia neurològica cerebral concreta.

I. Relació entre la SAHS i la malaltia cardiovascular

Diferents treballs confirmen l'associació dels TRS i les patologies cardiovasculars i cerebrovasculars (1,2), constituint, fins i tot, un factor de risc independent de mortalitat (3).

Les primeres evidències van sorgir d'alguns estudis que relacionaven un increment de l'índex d'apnea-hipoapnea del son (IAH) amb la hipertensió arterial (HTA). Concretament, l'Sleep Heart Health Study (4) va demostrar que la probabilitat de patir HTA s'incrementava en un 37% si el pacient tenia un IAH > 30. Altres treballs demostraven que per cada 10 punts d'increment en l'IAH, la probabilitat d'HTA s'incrementava en un 11% (5).

La base fisiopatològica que relacionaria la síndrome d'apnea-hipoapnea del son (SAHS) amb la HTA i les malalties cardiovasculars en general, tindria com a punt de partida una hipòxia intermitent (cicles de dessaturació seguit de ràpida re-oxigenació) amb una fragmentació del son, canvis en la pressió intratoràcica i una certa hipercàpnia (6). Aquesta hipòxia intermitent generaria una hiperexcitació del sistema nerviós simpàtic, inflamació sistèmica i estrès oxidatiu. Els tres components generarien disfunció endotelial i possiblement una disfunció metabòlica que són les vies principals per generar malaltia cardiovascular.

La hiperactivitat del sistema nerviós simpàtic fa anys que es relaciona amb la SAHS. Sabem que els nivells de catecolamines en orina estan augmentats en els pacients amb SAHS (7) i que aquests nivells disminueixen si el pacient té una traqueotomia; diferents treballs han demostrat que els nivells augmentats de catecolamines tant a la sang com a l'orina juntament amb l'increment dels nivells de noradrenalina, disminueixen amb el tractament amb CPAP (pressió continua i positiva de la via aèria) (8). En models animals, la resposta hipertensiva a la hipòxia intermitent es veu abolida amb un bloqueig farmacològic i quirúrgic del sistema nerviós simpàtic. Segurament diferents

mecanismes neurals i humorals contribueixen a una major activitat simpàtica, entre ells, una major resposta dels quimiorceptors perifèrics a la hipòxia, i una disminució de la sensibilitat dels baroreceptors que ocasiona un desequilibri simpàtic-vagal (6).

El paper de la inflamació sistèmica en la SAHS a través d'un increment de l'arteriosclerosi i les malalties que se li associen, cada vegada és més evident. Sabem que els pacients amb SAHS tenen un augment de la capa endotelial de la caròtida (9) i això millora amb la teràpia amb CPAP (10). La gravetat de la dessaturació d'oxigen s'ha relacionat amb l'arteriosclerosi subclínica.

Encara que els resultats són poc consistents i l'evidència molt pobre, diferents treballs associen la SAHS i els episodis repetits d'hipòxia-reoxigenació amb un increment de la producció d'espècies d'oxigen reactives i per tant amb la producció d'estrès oxidatiu. Hi ha evidència de la implicació de l'estrès oxidatiu amb la disfunció endotelial en la SAHS. Diferents estudis identifiquen un increment dels marcadors de la peroxidació dels lípids en els pacients amb SAHS i el seu descens amb el tractament amb la CPAP (11), i estudis amb ratolins exposats a hipòxia intermitent crònica, mostraven increments de la peroxidació lipídica i alhora es correlacionava amb una disfunció ventricular esquerra (12). No obstant això, no s'ha demostrat amb grans treballs que la teràpia antioxidant sigui beneficiosa en la malaltia coronària i cerebrovascular, i alguns autors suggereixen que l'estrès oxidatiu podria ser una conseqüència i no una causa de la inflamació vascular i la posterior arteriosclerosi.

Sembla que també hi ha una clara associació entre el metabolisme de la glucosa, dels lípids, i la SAHS, però no està clar si aquesta relació és independent de l'obesitat (13).

Pel que fa al metabolisme de la glucosa, sabem que la SAHS s'associa amb un increment de la prevalença de diabetis mellitus II i amb un augment

dels nivells d'hemoglobina glicosilada (HbA1C) en no diabètics. L'Sleep Heart Health study (14) va demostrar que la SAHS greu es relacionava amb un increment de la resistència a la insulina ajustat a l'obesitat, per tant semblaria que la hipòxia intermitent agreujaria la resistència a la insulina. El que no és tan clar, és l'efecte beneficiós del tractament amb CPAP sobre el metabolisme de la glucosa i la sensibilitat a la insulina.

La dislipèmia és freqüent en els pacients amb SAHS, però no s'ha demostrat mai una associació independent entre la SAHS i la hipercolesterolèmia i/o hipertrigliceridèmia. En ratolins s'ha demostrat que la hipòxia intermitent és causa directa d'hiperlipidèmia, però en humans els treballs no estan dissenyats per avaluar específicament el perfil lipídic i estan influïts per factors de confusió (15).

Els TRS també s'han associat a les arítmies cardíques. Sembla que els complexos auriculars prematurs o els complexos ventriculars prematurs poden ser activats per una gran varietat d'estímuls, i entre ells els TRS. Aquests complexos poden tenir un cert valor predictiu o pronòstic en pacients amb malaltia cardíaca de base. Durant el son, es produeix una reducció dels complexos ventriculars prematurs, per tant, la presència de TRS podria provocar un increment d'aquests complexos durant el son i causar arítmies (6).

Els TRS s'associen de forma independent a un major risc de fibril·lació auricular (FA), demostrat també en Sleep Heart Health Study, al mateix temps que la FA s'associa a major risc d'ictus i major mortalitat (16). La prevalença de TRS en pacients admesos a cardioversió elèctrica per FA és del 75%. La introducció de la CPAP, va ser capaç de reduir significativament les bradicàrdies nocturnes en els pacients amb SAHS. La probabilitat d'aconseguir un ritme sinusal estable després d'una cardioversió en un pacient amb SAHS és del doble si fa tractament amb CPAP en comparació al no tractat (17). Els fàrmacs antiarítmics són menys eficaços en pacients amb SAHS greu no

tractats, i l'ablació per radiofreqüència sol ser menys eficaç a mesura que augmenta la gravetat de la SAHS.

Diferents treballs relacionen els TRS amb la malaltia coronària (18,19). La SAHS s'associa a una major mortalitat cardiovascular en els pacients amb malaltia coronària (20); i sembla que podria existir una pitjor recuperació del ventricle esquerre post infart agut de miocardi en els pacients amb SAHS. L'Sleep Heart Health Study va mostrar una feble relació entre la gravetat de la SAHS i el risc relatiu de cardiopatia coronària (4). Els TRS són un predictor significatiu de la incidència de malaltia coronària només en els homes de 70 anys però no en homes majors o en dones de qualsevol edat.

En un estudi prospectiu es va comparar el volum de la placa ateromatosa de les artèries coronàries, per tomografia computeritzada (TC), entre els pacients amb un alt o baix IAH, veient que el volum de la placa va ser significativament major en el grup amb un IAH més elevat (21). Fan falta estudis aleatoritzats i de gran format per determinar el benefici del tractament amb CPAP en la morbimortalitat coronària.

La insuficiència cardíaca (ICC) representa un fenotip clínic resultant del desenvolupament de diferents malalties cardíques i extra-cardíques. En el cas de la SAHS, cada apnea obstructiva genera un increment de la pressió intratoràcica negativa fins a 60-70 cmH₂O, que sumat a la vasoconstricció pulmonar hipòxica, acaba alterant la hemodinàmica cardíaca durant la nit. Si li afegim que es produeix una important activació simpàtica en els pacients amb TRS, l'estrès oxidatiu i la disfunció endotelial associat a la SAHS, tot plegat pot contribuir a desenvolupar un dany cardíac subclínic i a la llarga una insuficiència cardíaca que es poden afegir a les conseqüències de les diferents malalties cardiovasculars causades per altres factors de risc no relacionats amb els TRS (6).

Les dades transversals de l'Sleep Heart Health Study amb 4442 pacients, demostraven que el risc d'ICC en els pacients amb SAHS (IAH>10)

era 2,4 vegades superior a si no tenien SAHS (4). Les dades prospectives del mateix estudi a més de 8 anys de seguiment evidenciaven que els pacients sense ICC a l'inici de l'estudi i amb un IAH > 30 tenien un 58% més d'incidència d'insuficiència cardíaca que els pacients amb un IAH < 5; i per cada 10 punts d'increment de l'IAH, incrementava la incidència d'insuficiència cardíaca en un 13% (22).

En diferents estudis observacionals en pacients amb insuficiència cardíaca, la prevalença de SAHS varia entre un 26 i 53% i d'AC i respiració de CS va del 15 al 39%. Un 75% dels pacients amb disfunció sistòlica (fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FE) < 40-45%) tenen un SAHS o una síndrome d'AC (23).

Els efectes de la CPAP a llarg termini en els pacients amb baixa FE encara estan molt en discussió, sembla que podria tenir un efecte beneficiós a llarg termini sobre la mortalitat però manquen estudis aleatoritzats i controlats que ho demostrin.

II. Relació entre la SAHS i la malaltia vascular cerebral

Si entrem més específicament en el terreny dels accidents vasculars cerebrals (AVC), aquests presenten una incidència anual elevada, són la segona causa de mort mundial i la primera en discapacitat en els adults. Tenen un elevat risc de recurrència sobretot el primer any amb un 13-14% i mantenint-se en un 6% anual posteriorment (24). Amb aquestes xifres, és important continuar investigant per entendre, per conèixer i controlar els factors de risc que afavoreixen l'aparició d'un AVC. Els principals factors de risc d'ictus coneguts (FA, HTA, cardiopaties...) expliquen fins a un 50% dels AVC, això ha fet que les investigacions més recents han intentat identificar possibles nous factors de risc, inclosos els TRS.

Els AVC causen importants desestructuracions en l'arquitectura del son. Diferents estudis confirmen que els canvis en l'activitat cerebral i del son durant un ictus, tenen una relació amb el pronòstic evolutiu del pacient (25).

Els ictus, en funció de la seva localització, presenten diferents patrons a l'electroencefalograma (EEG). Alguns treballs suggereixen que la preservació de l'activitat cerebral, l'absència d'ones delta i la presència d'ones theta i beta són signes de bon pronòstic; en canvi, l'augment de l'activitat delta, el descens en l'activitat alfa o beta i amb un alentiment de l'activitat cerebral, s'associa a un pitjor pronòstic (25).

Sabem que un elevat percentatge de pacients que han patit un AVC presenten TRS (entre un 20 i un 63%). I alguns treballs relacionen la presència de TRS en pacients que han patit un ictus amb un pitjor pronòstic evolutiu i una major mortalitat (26).

El ronc i la hipersòmnia diürna s'han relacionat com a possibles factors de risc independents per a patir un AVC (27), però l'alta prevalença d'aquests símptomes a la població general i l'íntima relació amb els TRS fan difícil

diferenciar si hi ha una associació independent dels factors de confusió; a altres estudis els resultats són contradictoris.

L'Sleep Heart Health Study, en un treball prospectiu a 8 anys, relacionaven la gravetat de la SAHS amb el risc d'ictus, observant que els homes amb SAHS moderat-greu tenien 3 vegades més risc de tenir un ictus, i que el risc augmentava un 6% per cada unitat d'augment de l'IAH entre 5 i 25, mentre que a les dones l'augment del risc no s'observava fins a partir d'un IAH > 25 (28).

El mecanisme pel qual la SAHS pot constituir com un factor de risc per patir un ictus és segurament multifactorial: per una banda, l'augment de la pressió intratoràcica que es produeix en una apnea, ocasiona una disminució del flux cerebral, i això podria precipitar canvis isquèmics. En segon lloc, perquè existeix una elevada prevalença d'hipertensió, cardiopatia, alteració endotelial, canvis protrombòtics... en els pacients amb SAHS. I en tercer lloc, la mateixa SAHS com a causa desencadenant de l'AVC.

S'ha demostrat un augment en les concentracions de fibrinogen proporcionals a un increment de l'IAH en pacients amb ictus (29). També s'ha observat una disminució del flux de l'artèria cerebral mitja durant els TRS (30); un increment de les concentracions d'homocisteïna en plasma, etc.

Els pacients que han patit un ictus presenten una major prevalença de TRS respecte a la població general, ajustat per grups d'edat. Són molts els estudis que ho avalen encara que alguns no estan corregits pels diferents factors de confusió: edat, hipertensió arterial associada, etc. L'Sleep Heart Health Study mostra un risc relatiu (OR) per l'aparició d'ictus d'1,58 en pacients amb IAH superior a 11 (4).

Durant la fase aguda d'un AVC és freqüent trobar patrons respiratoris anòmals, sobretot en pacients en què l'ictus ha ocasionat una alteració del nivell de consciència, dèficits greus o infarts medul·lars (31). Tot i que la SAHS

és el trastorn respiratori més freqüent en un ictus agut, els fenòmens obstructius es mantenen invariables en la fase subaguda.

Per una altra banda, la síndrome d'AC té una prevalença d'un 20% en una fase aguda d'un ictus, i aquesta proporció disminueix a un 10% en la fase subaguda de l'ictus.

La respiració de CS s'ha associat sempre a lesions hemisfèriques importants, lesions del tronc cerebral, pacients amb insuficiència cardíaca i amb alteracions importants del nivell de consciència. Parra et al (32) ja van observar respiració de CS en pacients amb accident isquèmic transitori (AIT) però en menor freqüència que en pacients amb AVC de tipus hemorràgic.

La hipòtesi més acceptada fins a l'actualitat és que els fenòmens respiratoris de tipus obstructiu precedeixen a l'ictus, constituint un potencial factor de risc per patir un accident cerebrovascular, i que la lesió que aquest ocasiona afavoriria l'aparició d'AC i respiració de CS.

Partint d'aquesta idea, no es pot excloure que hi hagi fenòmens obstructius produïts com a conseqüència de determinades lesions neurològiques que comprometin la funció de la musculatura de la via aèria superior (33), i existeixi una major col·lapsabilitat de la via aèria superior secundària a una debilitat faríngia que està present en un 30-50% dels ictus aguts (34,35), i que es relaciona amb una millora dels TRS, també dels obstructius, després que també es produeixi una millora de la funció de deglució.

Fins ara no s'ha pogut relacionar cap topografia neurològica concreta amb els TRS, probablement perquè els estudis realitzats han analitzat les lesions cerebrals produïdes per ictus no lacunars que solen ser àmplies i afecten diverses topografies (hemisferis, tronc cerebral, cerebel o regions subcorticals) i es fa difícil discernir si existeix una àrea cerebral concreta relacionada o causant del TRS. Els infarts lacunars, en canvi, produeixen lesions de petita mida amb un diàmetre màxim < 20mm, i afecten estructures

subcorticals concretes (càpsula interna, corona radiada, tàlem, ganglis de la base) o del tronc cerebral (protuberància), i la seva anàlisi pot permetre l'intent de relacionar aquestes zones lesionades, amb la presència de TRS i apnees obstructives.

L'AC i la respiració de CS s'observen sovint durant el son en pacients amb accident cerebrovascular que afecta àmplies zones del parènquima cerebral (36-40) i en pacients amb la insuficiència cardíaca congestiva i una baixa FE ventricular (41-45).

En un estudi previ realitzat en una mostra no seleccionada de pacients amb infart cerebral, Parra et al. (32) van observar la presència de respiració de CS en el 26% dels pacients, un percentatge superior al 6% observat en l'estudi de Bassetti i Aldrichet (46). Fins ara, la respiració de CS en pacients amb accident cerebrovascular s'ha relacionat amb un pitjor pronòstic probablement perquè aquest patró de respiració anormal s'observa en lesions cerebrals més extenses i també és més comú en els accidents cerebrovasculars hemorràgics que en els infarts isquèmics (32,47). No obstant això, la relació tradicional entre la respiració de CS i grans lesions cerebrals és motiu de controvèrsia, ja que aquesta respiració també s'ha descrit ocasionalment en pacients amb AIT (32). Els Infarts lacunars són lesions cerebrals homogènies i de petita mida que per les seves característiques clíniques comporten un limitat dèficit neurològic amb una recuperació neurològica favorable a l'alta hospitalària. En aquest sentit, els pacients amb infart lacunar poden constituir un grup intermedi de gravetat dins els accidents cerebrovasculars entre els AIT i els infarts cardioembòlics o aterotrombòtics extensos.

Diferents estudis semblen demostrar que els TRS alteren el pronòstic de l'ictus. Les apnees detectades a la primera nit de l'infart cerebral s'associen a un empitjorament neurològic precoç, una recuperació més lenta (48), un major risc de recurrència (49), i una major morbimortalitat a llarg termini (50).

Entre un 12 i un 43% dels pacients que pateixen un ictus empitjoren, i la majoria en les primeres 48 h (32). La hipotensió, la hipoxèmia, i probablement els TRS en podrien ser les causes.

Parra et al. (3) van observar que la SAHS en els pacients que han patit un ictus, és un factor pronòstic de mortalitat independent, i que la mortalitat augmenta a mesura que es presenta un IAH superior.

Com ja s'ha comentat, la SAHS és un factor de risc d'ictus (4,51) i un predictor independent de la recuperació funcional (52) i de mortalitat post-AVC (3,53). Sembla raonable realitzar estudis d'intervenció de tractament amb CPAP en pacients amb accident cerebrovascular. La CPAP nasal és el tractament més eficaç per al tractament de la SAHS (54) i de la SAHS associada a HTA (55), donat que previsiblement actuaria sobre els mecanismes subjacents pels quals la SAHS augmenta el risc d'accident cerebrovascular.

Donat que els AVC i els TRS són freqüents i estan íntimament relacionats, amb un impacte desfavorable sobre la gent gran (56), la possibilitat de demostrar un efecte favorable del tractament amb CPAP podria tenir una importància social i econòmica. De fet, les dades clíniques disponibles fins ara pel que fa a l'ús de CPAP en el maneig de pacients amb accident cerebrovascular amb SAHS són encara escassos i controvertits (57,58), al mateix temps que esperançadors i amb resultats decebedors.

En un estudi, amb seguiment a 5 anys, de pacients amb accident cerebrovascular i apnea del son moderada-greu, es va iniciar tractament amb CPAP en la fase estable de la malaltia, observant una reducció del risc de mortalitat en pacients amb AVC (59).

La detecció precoç de tots els factors de risc d'ictus i el seu tractament haurien de ser la base per disminuir el nombre de casos i alhora, en cas de produir-se, evitar-ne la recurrència.

El tractament amb CPAP disminueix la pressió arterial, que alhora és el principal factor de risc d'ictus. També sabem que la CPAP en pacients amb ictus disminueix el fibrinogen plasmàtic i en millora el flux cerebral (29).

Un dels grans inconvenients és que el tractament amb CPAP no és un tractament confortable, i els diferents treballs reflecteixen un compliment baix en la fase aguda de l'ictus. Sovint existeix mala tolerància, afectacions neurològiques com una demència, afàsia (62)..., o poca motivació per absència de símptomes, fets que dificulten l'adherència al tractament.

El tractament dels TRS en la fase subaguda de l'ictus també ha demostrat ser efectiu sobretot en la millora de l'estat d'ànim, i del son però sense influència demostrada en l'evolució de l'ictus (57).

Sembla evident que falta més informació sobre el millor moment per iniciar el tractament i el dispositiu més adequat, tot i que l'evidència actual situaria el tractament amb la CPAP per davant d'alternatives com l'oxigenoteràpia o la servoventilació amb resultats més discutibles.

II. HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS

HIPÒTESI DE TREBALL

H.1

Fins a l'actualitat, no s'ha pogut establir una relació entre la topografia concreta d'una lesió neurològica isquèmica amb els trastorns respiratoris del son, probablement perquè els estudis habitualment inclouen pacients amb lesions causades per infarts cerebrals no lacunars, extensos i que afecten a més d'una topografia neurològica, que fa difícil de precisar quina àrea cerebral lesionada pot estar causant els trastorn respiratoris del son.

Els infarts lacunars causen petites lesions cerebrals, amb un diàmetre màxim de 20 mm i que inclouen estructures subcorticals concretes (càpsula interna, corona radiada, tàlem, ganglis de la base) o del tronc cerebral (protuberància). Per tant, són un bon paradigma per intentar relacionar les localitzacions que afecten amb les seves repercussions clíniques i entre elles possiblement els trastorns respiratoris del son.

H.2

Les AC i la respiració de CS es relacionen amb ictus extensos que afecten àmplies zones de parènquima cerebral o amb pacients que tenen insuficiència cardíaca amb fraccions d'ejecció ventricular baixes. Alguns estudis han descrit la presència de respiració de CS en pacients amb accidents isquèmics transitoris, que posaria en qüestió aquesta associació tradicional amb les lesions cerebrals extenses.

No hi ha estudis que relacionin la freqüència de presentació de la respiració de CS en els pacients amb infart lacunar, les seves característiques

clíniques, topogràfiques i pronòstiques, en comparació amb altres infarts lacunars sense respiració de CS.

H.3

Sabem que hi ha una relació clara entre els TRS i els infarts cerebrals, actuant majoritàriament com a factor de risc i podent ser-ne en part una conseqüència tant els fenòmens obstructius com els centrals, sobretot en la fase aguda de l'ictus. Coneixem també que els TRS actuen com un predictor independent de la recuperació funcional i de mortalitat post AVC.

És lògic pensar que si el tractament dels TRS és la CPAP, aquest fet pot tenir un efecte beneficiós en millorar la recuperació funcional després de l'AVC, i fins i tot per disminuir el risc de recurrència i millorant el seu pronòstic.

OBJECTIUS

O.1

1) Analitzar si la presència de trastorns respiratoris del son en pacients diagnosticats d'un primer episodi d'infart lacunar, s'associa a una topografia neurològica concreta.

2) Estudiar la freqüència de trastorns respiratoris del son en les diferents síndromes lacunars.

O.2

1) Determinar la freqüència de respiració de Cheyne-Stokes en pacients amb un primer episodi d'infart lacunar.

2) Identificar les variables associades a aquest patró de respiració en aquesta població.

O.3

1) Avaluat els beneficis del tractament amb CPAP durant 2 anys de seguiment pel que fa a recuperació funcional, qualitat de vida, l'aparició de nous esdeveniments cardiovasculars i mortalitat.

2) La viabilitat de l'ús de CPAP en la fase inicial d'un accident cerebrovascular.

III. ARTICLES PUBLICATS

Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke

Marc Bonnin-Vilaplana · Adrià Arboix · Olga Parra ·
Luis García-Eroles · Josep M. Montserrat ·
Joan Massons

Received: 16 April 2009 / Revised: 5 June 2009 / Accepted: 1 July 2009
© Springer-Verlag 2009

Abstract The purpose was to examine the occurrence of sleep-related breathing disorders (SRBD) and variables related to SRBD in patients with acute lacunar stroke. In 68 consecutive patients with radiologically proven lacunes, respiratory polygraphy within the first 48 h of stroke onset was performed. SRBDs were classified according to mutually exclusive cutoff values of the apnea/hypopnea index (AHI) as mild (AHI ≥ 10), moderate (AHI ≥ 20), and severe (AHI ≥ 30). Variables independently associated with SRBDs were assessed by logistic regression analysis. The mean (standard deviation) AHI was 21.9 (17.4). A total of 69.1% of patients showed AHI ≥ 10 , 44.1% AHI ≥ 20 , and 25% AHI ≥ 30 . Cheyne-Stokes respiration (CSR) was present in 20.6% of patients. Smoking

(>20 cigarettes/day) or location of lacunes in the internal capsule or the pons was significantly more frequent in the AHI ≥ 10 group than in the remaining AHI groups (80.9% vs. 57.1%, $P = 0.041$). AHI ≥ 20 and AHI ≥ 30 occurred more frequently in smokers or in capsular or pontine lacunes than in the remaining patients (20% vs. 2.6%, $P = 0.053$; 29.4% vs. 3.9%, $P = 0.01$, respectively). In the multivariate analysis, smoking or capsular or pontine topographies were associated with AHI ≥ 10 [odds ratio (OR) = 3.17, 95% confidence interval (CI) 1.02–9.79; $P = 0.045$]. Lacunes in the internal capsule or the pons in smokers were associated with AHI ≥ 20 (OR = 9.25, 95% CI 1.05–81.70; $P = 0.045$). Smoking (OR = 19.64, 95% CI 1.68–229.85; $P = 0.010$) and body mass index (OR = 1.68, 95% CI 1.13–2.50; $P = 0.010$) were associated with AHI ≥ 30 . Smoker patients with capsular or pontine acute lacunar stroke should be screened for SRBD.

M. Bonnin-Vilaplana · O. Parra
The Service of Pneumology,
Hospital Universitari del Sagrat Cor,
Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

A. Arboix (✉) · J. Massons
Cerebrovascular Division, Department of Neurology,
Hospital Universitari del Sagrat Cor, Viladomat 288,
E-08029 Barcelona, Spain
e-mail: aarboix@hscor.com

A. Arboix · O. Parra · J. M. Montserrat
CIBER de Enfermedades Respiratorias (CB06/06),
Instituto Carlos III, Madrid, Spain

L. García-Eroles
Unidad de Organización, Planificación y Sistemas de
Información, Consorci Sanitari del Maresme Mataró,
Barcelona, Spain

J. M. Montserrat
Sleep Unit, Service of Pneumology,
Hospital Clínic Provincial, Department of Medicine,
Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

Keywords Sleep-disordered breathing ·
Sleep apnea syndromes · Brain infarction · Acute stroke ·
Humans · Smoking

Introduction

Different studies provide evidence of the association between sleep-related breathing disorders (SRBD) and cardiovascular and cerebrovascular events [2, 6, 26, 35, 40, 48]. SRBD is an independent risk factor of mortality in patients with cerebrovascular disease [2, 36, 39]. A number of physiopathological mechanisms are involved in the association between SRBD and stroke. It has been shown that parameters of obstructive sleep apnea (OSA) [respiratory disturbance index (RDI), oxygen indexes] correlated to plasma levels of fibrinogen in patients with stroke [46, 47].

In addition, a significant decline in the blood flow of the middle cerebral artery occurring during obstructive hypopneas has been reported [31]. Patients with OSA have elevated homocysteine levels, a well-established marker of cardiovascular morbidity [20].

Patients with history of stroke showed a higher prevalence of SRBD compared with the general population after adjusting for age [9]. Severe obstructive sleep apnea hypopnea increases the risk of ischemic stroke in the elderly population [29]. In the Sleep Heart Health Study, the relative odds ratio of stroke for an apnea/hypopnea index (AHI) >11 was 1.58 [40]. It is generally accepted that obstructive SRBD precedes the occurrence of stroke and that OSA is a potential risk factor for acute cerebrovascular diseases. Acute ischemic stroke in turn may favor central apneas and Cheyne–Stokes respiration [3, 30]. However, upper airway obstruction during sleep due to weakness of the palatal and pharyngeal muscles resulting from the neurologic lesion cannot be excluded [7, 15].

Up to now, a relationship between a particular topography of the ischemic lesion with SRBD has not been established probably because studies have assessed ischemic lesions caused by non-lacunar infarctions, which are extensive and involve various topographies (hemispheres, brainstem, cerebellum, or subcortical regions), and therefore it is difficult to ascertain whether there is a particular cerebral area related to or causative of SRBD. In contrast, lacunar infarctions are small lesions with a maximum diameter of less than 20 mm and involve particular subcortical structures (internal capsule, corona radiata, thalamus, basal ganglia) or the brainstem (pons). The analysis of this subtype of stroke may allow establishing a relationship between these infarct areas [17] and the presence of SRBD and obstructive apneas. Accordingly, we examined whether SRBDs were related to different topographies of brain infarction in patients with a first episode of lacunar stroke. A secondary objective of the study was to determine the frequency of SRBD in the different lacunar syndromes.

Materials and methods

The study population included 87 consecutive patients admitted to the Service of Neurology of Hospital Universitari Sagrat Cor in Barcelona (Spain) because of a first episode of lacunar stroke. Lacunar infarcts were defined [1] as (1) sudden or gradual onset of a focal neurological deficit lasting >24 h of the type described in the common lacunar syndromes (pure motor hemiparesis, pure sensory stroke, sensorimotor stroke, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand, and atypical lacunar syndromes), (2) CT scans or brain MRI was either normal or demonstrated only small, localized brain lesions with diameters smaller than

20 mm that seemed appropriate for the neurological deficits, and (3) absence of cortical ischemia, cervical carotid stenosis (>50% diameter), or a major source for cardioembolic stroke.

In all cases a respiratory sleep study was performed in the hospital ward during the first 48–72 h after admission using a portable respiratory recording device (Hypno TT Digital Recorder) that had been previously validated using full polysomnography and used in stroke patients [35]. This portable device measures respiratory nasal airflow (flow nasal sensory), chest wall movements (impedance), heart rate and thoracic impedance (ECG electrodes), arterial oxygen saturation (SaO₂, finger pulse oximetry), and body position (position sensor). SRBDs were classified as obstructive or central apnea, with apnea considered a cessation of airflow for ≥10 s with maintenance of thoracic motion or without any thoracic motion, respectively. A hypopnea was considered a discernible reduction in airflow or thoracic motion that lasted >10 s and was associated with a cyclical dip in SaO₂ of >3%. The Cheyne–Stokes respiration pattern was defined as periodic breathing, with central apnea or hypopnea alternating with hyperpnea in a crescendo/decrecendo pattern of >10% of the time spent in bed [30]. The AHI was calculated taking into account the time spent in bed with the respiratory recording device (lights out was considered the beginning of recording and was usually initiated between 2300 and 2400 h and terminated between 0600 and 0700 h). Manual scoring of these variables was performed in all cases. An experienced scorer, who was blind to the clinical neurological data, performed the scoring. The percentage of nighttime with SaO₂ of <90% (CT90) was obtained automatically.

In all patients the following variables were recorded: age; sex; height; weight; body mass index (BMI); clinical features related to SRBD, including snoring, observed apnea, and daytime sleepiness assessed by means of the Epworth sleepiness scale [18]; results of respiratory sleep studies; neurologic and outcome data according to the standardized protocol of the Hospital del Sagrat Cor stroke registry. Classification of subtypes of stroke and definition of cardiovascular risk factors [hypertension, diabetes, atrial fibrillation, ischemic heart disease, smoking, transient ischemia attack (TIA), peripheral vascular disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hyperlipidemia, and alcohol abuse] were those used by our group in previous studies [1, 36]. Smoking patients were those who smoked more than 20 cigarettes a day in at least the last 2 years before the registered stroke [1]. All patients were admitted to the hospital within 48 h of the onset of symptoms. Brain neuroimaging studies were performed within the 1st week of hospital admission. Patients with negative results in the first computed tomography (CT) scan had a second CT examination during their stay in the

hospital or were studied by magnetic resonance imaging (MRI). Other investigations performed at the discretion of attending physician included angio-MRI, echo Doppler of the supra-aortic trunks, arterial digital subtraction angiography, B mode echocardiography, and lumbar puncture.

The modified Rankin scale [43] was used to assess clinical outcome at hospital discharge. We defined a good outcome as a modified Rankin scale ≤ 2 . Moreover, outcome variables included cardiac events, respiratory events, infectious complications, and urinary complications.

Prior to conducting the study, approval was obtained from the Ethical Committee on Clinical Research of the hospital. Written informed consent to undergo respiratory sleep studies and full polysomnography was also obtained from all patients.

Statistical analysis

SRBDs classified according to mutually exclusive cutoff values of AHI < 10 and ≥ 10 , ≥ 20 and ≥ 30 were analyzed for the different cardiovascular risk factors, clinical data, lacunar syndromes, topographies of lacunar infarction, and outcome data. Univariate analysis for each variable in relation to presence or absence of SRBD was assessed with the analysis of variance (ANOVA) and the chi-square (χ^2) test with Yates or Bonferroni's correction when necessary. Statistical significance was set at $P < 0.05$. The effect of demographic variables, cerebrovascular risk factors, clinical data, and topography of lacunes was assessed in three logistic regression models, and AHI ≥ 10 , AHI ≥ 20 , and AHI ≥ 30 were the dependent variables, respectively. The SPSS-PC+ and BMDP computer programs were used for statistical analysis.

Results

A total of 19 patients (21.8%) with inconclusive data on neuroimaging studies were excluded. Therefore, the study population consisted of 68 consecutive patients with lacunes that were proven radiologically (CT or MRI). There were 31 men and 37 women, with a mean (standard deviation, SD) age of 73.2 (9.6) years (range 39–89 years) and mean BMI of 26.3 (3.6) kg/m². The main cardiovascular risk factors were hypertension in 66.2% of the cases, diabetes mellitus in 38.2%, dyslipidemia in 23.5%, and cigarette smoking in 17.6%. Atrial fibrillation was present in 10.3% of patients, but no case of decompensated congestive heart failure was recorded.

Pure motor stroke was diagnosed in 30 patients, pure sensitive stroke in 12, dysarthria-clumsy hand plus ataxic hemiparesis in 12, atypical lacunar syndrome in 8, and sensorimotor stroke in 6. Atypical lacunar syndromes

included dysarthria associated with central facial palsy in five patients, isolated dysarthria in two, and paramedian thalamic infarct syndrome in one. The most frequent topographies of lacunes were the internal capsule in 26 patients (38.2%), the pons in 19 (27.9%), the thalamus in 12 (17.6%), the centrum semiovale in 7 (10.3%), and the basal ganglia in 6 (8.8%).

The mean (SD) score of the Epworth sleepiness scale was 4.9 (3.3) and the mean AHI 21.9 (17.4). The AHI was < 10 in 21 patients and ≥ 10 in the remaining 47 (69.1%). The AHI was ≥ 20 in 30 (44.1%) patients and ≥ 30 in 17 (30%). A total of 20.6% of patients had a central apnea index > 5 , and 20.6% had Cheyne–Stokes respiration. The mean CT90 (percentage of time below 90% saturation) was 3.7 (7.3). Clinical characteristics of the 68 patients with acute lacunar stroke according to results of respiratory sleep studies are detailed in Table 1. The distribution of cardiovascular risk factors between the groups of patients with SRBD (AHI ≥ 10) and without SRBD (AHI < 10) was similar, and statistically significant differences were not observed. Moreover, clinical status on admission according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) between the groups with and without SRBD was also similar. The percentage of patients with NIHSS score 1–5 (mild neurological symptoms) was 95.2% in those with AHI < 10 and 87.2% in those with AHI ≥ 10 ; the corresponding figures for NIHSS score > 5 and < 15 (moderate deficit) were 4.8 and 12.8%, respectively. No patient had a NIHSS score > 16 (severe deficit).

When differences in AHI, lacunar syndromes, and topography of lacunes between smokers and non-smokers were analyzed, the only significant difference was a higher percentage of patients with AHI ≥ 30 among smokers (58.3% vs. 17.9%, $P = 0.010$).

The combined variable of smoking or topography of lacunes in the internal capsule or pons was significantly more frequent in patients with AHI ≥ 10 than in those with AHI < 10 (80.9% vs. 57.1%; $P = 0.04$). On the other hand, the combined variables of smoking and topography of lacunes in the internal capsule or pons were significantly more frequent in patients with AHI ≥ 30 than in those with AHI < 30 (29.4% vs. 3.9%; $P = 0.001$).

The comparison of the same variables listed in Table 1 for patients with Cheyne–Stokes respiration ($n = 14$) and without Cheyne–Stokes respiration ($n = 54$) did not show statistically significant differences except for a mean AHI of 13.1 (13.8) in patients with Cheyne–Stokes respiration compared with 1.8 (3.4) in patients without Cheyne–Stokes respiration ($P = 0.01$). On the other hand, the percentage of patient with central apnea index > 5 was significantly higher among those with Cheyne–Stokes respiration (57.1%) than among those without Cheyne–Stokes respiration (11.1%) ($P = 0.001$).

Table 1 Clinical characteristics of 68 patients with lacunar stroke according to results of respiratory sleep studies

Variables	Results of apnea/hypopnea index (AHI)			
	<10	≥10	≥20	≥30
Total patients	21	47	30	17
Sex, men/women	12/9	19/28	17/13	11/6
Age, years, mean (SD)	75.2 (11.4)	72.3 (8.6)	72.2 (5.8)	74.8 (8.8)
Body mass index (BMI), kg/m ² , mean (SD)	25.6 (3.3)	16.4 (3.7)	26.9 (3.9)	28.5 (3.1)
Respiratory data				
AHI, mean (SD)	5.8 (2.9)	29.1 (16.3)*	36.5 (16.1)	45.4 (16.2)
Central apnea index (CAI)	0.7 (1.3)	5.6 (9.4)*	7.0 (10.9)	8.9 (12.0)
CAI > 5, no. (%)	0	14 (34.1)*	11 (42.3)	8 (53.3)
Epworth sleepiness score, mean (SD)	4.9 (3.7)	4.9 (3.3)	4.2 (3.3)	4.1 (3.2)
Cheyne-Stokes breathing, no. (%)	1 (5.6)	13 (28.9)	11 (39.3)	7 (43.8)
CT90, %, mean (SD)	3.1 (7.7)	3.9 (7.1)	5.5 (8.4)	6 (9.7)
Vascular risk factors				
Hypertension	12 (57.1)	33 (70.2)	22 (73.3)	11 (64.7)
Diabetes mellitus	6 (28.6)	20 (42.6)	11 (36.7)	6 (35.3)
Previous TIA	2 (9.5)	5 (10.6)	3 (10)	3 (17.6)
Atrial fibrillation	4 (19)	5 (6.4)	1 (3.3)	1 (5.9)
Ischemic heart disease	1 (4.8)	10 (21.3)	4 (13.3)	3 (17.6)
Peripheral artery disease	3 (14.3)	2 (4.3)	1 (3.3)	1 (5.9)
COPD	1 (4.8)	2 (4.3)	0	0
Dyslipidemia	3 (14.3)	13 (27.7)	8 (26.7)	4 (23.5)
Smoking	2 (9.5)	10 (21.3)	8 (26.7)	7 (41.2)*
Alcohol abuse	1 (4.8)	2 (4.1)	1 (3.3)	1 (5.9)
Salient clinical features, no. (%)				
Sudden onset (h)	31 (61.9)	24 (51.1)	16 (53.3)	9 (52.9)
Headache	4 (19)	5 (10.6)	1 (3.3)	1 (5.9)
Motor deficit	14 (66.7)	34 (72.3)	23 (76.7)	14 (82.4)
Sensory deficit	9 (42.9)	15 (31.9)	10 (33.3)	7 (41.2)
Speech disturbances	15 (71.4)	27 (57.4)	17 (56.7)	8 (47.1)
Lacunar syndromes, no. (%)				
Pure motor hemiparesis	11 (52.4)	19 (40.4)	15 (50)	8 (47.1)
Sensorimotor stroke	2 (9.5)	4 (8.5)	5 (16.7)	3 (17.6)
Pure sensory stroke	4 (19)	8 (17)	3 (10)	3 (17.6)
Ataxic hemiparesis + dysarthria-clumsy hand	2 (9.5)	10 (21.3)	5 (16.7)	3 (17.6)
Atypical syndrome	2 (9.5)	6 (12.7)	2 (6.7)	0
Topography of lacunes, no. (%)				
Internal capsule	7 (33.3)	19 (40.4)	11 (36.7)	6 (35.3)
Centrum semiovale	4 (19)	3 (6.4)	2 (6.7)	0
Basal ganglia	3 (14.3)	3 (6.4)	1 (3.3)	0
Thalamus	5 (23.8)	7 (14.9)	5 (16.7)	4 (23.5)
Pons	4 (19)	15 (31.5)	11 (36.7)	7 (41.2)
Combined variables, no. (%)				
Internal capsule or pons	11 (52.4)	34 (62.3)	22 (73.7)	13 (76.7)
Internal capsule or pons or smoking	12 (57.1)	38 (80.9)*	24 (80)	15 (88.2)
Smoking and internal capsule or pons	1 (4.8)	6 (12.8)	6 (20)	5 (29.4)
Outcome, no. (%)				
Respiratory events	1 (4.8)	0	0	0
No neurologic deficit on discharge	2 (9.5)	5 (10.6)	1 (3.3)	1 (5.9)
In-hospital deaths	0	0	0	0
Length of hospital stay, days, mean (SD)	12.2 (4.1)	12.2 (8.1)	13.9 (9.6)	15.7 (12.1)

* Significant differences versus AHI < 10; $P = 0.02$ for mean AHI; $P = 0.01$ for CAI and CAI > 5; $P < 0.01$ for smoking; $P = 0.04$ for internal capsule or pons or smoking

Table 2 Results of multivariate analysis

Model	β	SE (β)	Odds ratio (95% CI)	P value
AHI $\geq 10^a$				
Topography in the internal capsule or pons or smoking	1.153	0.576	3.17 (1.02–9.79)	0.045
AHI $\geq 20^b$				
Smoking and topography in the internal capsule or pons	2.225	1.111	9.25 (1.05–81.70)	0.045
AHI $\geq 30^c$				
Smoking	2.977	1.255	19.64 (1.68–229.85)	0.018
Body mass index	0.520	0.203	1.68 (1.13–2.50)	0.010

Variables associated with SRDB in patients with lacunar infarction

^a $\beta = 0.000$; SE (β) = 0.471

^b $\beta = -0.433$; SE (β) = 0.262

^c $\beta = -15.727$; SE (β) = 5.849

In the multivariate analysis, significant variables independently associated with AHI ≥ 10 were smoking or lacunar infarctions localized in the internal capsule or in the pons, variables associated with AHI ≥ 20 were capsular or pontine topographies in smokers, and variables associated with AHI ≥ 30 were smoking and BMI (Table 2).

Discussion

There are a number of unanswered questions regarding the association between the presence of SRBD and acute cerebrovascular events [10, 19, 44, 45]. Obstructive events seem to be a condition that precedes the development of stroke. The role of obstructive SRBD as a risk factor for stroke is supported by different findings, including a similar incidence of SRDB in patients with stroke and patients with transient ischemic attack (TIA) [5, 35] (persistent cerebral lesion is lacking in TIAs) [21], the fact that a relation between SRDB and a particular neurological topography has not been found, and a decrease of respiratory events mostly of central apneas during the stable phase of stroke, whereas obstructive events remain unaltered [13, 16, 35]. On the other hand, these arguments do not exclude other alternative hypotheses, such as Cheyne-Stokes respiration causing destabilization of the upper airways favoring obstructive events [15] or motor weakness of the muscles of the upper respiratory tract causing obstructive events according to the cerebral area affected [28, 34], particularly when topography of the lesion involves the internal capsule and the pons as suggested by the present findings in smoking patients. The main vascular

risk factors in lacunar stroke are hypertension and diabetes as shown in our study. Smoking, although less frequent than in other ischemic stroke subtypes, is also a vascular risk factor present in a variable percentage of patients between 28 [33] and 68% [25]. In two case-control studies [11, 49], smoking increased the risk of lacunar infarction 2.3 and 6.6 times, respectively.

In the multivariate analysis, smoking or cerebral infarction localized in the internal capsule or in the pons was the only variable associated with AHI ≥ 10 ; lacunar infarction localized in the internal capsule or the pons in smokers was the only variable associated with AHI ≥ 20 ; smoking and BMI were associated with AHI ≥ 30 . Smoking promotes snoring and obstructive sleep apnea [22, 42], and sleep apnea patients who smoke at least a package of cigarettes per day for at least 5 years may be at a greater cardiovascular risk than sleep apnea patients who do not smoke [22]. It seems that there is a synergistic effect between cigarette smoking and sleep apnea on some of the biochemical cardiovascular risk markers. Sleep apnea and cigarette smoking appear to activate the same fundamental mechanisms involved in atherosclerosis (oxidative stress, activation of the inflammatory system, and vascular abnormalities) [22]. Smokers showed significantly higher levels of C-reactive protein, ceruloplasmin, and haptoglobin and triglycerides and lower levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol than nonsmokers [22].

The association of heavy smoking and SRBD may be explained by the interrelationship between smoking and leukoaraiosis as well as by the relationship between leukoaraiosis and a higher frequency and severity of SRBD. The Leukoaraiosis and Disability (LADIS) Study [4] showed that age, hypertension, and lacunar strokes are the major determinants of age-related white matter (ARWMC) changes. In addition, the number of cigarettes smoked and the interaction between hypercholesterolemia and smoking predicted the most severe ARWMC grade. On the other hand, it has been shown that leukoaraiosis is a major factor exacerbating sleep-disordered breathing after stroke [12]. In the presence of heavy smoking, ischemic lesions in the pons and the internal capsule were those topographies significantly associated with SRBD.

Lacunar infarctions cause lesions of small diameter in the distribution territories of the perforating arteries [27]. Previous studies have shown that lacunar infarcts exhibit SRBD with a similar incidence as that caused by other larger brain infarctions [35]. The pons and the internal capsule are two sites of particular relevance in the trajectory of motor neurological fibers (pyramidal tract) [23, 24], suggesting that lacunar infarcts in such locations could cause pharyngeal muscle impairment and therefore the obstructive events. Although statistically significant differences in the frequency of SRBD among the different lacunar syndromes

were not found, the present study shows a higher SRBD mostly related to obstructive respiratory events in lacunar syndromes with motor dysfunction, such as pure motor stroke, sensorimotor stroke, and ataxic hemiparesis. These clinical subtypes of lacunar infarctions are those in which capsular and pontine motor tracks are mainly affected [27]. On the other hand, although there were no statistically significant differences in cardiovascular risk factors between the groups of patients with and without SRBD, diabetes mellitus was more frequent in patients with SRBD (42.6% vs. 28.6%). Angiopathy may also influence small cerebral arteries and could be the cause of lacunar strokes.

The high incidence of Cheyne-Stokes respiration (20.6%) found in this study is an argument against the consideration that Cheyne-Stokes respiration and central apneas are associated with neurological lesions involving extensive areas of the cerebral parenchyma [8, 14, 38] and with a worse functional prognosis [37]. Cheyne-Stokes respiration may also occur in patients with heart failure, and it is characterized by a crescendo–decrescendo pattern of breathing with a central apnea or hypopnea at the nadir of ventilatory effort [41]. In our series, none of the patients presented heart failure, so that Cheyne-Stokes cannot be explained by this mechanism. Our percentage of central respiratory events is much greater than that reported in the study of Bassetti and Aldrich [5] in which in 6% of patients, sleep-disordered breathing consisted of central apneic events. In other studies, an incidence of Cheyne–Stokes respiration around 26% for any type of acute cerebrovascular event including primary intracerebral hemorrhage has been reported [35].

Swallowing alterations as a result of motor impairment of the upper airways [28] were not documented in our patients, and in none of the patients was insertion of a nasogastric tube for feeding necessary. A salient feature of lacunar infarctions is the favorable prognosis and good functional recovery at discharge from the hospital. Swallowing alterations are usually associated with larger infarctions with worse prognosis. However, the fact that our patients did not present alterations of swallowing after stroke does not exclude the possibility of a more subtle impairment in sleep vulnerability.

As far as we are aware, no previous study has been carried out assessing the relationship between the different topographies of cerebral infarction in patients with lacunar stroke and the occurrence of SRBD [32, 38].

In summary, involvement of the internal capsule and the pons in smokers was indicated in brain lesions associated with SRBD in patients with lacunar infarction. One in every five lacunar stroke patients had Cheyne-Stokes respiration despite the favorable functional prognosis of this condition. Patients with capsular or pontine lacunar stroke who smoke should be screened for sleep-disordered breathing.

Acknowledgments The authors thank Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and for editorial assistance. The first-author credit should be equally distributed among M. Bonnin-Vilaplana, A. Arboix, and O. Parra. This study was supported by a grant from FIS PI081514.

Conflicts of interest statement None declared.

References

1. Arboix A, Morcillo C, García-Eroles L, Oliveres M, Massons J, Targa C (2000) Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the “Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry”. *Acta Neurol Scand* 102:264–270
2. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Douglas Bradley T (2005) Association of sleep-disordered breathing and occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1447–1451
3. Askenasy JM, Goldhamer I (1998) Sleep apnea as a feature of bulbar stroke. *Stroke* 19:637–639
4. Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriet H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, O’Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D (2006) Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly Study). *Cerebrovasc Dis* 21:315–322
5. Bassetti C, Aldrich MS (1999) Sleep apnea in acute cerebrovascular disease: final report in 128 patients. *Sleep* 22:217–223
6. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M (2006) Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 37:967–972
7. Chaudhary BA, Elguindi AS, King DW (1982) Obstructive sleep apnea after lateral medullary syndrome. *South Med J* 75:65–67
8. Cherniack NS, Longobardo G, Evangelista CJ (2005) Causes of Cheyne-Stokes respiration. *Neurocrit Care* 3:271–279
9. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A (2001) 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* 163:685–689
10. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB (1996) Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 27:401–407
11. Gandolfo C, Caponnetto C, Del Sette M, Santoloci D, Loeb C (1988) Risk factors in lacunar syndromes: a case-control study. *Acta Neurol Scand* 77:22–26
12. Harbison J, Gibson GJ, Birchall D, Zammit-Maempel I, Ford GA (2003) White matter disease and sleep-disordered breathing after acute stroke. *Neurology* 61:959–963
13. Harbison JA, James OFW, Gibson GJ, Ford GA (2000) Sleep apnea following stroke. *Cerebrovasc Dis* 10(Suppl 2):7
14. Hermann DM, Siccoli M, Kirov P, Gugger M, Bassetti CL (2007) Central periodic breathing during sleep in acute ischemic stroke. *Stroke* 38:1082–1084
15. Hudgel DW, Deradta P, Hamilton H (1993) Pattern of breathing and upper airway mechanics during wakefulness and sleep in healthy elderly humans. *J Appl Physiol* 74:2198–2204
16. Hui D, Choy D, Wong L, Ko F, Li T, Woo J, Kay R (2002) Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance. *Chest* 122:852–860
17. Jackson C, Sudlow C (2005) Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke* 36:891–904

18. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14:540–545
19. Kapen S, Park A, Goldberg J, Whynter J (1991) The incidence and severity of obstructive sleep apnea in ischaemic cerebrovascular disease. *Neurology* 41(Suppl 1):125
20. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B (2006) Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 100:536–541
21. Laloux P, Jamart J, Meurisse H, De Coster P, Laterre C (1996) Persisting perfusion deficit in transient ischaemic attacks: a new clinical useful group? *Stroke* 27:425–430
22. Lavie L, Lavie P (2008) Smoking interacts with sleep apnea to increase cardiovascular risk. *Sleep Med* 9:247–253
23. Lie C, Hirsch JG, Roßmanith C, Hennerici MG, Gass A (2004) Clinicotopographical correlation of corticospinal tract stroke: a color-coded diffusion tensor imaging study. *Stroke* 35:86–93
24. Liepert J, Restemeyer C, Kucinski T, Zittel S, Weiller C (2005) Motor strokes: the lesion location determines motor excitability changes. *Stroke* 36:2648–2653
25. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PAG, Jones LN, Warlow CP (1990) Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke* 21:375–381
26. Marín JM, Carrizo S, Vicente E, Agustí AG (2005) Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 172:1447–1451
27. Martí-Vidal JL, Arboix A, Mohr JP (2004) Lacunes. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PhA (eds) *Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management*. Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 275–299
28. Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Soler-Cataluna JJ, Cabero-Salt L, Roman-Sánchez P (2006) Improvement in nocturnal disordered breathing after first-ever ischemic stroke: role of dysphagia. *Chest* 129:238–245
29. Muñoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G (2006) Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 37:2317–2321
30. Nachtmann A, Siebler M, Rose G, Sitzer M, Teimetz H (1995) Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology* 45:820–821
31. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehmann M, Strohl K (1998) Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing. *Stroke* 29:87–93
32. Nopmaneejumrulers C, Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Bradley TD (2005) Cheyne-Stokes respiration in stroke: relationship to hypoxemia and occult cardiac dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 171:1048–1052
33. Norrving B, Staaf G (1991) Pure motor stroke from presumed lacunar infarct. Incidence, risk factors and initial course. *Cerebrovasc Dis* 1:203–209
34. Parra O (2004) Trastornos respiratorios del sueño y enfermedad vascular cerebral. *Arch Bronconeumol* 40:34–38
35. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles Monserrat JM, López JA, Ballester E, Guerra JM, Sopena JJ (2000) Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 161:375–380
36. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, García-Eroles L (2004) Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 24:267–272
37. Rowat AM, Dennis MS, Wardlaw JM (2006) Central periodic breathing observed on hospital admission is associated with an adverse prognosis in conscious acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 21:340–347
38. Rowat AM, Wardlaw JM, Dennis MS (2007) Abnormal breathing patterns in stroke—relationship to acute stroke lesion location and prior cerebrovascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:277–279
39. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, Franklin KA (2008) Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Int Med* 168:297–301
40. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM (2001) Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163:19–25
41. Sommers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T (2008) Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation* 118:1080–1111
42. Underner M, Paquereau J, Meurice JC (2006) Tabagisme et troubles du sommeil. *Rev Mal Respir* 23:6S67–6S77
43. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schoute HJA, van Gijn J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19:604–607
44. Yaggi H, Mohsenin V (2004) Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 3:333–342
45. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF (2000) Sleep disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol* 247:41–47
46. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H (2000) Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischaemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2039–2042
47. Yaggi H, Mohsenin V (2003) Sleep-disordered breathing and stroke. *Clin Chest Med* 24:223–237
48. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V (2005) Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 353:2034–2041
49. You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan JA (1995) Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology* 45:1483–1487

RESUM ARTICLE 1:

Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke.

J Neurol. 2009 Dec; 256(12):2036-42

L'objectiu va ser examinar la presència de TRS i les variables que s'hi relacionen en pacients amb un primer episodi d'infart lacunar. Es van estudiar 68 pacients amb infart lacunar demostrat radiològicament i es va realitzar una poligrafia respiratòria dins les primeres 48h de l'inici de l'accident vascular cerebral. Els TRS es van classificar en els diferents punts de tall segons l'IAH: lleu (IAH ≥ 10), moderat (IAH ≥ 20) i greu (IAH ≥ 30). Les variables associades de forma independent amb els TRS es van avaluar mitjançant una anàlisi de regressió logística. La mitjana de l'IAH va ser de 21,9 (DE 17,4), un total del 69% dels pacients tenia un IAH ≥ 10 , un 44,1% un IAH ≥ 20 , i un 25% tenia un IAH ≥ 30 . Un 20,6% dels pacients tenien respiració de CS.

La combinació de les variables tabaquisme o afectació topogràfica a càpsula interna o protuberància va ser significativament més freqüent en pacients amb un IAH ≥ 10 que la mateixa combinació amb un IAH < 10 (80,9% vs 57,1%; $p=0,04$). Per altra banda, la combinació de les variables tabaquisme i afectació de la càpsula interna o protuberància va ser més freqüent de forma estadísticament significativa en els pacients amb un IAH ≥ 30 respecte als pacients amb un IAH < 30 (29,4% vs 3,9%; $p=0,001$).

L'anàlisi de regressió logística realitzat mostrava una relació significativa i independent entre l'IAH ≥ 10 i el tabaquisme o l'afectació neurològica a la càpsula interna o a la protuberància (OR = 3.17, 95% interval confiança 1.02-9.79; $p=0,045$); i entre l'IAH ≥ 20 amb l'afectació de la càpsula interna o la protuberància en fumadors (OR = 9.25, 95% interval confiança 1.05-81.70; $p=0,045$). Les variables associades a un IAH ≥ 30 van ser el tabaquisme (OR = 19.64, 95% interval confiança 1.68-229.85; $p=0,010$) i l'IMC (OR = 1.68, 95% interval confiança 1.13-2.50; $p=0,010$).

Els infarts lacunars amb afectació de la càpsula interna i la protuberància en pacients fumadors s'associen a una major incidència de TRS.

Clinical Study

Cheyne-Stokes Respiration in Patients with First-Ever Lacunar Stroke

Marc Bonnin-Vilaplana,¹ Adrià Arboix,^{2,3} Olga Parra,^{1,3}
Luis García-Eroles,⁴ Josep M. Montserrat,^{3,5} and Joan Massons²

¹ Service of Pneumology Division, Department of Neurology, Hospital Universitari del Sagrat Cor, Universitat de Barcelona, Viladomat 288, 08029 Barcelona, Spain

² Cerebrovascular Division, Department of Neurology, Hospital Universitari del Sagrat Cor, Universitat de Barcelona, Viladomat 288, 08029 Barcelona, Spain

³ CIBER de Enfermedades Respiratorias (CibeRes-CB06/06), Instituto de Salud Carlos III, Sinesio Delgado 4, 28029 Madrid, Spain

⁴ Unidad de Organización, Planificación, y Sistemas de Información, Consorci Sanitari del Maresme, Carretera de Cirera s/n, 08034 Mataró, Spain

⁵ Sleep Unit, Service of Pneumology, Department of Medicine, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Casanovas 143, 08036 Barcelona, Spain

Correspondence should be addressed to Adrià Arboix, aarboix@hscor.com

Received 4 October 2011; Revised 27 February 2012; Accepted 29 February 2012

Academic Editor: James MacFarlane

Copyright © 2012 Marc Bonnin-Vilaplana et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The aim of this single-center prospective study was to assess the presence of Cheyne-Stokes respiration (CSR) and CSR-related variables in 68 consecutive patients with radiologically proven first-ever lacunar stroke undergoing a respiratory sleep study using a portable respiratory polygraph within the first 48 hours of stroke onset. CSR was diagnosed in 14 patients (20.6%). Patients with CSR as compared with those without CSR showed a significantly higher mean (standard deviation, SD) apnea-hypopnea index (AHI) (34.9 (21.7) versus 18.5 (14.4), $P = 0.001$) and central apnea index (13.1 (13.8) versus 1.8 (3.4), $P = 0.0001$) as well as higher scores of the Barthel index and the Canadian Neurological scale as a measure of stroke severity, and longer hospital stay. CSR was present in one of each five patients with lacunar stroke. The presence of CSR was associated with a trend towards a higher functional stroke severity and worse prognosis.

1. Introduction

Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration are frequently observed during sleep in patients with stroke affecting large areas of the cerebral parenchyma [1–5] and in patients with congestive heart failure and low ventricular ejection fraction [6–10].

In a previous study carried out in a nonselected sample of patients with cerebral infarction, Parra et al. [11] reported the presence of Cheyne-Stokes respiration in 26% of patients, a percentage higher than 6% of observed in the study of Bassetti and Aldrichet [12]. To date, Cheyne-Stokes respiration in stroke patients has been related to a worse prognosis probably because this abnormal breathing pattern is found in more extensive cerebral lesions and is also more common in hemorrhagic strokes than in ischemic infarctions [11, 13].

However, the traditional relationship between nocturnal Cheyne-Stokes respiration and large cerebral lesions is a matter of controversy given that Cheyne-Stokes respiration has been occasionally described in patients with transient ischemic attack (TIA) [11]. Lacunar infarctions are very homogeneous cerebral lesions regarding infarct size (maximal diameter of the lesion <20 mm), topography (affecting subcortical structures or the pons), and clinical features (limited neurological deficit and favorable neurological recovery on hospital discharge). In this respect, patients with lacunar stroke may constitute an intermediate group of stroke severity between TIA and extensive cardioembolic or atherothrombotic infarctions.

Given that the presence of Cheyne-Stokes respiration in patients with lacunar infarction has not been previously

examined, a prospective study was designed. The objective of the study was to determine the frequency of Cheyne-Stokes respiration patients with first-ever lacunar infarction and to identify variables associated with this breathing pattern in this population.

2. Patients and Methods

The study population included 68 consecutive patients admitted to the Service of Neurology of Hospital Universitari Sagrat Cor in Barcelona (Spain) because of a first episode of a lacunar stroke. Lacunar infarcts were defined [14] as (a) sudden or gradual onset of a focal neurological deficit lasting >24 hours of the type described in the common lacunar syndromes (pure motor hemiparesis, pure sensory stroke, sensorimotor stroke, ataxic hemiparesis, dysarthria-clumsy hand, and atypical lacunar syndromes); (b) computed tomography (CT) scans or brain magnetic resonance imaging (MRI) was either normal or demonstrated only small, localized brain lesions with diameters <20 mm that seemed appropriate for the neurological deficits; (c) absence of cortical ischemia, cervical carotid, and/or vertebralbasilar stenosis (>50% diameter), or a major source for cardioembolic stroke. Patients with clinical symptoms of congestive heart failure or major cardiopathies were excluded from the study as were patients with a left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ in the echocardiographic study. All eligible lacunar stroke patients underwent transthoracic echocardiography at the time of hospitalization, showing an ejection fraction >40%.

In all cases, a respiratory sleep study was performed in the hospital ward during the first 48 hours after admission using a portable respiratory recording device (Hypno TT Digital Recorder) that has been previously validated using full polysomnography and used in stroke patients [11]. This portable device measures respiratory nasal flow (flow nasal sensory), chest wall movements (impedance), heart rate and thoracic impedance (ECG electrodes), arterial oxygen saturation (SaO_2 , finger pulse oximetry), and body position (position sensor). Sleep-related breathing disorders were classified as obstructive or central apnea. Central apneas were defined as a cessation of airflow for ≥ 10 s in the absence of any thoracic motion. A hypopnea was considered when a discernible reduction in airflow or thoracic motion that lasted >10 s and was associated with a cyclical dip in SaO_2 of >3%. The Cheyne-Stokes respiration pattern was defined as a periodic breathing with central apnea in a crescendo/decrecendo pattern of >10% of the time spent in bed [2] (Figure 1). The apnea-hypopnea index (AHI) was calculated taking into account the time spent in bed with the respiratory recording device (lights out was considered the beginning of the recording and was usually initiated between 11:00 and 12:00 PM and terminated between 6:00 and 7:00 AM). Manual scoring of these variables was performed in all cases. An experienced scorer, who was blind to the clinical neurological data, performed the scoring. The percentage of nighttime with SaO_2 of <90% (CT90) was obtained automatically.

In all patients the following variables were recorded: age; sex; height; weight; body mass index (BMI); clinical features related to sleep-related breathing disorders, including

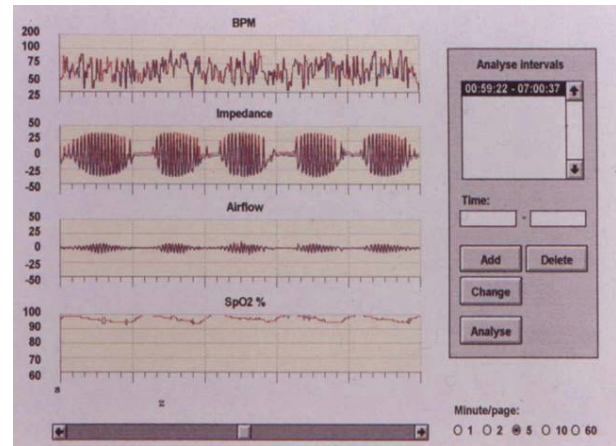


FIGURE 1: Cheyne-Stokes breathing in a patient with lacunar stroke. Central apnea with a crescendo/decrecendo pattern.

snoring, observed apnea, and daytime sleepiness assessed by means of the Epworth sleepiness scale [15]; results of respiratory sleep studies; neurological and outcome data according to the standardized protocol of the Hospital of Sagrat Cor stroke registry. Definition of cardiovascular risk factors were those used by our group in previous studies [14, 16, 17]. All patients were admitted to the hospital within 48 hours of the onset of symptoms. Brain neuroimaging studies were performed within the first week of hospital admission. Patients with negative results in the first CT scan usually performed at the emergency department had a second CT examination during their stay in the hospital or were studied by MRI. Other investigations performed at the discretion of the attending physician included angio-MRI, echo Doppler of the supra-aortic trunks, arterial digital subtraction angiography, B mode echocardiography, and lumbar puncture.

The Barthel index [18] was measured to assess performance in basic activities of daily living, total scores range from 0 (complete dependence) to 100 (complete independence). A Barthel index score of more than 75 indicated a good prognosis (absence of functional impairment or minimal functional disability at hospital discharge) [18]. The Canadian Neurological scale [19] was used to assess stroke severity; total score range from 0 (maximum impairment) to 10 (no impairment). The outcome was said to be good when the score was >7. Moreover, the modified Rankin scale [20] was used to assess clinical outcome at hospital discharge. We defined a good outcome as a modified Rankin scale ≥ 2 .

Prior to conducting the study, approval was obtained from the Ethical Committee on Clinical Research of the hospital. Written informed consent to undergo respiratory sleep studies was obtained from all patients.

2.1. Statistical Analysis. Univariate analysis for the different cardiovascular risk factors, clinical features, lacunar syndromes, respiratory data, topography of lacunar infarction, and scores of the Barthel index, Canadian Neurological scale, and modified Rankin scale in relation to the presence or absence of Cheyne-Stokes respiration was assessed with

the analysis of variance (ANOVA) and the chi-square (χ^2) test with Yates or Bonferroni's correction when necessary. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

3. Results

A total of 68 consecutive patients with lacunar infarction that was proven radiologically (CT and/or MRI) were included in the study. There were 31 men and 37 women, with a mean (standard deviation, SD) age of 73.2 (9.6) years and mean BMI of 26.3 (3.6) kg/m².

Fourteen patients (20.6%) had Cheyne-Stokes respiration. There were 9 men and 5 women, with a mean age of 76.7 (6.8) years (range 39–89 years) and a mean BMI of 26.3 (4.3) kg/m². The main cardiovascular risk factors were hypertension in 78.6% of the cases, diabetes mellitus in 28.6%, dyslipidemia in 28.6%, cigarette smoking in 28.6%, and peripheral artery disease in 7.1%. No case of decompensated congestive heart failure was recorded. Pure motor stroke was diagnosed in 6 patients, sensorimotor stroke in 3, dysarthria-clumsy hand plus ataxic hemiparesis in 3, and atypical lacunar syndrome in 2. Atypical lacunar syndromes included dysarthria associated with central facial palsy in 1 patient and isolated dysarthria in 1. The most frequent topographies of lacunes were the internal capsule and the pons in 35.7% of the patients each, the centrum semiovale in 21.4%, and the thalamus in 7.1%.

The mean (SD) score of the Epworth sleepiness scale was 3.3 (2.6) and the mean AHI 34.9 (21.7). The AHI was <10 in 1 patient, ≥ 10 in 13 patients, ≥ 20 in 12 patients, and ≥ 30 in 7 patients. A central apnea index >5 was observed in all 14 patients with Cheyne-Stokes respiration. The mean CT90 (percentage of time below 90% saturation) was 8.4 (11.3). The comparison between patients with ($n = 14$) and without ($n = 54$) Cheyne-Stokes respiration is shown in Table 1. Both groups were similar in relation to demographic data, clinical features, distribution of lacunar syndromes, and topography of lacunes. However, patients with Cheyne-Stokes respiration as compared with patients without sleep-disordered breathing showed significantly higher mean values of AHI (34.9 (21.7) versus 18.5 (14.4), $P = 0.001$) and central apnea index (13.1 (13.8) versus 1.8 (3.4), $P = 0.0001$). On the other hand, there was a trend towards higher functional impairment and worse prognosis in patients with Cheyne-Stokes respiration as noted by a lower percentage of patients with a score >75 of Barthel index (44.5% versus 68%, $P = 0.397$) and a score >7 of the Canadian Neurological scale (44.4% versus 75%, $P = 0.21$). Mean scores of the Barthel index, the Canadian Neurological scale, and the modified Rankin scale were similar in both groups (Table 2).

Mean scores of the Barthel index were 58.3 (32.5) for patients with Cheyne-Stokes respiration and 75.8 (27.9) for patients with normal breathing pattern ($P = 0.130$); the corresponding figures for the Canadian Neurological scale and the modified Rankin scale were 6.9 (1.9) versus 7.9 (2.1) ($P = 0.131$) and 2.4 (1.3) versus 2.2 (1.1), respectively.

None of the patients died within the first 30 days after stroke onset. The mean length of hospital stay was 14.9 (11.1) days in patients with Cheyne-Stokes respiration and 11.5

(5.6) in patients without Cheyne-Stokes respiration ($P = 0.184$).

4. Discussion

Cheyne-Stokes respiration has been usually described in patients with congestive heart failure [6–10] and in patients with extensive cerebral infarctions and poor outcome (3–5). Cheyne-Stokes respiration was also found to be associated with hypocapnia and poorer ejection fraction in a group of stroke patients (undifferentiated location) [7]. The present study also demonstrates that Cheyne-Stokes respiration is present in 20.6% of lacunar stroke patients with small size cerebral infarcts (<20 mm). None of the patients had history of congestive heart failure or presented an ejection fraction $<40\%$ of the echocardiogram. Accordingly, Cheyne-Stokes respiration in patients with lacunar stroke can be reasonably considered secondary to the acute lacunar infarction.

Sleep-related breathing disorders have been increasingly recognized as a risk factor for stroke and, on the other hand, acute stroke may be the cause of either central apneas or Cheyne-Stokes respiration. In the study of Parra et al. [11] of sleep-related breathing disorders in stroke patients, it was shown that during the stable phase of stroke, there was a decrease of respiratory events mostly of central apneas, whereas obstructive events remain unaltered. Also, acute stroke may cause destabilization of the upper airways or according to the cerebral area affected, motor weakness of the muscles of the upper respiratory tract favouring obstructive apneas or hypopneas.

One question to be solved in these types of studies is the cutoff value for central apnea and Cheyne-Stokes respiration that may have clinical, functional, or prognostic impact. Most authors have considered a central apnea index >5 as the minimum number of central apneas per hour that might have some clinical repercussion, although this cutoff value is still undefined [8]. Moreover, central hypopneas are not included in this index given the difficulty in distinguishing obstructive hypopneas from central hypopneas in polysomnographic studies [21]. In relation to Cheyne-Stokes respiration, 10% was the minimum time that may have some clinical relevance rather than whether or not Cheyne-Stokes respiration was observed. In the present study, lacunar stroke patients with Cheyne-Stokes respiration showed a significantly higher mean AHI value than patients with a normal breathing pattern despite the fact that differences in BMI between both groups were not found. The central apnea index was also significantly higher among patients with Cheyne-Stokes respiration but without affecting daytime sleepiness, although with a lower nocturnal SaO₂ probably at the expense of obstructive phenomena.

It should be noted that significant differences in demographic data, cardiovascular risk factors, and clinical features between patients with and without Cheyne-Stokes respiration were not documented. The pons and the internal capsule were the most common topographies in both study groups. Up to the present time, a relationship between Cheyne-Stokes respiration and a particular cerebral topography could not have been established [13]. Although pure motor

TABLE 1: Clinical characteristics of 68 patients with lacunar stroke according to the presence of Cheyne-Stokes respiration.

Variables	Cheyne-Stokes respiration		P value
	Present, <i>n</i> = 14	Absent, <i>n</i> = 54	
Sex, men/women	9/5	28/26	0.405
Age, years, mean (SD)	76.7 (6.8)	72.3 (10.0)	0.101
Body mass index, BMI, kg/m ² , mean (SD)	26.3 (4.6)	26.2 (3.2)	0.788
Respiratory data, mean (SD)			
AHI	34.9 (21.7)	18.5 (14.4)	0.001
Central apnea index	13.1 (13.8)	1.8 (3.4)	0.000
Obstructive events	21.8 (12.7)	16.7 (13.9)	0.390
Epworth sleepiness scale	3.3 (2.6)	5.4 (3.4)	0.064
CT90(%)	8.4 (11.3)	2.5 (5.2)	0.110
Vascular risk factors			
Hypertension	11 (78.6)	34 (63)	0.271
Diabetes mellitus	4 (28.6)	22 (40.7)	0.404
Previous TIA	3 (21.4)	4 (7.4)	0.124
Atrial fibrillation	1 (7.1)	6 (11.1)	0.633
Ischemic heart disease	0	2 (3.7)	0.465
Peripheral artery disease	1 (7.1)	4 (7.4)	0.973
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (7.1)	2 (3.7)	0.577
Dyslipidemia	4 (28.6)	8 (14.8)	0.618
Smoking	4 (28.6)	8 (14.8)	0.229
Alcohol abuse	0	3 (5.6)	0.367
Salient clinical features			
Sudden onset	6 (42.9)	31 (57.4)	0.330
Headache	2 (14.3)	7 (13)	0.896
Motor deficit	11 (78.6)	37 (68.5)	0.462
Sensory deficit	4 (28.6)	20 (37)	0.555
Speech disturbances	7 (50)	35 (64.8)	0.309
Lacunar syndrome			0.163
Pure motor hemiparesis	6 (42.9)	24 (44.4)	0.915
Pure sensory stroke	0	12 (12.2)	0.121
Sensorimotor stroke	3 (21.4)	3 (5.6)	0.181
Ataxic hemiparesis + dysarthria clumsy hand	3 (21.4)	9 (16.7)	0.982
Atypical syndrome	2 (14.3)	6 (11.1)	1.0
Topography of lacunes			
Internal capsule	5 (37.5)	21 (38.9)	0.828
Centrum semiovale	3 (21.4)	4 (7.4)	0.124
Basal ganglia	0	6 (11.1)	0.191
Thalamus	1 (7.1)	11 (20.4)	0.247
Pons	5 (35.7)	14 (25.9)	0.467

Data as numbers and percentages in parenthesis unless otherwise stated.

TABLE 2: Outcome results in 68 patients with lacunar stroke according to the presence of Cheyne-Stokes respiration.

Variables	Cheyne-Stokes respiration		P value
	Present, <i>n</i> = 14	Absent, <i>n</i> = 54	
Barthel index	58.3 (32.5)	75.8 (27.9)	0.130
Canadian Neurological scale	6.9 (1.9)	7.9 (2.1)	0.131
Modified Rankin scale	2.4 (1.3)	2.2 (1.1)	0.131
In-hospital mortality	0	0	
Length of hospital stay	14.9 (11.1)	11.5 (5.6)	0.184

Data as mean (standard deviation, SD).

hemiparesis was the most frequent lacunar syndrome, a relationship between type of lacunar syndrome and presence of Cheyne-Stokes respiration was not found. However, none of the patients with pure sensory stroke had Cheyne-Stokes respiration as compared with 12.2% among patients without Cheyne-Stokes respiration, a fact that may suggest a higher probability of Cheyne-Stokes respiration in lacunar syndromes with motor dysfunction due to a lesion of the pyramidal tract. This observation can also be related to a higher mean AHI in the group of patients with Cheyne-Stokes respiration mainly related to obstructive sleep apneas prior to the stroke, but also to obstructive phenomena caused by destabilization of the upper airways or to involvement of pyramidal-related musculature that without affecting swallowing (none of the patients required placement of a nasogastric tube) may cause a higher instability of the upper respiratory tract during the night.

The small sample size is the main limitation of the study. Although the number of patients was insufficient to assess the impact of Cheyne-Stokes respiration on the early outcome of lacunar stroke (a stroke subtype with mild neurological impairment [22]), a trend towards a more severe stroke and worse prognosis in patients with Cheyne-Stokes respiration was found. Different studies have shown a less favourable immediate and long-term clinical course and worse quality of life in stroke patients with sleep-related breathing disorders [20–26], although some authors have suggested that sleep-related breathing disorders would most affect the time of stroke recovery [27]. In our study, the mean scores of the Barthel index, the Canadian Neurological scale, and the modified Rankin scale between patients with and without Cheyne-Stokes respiration were similar, but further studies with a larger sample size and sufficient statistical power are needed to assess the impact of Cheyne-Stokes respiration in lacunar infarction. The use of a portable respiratory recording device instead of a full-night polysomnography may be considered a limitation of the study. However, this procedure has been previously validated using full polysomnography and has been used in stroke patients [11].

In summary, Cheyne-Stokes respiration was documented in 20.6% of patients with lacunar stroke. The presence of Cheyne-Stokes respiration appeared to be related to a trend towards a higher functional stroke severity and worse prognosis. Our findings warrant further investigation in a larger study population.

Funding

This paper was supported by a Grant from Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (PI081514), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Acknowledgments

The authors thank Marta Pulido, MD, for editing the paper and editorial assistance. First author credit should be equally distributed among M. Bonnin-Vilaplana, A. Arboix, and O. Parra.

References

- [1] J. J. M. Askenasy and I. Goldhammer, "Sleep apnea as a feature of bulbar stroke," *Stroke*, vol. 19, no. 5, pp. 637–639, 1988.
- [2] A. Nachtmann, M. Siebler, G. Rose, M. Sitzler, and H. Steinmetz, "Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke," *Neurology*, vol. 45, no. 4, pp. 820–821, 1995.
- [3] N. S. Cherniack, G. Longobardo, and C. J. Evangelista, "Causes of Cheyne-Stokes respiration," *Neurocritical Care*, vol. 3, no. 3, pp. 271–279, 2005.
- [4] D. M. Hermann, M. Siccoli, P. Kirov, M. Gugger, and C. L. Bassetti, "Central periodic breathing during sleep in acute ischemic stroke," *Stroke*, vol. 38, no. 3, pp. 1082–1084, 2007.
- [5] A. M. Rowat, J. M. Wardlow, and M. S. Dennis, "Abnormal breathing patterns in stroke—relationship to acute stroke lesion location and prior cerebrovascular disease," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 78, pp. 277–279, 2007.
- [6] V. K. Somers, D. P. White, R. Amin et al., "Sleep apnea and cardiovascular disease," *Circulation*, vol. 118, no. 10, pp. 1080–1111, 2008.
- [7] C. Nopmaneejumruslers, Y. Kaneko, V. Hajek, V. Zivanovic, and T. D. Bradley, "Cheyne-stokes respiration in stroke: relationship to hypoxemia and occult cardiac dysfunction," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 171, no. 9, pp. 1048–1052, 2005.
- [8] D. Yumino and T. D. Bradley, "Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration," *Proceedings of the American Thoracic Society*, vol. 5, no. 2, pp. 226–236, 2008.
- [9] T. Brack, I. Thüer, C. F. Clarenbach et al., "Day time Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality," *Chest*, vol. 132, no. 5, pp. 1463–1471, 2007.
- [10] A. Garcia-Touchard, V. K. Somers, L. J. Olson, and S. M. Caples, "Central sleep apnea: implications for congestive heart failure," *Chest*, vol. 133, no. 6, pp. 1495–1504, 2008.
- [11] O. Parra, A. Arboix, S. Bechich et al., "Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 161, no. 2, pp. 375–380, 2000.
- [12] C. Bassetti and M. S. Aldrich, "Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients," *Sleep*, vol. 22, no. 2, pp. 217–223, 1999.
- [13] M. M. Siccoli, P. O. Valko, D. M. Hermann, and C. L. Bassetti, "Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke—neurogenic and cardiogenic factors," *Journal of Neurology*, vol. 255, no. 11, pp. 1687–1692, 2008.
- [14] A. Arboix, V. Cendrós, M. Besa et al., "Trends in risk factors, stroke subtypes and outcome. Nineteen-year data from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 26, no. 5, pp. 509–516, 2008.
- [15] M. W. Johns, "A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale," *Sleep*, vol. 14, no. 6, pp. 540–545, 1991.
- [16] M. Bonnin-Vilaplana, A. Arboix, O. Parra, L. García-Eroles, J. M. Montserrat, and J. Massons, "Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke," *Journal of Neurology*, vol. 256, no. 12, pp. 2036–2042, 2009.
- [17] O. Parra, A. Sánchez-Armengol, M. Bonnin et al., "Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomized controlled trial," *European Respiratory Journal*, vol. 37, pp. 1128–1136, 2011.

- [18] F. I. Mahoney and D. W. Barthel, "Functional evaluation of the Barthel index," *Maryland State Medical Journal*, vol. 14, pp. 61–65, 1965.
- [19] R. Côte, V. C. Hachinski, B. L. Shurvell, J. W. Norris, and C. Wolfson, "The Canadian neurological scale: a preliminary study in acute stroke," *Stroke*, vol. 17, no. 4, pp. 731–737, 1986.
- [20] J. C. van Swieten, P. J. Koudstaal, M. C. Visser, H. J. A. Schouten, and J. van Gijn, "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients," *Stroke*, vol. 19, no. 5, pp. 604–607, 1988.
- [21] S. Javaheri, "Central sleep apnea," *Clinics in Chest Medicine*, vol. 31, no. 2, pp. 235–248, 2010.
- [22] A. Arboix and J. L. Martí-Vilaita, "Lacunar stroke," *Expert Review of Neurotherapeutics*, vol. 9, no. 2, pp. 179–196, 2009.
- [23] B. A. Chaudhary, A. S. Elguindi, and D. W. King, "Obstructive sleep apnea after lateral medullary syndrome," *Southern Medical Journal*, vol. 75, no. 1, pp. 65–67, 1982.
- [24] D. W. Hudgel, P. Devadatta, and H. Hamilton, "Pattern of breathing and upper airway mechanics during wakefulness and sleep in healthy elderly humans," *Journal of Applied Physiology*, vol. 74, no. 5, pp. 2198–2204, 1993.
- [25] C. Jackson and C. Sudlow, "Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts," *Stroke*, vol. 36, no. 4, pp. 891–901, 2005.
- [26] D. C. Good, J. Q. Henkle, D. Gelber, J. Welsh, and S. Verhulst, "Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke," *Stroke*, vol. 27, no. 2, pp. 252–259, 1996.
- [27] S. Yan-Fang and W. Yu-Ping, "Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients," *Sleep Medicine*, vol. 10, no. 7, pp. 717–719, 2009.

RESUM ARTICLE 2:

Cheyne-stokes respiration in patients with first-ever lacunar stroke.

Sleep Disord. 2012; 2012:257890

Aquest segon treball intenta valorar la presència de respiració de CS en pacients amb infart lacunar, determinant la seva freqüència en aquests pacients i identificant les variables associades a aquest patró de respiració en aquesta mostra.

L'estudi va incloure 68 pacients consecutius ingressats a causa d'un primer episodi d'infart lacunar. Es va realitzar una poligrafia respiratòria les primeres 48h de l'inici de l'accident cerebrovascular. Es va observar respiració de CS en 14 pacients (20,6%).

Els pacients amb respiració de CS en comparació amb aquells sense respiració de CS, van mostrar una mitjana de l'IAH significativament més alt (IAH 34,9, DE 21,7) vs (IAH 18,5, DE 14,4; $p=0,001$), així com de l' IAC (IAC 13,1, DE 13,8) vs (IAC 1,8, DE 3,4; $p=0,0001$), i presentaven majors puntuacions de l'índex de Barthel i l'escala neurològica canadenca i més dies d'ingrés hospitalari.

No es van trobar diferències estadísticament significatives entre els grups amb i sense respiració de CS, tant pel que fa a les dades demogràfiques, com pels factors de risc cardiovasculars i les característiques clíniques dels pacients, però si es va poder observar una tendència no significativa a una major probabilitat de respiració de CS en els infarts lacunars amb disfunció motora a causa d'una lesió a la via piramidal.



Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial

O. Parra, Á. Sánchez-Armengol, M. Bonnin, A. Arboix, F. Campos-Rodríguez, J. Pérez-Ronchel, J. Durán-Cantolla, G. de la Torre, J.R. González Marcos, M. de la Peña, M. Carmen Jiménez, F. Masa, I. Casado, M. Luz Alonso and J.L. Macarrón

ABSTRACT: The aim of the present study was to assess the impact of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) in ischaemic stroke patients followed for 2 yrs.

Stroke patients with an apnoea–hypopnoea index ≥ 20 events·h⁻¹ were randomised to early nCPAP (n=71; 3–6 days after stroke onset) or conventional treatment (n=69). The Barthel Index, Canadian Scale, Rankin Scale and Short Form-36 were measured at baseline, and at 1, 3, 12 and 24 months.

The percentage of patients with neurological improvement 1 month after stroke was significantly higher in the nCPAP group (Rankin scale 90.9 versus 56.3% (p<0.01); Canadian scale 88.2 versus 72.7% (p<0.05)). The mean time until the appearance of cardiovascular events was longer in the nCPAP group (14.9 versus 7.9 months; p=0.044), although cardiovascular event-free survival after 24 months was similar in both groups. The cardiovascular mortality rate was 0% in the nCPAP group and 4.3% in the control group (p=0.161).

Early use of nCPAP seems to accelerate neurological recovery and to delay the appearance of cardiovascular events, although an improvement in patients' survival or quality of life was not shown.

KEYWORDS: Cardiovascular events, ischaemic stroke, mortality, nasal continuous positive airway pressure, neurologic outcome, quality of life

Sleep-related breathing disorders are associated with an increase in cardiovascular morbidity and mortality in general [1–3], and sleep-disordered breathing occurs frequently in stroke patients [4–6]. It has been shown that obstructive sleep apnoea (OSA) is a risk factor for stroke [7, 8], and an independent predictor of outcome in terms of functional recovery [9] and mortality [10, 11]. Because there are data in favour of the pathophysiological plausibility of this association [12–15], it seems reasonable to perform intervention studies of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) in stroke patients. Nasal CPAP (nCPAP) is the most effective treatment for OSA [16, 17] and for OSA-associated hypertension [18–21], which has been suggested to act on the underlying mechanisms by which OSA increases the risk of stroke [22–24].

Because stroke and sleep-related breathing disorders are frequent and interrelated conditions,

with a deleterious impact in older people [25], the possibility of demonstrating a favourable effect of treatment with nCPAP could be great of social and economic importance. In fact, clinical data available to date regarding the use of nCPAP in the management of stroke patients with OSA are still scarce and controversial [26–28], with both encouraging [29] and disappointing [30–33] results. In a recent open-label 5-yr follow-up study of stroke patients with moderate–severe sleep apnoea, nCPAP treatment started in the stable phase of the disease was associated with a reduction in the excess risk of mortality found in OSA patients with stroke [34].

To shed light on literature discrepancies, we explored the robustness of previous findings in patients with first-ever ischaemic stroke and OSA using a randomised controlled design. The objectives of the study were: 1) to assess the benefits of 2 yrs of early nCPAP treatment on

AFFILIATIONS

A full list of the authors' affiliations can be found in the Acknowledgements section.

CORRESPONDENCE

O. Parra
Dept of Pneumology
Hospital Universitari del Sagrat Cor
C/Viladomat 288
E-08029 Barcelona
Spain
E-mail: oparra@ub.edu

Received:

March 04 2010

Accepted after revision:

Aug 01 2010

First published online:

Sept 16 2010

For editorial comments see page 997.

Earn CME accreditation by answering questions about this article. You will find these at the back of the printed copy of this issue or online at www.erj.ersjournals.com/misc/cmeinfo.xhtml

European Respiratory Journal

Print ISSN 0903-1936

Online ISSN 1399-3003

functional outcome, quality of life, appearance of new cardiovascular events and mortality; and 2) to assess the feasibility of using nCPAP in the early phase of stroke.

PATIENTS AND METHODS

Design overview

A prospective, randomised, controlled and multicentre study was designed to test the hypothesis that early nCPAP treatment may favourably affect the outcome of patients with first-ever ischaemic stroke, in terms of neurologic improvement, quality of life, occurrence of new cardiovascular events and mortality.

Setting and participants

Between September 2005 and December 2006, all patients with first-ever ischaemic stroke admitted consecutively to the neurology services of seven acute-care teaching hospitals throughout Spain were eligible. Inclusion criteria were age <75 yrs and at least one of the following conditions: habitual snoring, observed apnoeas, or history of hypertension or ischaemic heart disease. Patients with consciousness impairment and patients previously diagnosed and treated for OSA were excluded. The protocol consisted of complete neurological assessment, cardiovascular risk factors, health-related quality of life and sleep studies. Patients with moderate-severe sleep apnoea, defined as an apnoea-hypopnoea index (AHI) ≥ 20 events·h⁻¹, were randomised to receive conventional treatment (described later) for stroke plus nCPAP (nCPAP group) or conventional treatment without nCPAP (control group) during the acute phase of stroke, and were followed for 24 months.

The study was approved by institutional review boards of the participating centres and written informed consent was obtained from all patients or their families.

Study procedures

Neurological and outcome data were recorded following the standardised protocol of the Hospital del Sagrat Cor Stroke Registry [35]. Stroke subtypes were classified according to the Cerebrovascular Study Group of the Spanish Society of Neurology [36] and include transient ischaemic attack, ischaemic stroke (either atherothrombotic, cardioembolic, lacunar, unusual or of undetermined origin) and intraparenchymatous haemorrhagic stroke. For the purpose of this study, patients with ischaemic stroke were selected.

Functional abilities were assessed using the Barthel index [37], a multifaceted scale questionnaire that measures morbidity and daily living activities (score ranges from 0 (maximal disability) to 100 (no disability)), where a score <20 indicates that the person is totally dependent, a score between 20 and 35 a severe level of disability, a score between 40 and 55 a moderate level of disability, a score ≥ 60 a mild level of disability and 100 no disability or that the person is totally independent. The maximal severity of stroke or neurological impairment was estimated using the Canadian scale [38] (total score ranges from 0 (maximal impairment) to 10 (no impairment)). The modified Rankin scale [39] was used to assess outcome (scores ranges from 0 (no symptoms) to 6 (death)). Self-reported health status was assessed with the Short Form

(SF)-36 quality of life questionnaire [40]; the physical (PCS) and mental (MCS) component summaries were calculated.

Sleep studies

A sleep-wake habits and symptoms questionnaire that consisted of 15 items, including snoring, observed apnoea and hypersomnia in different situations, was applied within the first 48–72 h. The possible answers were never, rarely, sometimes, often and always. Details of the questionnaire have been reported previously [6]. Daytime sleepiness was also assessed with the Epworth Sleepiness Scale [41]. Answers were obtained from the patients themselves or with the aid of relatives, if needed.

A respiratory sleep study was performed in the ward during the first 48–72 h after admission with a portable respiratory recording device (Hypno TT Digital Recorder; Tyco/Healthcare/Puritan Bennett, Villers-lès-Nancy, France) that have been previously validated using full polysomnography and used in stroke patients [6]. Respiratory nasal airflow (nasal flow sensor), chest wall movements (impedance), heart rate and thoracic impedance (ECG electrodes), arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry (S_{p,O_2} ; finger pulse oximeter) and body position (position sensor) were measured. Sleep-related breathing disorders were classified as obstructive or central apnoea, with apnoea considered a cessation of airflow for ≥ 10 s with maintenance of thoracic motion or without any thoracic motion, respectively. A hypopnoea was considered a discernible reduction in airflow or thoracic motion which lasted >10 s and was associated with a cyclical dip in S_{p,O_2} of >3%. The AHI was calculated taking into account the time spent in bed with the respiratory recording device. In all cases, scoring of these variables was performed manually by an experienced scorer. The percentage of the night with $S_{p,O_2} < 90\%$ (CT90) was obtained automatically.

Randomisation and intervention

Patients with an AHI ≥ 20 events·h⁻¹ (with predominantly obstructive events) were randomised to receive conventional treatment for stroke plus nCPAP or conventional treatment without nCPAP (control group) using a computer-generated random list (1:1 ratio). Autotitration polygraphic studies were carried out using a validated portable system (Autoset Portable Plus II; ResMed, Sydney, Australia) [42]. The optimal pressure was determined visually on the raw data of the auto-CPAP device ("view night profile") by analysing the pressure that included 90% of the periods with a leak <0.4 L·s⁻¹ (90th percentile), providing the pressure that normalises respiratory disturbances index [43]. Therefore, a fixed nCPAP prescribed was derived from examination of the profiles of the pressure applied during autotitration CPAP.

In all patients assigned to the intervention arm, nCPAP was started during hospital admission between the first 3 and 6 days after the onset of stroke. In all cases, nCPAP was administered by well-trained nurses of the sleep units of the participating hospitals

In the acute phase of stroke, patients were managed in accordance with recommendations of the Spanish Cerebrovascular Study Group of the Spanish Society of Neurology, as previously described [36]. The main strategies were as follows:

1) maintenance of blood pressure without the use of hypotensive drugs unless the systolic blood pressure was ≥ 220 mmHg or the diastolic blood pressure ≥ 120 mmHg; 2) early treatment of hyperglycaemia avoiding the use of glucose infusion; 3) prevention of pulmonary thromboembolism with low-dose heparin; and 4) early antiplatelet therapy, except when anticoagulation was recommended. Physical and respiratory therapy was performed during the patient's stay in the hospital.

Outcomes and follow-up

After hospital discharge, patients were followed by a neurologist and a pneumologist at the outpatient clinics at 1, 3, 12 and 24 months after stroke. In all visits, a physical examination was performed, and the Barthel index, Canadian scale, Rankin scale and SF-36 were administered. nCPAP treatment was considered adequate when the system counter registered >4 h (70% of the days) per night, checked during all medical visits undertaken during the study. Cardiovascular events including cardiac ischaemic events, stroke recurrence and cardiovascular mortality were recorded during the study visits, and asked by phone at the end of the study for every patient.

Statistical analysis

A per-protocol analysis was carried out, so that patients who refused nCPAP during hospitalisation were excluded. A descriptive study of baseline characteristics of the study sample was performed. To check the homogeneity of the study groups, we performed between-group comparisons (OSA group with nCPAP *versus* OSA group without nCPAP) with regard to demographic data, sleep-related data, respiratory polysomnography and neurological data, using one-factor ANOVA and the Pearson's Chi-squared tests. Mean scores of the Barthel index, Canadian Scale, Rankin scale and SF-36 at 1, 3, 12 and 24 months of follow-up were compared with baseline data (except for SF-36, in which the last three visits were compared with visit at 1 month) were compared with t-tests for paired samples, and between groups with one-factor ANOVA. Improvement variables of neurological scales included the following: improvement of the Barthel index (improvement in the level of disability or no disability from the beginning), improvement of the Rankin scale (reduction of ≥ 1 point or score 0 from the beginning) and improvement in the Canadian scale (increases of ≥ 5 points or score 10 from the beginning). The percentage of patients that showed an improvement in the neurological scales at 1 month after stroke in both groups was compared with the Chi-squared test and odds ratio calculation.

To study the incidence of exitus (overall mortality), cardiovascular death (cardiovascular mortality) and the incidence of cardiovascular events (including cardiac ischaemic events, stroke recurrence and cardiovascular death), we used univariate tests for the comparison of proportions (Chi-squared tests and calculation of odds ratios). Moreover, the time elapsed from the onset of stroke to the appearance of cardiovascular events in both groups was compared with the Kolmogorov–Smirnov Z-test.

Direct survival analysis of the cardiovascular events, including stroke recurrence and/or cardiovascular exitus, were also performed, using Kaplan–Meier tests.

To evaluate the related factors we performed univariate tests (Chi-squared tests and calculation of odds ratios) and multivariable analyses with Cox proportional-hazards regression models, which included, in addition to the study group (nCPAP or control group), the AHI, CT90, factors such as sex, age, body mass index (BMI), history of hypertension, ischaemic heart disease, smoking, and scores on the Barthel, Canadian, ESS and Rankin scales. Significance was set at $p < 0.05$. SPSS (version 13.0 for Windows; IBM, Madrid, Spain) was used for statistical analysis.

RESULTS

Of a total of 235 patients with first-ever ischaemic stroke recruited during the study period and undergoing a respiratory sleep study during the acute phase of stroke, 140 met the criteria of $\text{AHI} \geq 20$ events·h⁻¹ and were randomised to the nCPAP (n=71) or control groups (n=69). However, 20 (28.2%) out of the 71 patients in which nCPAP treatment was started refused nCPAP due to machine discomfort (14 patients were excluded because of nCPAP refusal after one to three nights of treatment, and the remaining six patients not excluded during their hospital stay refused nCPAP at follow-up after a mean of 10 months of treatment). Therefore, the study population consisted of 57 patients assigned to the nCPAP group and 69 to the control group (fig. 1). Treatment with nCPAP was started at a mean \pm SD of 4.6 ± 2.8 days after the onset of stroke.

Patients in both study groups showed similar baseline characteristics (table 1). The groups were balanced in terms of drugs administered in the hospital acute phase. The baseline characteristics of the 14 patients excluded from the study because of refusal of nCPAP during hospitalisation were similar to those of the whole study population. The mean \pm SD length of hospital stay was 8.7 ± 4.3 days in the nCPAP group and 9.3 ± 4.6 days in the control group, without statistically significant differences. There were no in-hospital deaths and all patients were discharged alive from the hospital.

Patients were followed for a mean \pm SD of 23.04 ± 3.7 months. The mean \pm SD nCPAP use was 5.3 ± 1.9 h·night⁻¹ during a mean of 6.8 ± 0.6 nights·week⁻¹. The mean nCPAP pressure was 8.6 ± 1.5 cmH₂O. A face mask was necessary in only four patients because of leaks, mainly due to facial palsy.

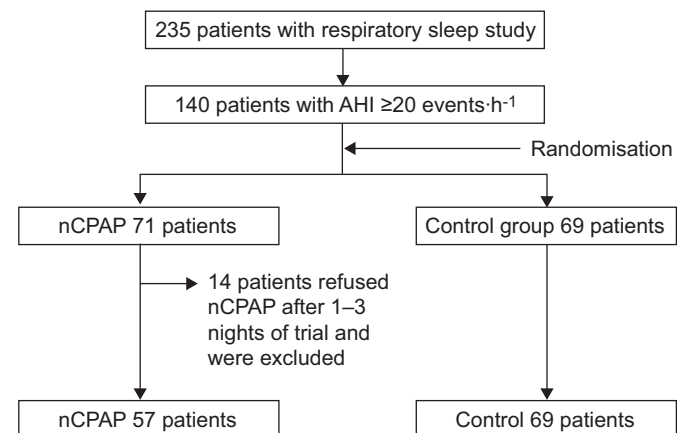


FIGURE 1. Flow chart of the study population. AHI: apnoea–hypopnoea index; nCPAP: nasal continuous positive airway pressure.

TABLE 1 Clinical characteristics of 126 patients with ischaemic stroke and moderate–severe obstructive sleep apnoea, according to randomisation to the study groups

	All patients	nCPAP group	Control group	p-value [#]
Subjects n	126	57	69	
Sex males/females n	89/37	41/16	48/21	NS
Age yrs	64.7±9.2	63.7±9.1	65.5±9.1	NS
BMI kg·m⁻²	29.5±4.3	30.2±4.6	28.8±4.0	NS
Neck circumference cm	42.1±4.0	41.9±3.8	42.3±4.2	NS
Snoring, often or always	113 (89.7)	54 (94.7)	59 (85.5)	NS
Observed apnoea at night, often or always	72 (57.1)	40 (70.2)	32 (46.4)	0.007 [*]
Respiratory data				
Epworth Sleepiness Scale score	7.8±3.8	8.3±3.3	7.3±4.1	NS
AHI events·h ⁻¹	38.4±13.7	38.4±12.6	38.4±14.6	NS
Central sleep apnoea	5.5 (8.6)	5.9 (9.4)	5.2 (7.9)	NS
CT ₉₀ %	11.9±17.0	15.4±19.7	8.9±13.8	0.032 ⁺
Vascular risk factors				
Hypertension	76 (61.8)	33 (60)	43 (63.2)	NS
Diabetes mellitus	46 (37.4)	21 (38.2)	25 (36.8)	NS
Atrial fibrillation	8 (6.5)	2 (3.6)	6 (8.8)	NS
Ischaemic heart disease	19 (15.4)	7 (12.7)	12 (17.6)	NS
Chronic obstructive pulmonary disease	8 (6.5)	3 (5.9)	5 (7.4)	NS
Dyslipaemia	47 (38.2)	26 (47.3)	21 (30.9)	NS
Smoking	47 (38.2)	25 (45.5)	22 (32.4)	NS
Alcohol abuse	18 (14.6)	12 (21.8)	6 (8.8)	0.043 [*]
Salient clinical features				
Sudden onset	43 (34.7)	19 (33.9)	24 (35.3)	NS
Headache	11 (8.9)	7 (12.5)	4 (5.9)	NS
Motor deficit	69 (55.6)	32 (57.1)	37 (54.4)	NS
Sensory deficit	40 (32.3)	19 (33.9)	21 (30.9)	NS
Speech disturbances	39 (31.5)	14 (25.0)	25 (36.8)	NS
Stroke subtypes				
Atherothrombotic	53 (44.2)	26 (47.3)	27 (41.5)	NS
Cardioembolic	14 (11.7)	6 (10.9)	8 (12.3)	NS
Lacunar	50 (41.7)	21 (38.2)	29 (44.6)	NS
Unusual cause	3 (2.5)	1 (1.8)	2 (3.1)	NS
Undetermined aetiology	3 (2.5)	0	3 (4.6)	NS
Topography of infarction, vascular territory				
Middle cerebral artery	36 (37.1)	16 (36.4)	30 (37.7)	NS
Anterior cerebral artery	0	0	0	
Posterior cerebral artery	3 (3.1)		3 (5.6)	
Barthel index	74.7±27.3	75.9±27.9	73.6±27.0	NS
Canadian scale	8.2±1.7	8.3±1.6	8.0±1.9	NS
Rankin scale	2.6±1.3	2.3±1.3	2.8±1.3	NS
Quality of life SF-36				
PCS	42.8±10.4	42.3±11.1	43.1±7.8	NS
MCS	47.7±13.1	47.1±13.3	48.2±12.9	NS

Data as presented as mean±SD or n (%), unless otherwise stated. nCPAP: nasal continuous positive airway pressure; BMI: body mass index; CT₉₀: percentage of the night with arterial oxygen measured by pulse oximetry <90%; SF: Short Form; PCS: physical component summary; MCS: mental component summary; NS: nonsignificant. #: reflect differences between the nCPAP group and the control group; *: Chi-squared test; +: one-factor ANOVA.

In both groups, there were significant changes in the Barthel, Canadian and Rankin scales in all visits as compared with baseline (fig. 2). The percentage of patients with improvements in the neurological assessments 1 month after stroke was significantly higher in the nCPAP group than in controls in the Rankin scale (90.9 *versus* 56.3%; OR 7.8; *p*<0.01) and the

Canadian scale (88.2 *versus* 72.7%; OR 2.8; *p*<0.05), even when patients with less severe neurological impairment (baseline score in the Rankin scale 1 and baseline score in the Canadian scale 10) were excluded. However, significant differences in the percentage of patients with improvements in the Barthel index were not observed (table 2). Although almost all mean

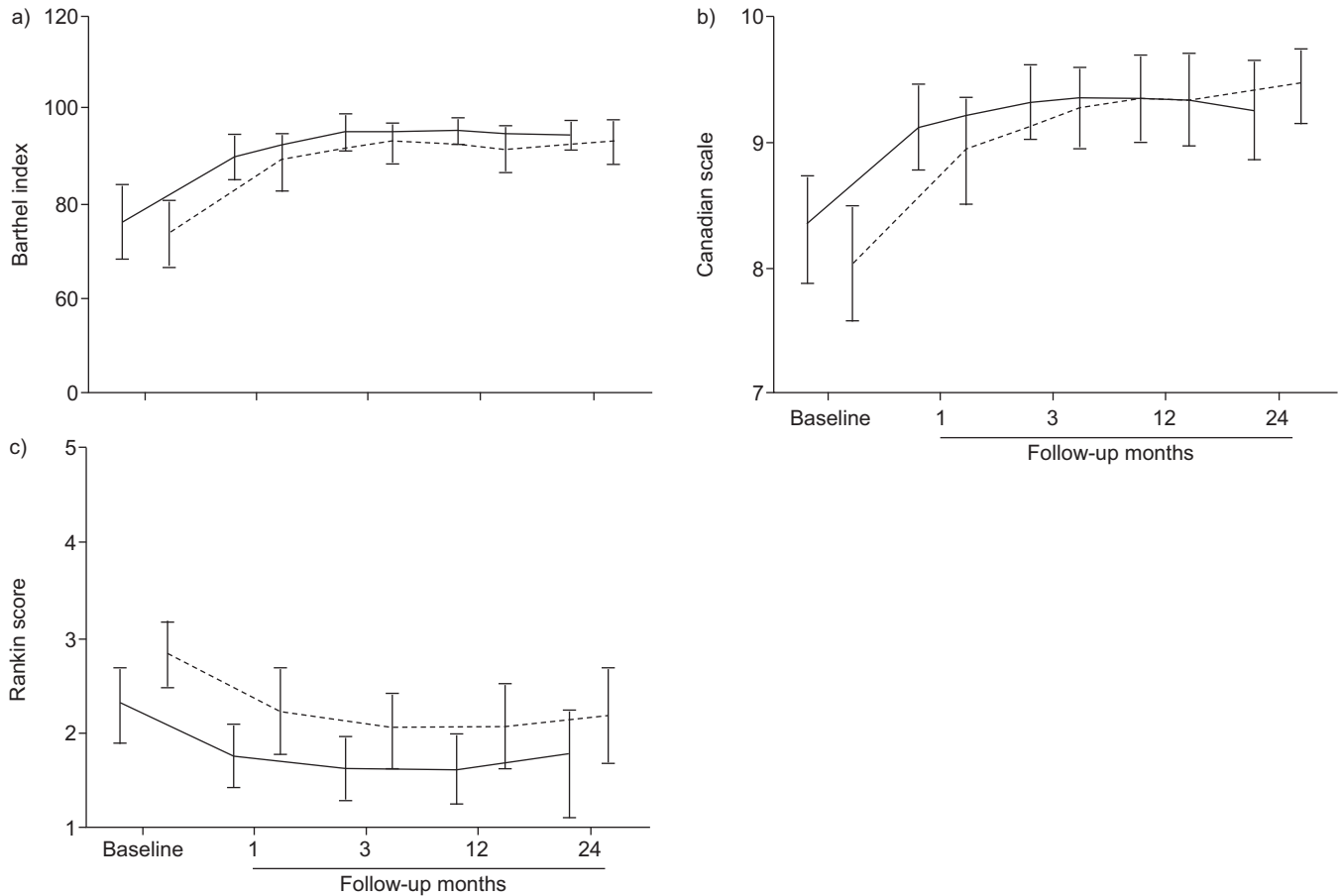


FIGURE 2. Changes in the mean values of the a) Barthel index, b) Canadian scale and c) Rankin score throughout the study. -----: control group; —: nasal continuous positive airway pressure group.

scores of the neurological scales, and the PCS and MCS of the SF-36 were better in the nCPAP group in all follow-up visits, statistically significant differences were not observed (table 3).

Outcome in terms of mortality and new cardiovascular events (including stroke recurrence and cardiovascular deaths) is

shown in table 4. The cardiovascular mortality rate was 0% in the nCPAP group (n=0) compared with 4.3% in the control group (n=3) (p=0.161). The rate of cardiovascular events (including cardiac ischaemic events, stroke recurrence and cardiovascular death) was 12.3% (seven out of 57 subjects) in the nCPAP group and 11.6% (eight out of 69 subjects) in the

TABLE 2 Percentage of patients with improvement in neurological parameters 1 month after stroke

	nCPAP group	Control group	OR (95% CI)	p-value [#]
Subjects n	57	69		
Barthel index, improvement ≥ 1 point of disability				
All patients	43/52 (82.7)	45/54 (83.3)		0.567
Excluding patients with less severe stroke	26/35 (74.3)	30/39 (76.9)		0.502
Rankin scale, reduction ≥ 1 point per category				
All patients	30/33 (90.9)	18/32 (56.3)	7.78 (1.73–39.84)	0.002
Excluding patients with less severe stroke	21/24 (87.5)	14/28 (50.0)	7.00 (1.47–37.86)	0.004
Canadian scale, increase of ≥ 0.5 points				
All patients	45/51 (88.2)	40/55 (72.7)	2.81 (0.91–9.07)	0.038
Excluding patients with less severe stroke	33/39 (84.6)	28/43 (65.1)	2.95 (0.91–9.93)	0.038

Data are presented as n/N (%), unless otherwise stated. nCPAP: nasal continuous positive airway pressure. #: between the nCPAP group and the control group (Chi-squared test).

TABLE 3 Follow-up data in the groups with and without nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)

	nCPAP group	Control group	p-value [#]
Subjects n	57	69	
Barthel index			
Baseline	75.9±27.9	73.6±27.0	NS
3 months	95.0±13.4	92.8±17.8	NS
12 months	95.3±10.0	91.4±17.8	NS
24 months	94.3±10.9	93.1±15.8	NS
Canadian scale			
Baseline	8.3±1.6	8.0±1.9	NS
3 months	9.3±1.0	9.3±1.3	NS
12 months	9.4±1.2	9.4±1.3	NS
24 months	9.3±1.3	9.5±1.0	NS
Rankin scale			
Baseline	2.3±1.3	2.8±1.3	NS
3 months	1.6±0.9	2.0±1.1	NS
12 months	1.6±0.9	2.1±1.2	NS
24 months	1.8±1.1	2.2±1.1	NS
SF-36			
PCS			
1 month	42.6±10.2	42.3±11.8	NS
3 months	44.9±9.2	44.8±11.8	NS
12 months	46.7±8.8	46.5±11.7	NS
24 months	45.8±10.0	46.0±9.8	NS
MCS			
1 month	43.3±13.2	43.7±14.1	NS
3 months	46.9±10.9	46.3±14.4	NS
12 months	49.1±14.0	44.6±12.8	NS
24 months	47.6±13.8	47.8±12.1	NS

Data are presented as mean±sd, unless otherwise stated. SF: Short Form; PCS: physical component summary; MCS: mental component summary; NS: nonsignificant. [#]: between the nCPAP group and the control group (one-factor ANOVA).

control group (p=0.560). The mean time from stroke onset until the appearance of the first cardiovascular event was significantly longer in the nCPAP group than in the control group (14.9 versus 7.9 months; p=0.044). The overall cardiovascular event-free survival rate after 24 months was 87.7% (50 out of 57 subjects) in the nCPAP group and 88.4% (61 out of 69 subjects) in the control group (log-rank test 0.01; p=0.911; fig. 3).

In the univariate and multivariable analysis of factors associated with cardiovascular events or mortality at follow-up, none of the variables analysed, including sex, age, BMI, snoring, observed apnoea, history of hypertension, ischaemic heart disease, smoking, dyslipidaemia, Epworth Sleepiness scale, Barthel index, Canadian scale, Rankin scale, AHI, CT90 or nCPAP, were associated with a higher risk (variable nCPAP hazard ratio 0.62, 95% CI 3.46-0.11; p=0.586).

DISCUSSION

The present results indicate that early use of nCPAP in patients with a first-ever ischaemic stroke and moderate-severe OSA is associated with a significant improvement in the assessment of neurological scales at 1 month after stroke in the nCPAP group

TABLE 4 Outcome: cardiovascular events and mortality

	nCPAP group	Control group
Subjects	57	69
Cardiovascular events		
Stroke	3	3
Transient ischaemic attack	1	
Angina	1	
Myocardial infarction	1	
Other events	1	2
Deaths	2	3
Cardiovascular-related deaths		3
Noncardiovascular-related deaths	2	

Data are presented as n. nCPAP: nasal continuous positive airway pressure.

compared with controls, whereas in the subsequent follow-up visits, although more favorable results were obtained in the nCPAP group, differences were not significant, probably because patients in both groups had already recovered from the acute phase of stroke. Acceptance of nCPAP therapy and adherence to treatment were highly acceptable, despite the fact that nCPAP was started early in the acute phase of stroke. After a follow-up of 24 months, a significant increase in the length of time until the appearance of cardiovascular events (almost double) was seen in the nCPAP group, as well as a low cardiovascular mortality (no case of cardiovascular death versus three deaths in the control group), although without statistically significant differences, and a cardiovascular event-free survival similar to that in control patients. To our knowledge, this is the first study of early nCPAP carried out in a homogeneous group of patients with acute first-ever ischaemic stroke. Patients with recurrent stroke would present a more severe clinical condition, presumably due to previous neurological deficits, which would affect the follow-up of these cases, and for these reasons, patients with previous stroke were

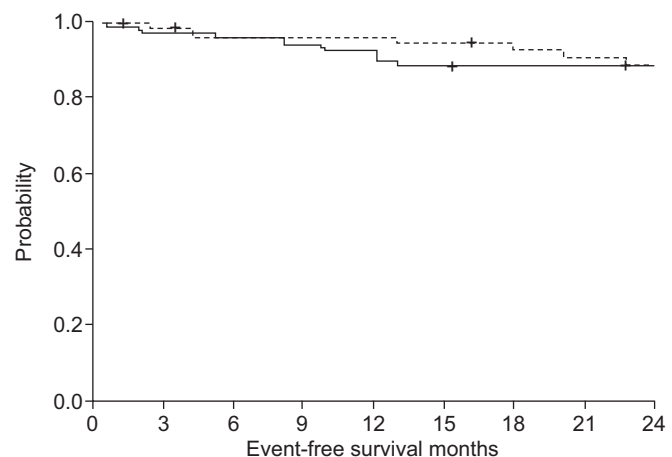


FIGURE 3. Overall cardiovascular event-free survival in the nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) and control groups. -----: with nCPAP (50 (87.72%) out of 57 subjects); —: without nCPAP (61 (88.41%) out of 69 subjects). Log rank=0.01; p=0.911.

excluded. However, randomised controlled studies of nCPAP therapy in acute stroke patients introduced within the first days after stroke onset and assessing quality of life, in addition to neurological outcomes, recurrence of cardiovascular events and mortalities have not previously been reported.

Different studies have analysed the influence of sleep-related breathing disorders as cardiovascular [1–3] and cerebrovascular [7, 8] risk factors, as well as the prognostic implications of OSA [9–11]. In the present study, we choose $AHI \geq 20$ events·h⁻¹, because an excess of mortality has been previously described in elderly people [44] and because using respiratory polygraphy, the AHI can be underestimated. However, a few studies have systematically assessed the effect of nCPAP therapy. Studies with more promising results [26–29] are noncontrolled observational evaluations of clinical series of patients, with adherence rates <50%, poorly defined outcomes, assessments carried out at different time-points during the clinical course of stroke, and lack of medium- or long-term follow-up data. However, less encouraging studies have been reported either by the absence of significant differences between nCPAP and non-nCPAP groups in a small number of patients or by the total inability of using nCPAP in the acute phase of stroke [30–33]. Reviews of OSA and the risk of stroke have repeatedly claimed the need for randomised controlled trials [45].

It is generally believed that nCPAP treatment in stroke patients is difficult, particularly in the acute phase of stroke during in-hospital care. Although it may be argued that in our study, severe stroke patients were probably excluded because only first-ever stroke patients with an unaltered level of consciousness were eligible, encouragement and full explanation of the usefulness of nCPAP were positive drivers to obtain noncompliance rates at follow-up that were similar to those reported in patients with OSA syndrome [46]. However, in order to facilitate adherence to nCPAP, age <75 yrs was an inclusion criterion, which probably accounted for the exclusion of stroke patients with a more severe condition, as shown by the low mortality rate observed in this cohort. Although one concern is choosing the moment for starting nCPAP treatment given neurological deficits, including facial palsy, and impaired psychological status of stroke patients immediately after stroke, early use of nCPAP may prevent recurrent hypoxaemia and cerebral flow fluctuations due to apnoea that could damage the area of ischaemic penumbra and, therefore, affect prognosis [47]. In this case, nCPAP could exert a beneficial influence in the acute phase. The lack of somnolence in these patients in another factor that may account for poor adherence. The fact that placebo nCPAP was not used is a limitation of the study. A per-protocol analysis was carried out and for this reason, the 14 patients who refused nCPAP during hospitalisation were excluded. Although an intention-to-treat analysis would perhaps be a more rigorous approach, the plausibility that including such patients in the nCPAP group would improve nCPAP results is really poor. However, the other six patients who had poor tolerance to nCPAP, with a mean use of 10 months, were maintained in the group, but no differences were observed when data were reanalysed excluding these patients.

The present findings have shown a favorable effect of nCPAP on the short-term neurological recovery (1 month) but no significant differences were found in the subsequent follow-up visits, although a constant trend in almost all parameters

analysed to obtain a higher improvement in patients with nCPAP was observed. It may be hypothesised that differences may be more evident with a larger sample size, but it seems that benefits of nCPAP may appear in stroke patients with a more severe condition, rather than with a higher number of cases. It was found that excluding patients with less severe neurological impairment, results at 1 month were consistently significant despite a reduction in the number of patients.

Another possibility is that the parameters used to assess the patients' outcomes, which were mainly clinical, may not be sufficiently sensitive. The stroke measures used in this study have been criticised for the low sensitivity in patients with minor stroke. In the case of the Barthel scale, a "ceiling effect" of 64.6% in patients with minor stroke and of 24.8% in patients with moderate stroke has been reported [48], which may probably account for the inconclusive results in the Barthel index obtained in this study.

It is possible that the evaluation of new silent ischaemic lesions may provide positive results in favour of the nCPAP therapy, but unfortunately this comparison could not be made because magnetic resonance imaging studies at the time of diagnosis were not available in all patients [24, 49]. In this respect, it would be also interesting to assess the information provided by neuropsychological performance studies [50, 51] and voxel-based morphometry analysis [52].

In relation to cardiovascular deaths, the trend found in our study was towards a lower mortality in the nCPAP group, but early nCPAP treatment in ischaemic stroke patients had no effect to reduce the occurrence of new cardiovascular events, including ischaemic cardiac events, stroke recurrences or mortality. These findings are, in some ways, consistent with data recently reported by MARTINEZ-GARCIA *et al.* [34] in a 5-yr follow-up study, in which 68 ischaemic stroke patients with an $AHI \geq 20$ events·h⁻¹ who did not tolerate nCPAP showed increased adjusted risks of mortality compared with patients with an $AHI < 20$ events·h⁻¹ (hazard ratio 2.69) and to those with $AHI \geq 20$ events·h⁻¹ who tolerated nCPAP (hazard ratio 1.58). However, as recognised by those authors, the open-label, nonrandomised design of their study and the low percentage of adherence to treatment (nearly 30% of patients) are important limitations that should be taken into account. It is likely that patients who did not tolerate nCPAP were those with more severe disease, greater functional impairment or previous stroke, and poor prognosis. However, nCPAP therapy was introduced in the stable phase of stroke, ≥ 2 months from the onset of symptoms, when the expected functional recovery has already been taken place and data regarding the effect of nCPAP on neurological outcome cannot be assessed. Nevertheless, another important difference between both studies is the length of follow-up, since the majority of cardiovascular events occurred after 30 months in the referred study, and a follow-up of 24 months in our study might not be prolonged enough (most likely unpowered for secondary outcome of stroke).

However, our results are similar to those reported in a recent study [53] in which recurrence and vascular death at a mean of 12 months (SD 15 days) was 19.8% in patients with ischaemic stroke with polyvascular atherothrombotic disease compared with 12.4% in patients with monovascular atherothrombotic disease. In our study, the rate of cardiovascular events (including cardiac ischaemic events, stroke recurrence and

cardiovascular death) was 12% (15 out of 126 subjects; 12.3% in the nCPAP group and 11.6% in the control group) at 2 yrs, but almost all events occurred within the first year. However, the mortality in our series was generally low because more severe stroke patients were excluded. In this respect, the percentage of patients with minimal or negligible neurological dysfunction was high (close to 30% in some scales). All of them seemed to be explained in part by the selection related to the inclusion criteria: age <75 yrs, first episode of stroke and ischaemic stroke, and consciousness to cooperate. Therefore, the non-severe characteristics of stroke patients and the limited follow-up period may account for the low morbidity and mortality observed in the present series. Moreover, the lack of statistical power may be a matter of concern, although differences in mortality between the nCPAP and control groups would be achieved if 100 patients had been included in each group.

Positive effects of nCPAP in the long term cannot be excluded. Moreover, early nCPAP treatment in ischaemic stroke patients may be beneficial to prevent cardiovascular events on a long-term basis. In the present series of patients, nCPAP was started after a mean \pm SD of 4.6 ± 2.8 days after the onset of stroke following completion of diagnostic studies. Whether a much earlier nCPAP approach may have lead to a more positive results in favour of the nCPAP group is unknown.

In a pilot study of 12 stroke patients who, within 48 h of acute stroke onset, underwent sleep studies, nocturnal noninvasive blood pressure studies during CPAP and spontaneous breathing, and cerebral blood flow velocity measurement in the middle cerebral artery with transcranial Doppler during spontaneous breathing and CPAP, possible harmful haemodynamic effects of CPAP were reported at higher pressures [54]. However, in our study, neither systemic haemodynamic values nor cerebral circulatory data were recorded.

The degree of hypoxaemia was greater in the nCPAP group than in controls, which, in fact, might potentiate the positive effect of nCPAP despite acting upon a subset of hypothetically more severe patients. However, in a previous study [10], CT₉₀ was not selected as independent predictor of mortality in the logistic regression analysis in stroke patients with sleep-disordered breathing. A higher BMI in the nCPAP group may be related to a greater BMI and a higher percentage of alcohol abuse in this group.

In summary, early use of nCPAP in first-ever ischaemic stroke patients followed for 24 months seems to accelerate neurological recovery and to delay the appearance of cardiovascular events, although an improvement in survival or in the quality of life of the patients was not shown.

SUPPORT STATEMENT

Supported in part by grants from FIS (PI08/1514, PI05/0678, PI05/2631 and PI05/0772), Madrid, Spain.

CLINICAL TRIAL

This study is registered at ClinicalTrials.gov with identifier number NCT00202501.

STATEMENT OF INTEREST

None declared.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors affiliations are: O. Parra, Servicio de Neumología, Hospital Universitario del Sagrat Cor, Universitat de Barcelona, Barcelona, and CIBER Enfermedades Respiratorias (CiberRes CB06/06), Ministerio e Cinecia e Investigación, Madrid, Spain; Á. Sánchez-Armengol, Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño, Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain; M. Bonnin, Servicio de Neumología, Hospital Universitario del Sagrat Cor, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; A. Arboix, CIBER Enfermedades Respiratorias (CiberRes CB06/06), Ministerio e Cinecia e Investigación, Madrid, and Enfermedades Cerebrovasculares, Servicio de Neurología, Hospital Universitario del Sagrat Cor, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; F. Campos-Rodríguez, Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Valme, Seville, Spain; J. Pérez-Ronchel, Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Valme, Seville, Spain; J. Durán-Cantolla, CIBER Enfermedades Respiratorias (CiberRes CB06/06), Ministerio e Cinecia e Investigación, Madrid, and Unidad de Sueño, Departamento de Medicina, Hospital Txagorritxu, Universidad del País Vasco, Vitoria-Gasteiz, Spain; G. de la Torre, Unidad de Sueño, Departamento de Medicina, Hospital Txagorritxu, Universidad del País Vasco, Vitoria-Gasteiz, Spain; J.R. González Marcos, Servicio de Neurología, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Seville, Spain; M. de la Peña, Unidad de Sueño, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain; M. Carmen Jiménez, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain; F. Masa, Servicio de Neumología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres and CIBER Enfermedades Respiratorias (CiberRes CB06/06), Ministerio e Cinecia e Investigación, Madrid, Spain; I. Casado, Servicio de Neurología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain; M. Luz Alonso, CIBER Enfermedades Respiratorias (CiberRes CB06/06), Ministerio e Cinecia e Investigación, Madrid, and Unidad de Sueño, Sección de Neumología, Burgos, Spain; and J.L. Macarrón, Sección de Neurología, Hospital General Yagüe, Burgos, Spain.

We thank M. Pulido (Consulting Service on Biomedical Publishing, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, Spain) for editing the manuscript and editorial assistance, and Clever Instruments SL (Barcelona) for statistical analysis.

REFERENCES

- 1 Lavie P, Herer P, Peled R, *et al.* Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995; 18: 149–157.
- 2 Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea–hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–1053.
- 3 Young T, Finn L, Peppard PE, *et al.* Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071–1078.
- 4 Bassetti C, Aldrich MS, Quint D. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes. A prospective study of 39 patients. *Stroke* 1997; 28: 1765–1772.
- 5 Arzt M, Young T, Finn L, *et al.* Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447–1451.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, *et al.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–2041.
- 9 Good DC, Henkle JQ, Gelber D, *et al.* Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27: 252–259.

- 10 Parra O, Arboix A, Montserrat JM, *et al.* Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 267–272.
- 11 Sahlín C, Sandberg O, Gustafson Y, *et al.* Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297–301.
- 12 Bålfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1587–1591.
- 13 Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, *et al.* Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 613–618.
- 14 Schulz R, Hummel C, Heinemann S, *et al.* Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 67–70.
- 15 Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, *et al.* Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 625–630.
- 16 Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, *et al.* Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862–865.
- 17 Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, *et al.* Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 608–613.
- 18 Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, *et al.* Randomized placebo controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344–348.
- 19 Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, *et al.* Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204–210.
- 20 Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, *et al.* Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68–73.
- 21 Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, *et al.* Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest* 2006; 129: 1459–1467.
- 22 Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, *et al.* Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006; 61: 491–495.
- 23 Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, *et al.* Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 706–712.
- 24 Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, *et al.* Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 612–617.
- 25 Muñoz R, Doran-Cantilla J, Martínez-Vila E, *et al.* Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly stroke. *Stroke* 2006; 37: 2317–2321.
- 26 Wessendorf TE, Wang Y-M, Thilmann AF, *et al.* Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001; 18: 623–629.
- 27 Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, *et al.* Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J* 2001; 18: 630–634.
- 28 Parra O. Sleep-disordered breathing and stroke: is there a rationale for treatment? *Eur Respir J* 2001; 18: 619–622.
- 29 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.
- 30 Harbison J, Ford GA, Gibson GJ. Nasal continuous positive airway pressure for sleep apnoea following stroke. *Eur Respir J* 2002; 19: 1216–1217.
- 31 Hui DS, Choy DK, Wong LK, *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance: results in chinese patients with first-ever ischemic stroke. *Chest* 2002; 122: 852–860.
- 32 Palombini L, Guilleminault C. Stroke and treatment with nasal CPAP. *Eur J Neurol* 2006; 13: 198–200.
- 33 Hsu CY, Vennelle M, Li HY, *et al.* Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1143–1149.
- 34 Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, *et al.* CPAP treatment reduces mortality in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36–41.
- 35 Arboix A, Morcillo C, García-Erols L, *et al.* Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the “Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry”. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 264–270.
- 36 Arboix A, Alvarez-Sabín J, Soler L, for the Cerebrovascular Study Group of the Spanish Society of Neurology. Nomenclatura de las enfermedades vasculares cerebrales. *Neurología* 1998; 13: Suppl. 1, 1–10.
- 37 Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med* 1965; 14: 61–65.
- 38 Côté R, Battista RN, Shurvell BL, *et al.* The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke* 1986; 17: 731–737.
- 39 Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, *et al.* Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604–607.
- 40 Jenkinson C, Davies R, Mullins R, *et al.* Randomised prospective parallel trial of therapeutic nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) against sub-therapeutic NCPAP for obstructive sleep apnoea. *Lancet* 1999; 353: 2100–2105.
- 41 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540–545.
- 42 Molina M, Hernández L, Durán J, *et al.* Protocol to evaluate automatic continuous positive airway pressure. Assessment of the usefulness of the Autoset-T device to determine optimal pressure for treating sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 118–125.
- 43 Masa JF, Jiménez A, Durán J, *et al.* Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1218–24.
- 44 Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, *et al.* Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486–495.
- 45 Calvin AD, Somers VK. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: time for a trial. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 90–91.
- 46 Alarcón A, León C, Maimó A, *et al.* Compliance with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 56–61.
- 47 Iranzo A, Santamaría J, Berenguer J, *et al.* Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology* 2002; 58: 911–916.
- 48 Duncan PW, Wallace D, Lai SM, *et al.* The stroke impact scale version 2.0. Evaluation of reliability, validity, and sensitivity to change. *Stroke* 1999; 30: 2131–2140.
- 49 Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, *et al.* Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med* 2008; 15: 242–247.
- 50 Redline S, Strauss ME, Adams N, *et al.* Neuropsychological function in mild sleep-disordered breathing. *Sleep* 1997; 20: 160–167.
- 51 Barnes M, McEvoy RD, Banks S, *et al.* Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 656–664.
- 52 Morrell MJ, McRobbie DW, Quest RA, *et al.* Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2003; 4: 451–454.
- 53 Blanco M, Sobrino T, Montaner J, *et al.* Stroke with polyvascular atherothrombotic disease. *Atherosclerosis* 2010; 208: 587–592.
- 54 Scala R, Turkington PM, Wanklyn P, *et al.* Acceptance, effectiveness and safety of continuous positive airway pressure in acute stroke: a pilot study. *Respir Med* 2009; 103: 59–66.

RESUM ARTICLE 3:

Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial.

Eur Respir J. 2011 May; 37(5):1128-36.

L'objectiu d'aquest estudi va ser avaluar l'impacte del tractament amb CPAP en pacients amb accident cerebrovascular isquèmic en un seguiment a 2 anys.

Els pacients amb un IAH ≥ 20 van ser aleatoritzats per rebre tractament convencional de l'accident cerebrovascular i afegint el tractament amb la CPAP (grup CPAP) o el tractament convencional sense CPAP (grup control) durant la fase aguda de l'ictus amb un seguiment de 24 mesos.

El percentatge de pacients amb millora neurològica 1 mes després de l'accident cerebrovascular va ser significativament major en el grup CPAP (escala de Rankin 90,9 vs 56,3%, $p=0,01$; escala canadenca 88,2 vs 72,7%, $p=0,05$). El temps mitjà fins a l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars va ser superior en el grup CPAP (14,9 vs 7,9 mesos; $p=0.044$), tot i que la supervivència lliure d'esdeveniments cardiovasculars als 24 mesos va ser similar als dos grups. La taxa de mortalitat cardiovascular va ser de 0% en el grup CPAP i de 4,3% en el grup control ($p=0.161$).

L'ús precoç de la CPAP després d'un ictus sembla accelerar la recuperació neurològica i pot retardar l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars, malgrat no es va observar una millora en la supervivència o la qualitat de vida dels pacients.

IV. RESULTATS

ARTICLE 1

Bonnin-Vilaplana M, Arboix A, Parra O, García-Eroles L, Montserrat JM, Massons J.

Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke.

J Neurol. 2009 Dec;256(12):2036-42.

Aquest primer treball avalua la presència de trastorns respiratoris del son i les variables que es relacionen amb aquests trastorns en els pacients amb un infart cerebral de tipus lacunar.

La mostra analitzada consta de 87 pacients consecutius que van ingressar al Servei de Neurologia de l'Hospital Universitari Sagrat Cor de Barcelona, presentant un primer infart cerebral de tipus lacunar segons la classificació de Miller-Fisher.

En tots els casos es va realitzar la poligrafia respiratòria les primeres 48 hores des de la data d'ingrés. Es van excloure tots aquells pacients que havien presentat un infart cerebral prèviament i tots aquells casos en què les diferents tècniques d'imatge mostraven lesions isquèmiques cerebrals no lacunars i silencioses clínicament.

Les variables analitzades:

Variables antropomètriques: gènere, edat, pes, talla i IMC (índex de massa corporal).

Variables respiratòries: clíniques (roncs, apnees visualitzades, somnolència diürna mesurada amb l'escala d'Epworth) i poligrafia respiratòria (IAH, IAC, CT90, respiració de CS (definida com un patró creixent-decreixent durant més del 10% del registre).

Variables neurològiques: segons el protocol de registre d'ictus de l'Hospital Universitari Sagrat Cor de Barcelona: antecedents personals, simptomatologia en el moment de l'ingrés, exploracions complementàries, diagnòstic topogràfic parenquimatós, tractament realitzat, dies d'ingrés hospitalari i evolució, Índex de Barthel, escala Canadenc i escala de Rankin.

En tots ells es van realitzar proves de coagulació, ecografia doppler de troncs supraaòrtics, ecocardiografia i tomografia computeritzada (TC) cranial i/o ressonància nuclear magnètica (RNM) cerebral.

Es van considerar fumadors si el grau de tabaquisme era superior a 20 cigarretes al dia, almenys 2 anys abans de l'ingrés per l'ictus.

L'escala de Rankin modificada es va usar per avaluar l'evolució clínica a l'alta hospitalària, considerant una bona evolució un Rankin ≤ 2 .

De la mostra inicial de 87 pacients, un total de 19 pacients (un 21,8%) van ser exclosos per no presentar proves de neuroimatge conclouents. Per tant, un total de 68 pacients consecutius amb un primer episodi d'infart lacunar demostrat per tècniques d'imatge (TC o RNM) van ser estudiats. Tots els pacients tenien una TC cerebral durant la primera setmana de l'ingrés i aquells amb un resultat negatiu en la primera TC es va realitzar una segona TC cerebral o una RNM.

Els pacients tenien una edat mitjana de 73,2 anys (DE 9,6), amb una distribució similar per gèneres (45,59% homes i 54,41% dones), i amb un IMC mig de 26,3 (DE 3,39).

Els principals factors de risc cardiovascular van ser la hipertensió arterial en un 66,2% dels casos, la diabetis mellitus en un 38,2%, la dislipèmia en un 23,5% i el tabaquisme en un 17,6%. La fibril·lació auricular va ser present en un 10,3% dels pacients però no es va registrar cap cas amb insuficiència cardíaca descompensada.

De les diferents síndromes lacunars, la síndrome motora pura va ser la més freqüent observant-se en 30 casos (44,1%), seguida de la síndrome sensitiva pura en 12 pacients (17,6%), la síndrome disàrtria mà feixuga més la síndrome hemiparèsia-atàxica en 12 casos (17,6%), síndromes atípiques en 8 pacients (11,7%), la síndrome sensitiva-motora en 6 casos (8,82%) Entre les síndromes atípiques, la disàrtria acompanyada de paràlisi facial central va ser la més freqüent en 5 pacients, seguit de la disàrtria aïllada en 4 pacients i 1 cas amb una síndrome d'infart talàmic paramedial.

Les localitzacions topogràfiques neurològiques més freqüents van ser la càpsula interna en un 38,23% (26 pacients), seguit de la protuberància en un 27,9% (19 pacients). En menor proporció i en ordre decreixent seguien el tàlem (17,6%, 12 pacients), el centre semioval (10,3%, 7 pacients) i els ganglis de la base (8,8%, 6 pacients).

Els 68 pacients recollits presentaven una puntuació mitjana a l'escala d'Epworth de 4,9. L'IAH mitjana va ser de 21,9 amb un total de 47 pacients amb un IAH ≥ 10 (69,1%) i 21 pacients amb un IAH < 10 . L'IAH va ser ≥ 20 a 30 (44,1%) pacients i ≥ 30 a 17 (30%) pacients.

Un total d'un 20,6% dels pacients presentaven un IAC > 5 , i un 20,6% van presentar respiració de CS, però l'IAC va ser relativament baix amb una mitjana de 3,8. La majoria no presentaven saturacions d'oxigen baixes amb un CT90 mitjà del 3,7%.

Les característiques clíniques dels 68 pacients amb infart lacunar segons els resultats de la poligrafia respiratòria són els següents: (Taula 1)

Variables	Results of apnea/hypopnea index (AHI)			
	<10	≥10	≥20	≥30
Total patients	21	47	30	17
Sex, men/women	12/9	19/28	17/13	11/6
Age, years, mean (SD)	75.2 (11.4)	72.3 (8.6)	72.2 (5.8)	74.8 (8.8)
Body mass index (BMI), kg/m ² , mean (SD)	25.6 (3.3)	16.4 (3.7)	26.9 (3.9)	28.5 (3.1)
Respiratory data				
AHI, mean (SD)	5.8 (2.9)	29.1 (16.3)*	36.5 (16.1)	45.4 (16.2)
Central apnea index (CAI)	0.7 (1.3)	5.6 (9.4)*	7.0 (10.9)	8.9 (12.0)
CAI > 5, no. (%)	0	14 (34.1)*	11 (42.3)	8 (53.3)
Epworth sleepiness score, mean (SD)	4.9 (3.7)	4.9 (3.3)	4.2 (3.3)	4.1 (3.2)
Cheyne-Stokes breathing, no. (%)	1 (5.6)	13 (28.9)	11 (39.3)	7 (43.8)
CT90, %, mean (SD)	3.1 (7.7)	3.9 (7.1)	5.5 (8.4)	6 (9.7)

* Significant differences versus AHI < 10; *P* = 0.02 for mean AHI; *P* = 0.01 for CAI and CAI > 5; *P* < 0.01 for smoking; *P* = 0.04 for internal capsule or pons or smoking

La distribució dels factors de risc cardiovascular entre els grups de pacients amb un IAH ≥ 10 (amb TRS) i amb un IAH < 10 (sense TRS) va ser molt similar i no es van observar diferències estadísticament significatives. (Taula 2)

Vascular risk factors	Results of apnea/hypopnea index (AHI)			
	<10	≥10	≥20	≥30
Hypertension	12 (57.1)	33 (70.2)	22 (73.3)	11 (64.7)
Diabetes mellitus	6 (28.6)	20 (42.6)	11 (36.7)	6 (35.3)
Previous TIA	2 (9.5)	5 (10.6)	3 (10)	3 (17.6)
Atrial fibrillation	4 (19)	5 (6.4)	1 (3.3)	1 (5.9)
Ischemic heart disease	1 (4.8)	10 (21.3)	4 (13.3)	3 (17.6)
Peripheral artery disease	3 (14.3)	2 (4.3)	1 (3.3)	1 (5.9)
COPD	1 (4.8)	2 (4.3)	0	0
Dyslipidemia	3 (14.3)	13 (27.7)	8 (26.7)	4 (23.5)
Smoking	2 (9.5)	10 (21.3)	8 (26.7)	7 (41.2)*
Alcohol abuse	1 (4.8)	2 (4.1)	1 (3.3)	1 (5.9)

La situació clínica en el moment de l'ingrés segons l'escala de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) entre els dos grups amb o sense trastorns respiratoris del son va ser similar. El percentatge de pacients amb un NIHSS entre 1 i 5 (lleus símptomes neurològics) va ser d'un 95,2% en el grup amb un IAH ≥ 10 i d'un 87,2% en el grup amb un IAH < 10 . El percentatge de pacients amb un NIHSS entre 5 i 15 (dèficit neurològic moderat) va ser de 4,8% i 12,8% respectivament, i no hi va haver cap pacient amb un NIHSS superior a 16 (dèficit neurològic greu). Algun dels símptomes presentats figuren a la següent taula: (Taula 3)

Results of apnea/hypopnea index (AHI)			
<10	≥ 10	≥ 20	≥ 30

Salient clinical features, no. (%)	<10	≥ 10	≥ 20	≥ 30
Sudden onset (h)	31 (61.9)	24 (51.1)	16 (53.3)	9 (52.9)
Headache	4 (19)	5 (10.6)	1 (3.3)	1 (5.9)
Motor deficit	14 (66.7)	34 (72.3)	23 (76.7)	14 (82.4)
Sensory deficit	9 (42.9)	15 (31.9)	10 (33.3)	7 (41.2)
Speech disturbances	15 (71.4)	27 (57.4)	17 (56.7)	8 (47.1)

* Significant differences versus AHI < 10 ; $P = 0.02$ for mean AHI; $P = 0.01$ for CAI and CAI > 5 ; $P < 0.01$ for smoking; $P = 0.04$ for internal capsule or pons or smoking

La distribució de les diferents síndromes lacunars i les diferents topografies neurològiques afectades per l'infart lacunar segons l'IAH, va ser la següent: (Taula 4)

Results of apnea/hypopnea index (AHI)

<10 ≥10 ≥20 ≥30

Lacunar syndromes, no. (%)	<10	≥10	≥20	≥30
Pure motor hemiparesis	11 (52.4)	19 (40.4)	15 (50)	8 (47.1)
Sensorimotor stroke	2 (9.5)	4 (8.5)	5 (16.7)	3 (17.6)
Pure sensory stroke	4 (19)	8 (17)	3 (10)	3 (17.6)
Ataxic hemiparesis + dysarthria-clumsy hand	2 (9.5)	10 (21.3)	5 (16.7)	3 (17.6)
Atypical syndrome	2 (9.5)	6 (12.7)	2 (6.7)	0
Topography of lacunes, no. (%)				
Internal capsule	7 (33.3)	19 (40.4)	11 (36.7)	6 (35.3)
Centrum semiovale	4 (19)	3 (6.4)	2 (6.7)	0
Basal ganglia	3 (14.3)	3 (6.4)	1 (3.3)	0
Thalamus	5 (23.8)	7 (14.9)	5 (16.7)	4 (23.5)
Pons	4 (19)	15 (31.5)	11 (36.7)	7 (41.2)

* Significant differences versus AHI < 10; $P = 0.02$ for mean AHI; $P = 0.01$ for CAI and CAI > 5; $P < 0.01$ for smoking; $P = 0.04$ for internal capsule or pons or smoking

Quan vam analitzar les diferències entre l'IAH, les síndromes lacunars i les diferents topografies afectades entre els fumadors i els no fumadors, l'única diferència estadísticament significativa va ser un alt percentatge de pacients amb un IAH ≥ 30 entre els fumadors (58,3% vs 17,9%, $p=0,010$).

La combinació de les variables tabaquisme o afectació topogràfica a càpsula interna o protuberància va ser significativament més freqüent en pacients amb un IAH ≥ 10 que la mateixa combinació amb un IAH < 10 (80,9% vs 57,1%; $p=0,04$). Per altra banda, la combinació de les variables tabaquisme i afectació de la càpsula interna o protuberància va ser més freqüent de forma estadísticament significativa en els pacients amb un IAH ≥ 30 respecte als pacients amb un IAH < 30 (29,4% vs 3,9%; $p=0,001$). (Taula 5)

Results of apnea/hypopnea index (AHI)			
<10	≥10	≥20	≥30

Combined variables, no. (%)	<10	≥10	≥20	≥30
Internal capsule or pons	11 (52.4)	34 (62.3)	22 (73.7)	13 (76.7)
Internal capsule or pons or smoking	12 (57.1)	38 (80.9)*	24 (80)	15 (88.2)
Smoking and internal capsule or pons	1 (4.8)	6 (12.8)	6 (20)	5 (29.4)

* Significant differences versus AHI < 10; $P = 0.02$ for mean AHI; $P = 0.01$ for CAI and CAI > 5; $P < 0.01$ for smoking; $P = 0.04$ for internal capsule or pons or smoking

Comparant les mateixes variables analitzades fins ara, segons si els pacients havien presentat respiració de CS (n=14) o no (n=54), no es van trobar diferències estadísticament significatives, excepte que la mitjana de l'IAH entre els pacients amb respiració de CS va ser de 13,8 respecte a un 1,8 entre els pacients sense respiració de Cheyne-Stokes ($p=0,01$). I a més, el percentatge de pacients amb un IAC > 5 va ser significativament més alt entre els pacients amb respiració de CS (57,1%) respecte dels que no la presentaven (11,1%) ($p=0,001$).

L'anàlisi de regressió logística realitzat mostrava una relació significativa i independent entre l'IAH ≥ 10 i el tabaquisme o l'afectació neurològica a la càpsula interna o a la protuberància; i entre l'IAH ≥ 20 amb l'afectació de la càpsula interna o la protuberància en fumadors. Les variables associades a un IAH ≥ 30 van ser el tabaquisme i l'IMC. (Taula 6)

Model	β	SE (β)	Odds ratio (95% CI)	<i>P</i> value
AHI $\geq 10^a$				
Topography in the internal capsule or pons or smoking	1.153	0.576	3.17 (1.02–9.79)	0.045
AHI $\geq 20^b$				
Smoking and topography in the internal capsule or pons	2.225	1.111	9.25 (1.05–81.70)	0.045
AHI $\geq 30^c$				
Smoking	2.977	1.255	19.64 (1.68–229.85)	0.018
Body mass index	0.520	0.203	1.68 (1.13–2.50)	0.010
Variables associated with SRDB in patients with lacunar infarction				
^a $\beta = 0.000$; SE (β) = 0.471				
^b $\beta = -0.433$; SE (β) = 0.262				
^c $\beta = -15.727$; SE (β) = 5.849				

ARTICLE 2

Bonnin-Vilaplana M, Arboix A, Parra O, García-Eroles L, Montserrat JM, Massons J.

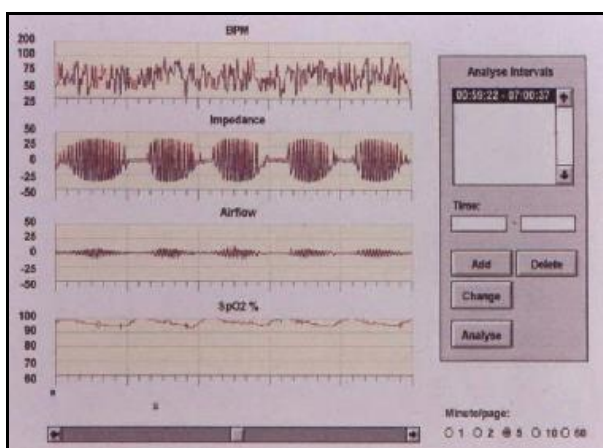
Cheyne-stokes respiration in patients with first-ever lacunar stroke.

Sleep Disord. 2012;2012:257890

Aquest segon treball intenta valorar la presència de respiració de CS en pacients amb infart lacunar, determinant la seva freqüència en aquests pacients i identificant les variables associades a aquest patró de respiració en aquesta mostra.

L'estudi va incloure 68 pacients consecutius ingressats a causa d'un primer episodi d'infart lacunar. Els pacients amb símptomes clínics d'insuficiència cardíaca o amb cardiopaties conegudes van ser exclosos, i tots els pacients amb un primer episodi d'infart lacunar van presentar una fracció ejecció ventricular esquerra > 40%.

El patró de respiració de CS es va definir com una respiració periòdica, amb un patró crescendo / decrescendo alternant apnea o hipoapnea amb hiperpnea durant més del 10% del temps de l'estudi. (Figura 1)



Les capacitats funcionals van ser avaluades mitjançant l'índex de Barthel (qüestionari multifactorial que mesura la morbiditat i la capacitat per les activitats de la vida diària (rang de 0 (màxima discapacitat) a 100 (sense discapacitat), agafant com a bon resultat un Barthel > 75). La severitat de l'íctus o el grau d'afectació neurològica es va valorar amb l'escala Canadenca (de 0 (màxima afectació) a 10 (sense afectació), agafant com a bon resultat una Canadenca > 7). L'escala de Rankin modificada es va utilitzar per avaluar els resultats clínics a l'alta hospitalària.

Del total de 68 pacients consecutius inclosos amb infart lacunar demostrat radiològicament amb TC i/o RNM, hi havia 31 homes i 37 dones, amb una mitjana d'edat de 73,2 (DE 9,6) anys i una mitjana d'IMC de 26,3 (DE 3,6 kg/m²). Un total de 14 pacients (20,6%) tenien respiració de CS (9 homes i 5 dones), amb una edat mitjana de 76,7 anys (DE 6,8) (rang de 39 a 89 anys), i un IMC mig de 26,3 (4,3 kg/m²). (Taula 7)

Variables	Cheyne-Stokes respiration		P value
	Present, n = 14	Absent, n = 54	
Sex, men/women	9/5	28/26	0.405
Age, years, mean (SD)	76.7 (6.8)	72.3 (10.0)	0.101
Body mass index, BMI, kg/m ² , mean (SD)	26.3 (4.6)	26.2 (3.2)	0.788

Els principals factors de risc cardiovascular van ser la hipertensió arterial en un 78,6% dels casos, la diabetis mellitus en un 28,6%, la dislipèmia en un 28,6%, el tabaquisme en el 28,6%, i la malaltia arterial perifèrica en el 7,1% dels casos. No es va presentar cap cas amb insuficiència cardíaca congestiva. (Taula 8)

Variables	Cheyne-Stokes respiration		P value
	Present, n = 14	Absent, n = 54	

Vascular risk factors			
Hypertension	11 (78.6)	34 (63)	0.271
Diabetes mellitus	4 (28.6)	22 (40.7)	0.404
Previous TIA	3 (21.4)	4 (7.4)	0.124
Atrial fibrillation	1 (7.1)	6 (11.1)	0.633
Ischemic heart disease	0	2 (3.7)	0.465
Peripheral artery disease	1 (7.1)	4 (7.4)	0.973
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (7.1)	2 (3.7)	0.577
Dyslipidemia	4 (28.6)	8 (14.8)	0.618
Smoking	4 (28.6)	8 (14.8)	0.229
Alcohol abuse	0	3 (5.6)	0.367

Les síndromes lacunars més freqüents van ser la síndrome motora pura en 6 pacients, la síndrome sensitiva-motora en 3 pacients, l'hemiparèsia atàxica més la disàrtria mà feixuga en 3 pacients i 2 casos de síndrome lacunar atípica (1 amb disàrtria amb paràlisis facial central i 1 amb disàrtria aïllada).

Les topografies neurològiques més freqüents en el grup amb infart lacunar que presentaven respiració de CS van ser la càpsula interna i la protuberància en un 35,7% dels pacients, seguit del centre semioval en un 21,4% dels pacients i el tàlem en un 7,1%. (Taula 9)

Variables	Cheyne-Stokes respiration		P value
	Present, n = 14	Absent, n = 54	

Lacunar syndrome			0.163
Pure motor hemiparesis	6 (42.9)	24 (44.4)	0.915
Pure sensory stroke	0	12 (12.2)	0.121
Sensorimotor stroke	3 (21.4)	3 (5.6)	0.181
Ataxic hemiparesis + dysarthria clumsy hand	3 (21.4)	9 (16.7)	0.982
Atypical syndrome	2 (14.3)	6 (11.1)	1.0
Topography of lacunes			
Internal capsule	5 (37.5)	21 (38.9)	0.828
Centrum semiovale	3 (21.4)	4 (7.4)	0.124
Basal ganglia	0	6 (11.1)	0.191
Thalamus	1 (7.1)	11 (20.4)	0.247
Pons	5 (35.7)	14 (25.9)	0.467

La puntuació mitjana en l'escala de somnolència d' Epworth va ser 3,3 (DE 2,6) i la mitjana de l'IAH 34,9 (DE 21,7). L' IAH va ser < 10 en 1 pacient, ≥ 10 en 13 pacients, ≥ 20 en 12 pacients, i ≥ 30 en 7 pacients. Es va observar un IAC > 5 a tots els 14 pacients amb respiració de CS. La mitjana del CT90 va ser 8,4% (DE 11,3).

La comparació entre els pacients amb (n=14) i sense (n=54) respiració de CS no mostrava diferències pel que fa a dades demogràfiques, les característiques clíniques, la distribució de les síndromes lacunars ni les zones topogràfiques afectades. No obstant això, els pacients amb respiració de CS van mostrar valors mitjans significativament més alts de l'IAH (34,9 (DE 21,7) versus 18,5 (DE 14,4), p= 0,001) i l'IAC mitjà de 13,1 (DE 13,8) vs 1,8 (DE 3,4), p= 0,0001. (Taula 10)

Variables	Cheyne-Stokes respiration		P value
	Present, n = 14	Absent, n = 54	
Respiratory data, mean (SD)			
AHI	34.9 (21.7)	18.5 (14.4)	0.001
Central apnea index	13.1 (13.8)	1.8 (3.4)	0.000
Obstructive events	21.8 (12.7)	16.7 (13.9)	0.390
Epworth sleepiness scale	3.3 (2.6)	5.4 (3.4)	0.064
CT90(%)	8.4 (11.3)	2.5 (5.2)	0.110

Per altra banda, hi va haver un major deteriorament funcional i pitjor pronòstic en els pacients amb respiració de CS, observant un menor percentatge de pacients amb un índex de Barthel > 75 (44,5% vs 68%; p= 0,397) i un menor percentatge de pacients amb una puntuació > 7 en l'escala Canadenca (44,4% vs 75%, p= 0,21). Les puntuacions tant de l'índex de Barthel, com a l'escala neurològica Canadenca, com a l'escala de Rankin modificada van ser similars en els dos grups amb respiració de CS i sense.

Les puntuacions mitjanes de l'índex de Barthel van ser 58,3 (DE 32,5) per pacients amb CSR i 75,8 (DE 27,9) per pacients amb patró de respiració normal ($p= 0,130$); les xifres corresponents a l'escala neurològica Canadenca i l'escala de Rankin modificada van ser 6,9 (DE 1,9) enfront de 7,9 (DE 2,1) ($p= 0,131$) i 2,4 (DE 1,3) enfront de 2,2 (DE 1,1), respectivament. (Taula 11)

Variables	Cheyne-Stokes respiration		P value
	Present, <i>n</i> = 14	Absent, <i>n</i> = 54	
Barthel index	58.3 (32.5)	75.8 (27.9)	0.130
Canadian Neurological scale	6.9 (1.9)	7.9 (2.1)	0.131
Modified Rankin scale	2.4 (1.3)	2.2 (1.1)	0.131
In-hospital mortality	0	0	
Length of hospital stay	14.9 (11.1)	11.5 (5.6)	0.184

Cap dels pacients va morir en els primers 30 dies després d'haver patit l'infart lacunar i l'estada mitja hospitalària va ser de 14,9 (DE 11,1) dies en el grup amb respiració de CS vs 11,5 (DE 5,6) dies en el grup amb respiració normal ($p= 0,184$).

La respiració de CS ha estat descrita habitualment en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva (41-45) i en pacients amb àmplies lesions cerebrals conseqüència d'infarts cerebrals i amb mal pronòstic (38-40). Aquest tipus de respiració també s'ha associat a pacients amb accident cerebrovascular (sense una topografia diferenciada) i que tenien hipocàpnia i una fracció d'ejecció més baixa. En el nostre treball es va observar fins a un 20,6% dels infarts lacunars (< 20mm) amb respiració de CS i cap d'ells tenia història d'insuficiència cardíaca congestiva o presentava una FEVE < al 40% a l'ecocardiografia, per tant, creiem que la respiració de CS en el nostre grup de pacients podria ser raonablement considerada secundària a l'ictus lacunar.

Cada vegada disposem de més evidència que els trastorns respiratoris del son actuen com un factor de risc d'accident cerebrovascular, i per altra

banda, podrien ser la causa que el pacient presenti AC o respiració de CS. L'estudi de Parra et al. (32) mostrava que aquests fenòmens centrals disminuïen en la fase estable de l'ictus, en canvi que els fenòmens obstructius es mantenien iguals. tanmateix, s'especula que l'accident cerebrovascular podia causar desestabilització de la via respiratòria superior segons la zona cerebral afectada, i que la debilitat motora de la musculatura del tracte respiratori superior conseqüència de l'ictus, podria afavorir les apnees o hipoapnees de nova aparició post-ictus i de tipus obstructiu.

Una qüestió a resoldre en aquest tipus d'estudis és el valor de tall de l'IAC i el temps de respiració de CS que poden tenir un impacte clínic, funcional o pronòstic. La majoria dels autors han considerat un $IAC > 5$ com el nombre mínim d'apnees centrals per hora que podria tenir alguna repercussió clínic, tot i que aquest valor de tall encara no està definit (43). D'altra banda, les hipopnees centrals no estan incloses en aquest índex, donada la dificultat per distingir les hipoapnees obstructives de les hipoapnees centrals en una poligrafia respiratòria o en una polisomnografia convencional amb les eines convencionals (76).

Pel que fa a la respiració de CS s'ha considerat un temps mínim del 10% del total del registre, com el període que pot tenir una rellevància clínic. En el nostre estudi, els infarts lacunars amb respiració de CS presentaven un IAH mitjà superior que els pacients amb un patró de respiració normal, malgrat el fet que no hi havia diferències en l'IMC entre els dos grups. L'IAC també va ser significativament més elevat entre els pacients amb respiració de CS, però sense afectar a la somnolència diürna, encara que amb una SatO₂ nocturna inferior, probablement secundària als fenòmens obstructius.

Cal senyalar que no vam trobar diferències estadísticament significatives entre els dos grups, amb respiració de CS i sense, tant pel que fa a les dades demogràfiques, com pels factors de risc cardiovasculars i les característiques clíniques dels pacients. La càpsula interna i la protuberància van ser les

topografies més freqüents en els dos grups. Fins ara, doncs, no s'ha pogut relacionar la respiració de CS a una topografia neurològica concreta (47), probablement per la dificultat d'aconseguir mostres nombroses de pacients amb aquestes característiques.

Encara que la síndrome motora pura va ser la síndrome lacunar més freqüent, tampoc s'ha pogut relacionar el tipus de síndrome lacunar amb la presència de respiració de CS. No obstant això, no hi havia cap dels pacients amb una síndrome sensitiva pura en el grup amb respiració de CS en comparació a un 12,2% dels pacients en el grup respiració de CS. Aquest fet, pot suggerir una major probabilitat d'aquesta respiració en els infarts lacunars amb disfunció motora a causa d'una lesió a la via piramidal. I també es pot relacionar amb el fet que l'IAH mitjà era superior en el grup amb respiració de CS principalment per les apnees del son prèvies a l'ictus, però també per la desestabilització de la via respiratòria superior o de la musculatura relacionada amb la via piramidal que sense afectar a la deglució (cap dels pacients va requerir la col·locació d'una sonda nasogàstrica) pot causar una major inestabilitat a la via aèria superior durant la nit.

La principal limitació d'aquest estudi ha estat la grandària de la mostra (per obtenir resultats significatius podria ser necessari un major nombre de pacients), per avaluar el paper de la respiració de CS en l'infart lacunar. Però el que sí que hem pogut observar ha estat una tendència de la respiració de CS en els accidents cerebrovasculars més greus i de pitjor pronòstic.

Diferents estudis han demostrat una pitjor evolució clínica a curt i llarg termini, així com una pitjor qualitat de vida en els accidents cerebrovasculars amb trastorns respiratoris del son (33,52,77-81). Altres autors han suggerit que els trastorns respiratoris del son podrien afectar en el temps de recuperació de l'accident cerebrovascular (82). En el nostre estudi, la mitjana de puntuacions en l'índex de Barthel, l'escala neurològica Canadensa, i l'escala de Rankin modificada entre els pacients amb i sense respiració de CS va ser similar, però

segurament fan falta més estudis amb una mostra més gran per tenir suficient significació estadística.

Una altra possible limitació de l'estudi es podria considerar en el fet d'utilitzar la poligrafia respiratòria i no una polisomnografia completa per a l'enregistrament dels trastorns del son, amb les corresponents limitacions de la primera; tanmateix el polígraf utilitzat ha estat prèviament validat en pacients amb AVC en altres treballs (32).

En resum, no es van trobar diferències estadísticament significatives tant pel que fa a les dades demogràfiques, com pels factors de risc cardiovasculars i les característiques clíniques dels pacients entre els grups amb i sense respiració de CS, però si es va poder observar una tendència no significativa amb una major probabilitat de respiració de CS en els infarts lacunars amb disfunció motora a causa d'una lesió a la via piramidal.

ARTICLE 3

Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J, Durán-Cantolla J, de la Torre G, González Marcos JR, de la Peña M, Carmen Jiménez M, Masa F, Casado I, Luz Alonso M, Macarrón JL.

Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial.

Eur Respir J. 2011 May;37(5):1128-36.

Amb el suport de subvencions del FIS PI08 / 1514, PI05 / 0678, PI05 / 2.631 i PI05 / 0772 Madrid, Espanya. O. Parra, A. Arboix, J. Durán-Cantolla, JF Massa, i ML Alonso pertanyent al CIBER de Malalties Respiratòries (CibeRes - CB06 / 06), Ministeri de Ciència i Innovació, Madrid, Espanya.

Aquest tercer assaig clínic es tracta d'un estudi multicèntric, prospectiu, aleatoritzat i controlat, dissenyat per intentar provar la hipòtesi que el tractament de la SAHS amb CPAP en la fase inicial d'un primer episodi d'ictus pot influir de forma favorable en l'evolució en termes de millora neurològica, de qualitat de vida, aparició de nous esdeveniments cardiovasculars i sobre la mortalitat.

Es van incloure pacients amb un primer episodi d'accident cerebrovascular i menors de 75 anys amb almenys una de les següents condicions: clínica de SAHS o història d'hipertensió arterial o de cardiopatia isquèmica. Es van excloure els pacients diagnosticats prèviament de SAHS.

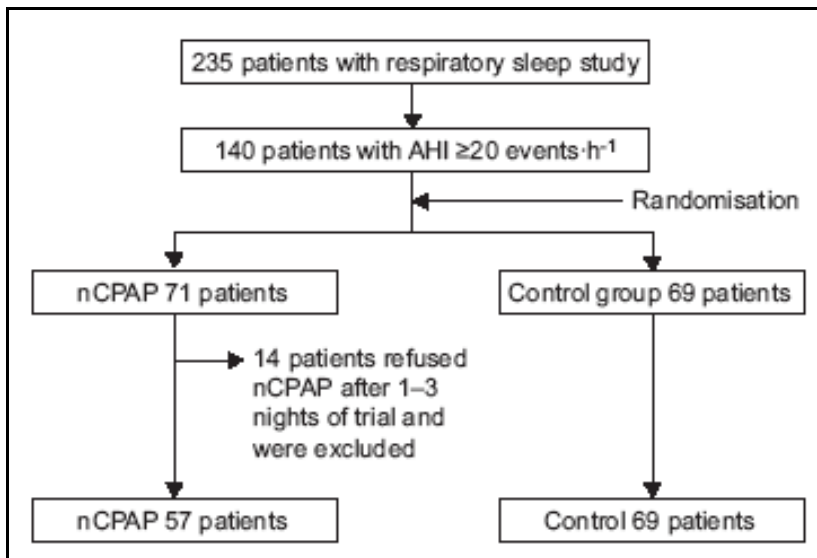
Els pacients amb apnea del son moderada-greu definida per un IAH \geq 20 van ser aleatoritzats per rebre tractament convencional de l'accident

cerebrovascular i afegint el tractament amb la CPAP (grup CPAP) o el tractament convencional sense CPAP (grup de control) durant la fase aguda de l'ictus amb un seguiment de 24 mesos.

Es va utilitzar l'índex de Barthel per avaluar les habilitats funcionals en les activitats de la vida diària. La gravetat de l'ictus o del deteriorament cognitiu es va valorar a través de l'escala Canadenca. L'escala de Rankin es va utilitzar per valorar l'evolució de l'ictus, i per valorar l'autopercepció de l'estat de salut del pacient es va utilitzar el qüestionari de qualitat de vida SF-36.

Després de l'alta hospitalària, els pacients van ser seguits per un neuròleg i un pneumòleg en els consultoris d'atenció ambulatoria en 1, 3, 12, i 24 mesos després de l'accident cerebrovascular.

Un total de 235 pacients amb un primer episodi d'accident isquèmic cerebrovascular van ser reclutats durant l'estudi i sotmesos a un estudi del son durant la fase aguda de l'accident cerebrovascular. D'aquests, un total de 140 pacients complien amb els criteris de IAH ≥ 20 i van ser assignats a l'atzar al grup de tractament amb CPAP ($n = 71$) o amb el grup control ($n = 69$). No obstant això, 20 dels 71 pacients (28,2%) en el qual es va iniciar el tractament amb CPAP, van abandonar el tractament a causa de malestar amb la màquina (14 pacients van ser exclosos després d'1 a 3 nits d'iniciar el tractament i els 6 pacients restants es van negar a continuar amb la CPAP durant el seguiment després d'una mitjana de 10 mesos de tractament). Per tant, la població sotmesa a estudi va estar constituïda per 57 pacients assignats al grup de CPAP i 69 al grup control. El tractament amb CPAP es va iniciar amb una mitjana de 4,6 (DE 2,8) dies després de l'aparició d'accident cerebrovascular. (Figura 2)



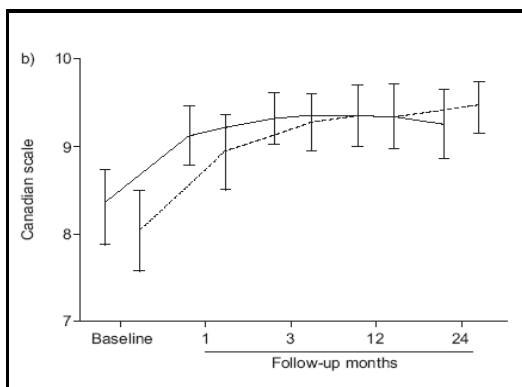
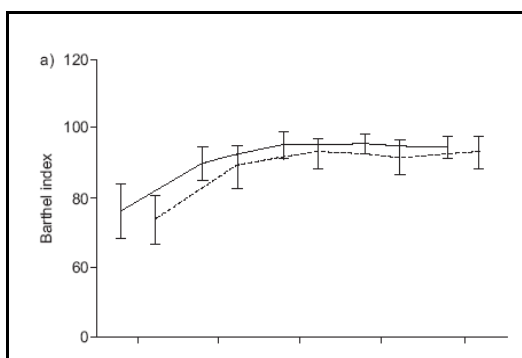
Els pacients inclosos en els dos grups de l'estudi presentaven unes característiques clíniques basals similars. Aquestes característiques en els 14 pacients exclosos de l'estudi a causa de la seva negativa a fer tractament amb CPAP, van ser similars als de la resta de pacients estudiats. La mitjana de duració de l'estada hospitalària va ser de 8,7 (DE 4,3) dies en el grup CPAP i 9,3 (DE 4,6) en el grup control, sense observar-se diferències estadísticament significatives. No hi va haver cap mort durant l'ingrés hospitalari. (Taula 12)

Clinical characteristics of 126 patients with ischaemic stroke and moderate-severe obstructive sleep apnoea, according to randomisation to the study groups

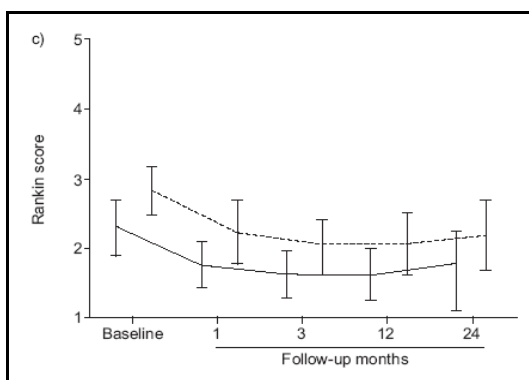
	All patients	nCPAP group	Control group	p-value [#]
Subjects n	126	57	69	
Sex males/females n	89/37	41/16	48/21	NS
Age yrs	64.7±9.2	63.7±9.1	65.5±9.1	NS
BMI kg·m⁻²	29.5±4.3	30.2±4.6	28.8±4.0	NS
Neck circumference cm	42.1±4.0	41.9±3.8	42.3±4.2	NS
Snoring, often or always	113 (89.7)	54 (94.7)	59 (85.5)	NS
Observed apnoea at night, often or always	72 (57.1)	40 (70.2)	32 (46.4)	0.007 ^f
Respiratory data				
Epworth Sleepiness Scale score	7.8±3.8	8.3±3.3	7.3±4.1	NS
AHI events·h ⁻¹	38.4±13.7	38.4±12.6	38.4±14.6	NS
Central sleep apnoea	5.5 (8.6)	5.9 (9.4)	5.2 (7.9)	NS
CT90 %	11.9±17.0	15.4±19.7	8.9±13.8	0.032 ^t
Vascular risk factors				
Hypertension	76 (61.8)	33 (60)	43 (63.2)	NS
Diabetes mellitus	46 (37.4)	21 (38.2)	25 (36.8)	NS
Atrial fibrillation	8 (6.5)	2 (3.6)	6 (8.8)	NS
Ischaemic heart disease	19 (15.4)	7 (12.7)	12 (17.6)	NS
Chronic obstructive pulmonary disease	8 (6.5)	3 (5.9)	5 (7.4)	NS
Dyslipaemia	47 (38.2)	26 (47.3)	21 (30.9)	NS
Smoking	47 (38.2)	25 (45.5)	22 (32.4)	NS
Alcohol abuse	18 (14.6)	12 (21.8)	6 (8.8)	0.043 ^f
Salient clinical features				
Sudden onset	43 (34.7)	19 (33.9)	24 (35.3)	NS
Headache	11 (8.9)	7 (12.5)	4 (5.9)	NS
Motor deficit	69 (55.6)	32 (57.1)	37 (54.4)	NS
Sensory deficit	40 (32.3)	19 (33.9)	21 (30.9)	NS
Speech disturbances	39 (31.5)	14 (25.0)	25 (36.8)	NS
Stroke subtypes				
Atherothrombotic	53 (44.2)	26 (47.3)	27 (41.5)	NS
Cardioembolic	14 (11.7)	6 (10.9)	8 (12.3)	NS
Lacunar	50 (41.7)	21 (38.2)	29 (44.6)	NS
Unusual cause	3 (2.5)	1 (1.8)	2 (3.1)	NS
Undetermined aetiology	3 (2.5)	0	3 (4.6)	NS
Topography of infarction, vascular territory				
Middle cerebral artery	36 (37.1)	16 (36.4)	30 (37.7)	NS
Anterior cerebral artery	0	0	0	
Posterior cerebral artery	3 (3.1)		3 (5.6)	
Barthel index	74.7±27.3	75.9±27.9	73.6±27.0	NS
Canadian scale	8.2±1.7	8.3±1.6	8.0±1.9	NS
Rankin scale	2.6±1.3	2.3±1.3	2.8±1.3	NS
Quality of life SF-36				
PCS	42.8±10.4	42.3±11.1	43.1±7.8	NS
MCS	47.7±13.1	47.1±13.3	48.2±12.9	NS

Els pacients van ser seguits durant una mitjana de 23,04 (DE 3,7) mesos. La mitjana d'hores d'ús de la CPAP va ser de 5,3 (DE 1,9) per nit durant una mitjana de 6,8 (DE 0,6) nits per setmana. La pressió mitjana de la CPAP va ser de 8,6 (DE 1,5) cm H₂O.

No hi va haver diferències significatives en l'evolució de les escales de Barthel, Canadenc i Rankin entre els dos grups. (Figura 3).



(- - - control grup i ---- CPAP grup)



El percentatge de pacients amb millores en les avaluacions neurològiques 1 mes després de l'accident cerebrovascular va ser significativament superior en el grup en tractament amb CPAP respecte al grup control tant en l'escala de Rankin (90,9% vs 56,3%, $p < 0.01$, OR = 7,8) com a l'escala Canadenca (88,2% vs 72,7%, $p < 0.05$, OR = 2.8); tot i que els pacients amb un deteriorament neurològic menys greu (puntuació basal a l'escala de Rankin = 1 i la puntuació basal en l'escala Canadenca = 10) havien estat exclosos. No obstant això, no es van observar diferències significatives en el percentatge de pacients amb millores en l'índex de Barthel. (Taula 13)

Percentage of patients with improvement in neurological parameters 1 month after stroke

	nCPAP group	Control group	OR (95% CI)	p-value [#]
Subjects n	57	69		
Barthel index, improvement ≥ 1 point of disability				
All patients	43/52 (82.7)	45/54 (83.3)		0.567
Excluding patients with less severe stroke	26/35 (74.3)	30/39 (76.9)		0.502
Rankin scale, reduction ≥ 1 point per category				
All patients	30/33 (90.9)	18/32 (56.3)	7.78 (1.73–39.84)	0.002
Excluding patients with less severe stroke	21/24 (87.5)	14/28 (50.0)	7.00 (1.47–37.86)	0.004
Canadian scale, increase of ≥ 0.5 points				
All patients	45/51 (88.2)	40/55 (72.7)	2.81 (0.91–9.07)	0.038
Excluding patients with less severe stroke	33/39 (84.6)	28/43 (65.1)	2.95 (0.91–9.93)	0.038

Totes les puntuacions mitjanes en les diferents escales neurològiques i en els resums dels components físics i mentals del SF-36 van ser superiors en el grup amb CPAP en totes les visites de seguiment, sense observar-se significació estadística. (Taula 14)

Follow-up data in the groups with and without nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)

	nCPAP group	Control group	p-value [#]
Subjects n	57	69	
Barthel index			
Baseline	75.9±27.9	73.6±27.0	NS
3 months	95.0±13.4	92.8±17.8	NS
12 months	95.3±10.0	91.4±17.8	NS
24 months	94.3±10.9	93.1±15.8	NS
Canadian scale			
Baseline	8.3±1.6	8.0±1.9	NS
3 months	9.3±1.0	9.3±1.3	NS
12 months	9.4±1.2	9.4±1.3	NS
24 months	9.3±1.3	9.5±1.0	NS
Rankin scale			
Baseline	2.3±1.3	2.8±1.3	NS
3 months	1.6±0.9	2.0±1.1	NS
12 months	1.6±0.9	2.1±1.2	NS
24 months	1.8±1.1	2.2±1.1	NS
SF-36			
PCS			
1 month	42.6±10.2	42.3±11.8	NS
3 months	44.9±9.2	44.8±11.8	NS
12 months	46.7±8.8	46.5±11.7	NS
24 months	45.8±10.0	46.0±9.8	NS
MCS			
1 month	43.3±13.2	43.7±14.1	NS
3 months	46.9±10.9	46.3±14.4	NS
12 months	49.1±14.0	44.6±12.8	NS
24 months	47.6±13.8	47.8±12.1	NS

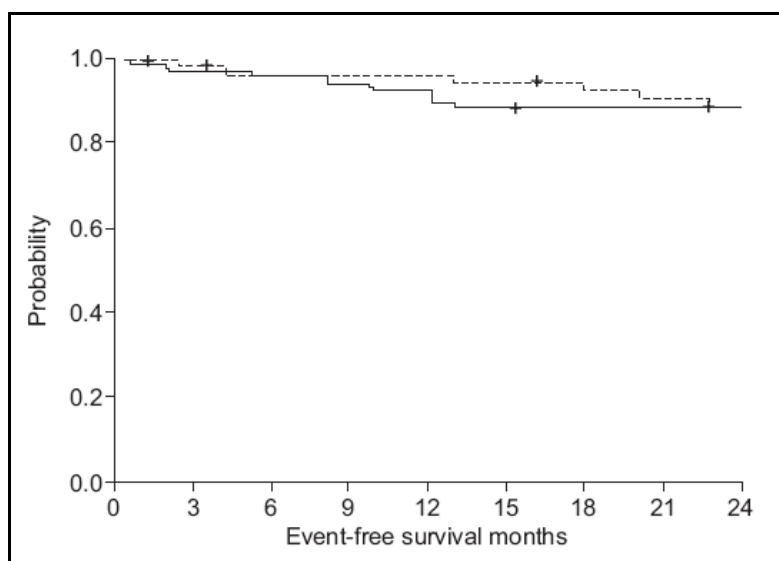
Els resultats en termes de mortalitat i de nous esdeveniments cardiovasculars (incloent-hi la recurrència d'accident cerebrovascular i les morts cardiovasculars) es mostren a la següent taula (Taula 15):

Outcome: cardiovascular events and mortality

	nCPAP group	Control group
Subjects	57	69
Cardiovascular events		
Stroke	3	3
Transient ischaemic attack	1	
Angina	1	
Myocardial infarction	1	
Other events	1	2
Deaths	2	3
Cardiovascular-related deaths		3
Noncardiovascular-related deaths	2	

La mortalitat cardiovascular va ser del 0% en el grup amb CPAP (n=0) en comparació amb 4,3% en el grup control (n=3) (p=0,161). La taxa d'esdeveniments cardiovasculars va ser del 12,3% (7/57) en el grup amb CPAP i de 11,6% (8/69) en el grup control (p= 0,560). El temps mitjà des d'un accident cerebrovascular fins a l'aparició del primer episodi cardiovascular va ser significativament més gran en el grup amb CPAP que en el grup control (14,9 vs 7,9 mesos, p= 0,044). La taxa general de supervivència lliure d'esdeveniments cardiovasculars després de 24 mesos va ser de 87,7% (50/57) en el grup CPAP i el 88,4% (61/69) en el grup control (log-rank test 0,01, p= 0,911). (Figura 4)

Overall free-cardiovascular event survival in the nCPAP and control groups.



(- - -: Amb CPAP ----: Sense CPAP)

Tant en l'anàlisi univariant com en el multivariant dels factors de risc associats a fenòmens cardiovasculars o a la mortalitat, no es va observar cap variable (incloses el gènere, l'edat, l'índex de massa corporal, el ronc, l'apnea observada, antecedents d'hipertensió, cardiopatia isquèmica, el tabaquisme, la dislipèmia, l'escala d'Epworth, l'índex de Barthel, l'escala Canadenca, l'escala de Rankin, IAH, CT90 i CPAP) que s'associés a major risc (variable CPAP, hazard ratio 0,62, 95% interval de confiança 3,46-0,11, $p=0,586$).

V. DISCUSSIÓ GENERAL

Malgrat la creixent investigació dels últims anys, encara són molts els interrogants entre l'associació dels TRS i la malaltia cerebrovascular. Sembla que els TRS obstructius que precedeixen a l'ictus actuen com un factor de risc, i de fet, existeixen diversos arguments que defensen aquesta hipòtesi, entre ells, que no s'han trobat diferències de TRS entre els ictus i els accidents isquèmics transitoris (32,46) (en els quals no hi ha lesió cerebral persistent) (60); que no s'ha demostrat una relació entre els TRS i una topografia neurològica concreta i que s'ha observat una disminució, fonamentalment, dels fenòmens centrals en la fase estable, mentre que els obstructius romanen similars (32,61-62).

En general, la coherència d'aquests arguments no exclou altres hipòtesis alternatives, com per exemple que la presència d'una respiració de CS podria provocar una desestabilització de la via aèria superior i causar fenòmens obstructius (33); o que el mateix ictus, segons la seva localització, podria causar una afectació motora dels músculs de la via aèria superior i provocar apnees obstructives (35,63) (principalment si l'afectació inclou la càpsula interna i la protuberància com suggereixen els nostres resultats en pacients fumadors).

El tabaquisme actua com un factor de risc d'infart lacunar, encara que no sembla tenir el mateix pes que la hipertensió o la diabetis que són els més freqüents, i és menys present respecte d'altres tipus d'ictus isquèmic. La seva freqüència és variable entre un 28 i un 68% (64,65). En dos estudis de casos i controls, el tabaquisme incrementava el risc d'infart lacunar en 2,3 i 6,6 vegades respectivament (66,67).

En la nostra anàlisi multivariant, el tabaquisme o l'infart cerebral localitzat a la càpsula interna o a la protuberància van ser les úniques variables associades a un IAH ≥ 10 ; l'infart lacunar a la càpsula interna o a la protuberància en fumadors va ser l'única variable associada a un IAH ≥ 20 ; i tant l'IMC com el tabaquisme van ser la úniques variables que es van associar

a un IAH \geq 30. Sabem que el tabaquisme afavoreix el ronc i les apnees obstructives durant el son (68,69), i que els pacients fumadors d'un paquet al dia durant almenys 5 anys i amb apnees del son tenen un major risc cardiovascular que els pacients amb un SAHS sense ser fumadors (68). Segurament, tant les apnees obstructives durant el son com el tabaquisme actuarien activant els mateixos mecanismes implicats en la formació d'arteriosclerosi, i a més de forma conjunta podrien tenir un efecte sinèrgic. Els fumadors van demostrar més nivells de proteïna C reactiva, ceruloplasmina, haptoglobina i triglicèrids i menys nivells de HDL (lipoproteïna d'alta densitat) colesterol que els no fumadors (68).

L'associació entre el tabaquisme i els TRS pot ser explicada per la interrelació entre el tabac i la leucoaraiosi, així com la relació entre leucoaraiosi i una major freqüència i gravetats dels trastorns respiratoris del son. L'estudi LADIS (70) va demostrar que l'edat, la hipertensió arterial i els infarts lacunars són els principals factors que influeixen en els canvis en la substància blanca amb el temps. De la mateixa manera que la gravetat d'aquests canvis està influït pel nombre de cigarretes associat a la hipercolesterolèmia. Per altra banda, s'ha demostrat que la leucoaraiosi és un factor important en l'increment dels TRS després d'un infart cerebral (71). En els fumadors importants, les lesions isquèmiques a la càpsula interna i a la protuberància s'associen de manera estadísticament significativa amb els TRS.

Els infarts lacunars causen lesions isquèmiques de petit diàmetre en els territoris de distribució de les artèries perforants (72). Alguns estudis previs han demostrat que els infarts lacunars presenten una incidència de trastorns del son similar a la causada per infarts cerebrals més extensos (32). Tant la càpsula interna com la protuberància són dues localitzacions cerebrals amb una especial importància en la trajectòria de les fibres neurològiques motores de la via piramidal (73-74). Això pot suggerir que els infarts lacunars que afecten aquests territoris podrien provocar l'afectació de la musculatura faríngia i causar fenòmens obstructius. Encara que en el nostre treball no es van

observar diferències estadísticament significatives entre els trastorns respiratoris del son en les diferents síndromes lacunars, es van trobar més trastorns respiratoris de tipus obstructiu en les síndromes lacunars que produeixen afectació motora (la síndrome motora pura, la sensitiva-motora i l'hemiparèsia atàxica), que coincideixen amb les afectacions a nivell de la càpsula interna i de la protuberància (72).

Per altra banda, tot i que no hi va haver diferències estadísticament significatives en els factors de risc cardiovasculars entre els pacients amb o sense SAHS, la diabetis mellitus va ser molt més freqüent en el grup amb TRS respecte als pacients sense TRS (42,6% i 28,6% respectivament). Per tant, la microangiopatia pot afectar les artèries cerebrals de petita mida i ser la causa d'accidents cerebrovasculars de tipus lacunar.

Seria possible plantejar-se que, si hi ha afectació motora de la via respiratòria superior, poguessin tenir trastorns de la deglució (35). Això no ha estat així en cap dels pacients estudiats ni han requerit la col·locació d'una sonda nasogàstrica per a l'alimentació. De fet, una de les característiques dels infarts lacunars és que solen presentar un bon pronòstic i una bona recuperació funcional a l'alta hospitalària. Normalment els trastorns de la deglució acompanyen a lesions més àmplies i de més mal pronòstic, i en tot cas, els nostres pacients no presentaven problemes de la via aèria superior durant la vigília, no podent excloure la possibilitat d'una afectació més subtil durant la vulnerabilitat del son.

No existeix cap altre estudi publicat fins al moment que relacioni les diferents localitzacions d'un infart lacunar amb la presència de TRS (40,42).

En resum, els infarts lacunars amb afectació de la càpsula interna i la protuberància en pacients fumadors s'associen a una major incidència de TRS.

Un altre aspecte remarcable dels resultats del nostre treball, ha estat l'elevada incidència de respiració de CS (20,6%). La respiració de CS ha estat descrita habitualment en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva (41-

45) i en pacients amb àmplies lesions cerebrals conseqüència d'infarts cerebrals i amb mal pronòstic (38-40). En els dos primers articles, d'aquest 20,6% dels infarts lacunars (< 20mm) amb respiració de CS, cap d'ells tenia història d'insuficiència cardíaca congestiva o presentava una FEVE < al 40% a l'ecocardiografia, per tant, creiem que la respiració de CS en el nostre grup de pacients podria ser raonablement considerada secundària a l'ictus lacunar.

Una qüestió a resoldre en aquest tipus d'estudis és el valor de tall de l'IAC i el temps de respiració de CS que poden tenir un impacte clínic, funcional o pronòstic. La majoria dels autors han considerat un IAC > 5 com el nombre mínim d'apnees centrals per hora que podria tenir alguna repercussió clínica, tot i que aquest valor de tall encara no està definit (43). D'altra banda, les hipopnees centrals no estan incloses en aquest índex, donada la dificultat per distingir les hipoapnees obstructives de les hipoapnees centrals en una poligrafia respiratòria o en una polisomnografia convencional (76).

Pel que fa a la respiració de CS s'ha considerat un temps mínim del 10% del total del registre, com el període que pot tenir una rellevància clínica. En el nostre estudi (article 2), els infarts lacunars amb respiració de CS presentaven un IAH mitjà superior que els pacients amb un patró de respiració normal, malgrat el fet que no hi havia diferències en l'IMC entre els dos grups. L'IAC també va ser significativament més elevat entre els pacients amb respiració de CS, però sense afectar a la somnolència diürna, encara que amb una SatO₂ nocturna inferior, probablement secundària als fenòmens obstructius.

Cal senyalar que no vam trobar diferències estadísticament significatives entre els dos grups, amb respiració de CS i sense, tant pel que fa a les dades demogràfiques, com pels factors de risc cardiovasculars i les característiques clíniques dels pacients. La càpsula interna i la protuberància van ser les topografies més freqüents en els dos grups. Fins ara, doncs, no s'ha pogut relacionar la respiració de CS a una topografia neurològica concreta (47),

probablement per la dificultat d'aconseguir mostres nombroses de pacients amb aquestes característiques.

Encara que la síndrome motora pura va ser la síndrome lacunar més freqüent, tampoc s'ha pogut relacionar el tipus de síndrome lacunar amb la presència de respiració de CS. No obstant això, no hi havia cap dels pacients amb una síndrome sensitiva pura en el grup amb respiració de CS en comparació a un 12,2% dels pacients en el grup respiració de CS. Aquest fet, pot suggerir una major probabilitat d'aquesta respiració en els infarts lacunars amb disfunció motora a causa d'una lesió a la via piramidal. I també es pot relacionar amb el fet que l'IAH mitjà era superior en el grup amb respiració de CS principalment per les apnees del son prèvies a l'ictus, però també per la desestabilització de la via respiratòria superior o de la musculatura relacionada amb la via piramidal que sense afectar a la deglució (cap dels pacients va requerir la col·locació d'una sonda nasogàstrica) pot causar una major inestabilitat a la via aèria superior durant la nit.

La principal limitació d'aquest estudi ha estat la grandària de la mostra (per obtenir resultats significatius podria ser necessari un major nombre de pacients), per avaluar el paper de la respiració de CS en l'infart lacunar. Però el que sí que hem pogut observar ha estat una tendència de la respiració de CS en els accidents cerebrovasculars més greus i de pitjor pronòstic.

Diferents estudis han demostrat una pitjor evolució clínica a curt i llarg termini, així com una pitjor qualitat de vida en els accidents cerebrovasculars amb trastorns respiratoris del son (33,52,77-81). Altres autors han suggerit que els TRS podrien afectar en el temps de recuperació de l'accident cerebrovascular (82). En el nostre estudi, la mitjana de puntuacions en l'índex de Barthel, l'escala neurològica Canadense, i l'escala de Rankin modificada entre els pacients amb i sense respiració de CS va ser similar, però segurament fan falta més estudis amb una mostra més gran per tenir suficient significació estadística.

Una altra possible limitació de l'estudi es podria considerar en el fet d'utilitzar la poligrafia respiratòria i no una polisomnografia completa per a l'enregistrament dels trastorns del son, amb les corresponents limitacions de la primera; tanmateix el polígraf utilitzat ha estat prèviament validat en pacients amb AVC en altres treballs (32).

En resum, en el segon treball presentat, no es van trobar diferències estadísticament significatives tant pel que fa a les dades demogràfiques, com pels factors de risc cardiovasculars i les característiques clíniques dels pacients entre els grups amb i sense respiració de CS, però si es va poder observar una tendència no significativa amb una major probabilitat de respiració de CS en els infarts lacunars amb disfunció motora a causa d'una lesió a la via piramidal.

Els resultats del tercer treball posen en evidència que l'ús de la CPAP en la fase aguda d'un primer episodi d'ictus i amb un SAHS moderat-greu s'associa a una millora significativa en les valoracions a les diferents escales neurològiques un mes després de l'accident cerebrovascular, mentre que en el seguiment posterior, tot i que els resultats també són més favorables per al grup en tractament amb CPAP, les diferències no van ser significatives, probablement perquè els pacients d'ambdós grups ja estaven en una fase estable de l'ictus.

L'acceptació i l'adherència al tractament amb CPAP va ser força alta tot i que es va iniciar el tractament durant els primers dies post-ictus.

Després d'un seguiment de 24 mesos, es va observar un increment del temps fins a l'aparició d'un episodi cardiovascular (gairebé el doble) en el grup amb CPAP, una menor mortalitat cardiovascular (encara que sense significació estadística).

Des del nostre coneixement, aquest ha estat el primer treball realitzat per avaluar l'efecte del tractament amb CPAP en la fase aguda d'un ictus i amb uns grups homogenis de pacients. Els pacients amb AVC recurrent presentarien unes condicions clíniques més greus probablement a causa dels dèficits

neurològics anteriors, que afectaria el seu seguiment, i per aquesta raó van ser exclosos.

En altres estudis fets introduint el tractament amb CPAP en els primers dies després de l'accident vascular cerebral, avaluen la qualitat de vida i l'afectació neurològica, però no han analitzat la influència sobre la recurrència d'esdeveniments cardiovasculars o sobre la mortalitat.

Donat que altres estudis ja han analitzat la influència dels TRS com a factor de risc cardiovascular i cerebrovascular, i les seves implicacions pronòstiques, vam escollir utilitzar el punt de tall de l'IAH ≥ 20 perquè s'ha descrit prèviament un excés de mortalitat per sobre d'aquest llindar en pacients d'edat avançada (83) i perquè utilitzant la poligrafia respiratòria, el resultat de l'IAH pot ser infravalorat.

Els estudis amb resultats més positius de l'efecte de l'ús de la CPAP en l'ictus (2, 57,58,84), són estudis observacionals, no controlats, amb taxes de compliment del tractament inferiors al 50%, i amb poc seguiment a llarg termini.

En general es creu que el tractament amb CPAP en pacients amb accident cerebrovascular és difícil, sobretot en la fase aguda de l'ictus durant l'ingrés hospitalari. Es pot objectar que en el nostre estudi, els pacients amb ictus greus probablement van ser exclosos, donat que només es van incloure els que patien un primer episodi d'ictus sense alteració del nivell de consciència, i capaços d'entendre i acceptar les explicacions i les indicacions per a l'ús de CPAP, per això les xifres d'incompliment van ser similars a les de pacients amb SAHS sense ictus (85). A més, per facilitar l'adhesió a la CPAP, el límit d'edat es va posar en 75 anys, fet que probablement va fer disminuir la mortalitat de la mostra.

Encara ara, un dels aspectes en discussió és el moment idoni per iniciar la CPAP en aquests pacients, tenint en compte el seu dèficit neurològic, sovint amb paràlisi facial o afectació psicològica. El seu ús precoç pot millorar la hipoxèmia i evitar les fluctuacions en el flux cerebral durant l'apnea que poden

afectar l'àrea de penombra isquèmica i consegüentment el pronòstic del pacient (86).

La manca de somnolència diürna en aquests pacients és un altre factor que pot explicar la baixa adherència del tractament.

El fet que no hi ha un grup amb CPAP com a tractament placebo podria ser una limitació de l'estudi.

Els resultats obtinguts han demostrat un efecte favorable del tractament amb CPAP en un curt termini (primer mes) pel que fa a la recuperació neurològica, sense trobar-se diferències significatives en el seguiment malgrat una tendència constant a uns millors resultats en el grup amb CPAP en tots els paràmetres analitzats. Es podria especular que en una mostra més gran les diferències haurien estat majors i s'hauria aconseguit una significació estadística en els resultats, però una altra possibilitat seria pensar que s'obtidrien millors resultats en el grup amb CPAP amb una mostra amb pacients amb ictus més greu, ja que si exclouem de la nostra mostra els pacients amb menys afectació neurològica, els resultats són significatius malgrat haver reduït el nombre de pacients.

Una altra possibilitat és que els paràmetres utilitzats per avaluar els resultats són fonamentalment clínics i potser no són prou sensibles. Les escales per valorar l'ictus que hem utilitzat han estat criticades per la seva baixa sensibilitat sobretot en pacients amb un accident vascular cerebral més lleu. En el cas de l'índex de Barthel, s'ha descrit un "efecte sostre" en un 64,6% dels pacients amb ictus lleu i en un 24,8% en pacients amb ictus moderat; aquest fet, podria explicar el perquè dels resultats, en l'índex de Barthel, no estadísticament significatius obtinguts en el nostre estudi (87).

És possible que l'anàlisi de noves lesions isquèmiques silencioses podria haver donat resultats més positius en favor de l'ús de CPAP, però malauradament, aquesta opció no va ser possible perquè no disposàvem de RNM cerebral en el moment del diagnòstic en tots els pacients.

En relació a la mortalitat cardiovascular, en el nostre estudi es podia observar una tendència cap a una menor mortalitat en el grup amb CPAP, però l'ús precoç de CPAP en els pacients amb un ictus isquèmic no tenia cap efecte en disminuir nous episodis cardiovasculars, incloent-hi la cardiopatia isquèmica, la recurrència d'ictus o la mortalitat. L'estudi de Martínez-Garcia et al. (88) de 5 anys de seguiment, amb un total de 68 pacients amb ictus isquèmic i amb un IAH ≥ 20 que no van tolerar el tractament amb CPAP, van presentar un increment del risc de mort en comparació amb els pacients amb un IAH <20 (hazard ratio 2,69) i en comparació als que tenien un IAH ≥ 20 que sí van tolerar la CPAP (hazard ratio 1,58). No obstant això, com reconeixen els autors, el fet de tractar-se d'un estudi no aleatoritzat, i el baix percentatge d'adherència al tractament (gairebé el 30% dels pacients) són importants limitacions que cal tenir en compte. Probablement aquells pacients que no van tolerar la CPAP, presentaven una major gravetat de la malaltia, un major deteriorament funcional o un ictus previ i pitjor pronòstic. Per altra banda, el tractament amb la CPAP es va iniciar en la fase estable de l'accident cerebrovascular, un mínim de 2 mesos des de l'inici dels símptomes, quan les expectatives de recuperació funcional ja s'han evidenciat i ja no és possible avaluar les dades sobre l'efecte de la CPAP sobre la recuperació neurològica. Una altra diferència important entre els dos estudis és la duració del seguiment, ja que la majoria d'esdeveniments cardiovasculars es van produir després de 30 mesos de seguiment, i per tant un seguiment de 24 mesos, com en el nostre estudi, podria ser un temps insuficient per avaluar l'evolució de l'ictus.

D'altra banda, els nostres resultats són molt similars als que va presentar un altre estudi de Blanco M et al (89) en el qual la recurrència i mort de causa vascular en una mitjana de 12 mesos de seguiment, va ser de 19,8% en els pacients amb ictus isquèmic amb malaltia aterotrombòtica polivascular en comparació amb un 12,4% en els pacients amb malaltia aterotrombòtica monovascular.

En el nostre estudi, la taxa d'esdeveniments cardiovasculars (incloent esdeveniments isquèmics cardíacs, recurrència d'accidents cerebrovasculars i mortalitat cardiovascular) va ser del 12% (15/126) (12,3% en el grup de CPAP, 11,6% en el grup control) als 2 anys, però gairebé tots els casos es van produir en el primer any. No obstant això, la mortalitat en la nostra sèrie va ser baixa segurament perquè els pacients amb un ictus més greu es van excloure. En referència a això, el percentatge de pacients amb mínima o insignificant afectació neurològica va ser alta. Probablement es podria explicar pels criteris d'inclusió, com l'edat < 75 anys, el fet de ser un primer episodi d'ictus i el requisit de comprensió del pacient per cooperar. Per tant, les característiques dels pacients amb menor gravetat de l'ictus i el període de seguiment limitat pot explicar la baixa morbimortalitat observada en el nostre estudi. Encara que no es va aconseguir significació estadística, les diferències en la mortalitat entre el grup amb CPAP en comparació al grup control haurien estat significatives si s'hagués inclòs 100 pacients més a cada grup.

Ateses les limitacions comentades, no es pot excloure els efectes positius a llarg termini de la CPAP en els pacients amb ictus. Per altra banda, el seu ús en les primeres hores de l'ictus pot ser beneficiós per prevenir esdeveniments cardiovasculars a llarg termini. En el nostre treball es va començar el tractament amb CPAP amb una mitja de 4,6 dies (DE 2,8) després de l'aparició de l'ictus i després de la realització de l'estudi amb poligrafia respiratòria, el que no sabem, és si un inici encara més precoç hagués obtingut millors resultats.

El grau d'hipoxèmia va ser major en el grup amb CPAP que en els controls, aquest fet podria potenciar l'efecte positiu de la CPAP sobretot en un grup de malalts hipotèticament més greus. No obstant això, en un estudi anterior (3), el CT90 no va demostrar ser un predictor independent de mortalitat en l'anàlisi de regressió logística en pacients amb accident vascular cerebral i trastorns respiratoris del son. Un major CT90 en el grup amb CPAP pot estar

relacionat amb un major índex de massa corporal i un percentatge més alt de consum d'alcohol en aquest grup.

En resum, l'ús precoç de la CPAP en pacients amb un primer episodi d'ictus i seguits durant 24 mesos, sembla que pot accelerar la recuperació neurològica i retardar l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars, tot i que no s'ha demostrat que millori la supervivència o la qualitat de vida dels pacients.

VI. CONCLUSIONS

1. L'estudi dels infarts lacunars permet establir, per les seves característiques, la relació de topografies neurològiques molt concretes amb la repercussió clínica que presenta el pacient.

En aquest sentit, els resultats del nostre primer treball mostren en l'anàlisi multivariant, una relació estadísticament significativa entre l'infart lacunar a la càpsula interna o a la protuberància en fumadors com a única variable associada a un IAH ≥ 20 . Això ens permet especular que l'afectació de territoris neurològics de la principal via motora (la via piramidal), podria tenir una repercussió també sobre la musculatura de la via aèria superior provocant TRS obstructius.

En la mateixa línia, podem afirmar que s'han observat més trastorns respiratoris de tipus obstructiu en les síndromes lacunars que produeixen afectació motora (la síndrome motora pura, la sensitiva-motora i l'hemiparèsia atàxica), que coincideixen amb les afectacions a nivell de la càpsula interna i de la protuberància.

En conclusió, determinades topografies neurològiques podrien donar lloc a l'aparició de fenòmens respiratoris obstructius.

2. El infarts lacunars estan considerats un subtipus d'ictus de bon pronòstic i, en general, no han estat relacionats amb la presència de TRS del tipus apnees centrals o respiració de CS, que solen associar-se a ictus extensos i de pitjor pronòstic.

Els resultat del nostre segon estudi, on s'analitza la freqüència d'aquests fenòmens centrals, demostren una elevada freqüència (20,6%) de la respiració de CS en els infarts lacunars.

Així mateix, la presència d'aquests trastorns és superior en el subgrup de lacunars amb afectació motora en comparació als lacunars d'afectació sensitiva.

En conclusió, les apnees centrals i la respiració de CS poden observar-se també en infarts lacunars, com a paradigma de subtipus d'ictus de bon pronòstic.

3. Els TRS s'han implicat com a factor de risc i com a factor pronòstic per la Malaltia Vasculat Cerebral. La CPAP nasal s'ha demostrat com a tractament eficaç en el tractament d'aquests trastorns, i en el control d'algunes de les seves conseqüències. No ha estat demostrat, però, que el tractament amb CPAP nasal en fase inicial de l'ictus, millori la recuperació funcional dels pacients i el seu pronòstic en termes de risc de recurrència o fins i tot de mortalitat.

Els resultats del nostre tercer treball, a partir d'un assaig clínic controlat, mostren una millora superior de les escales neurològiques aplicades al primer mes i, per tant, una millor recuperació funcional. En el seguiment posterior fins als 24 mesos, no va mostrar diferències entre els dos grups (tractats i no tractats amb CPAP nasal), probablement perquè ja es trobaven en fase estable.

Pel que fa a les recurrències, el grup de pacients amb CPAP nasal va presentar un període lliure de nous episodis cardiovasculars significativament superior al grup de pacients control.

Quant a la mortalitat vam observar una tendència a una menor mortalitat en el grup tractat amb CPAP nasal, però sense significació estadística, que probablement requeriria d'un seguiment a més llarg termini per ser confirmada.

En conclusió, la CPAP nasal utilitzada com a tractament en la fase aguda de l'ictus en pacients que presenten TRS té efectes beneficiosos en la recuperació funcional a curt termini i mostra una tendència a disminuir la mortalitat en un seguiment a dos anys.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Arboix A, Morcillo C, García-Eroles L, Oliveres M, Massons J, Targa C. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the "Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry". *Acta Neurol Scand.* 2000; 102:264-270.
2. 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.
3. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, Garcia-Eroles L. Sleep related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J.* 2004; 24:267-272.
4. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. 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.
5. Lavie p, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ Journal.* 2000; 320:479-482.
6. Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, Parati G. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev.* 2013; 22(129):333-352.
7. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, et al. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987; 10:35-44.
8. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, et al. Reduction in sympathetic activity after long-term cpap treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J.* 1995; 8:222-229.

9. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*. 2005; 128:3407-3412.
10. Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:348-353.
11. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004; 27:123-128.
12. Chen L, Einbinder E, Zhang Q, et al. Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172:915-920.
13. Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J*. 2009; 34:243-260.
14. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004; 160:521-530.
15. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001; 154:50-59.
16. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:910-916.
17. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 107:2589-2594.
18. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J*. 1999; 14:179-184.

19. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J.* 2006; 28: 596-602.
20. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:81-86.
21. Kent BD, Garvey JF, Ryan S, et al. Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary CT angiography study. *Eur Respir J.* 2013; 42(5):1263-1270.
22. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2010; 122:352-360.
23. Lévy P, Pépin JL, Tamisier R, et al. Prevalence and impact of central sleep apnea in heart failure. *Sleep Med Clin.* 2007; 2:615-621.
24. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke.* 2000; 31:2080-2086.
25. Cillessen JP, van Huffelen AC, Kappelle LJ, Algra A, van Gijn J. Electroencephalography improves the prediction of functional outcome in the acute stage of cerebral ischemia. *Stroke.* 1994; 25:1968-1972.
26. Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol.* 2005; 25:19-32.
27. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke.* 1991; 22:1021-1025.
28. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnik HE, et al. Obstructive Sleep Apnea Hypopnea and Incident Stroke: The

- Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182:269-277.
29. Wessendorf TE, Thilmann 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; 162:2039-2042.
 30. 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.
 31. Ferre A, Ribó M, Rodríguez-Luna D, Romero O, Sampol G, Molina C.A y Álvarez-Sabin J. Los ictus y su relación con el sueño y los trastornos del sueño. *Neurología.* 2013; 28(2):103-118.
 32. 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.
 33. Hudgel DW, Deradttta P, Hamilton H. Pattern of breathing and upper airway mechanics during wakefulness and sleep in healthy elderly humans. *J Appl Physiol.* 1993; 74:2198-2204.
 34. 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.
 35. Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Soler-Cataluna JJ, Cabero-Salt L, Román-Sánchez P. Improvement in nocturnal disordered breathing after first-ever ischemic stroke: role of dysphagia. *Chest.* 2006; 129:238-245.
 36. Askenasy J.J.M, Goldhammer I, Sleep apnea as a feature of bulbar stroke. *Stroke.* 1988; 19:637-639.

37. Nachtmann A, Siebler M, Rose G, Sitzer M, Teimetz H. Cheyne-stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology*. 1995; 45:820-821.
38. Cherniack NS, Longobardo G, Evangelista CJ. Causes of Cheyne-Stokes respiration. *Neurocrit Care*. 2005; 3:271-279.
39. Hermann DM, Siccoli M, Kirov P, Gugger M, Bassetti CL. Central periodic breathing during sleep in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38:1082-1084.
40. Rowat AM, Wardlow JM, Dennis MS. Abnormal breathing patterns in stroke - relationship to acute stroke lesion location and prior cerebrovascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:277-279.
41. Sommers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 118:1080-1111.
42. Nopmaneejumruslers C, Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Bradley TD. Cheyne-Stokes respiration in stroke: relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:1048-1052.
43. Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 15;5(2):226-236.
44. Brack T, Thüer I, Clarenbach CF, Senn O, Noll G, Russi EW, Bloch KE. Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality. *Chest*. 2007; 132(5):1463-1471.

45. Garcia-Touchard A, Somers VK, Olson LJ, Caples SM. Central sleep apnea: implications for congestive heart failure. *Chest*. 2008; 133(6):1495-1504.
46. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular disease: final report in 128 patients. *Sleep*. 1999; 22:217-223.
47. Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM, Bassetti CL. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol*. 2008; 255(11):1687-1692.
48. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep*. 2003; 26:293-297.
49. Dziewas R, Humpert M, Hopmann B, Kloska SP, Ludemann P, Ritter M, et al. Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol*. 2005; 252:1394-1398.
50. 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; 58:575-582.
51. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005; 353:2034-2041.
52. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke*. 1996; 27:252-259.

53. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, Franklin KA. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2008; 168:297-301.
54. Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farré R, Vilagut G, Navajas D, Badia JR, Carrasco E, De Pablo J, Ballester E. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:608-613.
55. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, Almeida-Gonzalez C. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest.* 2006; 129:1459-1467.
56. Muñoz R, Doran-Cantilla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly stroke. *Stroke.* 2006; 37:2317-2321.
57. 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;18:630-634.
58. Parra O. Sleep-disordered breathing and stroke: is there a rationale for treatment? *Eur Respir J.* 2001; 18:619-622.
59. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martinez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Barbé Illa F, Montserrat Canal JM, Durán-Cantolla J. CPAP treatment reduces mortality in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:36-41.
60. Laloux P, Jamart J, Meurisse H, De Coster P, Laterre C, Persisting perfusion deficit in transient ischaemic attacks: a new clinical usefull group?. *Stroke.* 1996; 27:425-430.

61. Harbison JA, James OFW, Gibson GJ, Ford GA. Sleep apnea following stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2000; 10(suppl 2):7.
62. 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; 122:852-860.
63. Parra O. Trastornos respiratorios del sueño y enfermedad vascular cerebral. *Arch Bronconeumol.* 2004; 40(1):34-38.
64. Norrving B, Staaf G. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct. Incidence, risk factors and initial course. *Cerebrovasc Dis.* 1991; 1:203-209.
65. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PAG, Jones LN, Warlow CP. Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke.* 1990; 21:375-381.
66. Gandolfo C, Caponnetto C, Del Sette M, Santoloci D, Loeb C. Risk factors in lacunar síndromes: a case-control study. *Acta Neurol Scand.* 1988; 77:22-26.
67. You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan JA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology.* 1995; 45:1483-1487.
68. Lavie L, Lavie P. Smoking interacts with sleep apnea to increase cardiovascular risk. *Sleep Med.* 2008; 9:247-253.
69. Underner M, Paquereau J, Meurice JC. Tabagisme et troubles du sommeil. *Rev Mal Respir.* 2006; 23:6S67-6S77.
70. Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related

- white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly Study). *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21:315-322.
71. Harbison J, Gibson GJ, Birchall D, Zammit-Maempel I, Ford GA. White matter disease and sleep-disordered breathing after acute stroke. *Neurology.* 2003; 61:959-963.
 72. Martí-Vilalta JL, Arboix A, Mohr JP. Lacunes. In: Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, Weir B, Wolf PhA (eds). *Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management.* Churchill Livingstone, Philadelphia. 2004; 275-299.
 73. Lie C, Hirsch JG, Roßmanith C, Hennerici MG, Gass A. Clinicotopographical correlation of corticospinal tract stroke: a color-coded diffusion tensor imaging study. *Stroke.* 2004; 35:86-93.
 74. Liepert J, Restemeyer C, Kucinski T, Zittel S, Weiller C. Motor strokes: the lesion location determines motor excitability changes. *Stroke.* 2005; 36:2648-2653.
 75. Rowat AM, Dennis MS, Wardlaw JM. Central periodic breathing observed on hospital admission is associated with an adverse prognosis in conscious acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21:340-347.
 76. Javaheri S. Central sleep apnea. *Clinics in Chest Medicine.* 2010; 31(2): 235-248.
 77. Arboix A and Martí-Vilalta J.L. Lacunar stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2009; 9(2):179-196.
 78. Van Swieten J.C, Koudstaal P.J, Visser M.C, Schouten H. J. A, Van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988; 19(5):604-607.
 79. Javaheri S. Central sleep apnea. *Clinics in Chest Medicine.* 2010; 31(2):235-248.

80. Chaudhary B. A, Elguindi A. S, King D.W. Obstructive sleep apnea after lateral medullary syndrome. *Southern Medical Journal*. 1982; 75(1):65-67.
81. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke*. 2005; 36(4):891-901.
82. Yan-Fang S, Yu-Ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Medicine*. 2009; 10(7):717-719.
83. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991; 14:486-495.
84. Wessendorf TE, Wang Y-M, Thilmann AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J*. 2001; 18:623-629.
85. Alarcón A, León C, Maimó A, Barbé F, Agustí AG, Rodríguez-Roisin R, Granados A, Montserrat JM. Compliance with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 1995; 31:56-61.
86. Iranzo A, Santamaría J, Berenguer J, Sánchez M, Chamorro A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology*. 2002; 58:911-916.
87. Duncan PW, Wallace D, Lai SM, Johnson D, Embretson S, Laster LJ. The stroke impact scale version 2.0. Evaluation of reliability, validity, and sensitivity to change. *Stroke*. 1999; 30:2131-2140.
88. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Barbé Illa F, Montserrat Canal JM, Durán-Cantolla J.

CPAP treatment reduces mortality in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:36-41.

89. Blanco M, Sobrino T, Montaner J, Medrano V, Jiménez C, Masjuán J, Gómez-Escalonilla C, de Luis P, Arboix A, Castillo J. Stroke with polyvascular atherothrombotic disease. *Atherosclerosis.* 2010; 208:587-592.

