

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno nel paziente con stroke: la terapia con CPAP

Obstructive sleep apnea syndrome associated with stroke: the CPAP therapy



Marcello Bosi* (foto)
 Claudia Ravaglia*
 Sara Tomassetti*
 Christian Gurioli*
 Cristiano Colinelli*
 Ilaria Nardi*
 Venerino Poletti* **

Riassunto

L'associazione fra sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAHS) e stroke è oggetto di un crescente interesse e di numerose ricerche. L'OSAHS è un importante fattore di rischio per un'aumentata incidenza di stroke nella popolazione generale, la sua prevalenza nella malattia cerebrovascolare (CVD) acuta è molto alta e oltre ad influenzare il recupero neurologico è un fattore di rischio per recidiva. La diagnosi e terapia dell'OSAHS in prevenzione primaria e secondaria della malattia cerebrovascolare acuta sono da tempo raccomandate nei documenti prodotti dalle Associazioni Scientifiche. Scopo del presente lavoro è stato una revisione della letteratura sulla terapia con pressione positiva nelle vie aeree superiori (CPAP) nei pazienti con stroke ed OSAHS: la CPAP, trattamento di scelta finalizzato ad un miglior recupero neurologico ma soprattutto a ridurre la frequenza della recidiva dell'evento cardiovascolare acuto, non è sempre facile da perseguire con successo e gli outcome di questa opzione terapeutica dipendono strettamente dai criteri di selezione del paziente, dal timing in cui viene avviata la terapia, dall'esperienza e competenza del centro che prende in carico il paziente.

Summary

The association between Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAHS) and stroke has been a subject of growing interest and much research. OSAHS is an important risk factor for increased incidence of stroke in the general population, its prevalence after an acute cerebrovascular disease (CVD) is very high influencing neurological patient's recovery in addition to being a risk factor for recurrence. The OSAHS diagnosis and therapy, crucial for primary and secondary prevention of acute cerebrovascular disease, have been recommended in the guidelines produced by Scientific Associations. The purpose of this work was a review of the literature about therapy with continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with OSAHS and stroke: CPAP, treatment of choice aimed to improved neurological recovery but primarily to reduce the frequency of recurrence of acute cardiovascular event, is not always easy to successfully pursue and outcomes of this treatment are closely dependent on the selection criteria of the patient, the timing when the therapy is started, the experience and expertise of the center that takes charge of the patient.

* U.O. di Pneumologia, Dipartimento Malattie del Torace, Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni, Asl Romagna sede di Forlì; ** Department of Respiratory Diseases & Allergology, Aarhus University Hospital, Aarhus (DK)

Parole chiave

OSAHS • Stroke • Malattia acuta cerebrovascolare • CPAP

Key words

OSAHS • Stroke • Acute cerebrovascular disease • CPAP

Introduzione

Nei pazienti con CVD acuta, una delle più importanti cause di morbosità e mortalità nella popolazione generale¹, la prevalenza dell'OSAHS è molto alta con percentuali oscillanti fra il 38-72% in relazione alla definizione adottata²; è inoltre ben documentato che l'OSAHS raddoppia il rischio di stroke anche dopo avere controllato i maggiori fattori confondenti³ ed è un fattore di rischio di recidiva di CVD.

La relazione OSAHS-Stroke è complessa e comprende la condivisione di fattori di rischio e di relazioni di causalità^{4,5} che comportano la necessità di esami integrativi

rispetto a quelli routinariamente eseguiti per le singole patologie. La diagnosi e il trattamento dell'OSAHS sono di grande rilevanza per la prevenzione primaria e secondaria della malattia cerebrovascolare acuta.

L'OSAHS raddoppia il rischio di stroke anche dopo avere controllato i maggiori fattori confondenti.

Scopo di questa lavoro è stato la puntualizzazione dei dati di letteratura sulla terapia con CPAP nei pazienti con OSAHS ed CVD acuta.

Ricevuto il 13-1-2016.

Accettato il 5-2-2016.



Marcello Bosi
 U.O. di Pneumologia, Dipartimento Malattie del Torace
 Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni
 Asl Romagna sede di Forlì
 via Carlo Forlanini, 34
 47121 Forlì (FC)
 marcello.bosi@libero.it

OSAHS e prevenzione primaria dello stroke

Lo studio osservazionale di Marin et al.⁶ è entrato nel merito della prevenzione primaria dello stroke concludendo che l'OSAHS grave incrementa il rischio per eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Ad analogo conclusione sono giunti studi longitudinali nella popolazione generale^{7,8} e meta-analisi⁹. Un recente studio randomizzato e controllato (RCT) non ha però trovato differenze di incidenza negli eventi cardiovascolari (comprensivi di stroke) in pazienti OSAHS con AHI ≥ 20 trattati con CPAP rispetto ai pazienti in respiro spontaneo¹⁰.

Le Linee Guida (LL GG) nazionali ed internazionali¹¹⁻¹³ sulla gestione dell'OSAHS ne raccomandano il trattamento delle forme moderate-gravi, finalizzato anche alla prevenzione primaria della patologia cerebrovascolare acuta.

L'OSAHS nel paziente con stroke

Rispetto alla popolazione generale i pazienti con stroke presentano un'aumentata frequenza di eventi apnoici-ipopnoici ostruttivi e centrali. In una review sistematica di 29 studi con 2342 pazienti con stroke/attacco ischemico transitorio (TIA) l'OSAHS era presente nel 72%, 63%, 38% dei pazienti adottando cut-off di AHI > 5 , > 10 , > 20 ². L'OSAHS era il più frequente disturbo apnoico, solo un limitato numero di pazienti presentava apnee centrali [(CSA)/respiro periodico di Cheyne-Stokes (CSR)].

I pazienti con stroke presentano un'aumentata frequenza di eventi apnoici-ipopnoici ostruttivi e centrali.

Quasi sempre è pre-esistente una condizione di OSAHS o di CSA-CRS che spesso lo stroke può temporaneamente peggiorare, più raramente il disturbo respiratorio nel sonno è conseguenza dalla lesione vascolare.

La tipologia di evento respiratorio (ostruttivo o centrale) non è dipendente dalla sede dello stroke.

La tipologia di evento respiratorio (ostruttivo o centrale) non è dipendente dalla sede dello stroke^{14,15}.

Tre review sistematiche hanno concluso che l'OSAHS è un fattore di rischio indipendente di recidiva di stroke/TIA¹⁶⁻¹⁸.

Viene raccomandata l'esecuzione di uno studio del sonno in tutti i pazienti con stroke/TIA indipendentemente da sintomi o segni fisici¹⁹.

Per quanto riguarda la problematica dello studio del sonno dei pazienti con stroke occorre considerare alcune criticità:

- i pazienti con stroke hanno una minor percezione della sonnolenza soggettiva diurna (*Epworth Scale Score* basso), con rischio di una sottostima diagnostica/terapeutica quando questo sintomo condiziona l'esecuzione dell'accertamento polisonnografico (PSG)/poligrafico notturno (PM)²⁰;
- la frequente alta complessità del danno motorio e cognitivo e gli alti costi limitano l'uso routinario della PSG, il gold standard diagnostico²¹;
- non è ben definita la finestra temporale migliore per la PSG/PM, è inoltre possibile nel tempo uno spontaneo miglioramento del DRS con rischio di *over treatment* delle terapie avviate in periodo acuto-subacuto²².

Questi pazienti possono presentare altri disturbi del sonno come insonnia, eccesso di sonnolenza diurna centrale, alterazioni del ritmo circadiano sonno-veglia, parasonnie, disturbi del movimento sonno-relati²³: si tratta quindi di malati spesso complessi che richiedono la presa in carico da parte di centri con personale ben formato e strumentazione adeguata.

Le Linee Guida nazionali ed internazionali raccomandano la CPAP come prima opzione nel trattamento di pazienti OSAHS con CVD.

Le LL GG nazionali ed internazionali^{12,13,19} raccomandano la CPAP come prima opzione nel trattamento di pazienti OSAHS con CVD, in associazione a misure comportamentali mirate alla riduzione dei fattori di rischio. In pazienti con problematica aderenza alla CPAP e/o in casi selezionati sono state proposte anche altre opzioni terapeutiche in associazione/sostituzione alla CPAP: terapia posizionale obbligatoria nel sonno, *oral appliance*, ventilazione bi-level, *transnasal pressure insufflation*, ossigenoterapia^{5,21}.

CPAP e paziente con OSAHS e stroke

Esistono 7 RCT sull'uso per breve periodo e/o in fase acuta-subacuta della CPAP/AutoCPAP (APAP) in pazienti con OSAHS e stroke. Questi studi hanno cercato di verificare soprattutto se l'uso precoce della CPAP/APAP rispetto all'evento CVD migliora gli outcome di recupero neurologico.

Esistono 3 studi di coorte/RCT sull'uso prolungato (> 2 anni) della CPAP in pazienti con OSAHS e stroke per verificare in primis se è in grado di ridurre la recidiva di incidente cerebrovascolare e di migliorare la sopravvivenza.

La CPAP nella fase acuta-subacuta dello stroke

Il razionale della CPAP/APAP in fase precoce è che i pazienti con stroke ed OSAHS moderata-grave hanno

una condizione funzionale e neurocognitiva peggiore dei pazienti con stroke senza OSAHS, con tempo di degenza ospedaliera più lungo ²⁴.

Pazienti con stroke ed OSAHS moderata-grave hanno una condizione funzionale e neurocognitiva peggiore dei pazienti con stroke senza OSAHS.

Una criticità dell'uso della CPAP/APAP in fase acuta dello stroke sono i possibili effetti emodinamici sfavorevoli sulla circolazione cerebrale, in particolare sull'area di penombra ischemica perilesionale. Scala et al. ²⁵ hanno dimostrato in un piccolo gruppo di pazienti avviati a APAP la prima notte post-stroke e a studio diagnostico con PM la seconda notte, che 5/12 hanno usato il dispositivo per > 3 ore, che gli indici poligrafici erano migliorati, che la pressione arteriosa sisto-diastolica e media nella notte di APAP era inferiore a quella in respiro spontaneo, che il flusso cerebrale medio in veglia diminuiva progressivamente incrementando la CPAP. Questo studio però in definitiva non ha chiarito se gli effetti positivi della CPAP sulla gravità dell'OSAHS superano gli effetti negativi sull'emodinamica cerebrale.

I criteri di selezione del paziente sono un altro aspetto di grande rilevanza, in particolare la gravità ed estensione del danno neurologico sono elementi critici nel determinare il livello di aderenza alla CPAP ²¹ e la maggior parte degli studi in letteratura sono stati eseguiti in pazienti con basso score di danno neurologico.

Alcuni lavori che non hanno mostrato vantaggi con la CPAP in acuto-subacuto consentono tuttavia di entrare nel merito delle criticità che vanno affrontate con questi pazienti ^{26,27}. Hsu et al. ²⁶ in un RCT monocentrico avviato 10-14 giorni dopo lo stroke in 15 pazienti che hanno fatto uso per 2 mesi di CPAP vs 15 pazienti in terapia convenzionale non hanno trovato differenze nel recupero in attività fisica a 8 e 24 settimane. Tuttavia la compliance alla CPAP era di solo 0,16 ore/notte e a nostro parere nel lavoro si individuano anche problemi di selezione del paziente, qualificazione del personale nella gestione della CPAP, comunicazione con il paziente e la famiglia. Brown et al. ²⁷ hanno ritenuto di avere dimostrato con un RCT monocentrico avviato entro 7 gg dallo stroke che la Sham-CPAP può essere usata negli studi RCT in quanto l'aderenza a 3 mesi era analoga a quella della CPAP terapeutica. Poiché la compliance era però molto bassa (53 ore totali nel gruppo Sham, 74 nel gruppo CPAP) a nostro parere lo studio conferma soprattutto il precedente riguardo la centralità della qualificazione del personale, del counseling, della comunicazione.

Ryan et al. ²⁸ hanno eseguito un RCT, avviato dopo 19-21 giorni dallo stroke, comprendente 2 gruppi di 22 pazienti con AHI >15 avviati a CPAP vs terapia riabilitativa standard. Ad un mese il gruppo-CPAP aveva minor sonnolenza e miglior recupero neurologico (*Canadian*

Neurological Scale). L'aderenza alla CPAP è risultata molto alta (4,96 ore /notte con tempo totale di sonno di 5,60 ore) e gli autori hanno attribuito questo dato alla grande esperienza ed adeguata formazione del personale sanitario coinvolto.

Minnerup et al. ²⁹ hanno eseguito un RCT monocentrico in cui i pazienti eseguivano CPAP le prime 3 notti dopo lo stroke riprendendola per altri 4 gg se la polisonnografia eseguita in 4° notte documentava l'OSAHS. Il 40% dei pazienti ha avuto un'aderenza eccellente (definita come > 4 ore/notte), il carico di lavoro notturno per il personale infermieristico nelle prime 3 notti non è stato diverso fra gruppo CPAP e gruppo in terapia convenzionale, il recupero neurologico a 8 giorni era migliore come trend per i pazienti in CPAP (ma statisticamente significativo nei pazienti con aderenza eccellente).

Parra et al. ³⁰ in un RCT policentrico (7 centri) hanno avviato a CPAP o terapia tradizionale pazienti con AHI > 20 entro 3-6 giorni dallo stroke. Gli autori non hanno trovato alcuna differenza a 1-3-6-12-14 mesi fra i 2 gruppi in termini di valori medi relativamente a recupero neurologico (*Canadian Neurological Scale*), recupero funzionale/motorio (*Rankin scale*), qualità di vita (SF36), recidiva di evento CVD e mortalità. Tuttavia la percentuale di pazienti che al 1° mese hanno avuto un significativo recupero in Canadian e Rankin Scale era significativamente maggiore nel gruppo in CPAP, dato che consentiva di affermare che la CPAP velocizza il recupero neurologico in fase subacuta.

Bravata et al. ³¹ in RCT policentrico (3 centri) condotto su pazienti con stroke ed OSAS (AHI > 5) che venivano avviati a CPAP già in 2° notte post-evento hanno dimostrato che il recupero neurologico (NIHSS) dopo 1 mese era statisticamente superiore nel braccio in CPAP, era condizionato dal livello di aderenza al dispositivo pressorio, la precocità dell'intervento condizionava l'entità del risultato (maggiore quando iniziato nelle prime 24 ore post-stroke).

Questi dati, benché suggestivi, non forniscono tuttavia una risposta definitiva sul vantaggio dell'uso precoce della CPAP nei pazienti con OSAHS ed evento cerebrovascolare acuto; emergono inoltre numerosi aspetti critici in grado di influenzare profondamente l'outcome riabilitativo di questi pazienti.

La CPAP in prevenzione secondaria della malattia cerebrovascolare

Esiste un limitato numero di studi coerenti/RCT sull'uso della CPAP in prevenzione secondaria dell'evento cerebrovascolare acuto con follow up superiore ai 24 mesi.

La premessa pessimistica di questi studi di follow up lungo è stata il lavoro di Bassetti et al. ³² che aveva trovato in un gruppo di 70 pazienti con AHI > 15 avviato a APAP/CPAP dopo > 7 giorni dallo stroke un'aderenza a 5 anni pari solo all'11%. I successivi studi non hanno confermato questo dato.

Parra et al.³³ in uno studio RCT policentrico (3 centri) hanno dimostrato che pazienti con AHI > 20 avviati dopo 3-6 giorni dallo stroke a CPAP vs terapia standard presentavano una miglior sopravvivenza e una minor % di recidiva di evento CVD a 68 mesi; l'aderenza alla CPAP era 5,3 ore/notte per 6,8 giorni/settimana. I pazienti avevano di base un limitato danno neurologico.

Pazienti con AHI > 20 avviati dopo 3-6 giorni dallo stroke a CPAP vs terapia standard presentavano una miglior sopravvivenza.

Martinez-Garcia et al.³⁴ in uno studio monocentrico prospettico di 5 anni hanno dimostrato un'aderenza pari al 31,2% e una peggiore mortalità nei pazienti con AHI > 20 non avviati a CPAP rispetto ai pazienti con AHI < 10, AHI 10-19, AHI > 20 avviati a CPAP. Nel sottogruppo AHI > 20 non avviato a CPAP la mortalità era prevalentemente per recidiva di stroke. L'osservazione che il sottogruppo con AHI 10-19 aveva la stessa sopravvivenza di quello con AHI < 10, ha spinto gli autori a chiedersi se le LL GG che raccomandano il trattamento con AHI 5-15 portino a overtreatment. Sempre Martinez-Garcia et al.³⁵ hanno valutato la recidiva di evento CVD non fatale a 7 anni trovandola più frequente nei pazienti con AHI > 20 non avviati a CPAP rispetto ai pazienti con AHI < 10, AHI 10-19 ed AHI > 20 avviati a CPAP.

La CPAP nel paziente con stroke e apnee centrali

Una recente review di 17 studi ha trovato che solo il 7% dei pazienti con stroke ha apnee centrali² e si pensa che nella maggior parte dei casi sia un evento limitato a pazienti con scompenso cardiaco pre-clinico³⁶. La letteratura non è omogenea relativamente alle apnee centrali come fattore di rischio per mortalità. Per Sahlin et al.³⁷ gli eventi centrali non sono un fattore di rischio di mortalità, non avendo trovato nessuna differenza a 5 anni fra i 28 pazienti con questo tipo di DRS e i controlli. Al contrario Rowat et al.³⁸ oltre a trovare un'alta prevalenza di CSR-CSA (28% di 133 pazienti) hanno documentato che la mortalità a 3 mesi era del 91%. In mancanza di LL GG la valutazione del trattamento con CPAP delle apnee centrali nel paziente con stroke è funzione in primis sia della gravità del disturbo PSG/PM sia della sintomatologia del paziente e nella routine clinica è empiricamente individualizzato caso per caso. Un solo lavoro ha valutato il ruolo della ventilazione servo-assistita (ASV) nei pazienti con apnee centrali resistenti alla CPAP. Brill et al.³⁹ in uno studio retrospettivo su 15 pazienti con CSR presente a 11 mesi dall'evento cerebrovascolare e resistente in 13/15 alla CPAP/NIV hanno documentato una significativa riduzione dell'AHI ($46,7 \pm 24,3$ vs $8,5 \pm 12$ h, $p = 0,001$) e della sonnolenza diurna (ESS, $8,7 \pm 5,7$ vs $5,6 \pm 2,5$, $p = 0,08$) a 3 e 6 mesi, con una buona aderenza alla ASV (uso di $5,5 \pm 2,4$ ore/notte).

Conclusioni

La prevenzione primaria della CVD è un consolidato target delle LL GG nazionali ed internazionali sulla gestione e trattamento dell'OSAHS¹²⁻¹³.

Le stesse LL GG raccomandano il trattamento con CPAP per la prevenzione secondaria della recidiva degli eventi acuti cerebrovascolari nei pazienti con OSAHS e stroke. Non ci sono indicazioni definitive sul timing e setting di inizio della CPAP in pazienti con stroke ed OASHS. Per quanto riguarda il timing la letteratura fornisce dati suggestivi ma non definitivi sul vantaggio di una terapia precoce della CPAP finalizzato ad un miglior recupero neurologico e funzionale. I dati riguardanti il vantaggio dell'uso delle CPAP in termini di prevenzione secondaria della recidiva di eventi cerebrovascolari o in termini di ridotta mortalità sono invece a nostro parere più robusti.

Il risultato della terapia con CPAP nel paziente con OSAHS e stroke dipende strettamente dai criteri di selezione del paziente, dal timing in cui viene avviata, dall'esperienza e competenza del centro che prende in carico il paziente.

Bibliografia

- Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, et al. *Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years.* JAMA 2013;309:1136-44.
- Johnson KG, Johnson DC. *Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis.* J Clin Sleep Med 2010;6:131-7.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. *Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death.* N Engl J Med 2005;10;353:2034-41.
- Yaggi H, Mohsenin V. *Obstructive sleep apnoea and stroke.* Lancet Neurol 2004;3:333-42.
- Lipford MC, Park JG, Ramar K. *Sleep-disordered breathing and stroke: therapeutic approaches.* Curr Neurol Neurosci 2014;14:431.
- 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;36:1046-53.
- 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;172:1447-51.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. *Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study.* Am J Respir Crit Care Med 2010;182:269-77.
- Loke YK, Brown JW, Kwok CS, et al. *Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis.* Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;5:720-8.
- Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. *Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial.* JAMA 2012;307:2161-8.
- Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. *Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke 2014;45:3754-832.

12. Gay P, Weaver T, Loube D, et al. *Positive Airway Pressure Task Force. Standards of Practice Committee. American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults.* *Sleep* 2006;29:381-401.
13. Insalaco G, Fanfulla F, Benassi F, et al. *Raccomandazioni per la diagnosi e cura dei disturbi respiratori nel sonno.* Milano: AIPO Ricerche Edizioni 2011.
14. Vingerhoets F, Bogousslavsky J. *Respiratory dysfunction in stroke.* *Clin Chest Med* 1994;15:729-37.
15. Askenasy JJ, Goldhammer I. *Sleep apnea as a feature of bulbar stroke.* *Stroke* 1988;19:637-9.
16. Portela PC, Fumadó JC, García HQ, et al. *Sleep-disordered breathing and acute stroke.* *Cerebrovasc Dis* 2009;27(Suppl 1):104-10.
17. Brown DL. *Sleep disorders and stroke.* *Semin Neurol* 2006;26:117-22.
18. Birkbak J, Clark AJ, Rod NH. *The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review.* *J Clin Sleep Med* 2014;10:103-8.
19. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. *Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* *Stroke* 2014;45:2160-236.
20. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, et al. *Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke.* *J Neurol* 2000;247:41-7.
21. Mello-Fujita L, Kim LJ, Palombini Lde O, et al. *Treatment of obstructive sleep apnea syndrome associated with stroke.* *Sleep Med* 2015;16:691-6.
22. Bravata DM, Concato J, Fried T, et al. *Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke.* *Sleep* 2011;34:1271-7.
23. Im KB, Strader S, Dyken ME. *Management of sleep disorders in stroke.* *Curr Treat Options Neurol* 2010;12:379-95.
24. Aaronson JA, van Bennekom CA, Hofman WF, et al. *Obstructive sleep apnea is related to impaired cognitive and functional status after stroke.* *Sleep* 2015;38:1431-7.
25. 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.
26. 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;77:1143-9.
27. Brown DL, Chervin RD, Kalbfleisch JD, et al. *Sleep apnea treatment after stroke (SATS) trial: is it feasible?* *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:1216-24.
28. Ryan CM, Bayley M, Green R, et al. *Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea.* *Stroke* 2011;42:1062-7.
29. Minnerup J, Ritter MA, Wersching H, et al. *Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke: a randomized feasibility study.* *Stroke* 2012;43:1137-9.
30. Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, et al. *Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial.* *Eur Respir J* 2011;37:1128-36.
31. Bravata DM, Concato J, Fried T, et al. *Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke.* *Sleep* 2011;34:1271-7.
32. 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;37:967-72.
33. Parra O, Sánchez-Armengol Á, Capote F, et al. *Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial.* *J Sleep Res* 2015;24:47-53.
34. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, et al. *Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study.* *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:36-41.
35. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ, et al. *Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment.* *Eur Respir J* 2012;39:906-12.
36. Nopmaneejumruslers C, Kaneko Y, Hajek V, et al. *Cheyne-Stokes respiration in stroke: relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction.* *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1048-52.
37. Sahlin 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.
38. 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;21:340-7.
39. Brill AK, Rösti R, Hefti JP, Bassetti C, et al. *Adaptive servo-ventilation as treatment of persistent central sleep apnea in post-acute ischemic stroke patients.* *Sleep Med* 2014;15:1309-13.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.