

REVIEW

DERLEME

KOMORBİDİTE:

TÜRK BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERNEĞİ İNME TANI VE TEDAVİ KILAVUZU – 2015

**Derya ULUDÜZ¹, Gülnur TEKGÖL UZUNER², Gülçin BENBİR¹, Baki GÖKSAN¹, Ali Kemal ERDEMOĞLU³,
Kürşad KUTLUK⁴, Nevzat UZUNER²**

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR

³Acıbadem Ankara Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ANKARA

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Bu bölümde migren, solunum bozuklukları ve uyku bozuklukları gibi inme ile ilişkili komorbiditeler ile ilgili güncel bilgi ve öneriler verilecektir.

Anahtar Sözcükler: İnme, migren, solunum bozuklukları, uyku bozuklukları.

COMORBIDITY:

GUIDELINES OF TURKISH SOCIETY OF CEREBROVASCULAR DISEASES – 2015

ABSTRACT

In this section, updated information and recommendation about stroke-related comorbidities including migraine, respiratory impairments and sleep disorders will be offered.

Key Words: Stroke, comorbidity, migraine, respiratory impairment, sleep disorders.

İnme ve Migren

Migren ve inme sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardır. Her ikisi de baş ağrısı ve serebral kan akımı değişikliğine bağlı nörolojik defisitlerle seyreder. Ancak migrenle inme arasındaki ilişki karmaşıktır ve genel olarak 3 grupta ele alınabilir migrenle indüklenen inme, migrenle ilişkili inme ve eşzamanlı migren ve inme.¹

Migrenle indüklenen inme tipik auralı migreni takiben ortaya çıkan nadir bir durumdur ve migrenöz infarkt olarak da adlandırılır. Uluslararası Baş Ağrısı Derneğinin (IHS) kriterlerine göre migrenöz infarkt tanısı, migren atağı sırasında 60 dakikadan uzun süren inatçı nörolojik defisit olması ve aynı zamanda nörolojik görüntüleme serebral infarkt kanıtlarının saptanmasıyla, diğer tüm nedenler elendikten sonra konabilir. Kısa süre önce gerçekleştirilen iki çalışma migrenöz infarktın auralı migreni olan genç kadınlarda oluşma eğilimi bulunduğunu ve lezyonların sıklıkla posterior dolaşım alanında görüldüğünü açığa çıkarmıştır. İnme şiddeti hafif bulunmuş ve genel prognozu iyi olarak değerlendirilmiştir. Bu durumun oluşma mekanizması bilinmemekle birlikte; vazospazm, kortikal yayımlı depresyon ve hiperkoagülabilite gibi farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür.¹

Migrenle ilişkili inme migren atağından biraz uzak bir zamanda (ör. interiktal faz) ortaya çıkan inmeyi tanımlar. Diğer bir tanım migrenle zamansal olarak ilişkili olan ancak IHS'nin kriterlerine tam uymayan veya migrenle birlikte ek inme mekanizmaları bulunan ve direkt bağlantı gösterilemeyen inme olgularını içerir. Bu durumda migrenöz infarkt için düşünülen mekanizmalara ek olarak, endotel disfonksiyonu gibi yaygın vaskülopatinin önemini vurgulayan mekanizmalar da rol oynayabilir.¹ Düşünülen diğer bir mekanizma hipotezi migren hastalarındaki olumsuz vasküler risk profilidir.¹ Migrenle patent foramen ovale ve servikal arter diseksiyonu gibi diğer inme risk faktörleri arasında da ilişki bulunduğu belirtilmiştir. Migrenle inme arasındaki ilişkide rol oynayabilecek olan üçüncü mekanizma da migren tedavisi ve kombine oral kontraseptifleri içeren ilaçların etkisidir. Kardiyovasküler ilaçlarla birlikte yoğun ergo türevi kullanımının iskemik komplikasyon riskini artırdığı saptanmıştır. Yüksek dozlu oral kontraseptifler özellikle vasküler risk faktörleri bulunan genç kadınlarda inme riskini artırır.¹

Migren inme riski oluşturan sistemik lupus eritematosus, antifosfolipid antikor sendromu, laktik asidoz gibi çok sayıda hastalık ve sendromla da ilişkilidir.¹ Migren ve iskemik inme arasındaki ilişki uzun yıllardır gözlenmektedir, ancak bu konuda yayınlanan çalışma ve meta-analizler çoğunlukla oldukça yakın tarihlidir.^{1,2} İlk yayınlarda 45 yaşından genç auralı migren öyküsü olan kadınlarda iskemik inme riskinin arttığı bildirilmiş, risk hesaplamaları 3,8 ile 8,4 arasında bulunmuştur.¹ 45 yaş ve üzerindeki 39.754 sağlıklı kadının 9 yıl süreyle izlendiği çalışmada auralı migreni olan kadınlarda iskemik inme riskinin 1,71'e çıktığı, 45-55 yaş arası kadınlarda riskin en yüksek düzeye ulaştığı saptanmıştır. Aurasız migrenle iskemik inme arasında ilişki görülmemiş. 55 yaş üzeri 12.750 erkek ve kadının alındığı Toplumlar Ateroskleroz Riski Çalışmasında da benzer sonuçlar saptanmıştır. 11 olgu kontrol, 3 kohort çalışmasının alındığı meta-analizde auralı ve aurasız migreni olan hastalarda iskemik inme riskinin 2,16 olduğu saptanmıştır. Yapılan diğer iki metaanalizde migrenin iskemik inme riskini 2 kat artırdığı, auralı migreni olanlarda ve kadınlarda riskin daha yüksek olduğu görülmüştür.¹ Sigara içen ve kombine oral kontraseptif kullanan migrenli kadınlarda riskin daha yüksek olduğu görülmüştür.³ Migrenle hemorajik inme arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalarda ilişki saptanırken, bazılarında saptanamamıştır. Kadın Sağlığı Çalışmasında auralı migrenin hemorajik inme riskini 2 kat artırdığı, ancak aurasız migrenin etkilemediği görülmüştür.¹ Migren ile hemorajik inme riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı metaanalize 1600 hemorajik inme olgusunu içeren 8 çalışma dahil edilmiştir. Migreni olan kadın hastalarda hemorajik inme riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.⁴ 20.925 migrenli, 104.625 kontrol olgusunun alındığı 2 yıl takip süreli çalışmada migren grubunda hemorajik inme geçirme hasar oranı 2,22 olarak bulunmuştur.⁵ Migrenin hemorajik inmeye neden oluşunu açıklayan mekanizmalar arasında iskemiye neden olan yoğun vazokonstriksiyonun ardından bölgesel kan akımı artışı sonucunda hemoraji oluşumu yer alır. Diğer mekanizma hipotezleri endotel disfonksiyonu, migren atağı sırasında damar duvarı ödemi ve trombosit disfonksiyonu yer almaktadır. Migren ve hemorajik inme beyin kan damarlarını etkileyen hastalıklar olarak birlikte de bulunabilirler.¹

Migrenle inme arasındaki ilişkiyi araştıran nörolojik görüntüleme çalışmalarında özellikle auralı migreni olan hastalarda beyaz madde lezyonlarının (sessiz infarkt benzeri lezyonlar) daha sık olduğu belirtilmiştir. Hollanda'da yapılan Migrende Serebral Anormallikler Epidemiyolojik Risk Analizi çalışmasında orta yaşlarda auralı migreni olan hastalarda, ileri yaşlarda MRG'de serebellar infarkt benzeri lezyon görülme prevalansının 7 kat arttığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilirken, aurasız migren ve migren dışı baş ağrıları olan hastalarda risk artışı bulunmadığı saptanmıştır. Vasküler Yaşlanmanın Epidemiyolojisi çalışmasında auralı migreni olan hastalarda beyin infarktlarının 3 kat arttığı, lezyonların çoğunun serebellum ve beyin sapının dışında lokalize olduğu görülmüştür.¹

Sonuç olarak, migren 55 yaşından genç kadınlarda inmeyle ilişkili görünmektedir. Migren hastalarında kombine oral kontraseptif ve sigara inme riskini artırmaktadır. Migren profilaksisinin inme riskini etkileyip etkilemediğine ilişkin kanıt bulunmamaktadır.⁶

Öneri

1. Sigara içen ve oral kontraseptif kullanan migren hastalarına sigarayı bırakmaları ve farklı bir kontraseptif yöntem kullanmaları önerilmelidir.

İnme ve Solunum Bozuklukları

Akciğer fonksiyonu, solunum sistemi belirtileri ve inme arasındaki ilişki hakkındaki tartışmalar sürmektedir.⁷ Ancak akciğer fonksiyonuyla inme riski arasındaki ilişki, hem inme insidansı hem de mortalitesi için bildirilmiş durumdadır ve bu ilişki sigara tüketiminin dahil olduğu diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak saptanmıştır.⁷⁻¹¹ Astım da inmeyle ve makrovasküler hastalıkla ilişkili bulunmuştur.⁷ Toplum temelli bir çalışmada KOAH'ın akut inme riskinde 2,8 kat artışa neden olduğu hesaplanmıştır.¹² Yine toplum temelli 26 yıl takip süreli diğer bir araştırmada FEV1 ile hemorajik inme arasındaki ilişki araştırılmış ve başlangıç FEV1 düzeyinin subaraknoid hemoraji ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İlişki sigara kullanımından bağımsızdır.¹³

Norveç'te gerçekleştirilen 40 yıl takip süreli

linik çalışmada başlangıç FEV1 düzeyi düşüklüğüyle ölümcül inme arasındaki ilişki gösterilmiş; hasar oranı erkeklerde 1,38 kadınlarda 1,62 olarak saptanmıştır. Akciğer fonksiyonuyla inme arasındaki ilişki diğer olası faktörlerden bağımsız olarak sürmüştür. Bu çalışmada akciğer fonksiyonu ve kardiyovasküler hastalık ilişkisinin temelinde inflamatuvar süreçlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Hafif sistemik inflamasyon plak oluşum, gelişim ve rüptürü için majör bir risk faktörüdür. FEV1'in karotis arteri intima-media kalınlığıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. KOAH sistemik inflamatuvar yanıtla ilişkilidir; aynı inflamatuvar yollar vasküler endotelde de etkili olabilmektedir.⁷ Ayrıca akciğer fonksiyonu azalmasının atriyal fibrilasyon riskini artırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁴

Sonuç olarak, henüz akciğer fonksiyonu ile inme arasındaki ilişkinin mekanizması açıklığa kavuşmamış durumdadır. Akciğer fonksiyonunun bozulmasıyla vasküler olaylar arasındaki ilişki, her iki olaya yol açabilen neden(ler)le ortaya çıkabileceği gibi birinin diğerine neden olması şeklinde de olabilir.⁷

Öneri

1. Akciğer fonksiyonu bozukluğu olan hastalar inme riski konusunda bilgilendirilmeli ve varsa diğer risk faktörlerine yönelik koruma yöntemleri uygulanmalıdır.

İnme ve Uyku Bozuklukları

Uykuda solunum bozuklukları uyku sırasında oluşan tekrarlayıcı apne ve/veya hipopneer, oksijen desatürasyonu ve uyku bozulmalarıyla seyreder. Bu durumların toplumda %25 kadar yüksek oranlara ulaşabildiği bildirilmiştir. Uyku apnesi uyku sırasında üst solunum yollarının tekrarlayıcı şekilde kapanmasıyla ortaya çıkar ve en az 10 saniye sürer. Hipopnede ise hava akımı en az 10 saniye süreyle, en az %30 oranında azalır ve %4 oranında oksijen desatürasyonu oluşur. Uykuda solunum bozuklukları inmenin de dahil olduğu kardiyovasküler hastalıklar ve ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür.¹⁵

Uykuda solunum bozuklukları hipoksiye ve serebral dolaşım değişikliklerine neden olur. Uykuda solunum bozukluklarının inmeye yol

açısını açıklayan mekanizmalar karmaşıktır ve inflamatuvar, hemodinamik, nöral, endotelial, koagülasyonla ilişkili ve metabolik değişiklikleri içerir.¹⁵ İskemik inme diüurnal bir varyasyon sergiler; bir çalışmada olguların %54'ünde inme uykusu sırasında ortaya çıktığı görülmüştür.¹⁶

Çok sayıda çalışmada apne sırasında ve daha sonra kan akımında büyük dalgalanmalar olduğu görülmüştür.¹⁷⁻²⁰ Çeşitli çalışmalarda apne sırasında beyin kan akımında bölgesel azalmalar oluşurken, kafa içi basınçta artma olduğu gösterilmiştir.^{17,18} Bir çalışmada obstrüktif uykusu apnesi sona erdiğinde serebral kan akımının önce %15 oranında azaldığı, ardından %23 oranında artış gösterdiği saptanmıştır.²¹ Diğer bir çalışmada ise %50 azalma saptanmıştır.²⁰ Serebral kan akımındaki dalgalanmalar kan basıncıyla yakın ilişki sergiler. Bu da serebral otoregülasyonun beyni obstrüktif uykusu apnesi sırasındaki sistemik basınç değişikliklerinden koruyamadığını düşündürmektedir.²¹ Obstrüktif uykusu apnesi olan hastaların serebral vazodilatatör rezervlerinin azalmış olması serebral damarların beyin metabolik gereksinimlerine adapte olma becerilerini daha fazla bozabilir.²² Apneik olaylardaki serebral perfüzyon yetersizliği ve sonucunda iske mi oluştuğu düşünülmektedir.²³

Uykuda solunum bozuklukları ve serebrovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi işaret eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Horlayanlar ve obstrüktif uykusu apne hastalığı olan kişilerde inme riskinin arttığı gösterilmiştir.¹⁶ Çeşitli çalışmalarda horlayan kişilerde inme riskinin 2-8 kat arttığı gösterilmiştir.²⁴⁻²⁷ Horlamayla inme arasındaki ilişki tüm hasta altgruplarında saptanmıştır.²⁷

Doksan binden fazla kişinin 9,5 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada apne olmayan uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda inme riskinin bir kattan fazla arttığı gösterilmiştir. Yaşlılarda ve erkeklerde riskin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Toplumda en sık rastlanan uykusu bozukluğu olan uykusuzluğun kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Uykusuzluğun ve kısa uykusu süresinin aterosklerozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ateroskleroz ve hipertansiyon beyin kan akımının azalmasına veya tıkanıklık oluşmasına neden olabilir. Dokuz saatten uzun süre uyumanın da inmeyle ilişkili olduğu

bildirilmiştir. Uykusu süresinin kısa olmasının insülin duyarlılığını olumsuz etkilediği, sempatik tonusu artırdığı ve inflamatuvar belirteçleri etkileyerek kardiyovasküler sistemi olumsuz etkilediği bilinmektedir, ancak uzun uykusu süresinin nasıl etki ettiği henüz açıklanamamıştır. Ayrıca uykusu süresi değişikliğinin bir neden mi yoksa sonuç mu olduğu da halen tartışmalı bir konudur.²⁸ Bir çalışmada uykusu bölünmelerinin, uykuya dalma zorluğunun ve sübjektif uykusu kalitesinin de önemli olduğu belirtilmiştir.²⁹

Uykuda solunum bozuklukları olan kişilerde hipertansiyon prevalansının da yüksek olması riski artırmaktadır. Dört yıl süreyle izlem yapılan çalışmada uykuda solunum bozukluklarının hipertansiyon için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.¹⁶

Uykuda solunum bozuklukları ile inme arasındaki ilişki inme ve geçici iskemik atak geçiren hastalarda uykusu apnesi prevalansının yüksekliği ile de gösterilmiştir.¹⁶ Serebrovasküler olay geçiren hastalarda uykuda solunum bozukluklarının sık olduğu bilinmektedir.³⁰ Uykuda solunum bozuklukları, inme ve geçici iskemik atak geçiren hastaların %80'e kadar çıkan yüksek bir oranında görülmektedir.¹⁶ Yirmi dokuz çalışmanın alındığı bir metaanalizde inme ve GİA hastalarının %72'sinde apne hipopne indeksinin 5'den büyük olduğu görülmüştür.³¹ Uykuda solunum bozuklukları neden olduğu hipoksi ve serebral dolaşım değişiklikleri inme geçiren hastalarda iskemik beyin alanlarını etkileyerek olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir.¹⁵ Uykuda solunum bozukluklarının şiddetiyle inme ve geçici iskemik atak hastalarındaki rekürren olay riski ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin ilişkisi gösterilmiştir.³²

Sonuç olarak, uykuda solunum bozuklukları hastanın iyileşme potansiyelini olumsuz etkilemektedir.³³

Uykusu apne sendromu, inmeden önce veya sonra görülmesinden bağımsız olarak, inme geçiren hastalarda fonksiyonel sonuçların daha kötü olmasıyla ve daha yüksek mortaliteyle ilişkilidir.¹⁶

Öneri

1. Geçici iskemik atak ve inme geçiren hastalarda uykuda solunum bozuklukları araştırılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alhazzani A, Goddeau RP. Migraine and stroke: a continuum of association in adults. *Headache*. 2013; 53(6): 1023-1027.
2. Katsavara Z, Rabe K, Diener HC. From migraine to stroke. *Intern Emerg Med*. 2008; 3 (Suppl 1): S9-S16.
3. McClester M, Mounsey A, Mackler L, Vincent EC. Do oral contraceptives carry a significant risk of stroke for women with migraines? *The Journal of Family Practice*. 2013; 62(11): 662-663.
4. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2013 Nov; 44(11): 3032-3038.
5. Kuo CY, Yen MF, Chen LS, Fann CY, Chiu YH, Chen HH, Pan SL. Increased risk of hemorrhagic stroke in patients with migraine: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2013; 8(1): e55253.
6. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research; Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(2): 517-584.
7. Gulsvik AK, Gulsvik A, Skovlund E, Thelle DS, Mowe M, Humerfelt S, et al. The association between lung function and fatal stroke in a community followed for 4 decades. *Epidemiol Community Health* 2012; 66: 1030-1036.
8. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. Respiratory function and risk of stroke. *Stroke* 1995; 26: 2004-2010.
9. Hozawa A, Billings JL, Shahar E, Ohira T, Rosamond WD, Folsom AR. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Chest* 2006; 130: 1642-1649.
10. Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol*. 2001; 30(1): 145-151.
11. Lanska DJ1, Hoffmann RG. Seasonal variation in stroke mortality rates. *Neurology*. 1999; 52(5): 984-90.
12. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010; 65: 956-962.
13. Söderholm M, Zia E, Hedblad B, Engström G. Lung function as a risk factor for subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Stroke*. 2012; 43: 2598-2603.
14. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003; 21: 1012-1016.
15. Cereda CW, Petrini L, Azzola A, Ciccone A, Fischer U, Gallino A, et al. Sleep-disordered breathing in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: effects on short- and long-term outcome and efficacy of treatment with continuous positive airways pressure - rationale and design of the SAS CARE study. *International Journal of Stroke*. 2012; 7: 597-603.
16. Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke*. 2001; 32: 1271-1278.
17. Meyer JS, Sakai F, Yamaguchi F, Yamamoto M, Shaw T. Regional changes in cerebral blood flow during standard behavioral activation in patients with disorders of speech and mentation compared to normal volunteers. *Brain Lang*. 1980; 9: 61-77.
18. Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest*. 1989; 95: 279-283.
19. Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest*. 1992; 102: 1402-1406.
20. Netzer N, Werner P, Jochums I, Lehman M, Strohl KP. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke*. 1998; 29: 87-93.
21. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 1587-1591.
22. Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology*. 1998; 51: 1051-1056.
23. Hayakawa T, Terashima M, Kayukawa Y, Ohta T, Okada T. Changes in cerebral oxygenation and hemodynamics during obstructive sleep apneas. *Chest*. 1996; 109: 916-921.
24. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet*. 1985; 2: 1325-1326.
25. Spriggs D, French J, Murdy J, Curless R, Bates D, James O. Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis. *Q J Med*. 1992; 83: 555-562.
26. Neau J, Meurice J, Paquereau J, Chavagnant J, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand*. 1995; 92: 63-68.
27. Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology*. 1995; 45(suppl 1): S10-S14.
28. Huang WS, Tsai CH, Lin CL, Sung FC, Chang YJ, Kao CH. Nonapnea sleep disorders are associated with subsequent ischemic stroke risk: a nationwide, population-based, retrospective cohort study. *Sleep Med*. 2013 Dec; 14(12): 1341-1347.
29. Da Rocha PC, Barroso MT, Dantas AA, Melo LP, Campos TF. Predictive factors of subjective sleep quality and insomnia complaint in patients with stroke: implications for clinical practice. *An Acad Bras Cienc*. 2013 Sep; 85(3): 1197-1206.
30. ElKholy SH, Amer HA, Nada MM, Nada MAF, Labib A. Sleep-related breathing disorders in cerebrovascular stroke and transient ischemic attacks: a comparative study. *J Clin Neurophysiol*. 2012; 29: 194-198.
31. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2010; 6(2): 131-137.
32. 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(1): 103-108.
33. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea and stroke. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 333-342.