

뇌졸중 환자에서 흔한 수면 문제 및 수면 관리

충남대학교 의과대학 재활의학교실

지성주 · 전현규

Management of Frequent Sleep Problem after Stroke

Sungju Jee, M.D., Ph.D. and Hyunkyu Jeon, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Chungnam National University School of Medicine

Sleep related breathing disorders comprises disorders related abnormal pattern and status of the gas exchange during sleep. It has been reported that abnormal sleep pattern could results in an autonomic dysfunction during sleep and ends up to increase possibility to induce stroke and cardiovascular disease associated with atherosclerosis. Stroke is a disorder, which could cause death and critical disability in the adulthood. Sleep related breathing disorders and stroke has causal relationship in each other, which could influence on recovery to each other. Systematic evaluation and management for sleep disorder after stroke might have clinical importance. This review will comprise of topics about sleep related disorders in stroke patients including epidemiology, relationship between stroke and sleep disorder, diagnosis, and management of frequent sleep disorder. (**Brain & NeuroRehabilitation 2016; 9: 20-24**)

Key Words: sleep wake disorder, sleep apnea syndrome, stroke, rehabilitation, therapy

서 론

수면호흡장애(Sleep related breathing disorders, SBD)는 수면 중 비정상적인 호흡 패턴 또는 가스 교환의 비정상적인 감소를 말한다. 이로 인해 수면 기간 및 수면 구조의 변화를 초래하고, 다양한 주간 증상 및 야간 증상, 다발 기관 기능 이상을 유발한다. 기존의 연구에 의하면 일반인의 3~28%에서 수면 호흡장애를 가지고 있으며, 한국인을 대상으로 한 연구결과 중년 남자와 여자의 27%, 16%에서 수면무호흡 증상을 가지고 있는 것으로 보고된 바 있다.

뇌졸중의 개인적, 사회적, 경제적 손실은 매우 심각하며, 전 세계적으로 사망의 두번째 원인이다. 85%의 뇌졸중은 뇌의 특정영역에 뇌혈류가 일시적 또는 영구히 감소되는 뇌경색이다.¹ 혈액-뇌 차단 파괴에 뒤따르는 뇌손상 과정은 염증반응에서 시작되어, 산화 스트레스, 활성화 독

성, 세포사멸의 단계에 이르게 된다.² 기존의 뇌졸중 이후 뇌손상 회복에 관한 임상연구들은 혈류를 회복시키고, 혈관 리모델링을 이해하고, 염증을 줄이고, 신경가소성을 촉진하는 것에 집중되고 있다.³ 하지만, 재발이 흔하고, 사망률이 높은 뇌졸중의 특성상 좀더 공격적으로 1, 2차 예방인자들을 확인할 필요가 있다. Hermann 등⁴의 연구에 의하면 뇌졸중 환자의 60~70%에서 수면호흡장애를 가지고 있는 것으로 밝혀졌으며 이는 일반적인 인구에서의 빈도보다 훨씬 높다. 이를 통해 우리는 수면호흡장애가 뇌졸중의 발생에 영향을 미치는 인자임을 유추할 수 있다.

본 종설에서는 뇌졸중 환자의 수면 구조, 수면장애의 종류 및 수면장애와 뇌졸중 발생의 상관 관계에 대해 살펴보고 수면 장애의 관리에 대해 알아보고자 한다.

본 론

1) 뇌졸중 발생 이후 수면의 변화

수면-각성 주기(sleep-wake cycle)는 뇌줄기(brainstem), 시상하부(hypothalamus), 시상(thalamus)에 존재하는 복잡한 상호연계 기전에 의해 조절된다. 급성 뇌경색과 같은 뇌의 병변이 이들 부위에 발생하게 되면 수면-각성 주기가 망가질 수 있는 가능성이 있다. Giubilei 등⁵은 급성기 뇌

Correspondence to: Sungju Jee, Department of Rehabilitation Medicine, Chungnam National University School of Medicine, 266, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: 042-338-2423, Fax: 042-256-6056
E-mail: drjeesungju@hanmail.net

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (No. NRF-2015-R1C1A1A01055923).

졸중 환자에서 전체 수면 시간 및 수면 효율성의 감소, 수면 잠복기의 증가, 서파 수면 및 Rapid eye movement (REM) 수면의 감소 등의 결과를 보고하였다. 20명의 뇌졸중 환자를 대상으로 시행된 한 연구에 의하면 45%의 환자에서 전체 수면 시간(sleep duration) 및 수면 효율(sleep efficiency)이 정상범위 안에 있음에도 불구하고 수면 잠시(sleep latency)가 증가되는 결과를 보였다.⁶

뇌졸중 이후의 수면 양상의 변화는 다양한 요인에 의해서 발생하게 된다. 첫째로 수면-각성 주기의 생성과 유지에 관련된 신경조직의 손상 및 부종에 의하며, 둘째로 움직임의 제한, 통증 및 정신적 고통 등의 뇌졸중 발생 후 생물학적 요소에 의한다. 마지막으로 뇌졸중 후 입원으로 인한 침상 이동 제한, 중환자실에서 지속적인 조명 및 소음 등의 환경적인 요인도 영향을 미치게 된다.⁷

2) 뇌졸중 환자의 흔한 수면 장애

수면 장애의 국제분류(International Classification of sleep disorder, version 2)에 의하면 수면 장애는 (1) 불면증, (2) 수면 관련 호흡 장애, (3) 중추 기원의 과다 수면증, (4) 하루주기 리듬 수면장애, (5) 사건 수면, (6) 수면 관련 운동 증상, (7) 단일 증상, (8) 기타 수면 장애로 분류된다.⁸

Hermann 등⁴의 보고에 따르면, 뇌졸중 환자의 38%에서 불면증, 수면 분절 및 하루 주기 장애가 보고 되었으며, 20~40%에서 과다 수면, 60~70%에서 수면 관련 호흡 장애의 발병률을 보였다. 즉, 뇌졸중 이후 흔한 수면장애는 수면관련 호흡장애(sleep related breathing disturbance), 불면증, 과다 수면 순으로 보고 되었다.

(1) 수면호흡장애

수면호흡장애는 시간당 무호흡-저호흡 지수(apnea-hypopnea index) 10이상으로 정의하며, 뇌졸중 환자에서 흔하게 보고되고 있다. 수면호흡장애가 있는 환자들은 야간에 수면-시작 불면(sleep onset insomnia), 코골이(snoring), 불규칙적인 호흡, 숨가쁨(shortness of breath), 심계항진(palpitation) 및 야뇨(nocturia) 증상을 나타낸다. 주간 증상으로 두통, 피로감, 과도한 졸림 및 주의 집중, 기억력 저하를 들 수 있다. 급성 뇌졸중환자의 50%~70%에서 수면호흡장애가 확인 된다.^{7,9} 대부분의 연구들에서 수면호흡장애의 발생 여부는 뇌졸중의 중등도, 병변의 위치 및 원인과 유의한 연관 관계가 없었으며, 일과성 허혈 발작과 뇌졸중 환자군 사이에 발생 빈도의 차이를 보이지 않았다는 보고로 보아 수면호흡장애는 뇌손상의 결과일 수도 있고, 뇌졸중 이전에 이미 가지고 있던 상태일 수도 있다.⁹⁻¹¹

폐쇄성 수면 무호흡(obstructive sleep apnea, OSA)은 수면호흡장애의 가장 흔한 형태이며 상기도 폐쇄에 의한 공

기 흐름의 단절에 의한다. 중추성 수면 무호흡은 드물지 않게 발생하며 주로 의식의 저하나 심폐 기능 저하가 있는 양측성 뇌졸중 환자에서 보고되었다.¹² 이는 중추 자율신경계와 연결되어 있는 뇌섬엽(insula) 및 시상(thalamus) 부위의 손상과 관련이 있다.¹³ 중추성 수면 무호흡은 아급성기가 되면 호전되는 양상을 보였다.¹²

뇌졸중의 아급성기에 수면호흡장애는 호전되는 양상을 보였으나, 50% 정도의 뇌졸중 환자에서 발병 2~3개월에도 무호흡-저호흡 지수는 시간당 10이상으로 보고되었다.^{7,14} 중추성 수면무호흡은 폐쇄성 수면무호흡 보다 잘 호전되었다. 뇌졸중 이후 수면 장애의 호전은 신경학적 장애의 회복, 양와위 자세 유지 시간의 감소, 폐기능의 회복 및 환자의 움직임들이 영향을 미친 것으로 볼 수 있다.

(2) 불면증(Insomnia)

불면증은 수면 시작 또는 유지의 장애, 조기 각성, 수면 질의 저하 및 주간 피로감으로 정의할 수 있다. 뇌졸중 이후 불면증은 뇌손상 자체에 의해 발생할 수 있고, 뇌졸중 합병증과 주로 연관되어 있다. 뇌졸중 후 불면증은 흔하게 발생하며 환경적인 요인(소음, 조명, 중환자실 등)에 의해 주로 발생하는 것으로 알려져 있다. 이 밖에 동반 질환(심부전, 수면 호흡 장애, 불안, 우울, 통증 등) 및 뇌간의 손상과 같은 문제도 불면증을 유발할 수 있다. 뇌졸중 이후 불면증은 드물지 않으며, 277명의 환자들을 대상으로 한 체계적 연구에서 57%의 환자에서 첫 1개월에서 불면증이 발견되었고, 18%의 환자들은 뇌졸중 이후 불면증이 지속적으로 나타났다.¹⁵ 불면증으로 인해 주간 졸음, 피로, 과제 수행 능력의 저하, 관계 형성 문제, 공격성, 집중력 저하 등의 주간 증상을 유발하는 것을 고려할 때, 불면증은 뇌졸중의 회복을 방해할 것으로 예측된다.

(3) 수면각성장애(Wakefulness disturbance)

뇌졸중 후 과수면증(hypersomnia), 과다 주간수면(excessive daytime sleepiness, EDS) 및 피로(fatigue) 등의 수면각성장애가 발생한다. 발병 1개월 내에 뇌졸중 환자의 27%에서 과수면증이 발생했으며, 28%에서 주간 과다수면, 46%에서 피로증상을 보였다.⁴

과수면은 증가된 수면과 동반된 비정상적인 수면 경향으로 정의할 수 있으며 피질하 부위의 뇌졸중, 즉 미상핵-피핵, 시상-중뇌, 상부 뇌교, 내측 교대수뇌에 발생한 뇌졸중 환자에서 주로 보고되고 있다. 피로는 발병 후 1개월간 지속되며 일과성 허혈 발작보다 경도의 뇌졸중에서 호발하는 양상을 보였다.

3) 수면장애와 뇌졸중 위험 인자

수면 호흡장애는 뇌졸중의 위험인자로 알려져 있다. 위

험 인자들을 보정한 Yaggi 등의 연구에 의하면 수면 호흡 장애의 한 종류인 폐쇄성 수면 무호흡은 뇌졸중의 발병 위험 및 사망률을 높였으며, 무호흡-저호흡 지수가 36 이상인 심한 수면 호흡장애 환자에서 더 높은 위험률을 보였다.¹⁶ Arzt 등의 연구는 수면 호흡장애를 가진 환자를 대상으로 뇌졸중의 발병에 대해 최장 12년간 추적 관찰되었으며 무호흡-저호흡 지수가 20 이상인 환자에서 다른 환자에 비해 유의한 뇌졸중 발생 위험률을 보였다.¹⁷

최근 수면 호흡장애와 뇌졸중 발생과의 상관 관계가 제시되었는데, 폐쇄성 수면 무호흡을 가진 환자에서 반복되는 저산소증, 흉강내압의 변화 및 교감신경의 활성화가 관찰되었다.¹⁸ 이러한 변화는 급성기에는 혈액학적인 불안정성과 동반된 혈압의 변화, 부정맥 및 뇌혈류의 파동을 유발하게 되고, 만성적으로 발생할 경우에는 산화 스트레스, 염증 및 혈관내피 기능저하가 발생한다. 이로 인해 동맥 고혈압, 당 내성 및 동맥 경화가 발생하며 뇌졸중 발생의 위험인자가 된다.¹⁸

4) 수면장애와 뇌졸중의 예후

(1) 수면 호흡장애

수면 호흡장애는 뇌졸중 환자에서 급성기 신경학적인 악화,¹⁹ 입원기간의 연장²⁰을 초래할 수 있으며, 이는 뇌졸중 이후 단기 및 장기적인 예후에 영향을 미친다. 뇌졸중 이후 수면호흡장애의 존재는 뇌졸중 발병 6개월 후의 바텔지수에 영향을 주며²¹, 발병 후 10년 동안에 높은 사망률을 보였다.²²

수면 호흡장애를 가진 환자에서 나쁜 예후를 가지는 원 인들에 대해 여러 연구가 진행되었다. 무호흡-저호흡 지수가 30 이상인 심한 수면 호흡장애를 가진 뇌졸중 환자와 그렇지 않은 환자를 비교한 연구에서 심한 수면 호흡장애를 가진 환자군(시간당 무호흡-저호흡 지수 30초과)에서 수

면호흡장애를 가지지 않은 환자군(시간당 무호흡-저호흡 지수 10미만)에 비해 주간 및 야간의 혈압이 유의하게 높은 결과를 보였다. 이를 통해 뇌졸중 환자에서 수면 호흡 장애는 고혈압과 동반된 미세혈관병증에 의한 것으로 설명될 수 있을 것이다.

(2) 수면각성장애

과다 주간 수면 및 피로감은 우울증, 불안 및 인지기능 저하를 유발하며 재활치료 및 삶의 질에 나쁜 영향을 끼친다. 뇌졸중 후 피로감에 대한 코호트 연구에 의하면 이는 자립 및 사망률에 독립적인 인자로 보고되었다.²³ 피로감을 가진 뇌졸중 환자에서 입원 기간이 길었으며 사망률이 증가하는 결과를 보였다.

(3) 불면증

수면 시간의 증가 및 감소는 사망률에 영향을 미쳤다. 또한 수면제나 안정제를 사용한 경우 사망률은 각각 31%, 39% 증가하는 결과를 보였다.²⁴

5) 수면장애의 진단 및 치료

(1) 수면호흡장애

지속 양압 호흡(Continuous positive airway pressure, CPAP)은 폐쇄성 무호흡의 일차적인 치료방법이다(Table 1). 수면호흡장애는 조기 스크리닝 및 CPAP 치료가 모든 뇌졸중 환자에게 필요하겠지만, 수면호흡장애 진단을 위한 수면 다원검사는 비용적 문제 및 장비 운용은 문제로 많이 시행되지 못하고 있다. 수면호흡장애의 치료는 2차적인 합병증(호흡기계 감염, 통증 등)을 예방하고 수면 중 호흡을 방해할 수 있는 수면제의 사용을 주의해야 하며, 적절한 자세를 취하는 것이 도움이 된다.

수면호흡장애는 급성기 뇌졸중 시기 이후에 회복이 되기 때문에, 자동으로 압력이 조정되는 CPAP system이 선호된다.^{25,26} 급성기 뇌졸중 환자에서 CPAP치료의 순응도

Table 1. Diagnostics and Treatment of Sleep-Related Breathing and Sleep-Wake Disorders Following Stroke

Sleep-wake disorder	Diagnosis	Avoid/use with caution	Treatment	Level of evidence/ recommendation
Obstructive sleep apnea	History, respirography (polysomnography)	Alcohol, hypnotic, sedative, antidepressant	CPAP Weight loss, preference of lateral to supine sleeping position	IV, U IV, U
Disturbance of wakefulness (hypersomnia, EDS, fatigue)	History, questionnaires (actigraphy, polysomnography, vigilance tests)	Alcohol, hypnotics, sedatives, antidepressant	Stimulating antidepressant, Stimulants Levodopa	IV, U IV, U IV, U
Insomnia	History, questionnaires (actigraphy, polysomnography, vigilance tests)	Alcohol, caffeine, stimulating antidepressant	Zolpidem, Zopiclone Sedative antidepressants Non-pharmacologic sleep hygiene	IV, U IV, U IV, U

Recommendations were made based on the American Academy of Neurology classification of recommendation. Only studies in stroke patients were considered for these recommendations. EDS: excessive daytime sleepiness, CPAP: continuous positive airway pressure, BiPAP: biphasic positive airway pressure.

는 25~50%로 보고되었으며 저조한 참여율을 보였다.^{27,28} 이는 수면호흡장애의 자연회복, 운동 및 인지능의 장애, 실어증, 비강 건조, 연하기능장애, 환자에서 과다 주간수면이 나타나지 않는 것과 연관이 있다.⁴

수면호흡장애를 가진 뇌졸중 환자에서 조기에 이를 치료하는 것은 더 나은 비용대비 효과를 보였으나 실제로 순응도는 매우 낮았다. 수면호흡장애를 가진 정상 성인에 비해 더 적은 CPAP사용 시간을 보였기에 수면호흡장애 및 CPAP에 대한 적절한 교육 및 정보를 제공하는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다.

뇌졸중 환자에서 수면호흡장애의 CPAP치료의 효과에 대해서는 다양한 연구가 있었으며 뇌졸중 발병 후 3주간 시행되었을 때 운동 및 기능적인 향상을 보였으며 높은 순응도를 보였다.²⁹ 급성기 뇌졸중 환자를 대상으로 3일간 CPAP 치료를 시행했을 때 무호흡-저호흡 지수는 유의하게 감소했으며 NIHSS의 호전을 보였다.³⁰ Parra 등의 연구에 의하면 CPAP 치료를 시행한 그룹에서 대조군에 비해 Rankin scale, Canadian scale의 호전, 심혈관 질환 발생까지의 시간, 사망률의 유의한 차이를 보였다.³¹ 뇌졸중 환자에서 CPAP를 적용하고 치료효과를 높이기 위해서는 조기에 수면호흡장애를 진단하고 CPAP를 적용하는 것이 중요하며, 지속적인 수면호흡장애의 관리는 뇌졸중 이후 회복 및 기능 수준에도 영향을 줄 수 있기 때문에 가능한 치료 순응도를 유지하도록 노력할 필요가 있다.

(2) 불면증

뇌졸중 후 불면증의 치료는 인지행동치료 및 필요 시 단기간의 수면제 사용이다(Table 1). 과거에는 Bromide, Barbiturate, Paraldehyde, Methaqualone 계열의 약제들 및 벤조디아제핀계 약물들이 주로 사용되었다. 벤조디아제핀계 약물은 밤에 깨는 횟수를 줄이며 총 수면 시간을 늘리는 효과가 있으나, 주간 기능 저하 및 비회복성 수면의 부작용이 있어 현재 잘 사용되지 않는다.

비-벤조디아제핀 계열 약물은 인지기능, 근이완 등의 부작용, 항경련, 항불안 효과가 적으며 강한 진정 및 수면 효과를 가져 최근 뇌졸중 환자에서 주로 사용되고 있다. Zolpidem은 작용 시간이 빠르며 수면-시작 잠복기를 줄이고 수면의 질을 향상 시키며 전체적인 수면 기간을 증가시키는 장점을 보인다. 안정성 측면에서는 부작용 발생률이 낮고 중독성이 낮으며 약물 내성 및 약물상호작용이 적다. 드물지만 졸림, 어지럼증, 소화계통 및 기억력 장애를 유발하는 것으로 보고되었다.

(3) 수면각성장애

수면각성장애는 임상적 진단 및 뇌파가 진단에 도움이 될 수 있다. 뇌졸중 후 과수면증의 치료는 20~40 mg의

bromocriptine, 200 mg의 modafinil, 20~50 mg의 methylphenidate이 사용될 수 있으며, Levodopa (100 mg/day), Methylphenidate (5~30 mg/day) 사용을 통해 각성에 도움을 줄 수 있다. 항우울제 또한 과수면증 치료에 사용될 수 있다.

결론

뇌졸중 환자에서 수면호흡관련 장애는 상당히 높은 빈도에서 나타나며, 아급성기에도 지속되는 것으로 보고되고 있으나, 우리나라에서는 재활치료를 받는 아급성기 뇌졸중 환자들의 수면 상태에 대한 연구가 매우 드문 실정이다. 국내외 보고와 같이 수면호흡장애는 뇌졸중의 발생과 뇌졸중 이후 회복과정에 모두 영향을 미치기 때문에 뇌졸중 환자들에서 이를 조기에 발견하고 치료할 수 있도록 노력하는 것은 뇌졸중 환자의 재활을 책임지는 재활의학과 의사로서의 책무이다.

References

- 1) Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. Nov 2013;1(5):e259-281.
- 2) Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. Sep 1999;22(9):391-397.
- 3) Ip HL, Liebeskind DS. The future of ischemic stroke: flow from pre-hospital neuroprotection to definitive reperfusion. *Interv Neurol*. May 2014;2(3):105-117.
- 4) Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology*. 2009;73(16):1313-1322.
- 5) Giubilei F, Iannilli M, Vitale A, et al. Sleep patterns in acute ischemic stroke. *Acta neurologica scandinavica*. 1992;86(6):567-571.
- 6) Sterr A, Herron K, Dijk D-J, Ellis J. Time to wake-up: sleep problems and daytime sleepiness in long-term stroke survivors. *Brain Injury*. 2008;22(7-8):575-579.
- 7) Bassetti CL. Sleep and stroke. Paper presented at: Seminars in neurology 2005.
- 8) Krieger J. The international classification of sleep disorders-Diagnostic and coding manual, MJ Thorpy. American Sleep Disorders Association, New York (1990). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 9// 1992;22(4):347-349.

- 9) Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*. Mar 1996;27(3):401-407.
- 10) 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*. Nov 2007;58 Suppl 5(Pt 2):575-582.
- 11) Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol*. Jan 2000;247(1):41-47.
- 12) Nopmaneejumruslers C, Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Bradley TD. Cheyne-Stokes respiration in stroke: relationship to hypoxemia and occult cardiac dysfunction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(9):1048-1052.
- 13) Hermann DM, Siccoli M, Kirov P, Gugger M, Bassetti CL. Central periodic breathing during sleep in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38(3):1082-1084.
- 14) 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 correlation. *Journal of physiology and pharmacology*. 2007;58(5):575-582.
- 15) Leppavuori A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Insomnia in ischemic stroke patients. *Cerebrovascular diseases*. 2002;14(2):90-97.
- 16) Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(19):2034-2041.
- 17) Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(11):1447-1451.
- 18) Lyons OD, Ryan CM. Sleep Apnea and Stroke. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015.
- 19) Iranzo A, Santamaria J, Berenguer J, Sanchez M, Chamorro A. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology*. Mar 26 2002;58(6):911-916.
- 20) Selic C, Siccoli MM, Hermann DM, Bassetti CL. Blood pressure evolution after acute ischemic stroke in patients with and without sleep apnea. *Stroke*. Dec 2005;36(12):2614-2618.
- 21) Turkington PM, Allgar V, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax*. May 2004;59(5):367-371.
- 22) 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. *Archives of internal medicine*. Feb 11 2008;168(3):297-301.
- 23) Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*. 2009;32(4):491.
- 24) Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep*. 2007;30(10):1245.
- 25) 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*. Jan 19 2002;359(9302):204-210.
- 26) Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 2001;163(2):344-348.
- 27) Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ, Cabero-Salt L, Salcedo-Maiques E. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest*. Oct 2005;128(4):2123-2129.
- 28) Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez 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*. Jul 1 2009;180(1):36-41.
- 29) Ryan CM, Bayley M, Green R, Murray BJ, Bradley TD. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. *Stroke*. 2011;42(4):1062-1067.
- 30) Sutherland BA, Minnerup J, Balami JS, Arba F, Buchan AM, Kleinschnitz C. Neuroprotection for ischaemic stroke: translation from the bench to the bedside. *International Journal of Stroke*. 2012;7(5):407-418.
- 31) Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *European Respiratory Journal*. 2011;37(5):1128-1136.