

수면호흡장애의 병인론 및 임상 양상

인제대학교 의과대학 상계백병원 호흡기내과

최수전

Pathogenesis and Clinical Features of Sleep Breathing Disorder

Soo Jeon Choi, M.D.

Division of Respiriology, Department of Medicine, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

수면호흡장애의 병인론

폐쇄성 수면 무호흡 증후군을 일으키는 주요 기전은 환자마다 같지 않고 다양한 것으로 보이며, 이에 따라 임상 유형을 영구적인 상기도 협착이 있는 해부학적 유형(the anatomic type with permanent upper airway obstruction)과 수면 시 상기도 확장근의 보상적 조절이 잘 안되는 유형(the pharyngeal dilator muscle control asleep type), 각성 역치(the arousal threshold type)가 낮은 유형, 루프 이득 유형(the loop gain type)으로 나눌 수 있다. 이는 주장이 제기되기도 하였으나¹ 아직까지 확고한 임상유형의 구분은 정립되어 있지 않은 상태이다.

1. 폐쇄성 수면 무호흡의 발생 원인에 대한 진화론적 고찰

포유류 동물의 후두의 해부학적 구조를 보면 후두가 두개저(skull base)에 가까이 위치하고 있으며 생리학적으로 호흡기도와 소화기(식도)가 분리되어 있다. 그럼으로써 상부 기도는 상기도 근육의 긴장도와 상관없이 아주 안정된 상태에 있어 상기도의 허탈이 일어나지 않게 된다. 그런데 인류의 경우, 약 4만년 전에서 20만년 전 사이에 큰 변화가 일어나, 언어유전자인 FOXP2 유전자의 진화와 함께 상부 기도의 해부학적 구조의 변화로 언어구사능력

을 획득하는 인류 역사상 대도약("great leap forward")이 발생하였다. 그 결과 언어를 구사할 수 있는 능력을 획득하였으나, 상부기도는 해부학적으로 허탈하기 쉬운 구조로 변화되었고, 이후 폐쇄성 수면 무호흡의 발생이 그 대가(trade off)로 따라오게 되었다. 상부 기도가 언어를 발성하기 위해 허탈되기 쉬운 구조로 바뀌는 과정에서 일어난 해부학적 구조의 변화는 1) 두개골이 측면에서 보았을 때 단축되는 양상(klinorhynch: 그 결과 뇌가 안면부위의 상부로 이동하였다), 2) 후두의 하방 이동(laryngeal descent), 3) 머리 바닥(두개저)의 구부러짐(craniobase angulation), 4) 후두상부 발성기(상부인두)의 수평 수직 비의 변화 등이다². 이러한 변화는 성인 인간과 침팬지를 비교하면 왜 침팬지를 비롯한 유인원이 언어를 구사하지 못하는 지 알 수 있다. 또한 갓난아기의 해부학적 구조를 보면 상부기도가 보호되어 있어 성인과 다름을 알 수 있고 자라나면서 성인의 해부학적 구조로 변하는 것을 볼 때 "개체발생은 종족 발생을 되풀이 한다(Ontogeny recapitulates phylogeny)"는 헤켈의 계통발생설을 증명하는 하나의 예가 된다³. 이렇게 인류의 진화과정에서 인후상부발성구조(supralaryngeal vocal tract)의 변화가 발생하여 인류는 언어를 발성하고 구사할 수 있게 된 반면에, 상기도의 폐쇄가 올 수 있는 구조가 된 결과, 포유류 중에서 오직 인류만이(자연계에서 일어나는 자연선택이 아닌 인공선택의 결과로 나타난 불독을 제외하고) 수면 무호흡증후군이 생길 수 있는 소인이 있게 된 것이다.

2. 해부학적 병인론

폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자는 정상인이나 단순 코골이가 있는 사람보다 상기도가 좁은 경향을 보이며 인두의 측벽의 지방분포가 더 많은 소견을 보인다. 또 어떤

Address for correspondence: Soo Jeon Choi, M.D.
Division of Respiriology, Department of Medicine, Inje University Sanggye Paik Hospital, 761-1, Sanggye 7-dong, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea
Phone: 82-2-950-1008, Fax: 82-2-950-1954
E-mail: choisj@paik.ac.kr
Received: Jan. 29, 2009
Accepted: Jan. 30, 2009

수면 무호흡증후군 환자에서는 안면골에서 악골(특히 하악)이 작은 소견을 볼 수 있다. 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자는 상기도의 음압에 대한 반응이 감소 또는 지연되어 있어 수면 중에 인두기도에서 적절한 정도의 기도의 개방을 유지하지 못한다. 그리하여 잠이 들면 인두기도가 좁아지면서 호흡음이 거칠어지고 흡기 기류의 제한이 일어나다가 코골이가 시작되고 마침내 아주 단히며 무호흡이 있게 된다. 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에서 수면 기간 중에 일어나는 상기도의 변화는 폐쇄성 수면 무호흡이 없는 사람들에 비해 많이 다르다. 폐쇄성 수면 무호흡이 없는 경우, 자연스러운 수면 중의 호흡에 따른 인두 면적의 변화는 별로 없는 편이다. 그러나 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자의 경우 인두면적이 호기 초기부터 증가하다가 호기 후반부에 이르면 기류의 제한과 기도의 허탈이 시작된다. 완전한 폐쇄가 일어나거나 기도 폐쇄가 임계치에 이르면 흡기 음압이 걸리고 베르누이 힘(Bernoulli forces)이 작동하고 표면 점착성(surface adhesive forces)이 작용하여 다음의 흡기 사이클에 들어가서도 기도 폐쇄가 지속된다. 그리하여 무호흡이 나타나게 된다. 실제로 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자의 수면 시 인두 면적은 호기 말과 흡기 초가 가장 작은 편이다. 따라서 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자의 수면 시 무호흡 과정을 살펴보면 호기 시의 기도 폐쇄는 정태적(static)인 반면에 흡기 시의 기도 폐쇄는 동태적(dynamic)인 양상을 보인다.

사실 상기도의 해부학적 모양(shape)과 크기(size) 그리고 순응도(compliance) 등이 다 중요하지만 어느 한 특정 형태가 모든 것을 설명해주지는 않는다. 상기도의 해부학적 구조에 영향을 미치는 세 가지 요인은 골격구조 형태(skeletal morphology), 비만 그리고 연조직(soft tissue)이다⁴.

그리고 인종(ethnicity)이나 성별(gender), 연령(age)이 영향을 더 한다. 물론 아동의 폐쇄성 수면 무호흡에 영향을 미치는 가장 중요한 원인은 아데노이드 편도의 비대이다. 그래서 아동의 폐쇄성 수면 무호흡은 수술로 쉽게 치유된다. 그러나 어른의 경우 비만은 폐쇄성 수면 무호흡과 불가분하게 연관되어 있어 목이나 상기도 주변의 지방의 침착은 결정적으로 상기도를 압박하는데 이미 상기도의 골격구조가 취약한 선천성 질환의 경우(Treacher Collins syndrome 등)나 긴 얼굴(long face)형 안면구조의 경우는 더 쉽게 폐쇄성 수면 무호흡이 발생한다. 물론 비만은 상기도 주변에 침착하여 물리적으로 상기도를 폐쇄하게 하는 영향뿐만 아니라 대사에 영향을 준다든가(예를

들면 대사 증후군), 환기 조절에 영향을 미치든가 폐용적의 저하(FRC의 저하 등) 등 여러 경로를 통하여 폐쇄성 수면 무호흡의 발생에 중요한 인자가 된다. 위스콘신 코호트 조사에 따르면 코호트의 2/3에 해당하는 사람에게 무호흡저호흡지수(AHI)에 영향을 미치는 것은 안면구조와 비만이었다. 비만이 아닌 경우에는 안면구조가 가장 중요한 인자였다고 한다. 측면 두개계측법(lateral cephalometry)을 통해 본다면 해부학적인 변화는 설골(hyoid bone)의 하방위치, 연조직의 길이 증가, 혀의 크기 증가 및 혀와 구개의 접근, 상악골과 하악골의 돌출 저하(decreased projection of maxilla and mandible)를 볼 수 있다. 부수적으로 비강의 폐쇄도 폐쇄성 수면 무호흡의 발생에 부분적으로 기여한다. 비강 폐쇄는 상기도 확장근의 긴장도를 유지하게 하는 비강의 구심성 반사를 약화시키고, 입을 벌리고 숨쉬는(mouth opening) 경향으로 인해 하부 인두부의 안정을 저하시킨다. 또한 습윤화를 감소시키고 점막 점도를 높여 표면장력을 증가시키며, 상기도 저항을 증가시켜 하루 기도 폐쇄를 결과하는데 영향을 미친다.

폐쇄성 수면 무호흡의 위험인자로서 상기도의 특성을 상부기도의 연조직과 경조직의 차원에서 살펴보면, 하악골 같은 경조직이 작은 경우 상기도의 크기가 제한되므로 폐쇄성 수면 무호흡이 발생할 위험이 애초부터 큰 경우에 속한다. 그러나 경조직이 정상적인 경우 비만등으로 인해 연조직의 부피가 증가하면 기도내경이 줄어들면서 허탈되기 쉬운 구조가 된다. 이런 연유로 인해 해부학적으로 취약한 사람의 경우 비만도가 증가할 경우 더 빨리 폐쇄성 수면 무호흡이 발생하며 정상의 경조직을 가진 경우 상대적으로 더 늦게 폐쇄성 수면 무호흡이 발생한다. 한국인과 일본인을 비롯한 아시아인의 경우 서구인과 비교하여 볼 때 같은 중증도의 AHI를 가진 경우 BMI가 더 낮으며, 또한 더 낮은 BMI에서 폐쇄성 수면 무호흡이 오는 경우를 볼 수 있다. 한국인과 일본인은 서구인들에 비해 유전적으로 해부학적 구조가 폐쇄성 수면 무호흡에 더 취약하다는 점이 지적되어왔다. 특히 일본에서는 수면다원검사를 시행하여 폐쇄성 수면 무호흡 증후군으로 진단 받은 환자 중 AHI 20 이상 환자의 30%가 BMI 25 미만이었다는 점은 비만이 동반되지 않은 폐쇄성 수면 무호흡 증후군이 상당히 많다는 것을 의미하며, 안면축(facial axis)이 작은, 소위 긴얼굴형이 많다는 점으로도 뒷받침된다. 유전적으로 비슷한 일본인에서 볼 수 있는 결과는 마찬가지로 한국인에서도 적용될 수 있을 가능성이 많다. 상기도의 해부학적 구조의 취약성에 대하여 CT, MRI, 인후초음파(acoustic

reflection), 두개골 측면사진, 비강인두 내시경(fiberoptic nasopharyngoscopy) 등으로 측정하면 확실히 작은 경향을 보이지만, 이렇게 측정한 상기도 소견으로 폐쇄성 수면 무호흡의 중증도를 예견하기는 쉽지 않다. 그러나 상기도의 폐쇄 부위를 찾아 이비인후과적으로 적합한 수술부위를 찾기 위한 노력은 계속되고 있다. 최근 MRI 소견에 유체역학을 가미하여 기류폐쇄 부위를 시뮬레이션하는 시도도 있다⁵.

3. 생리학적인 병인론

폐쇄성 수면 무호흡에 관계되는 생리학적인 기전으로는 상기도 확장근의 활성화, 호기말 폐용적(EELV), 중추성 환기 조절, 각성 억치 등이 있다. 폐쇄성 수면 무호흡의 발병에 관여하는 요인은 단일하지 않으며 복잡한 편이다. 그러나 기본적인 사항은 상기도의 취약한 해부학적 구조와 환기조절의 불안정성과 수면 시 상기도 확장근의 방어적 활성화의 약화가 상호 작용한 결과인 것이다. 과거 상기도의 폐쇄가 능동적인 근육 수축의 결과라는 논리가 있었으나, 이제는 상기도의 폐쇄 과정이 수동적인 것이 정설이 되었다⁶.

상기도의 폐쇄에 관하여 정상인과 코골이 그리고 폐쇄성 수면 무호흡 환자의 세 군에서 비교하여 보면 현저한 차이가 보인다. 코골이가 없는 정상인의 경우 각성시와 비렘(NREM) 수면 시에 상기도의 단면적이 줄어들지 않으며 호흡기류가 정상적으로 유지된다. 그리고 상기도 확장근의 근전도상 활성화가 별로 없는 소견을 보인다. 그러나 코골이가 있는 사람의 경우 상기도 확장근의 근전도 활성화가 관찰되며 아마도 폐쇄성 수면 무호흡을 방지하는 보호 역할을 하는 것으로 보인다. 그렇지만 폐쇄성 수면 무호흡 환자의 경우 비렘수면 시 이러한 상기도 확장근의 근전도 활성화가 사라져 상기도 폐쇄를 결과한다.

원래 이설근(genioglossus muscle)을 포함한 상기도 확장근은 수면 조절 뉴런(neurons regulating sleep)과 음압 반사 신경회로(negative pressure reflex circuit)와 호흡 조절 뉴런(neurons regulating breathing)으로부터 설하신경핵(hypoglossal motor nucleus, HMN)을 통해 지배를 받는다. 그런데 시상하부 내복측핵(VLPO)을 경유하여 설하신경핵에 입력되는 수면 조절 뉴런 체계는 수면 시 약화되는 경향을 보이고, 이에 더하여 상기도의 해부학적 구조의 결함이 있다면 상기도 폐쇄로 이어진다. 그리고 수년 내지 수십 년간의 코골이를 통한 신경학적 손상이 목젓과 인후 주변의 신경에 일어난다면 음압반사 신경회로를 경

유하여 설하신경핵에 미치는 영향은 더더욱 감소하여 이설근의 상기도 확장 능력에 중대한 결함을 일으켜 폐쇄성 수면 무호흡을 유발하는 기전이 된다⁷.

그러나 이러한 상기도 확장근의 활성화 소실만이 폐쇄성 수면 무호흡의 유일한 원인은 아니다. 여기에 덧붙여 혀가 크다든가(large tongue), 상기도 내 음압 증가 등이 영향을 미쳐 상기도의 폐쇄가 일어난다. 이렇게 상기도의 해부학적인 취약성과 환기조절 부전의 상승작용으로 인해 결과적으로 폐쇄성 수면 무호흡이 발생한다.

1) 상기도 안팎의 압력 균형: 상기도의 관(tube) 모델에서 관벽의 안팎에서 벌어지는 힘의 균형은 상기도의 개방성을 유지하는데 중요하다. 상기도의 관을 확장시키는 힘은 상기도의 근육 긴장도, 상기도 자체의 기계적인 힘, 상기도의 관내 양압이며 상기도를 폐쇄시키는 힘은 상기도 주위의 조직 덩어리, 표면점착성(surface adhesive force) 및 상기도의 관내 음압이다⁶. 상기도벽에서 안팎으로 작용하는 압력의 관계는 ‘통벽압=외향압-내향압’으로 정리할 수 있다. 외향압(Pout)은 상기도 확장근의 결과이며, 내향압(Pin)은 상기도를 폐쇄시키는 압력의 합이다. 그리고 통벽압(Ptm)은 조직압(Ptissue)에서 관내압(Pluminal)을 배제한 압력이다. 여기서 조직압은 연조직 덩어리의 압력, 연조직의 탄성도, 표면장력, 신경근육계의 확장 및 폐쇄력을 다 합한 것이다. 관내압은 상기도 분절의 압력(Pairway)와 기류압(Pflow)을 합한 것이다.

$Ptm = Ptissue - Pluminal$, $Pluminal = Pairway + Pflow$
여기서 상기도를 폐쇄시킬 인두부 기도의 압력은 임계압력(Pcrit)이라 하는데, 이럴 경우 상기도 폐쇄가 일어나고 ‘ $Ptm = Pcrit$ ’이라 할 수 있다⁶. 상기도 폐쇄가 일어난다면 Pflow는 0이므로 ‘ $Pluminal = Pairway + 0$ ’이라 할 수 있다. 신경근육계의 긴장도는 대개 일정하다고 볼 수 있으므로 조직압은 일정하다고 볼 수 있다. 즉, $Ptm = Pairway - k$. 폐쇄성 수면 무호흡 환자에게 CPAP을 걸어주면서 변화를 관찰하면 상기도의 폐쇄 상태에서 열리는 순간의 압력을 포착할 수 있는데 이를 임계압이라 하며 이러한 과정을 통해 임계압을 측정할 수 있다^{8,9}.

2) Starling 저항자(Starling resister) 모델: 폐쇄성 수면 무호흡의 발생을 이해하는 좋은 모델로서 Starling 저항자를 들 수 있다. Starling 저항자는 원래 영국의 공학자였던 Starling이 제안하였던 관내 유체의 흐름에 관한 모델인데 폐쇄성 수면 무호흡을 설명하는 데 유용한 면이 있다. 폐쇄성 수면 무호흡의 경우 관내를 흐르는 유체의 흐름과 기도 단면적을 결정하는 것은 기도 관벽의 특성이다. Starling 저

항자의 개념은 Poiseuille의 법칙에 근거하는데 Poiseuille의 법칙에서 관내 저항은 유체의 관의 길이 L과 점성도 η 에 비례하고 관의 반경(r)의 4승에 반비례한다($R=8\eta L/\pi r^4$). 폐쇄성 수면 무호흡에 유사한 ‘단순한 허탈 가능한 관 (simple collapsible tube)’ 모델을 상정하면, 이를테면 딱딱한 관의 사이에 얇은 벽을 가진 고무관이 끼어 있는 모습과 유사하다. 이러한 관내를 흐르는 유체의 상태는 방해받지 않는 흐름(unimpeded flow), 펄떡거림(flutter), 폐쇄(obstruction)로 나눌 수 있고, 이들의 상태는 각각 정상 호흡, 코골이, 그리고 기류 폐쇄에 해당한다고 볼 수 있다⁶.

실제로 폐쇄성 수면 무호흡 환자의 흡기 시 상기도에서 일어나는 현상을 보면, 성문상부 인두(supraglottic pharynx)는 허탈가능한 관(collapsible tube)이며, 기관의 하류압(Pds)은 음압이며, 비강의 상류압(Pus)은 주위 공기압이다. 각성 시 흡기 시 관내압은 낮은 음압(5 cmH₂O)과 넓은 상기도 단면적으로 인해 방해받지 않는 기류를 보인다. 정상인의 수면 시 이러한 상기도의 관 안팎의 압력은 평형을 이루어 기류폐쇄나 코골이가 없이 구조적으로 크고 안정된 열린 상기도를 구현한다. 즉, 임계압(Pcrit)이 관벽압(Ptm)보다 낮은 상태이므로 상기도의 허탈이 일어나지 않는다. 다시 말하자면 Ptm > Pus > Pds인 상태가 되어 상기도는 딱딱한 관(rigid tube)의 양상을 보인다. 폐쇄성 수면 무호흡 환자의 경우 상기도 관구조가 더 작고 상기도가 보다 불안정한 상태이어서 결과적으로 수면 시 관벽압이 상류압이나 하류압보다 낮은 상태에 빠진다(Pus > Pds > Ptm). 그래서 흡기 시 관벽압이 기도 폐쇄압보다 낮아져서 기도 허탈이 일어난다. 따라서 기류의 추동력(driving force)과 상관없이 기류의 폐쇄가 나타난다. 코골이의 경우 양자의 중간 정도 되는 상태가 일어난다. 즉, 상류압(주위 공기압)이 관벽압보다 높고, 관벽압은 하류압보다 높아진다(Pus > Ptm > Pds). 그래서 음압의 관벽압(하류압)과 양압의 관벽압(상류압)에 교대로 노출된 결과 기도의 질식점(choking point)에 의해 펄떡거림(flutter)이 일어난다. 기도가 열리면 음압의 하류압에 노출되어 기도가 허탈되고, 질식점이 닫히면 더 이상 하류의 음압에 연결되지는 않게 된다. 그리하면 더 높은 양압의 상류압에 노출되고 그 결과로 기도가 열리게 되어 다시 또 음압의 하류압에 노출되게 되어 된다. 그리하여 이러한 사이클이 반복되어 질식점에서 펄떡거림이 일어나고 그것이 바로 코골이인 것이다⁶.

3) 상기도의 정태적 및 동태적 허탈: 상기도를 개념화할 때 흔히 정태적으로 보기 쉽지만, 사실은 상기도의 크

기는 고정되어 있지 않고 흡기와 호기에 따라 가변적이며 상기도의 허탈은 동태적으로 일어나는 것이다. 상기도의 허탈과 저항의 증가는 흡기 때뿐만이 아니라 호기 시에도 일어난다. 실제로 상기도의 단면적은 호기말에 이르면 가장 작아져 허탈이 쉽게 일어날 수 있다⁶. 코골이를 하는 사람의 경우, 호기 시 기도 폐쇄와 기류제한이 일어난다. 이러한 호기 시 기도 폐쇄는 호흡일(work of breathing)을 증가시킨다. 이러한 호흡에 따른 상기도의 단면적의 변화는 폐쇄성 수면 무호흡 환자의 경우 뚜렷하지만 정상인에서는 나타나지 않는다. 폐쇄성 수면 무호흡에서 상기도의 점증하는 협착과 흡기 음압 그리고 동반되는 베르누이 효과와 표면장력으로 인해 상기도의 허탈이 일어나고, 상기도 허탈 직전의 흡기 시 상기도 저항의 증가가 상기도의 허탈에 선행하여 나타난다⁶.

4) 상기도 협착에 미치는 혈관과 표면장력의 영향: 머리와 목의 혈액량의 증가는 상기도의 크기에 영향을 미친다. 다리를 높이거나 하지에 압박을 가하면 인두측벽(lateral pharyngeal wall)의 연조직의 부피가 증가하여 상기도를 압박하는 효과가 나타난다¹⁰. 상기도의 표면장력이 증가하면 상기도가 허탈되기 쉬워지며 윤향제는 기도 허탈을 막아주는 효과가 있다.

5) 폐용적: 폐용적이 증가하면 인두 크기가 증가하고 폐용적이 작아지면 인두 허탈이 쉽게 온다. 흉곽의 견인(thoracic traction)은 흔히 기관 견인(tracheal tug)이라 하는데 종격동과 흉곽내압 그리고 기관을 통해 상기도를 견인하여 인두의 크기와 개방성에 영향을 미친다. 이는 신경근육 활성도나 상기도근육 지지와는 다른 것이다⁶.

6) 환기조절 기전: 중추성 환기조절은 의식수준, CAP (cyclic alternating potential), 저산소증, 고이산화탄소증에 따라 불안정화된다. 각성에서 비렘수면, 다시 렘수면으로 진행되면 저환기(hypoventilation)가 심해진다. 정상인에서 저산소증에 따른 환기 유인은 각성 시, 비렘수면, 렘수면 순으로 약해진다. 비렘수면의 환기는 일차적으로 이산화탄소와 화학적 조절에 의해 연수의 호흡중추를 통해 직접적으로 그리고 경동맥체(carotid body)에 의해 간접적으로 이루어진다. 수면 시 상기도가 작아지면 호흡저항이 증가하고 이산화탄소가 증가하게 된다. 이후 각성이 일어나면 상기도 확장근이 활성화, 안정화되고 과호흡이 일어난 후 이산화탄소가 감소하면서 호흡유인이 감소하여 중추성 무호흡이 일어날 수 있다. 이 과정에서 중요한 것은 이산화탄소를 매개로 하여 중추성 호흡조절이

일어나 고이산화탄소증을 해소하는 것이다. 이를 공장의 생산과정과 비교하여 루프 이득이라고 한다. 그리고 호흡조절에 관여하는 고이산화탄소증과 저산소증에 대한 화학적 반응 민감도를 제어기 이득(controller gain)이라 한다. 제어기 이득이 높아지면 고이산화탄소증에 대한 반응이 더 신속하게 일어난다. 환기를 통해 이산화탄소를 제거하는 효과성(effectiveness)은 플랜트 이득(plant gain)이라 한다. 높은 플랜트 이득을 가져오는 요인에는 환기용적 변화, 폐포 동맥 CO₂ 비, 낮은 FRC, 작은 사강률, 낮은 대사율, 낮은 심박출량과 높은 동맥혈 이산화탄소 분압 등이 있다. 루프 이득이 높으면 지나친 환기가 일어나 중추성 무호흡, 중추성 저호흡, 주기성 호흡(periodic breathing)과 상기도 근육의 진동(oscillation)이 일어난다. 이설근(genioglossus muscle) 같은 상기도 확장근은 횡격막과는 달리 중추성 호흡 운동뉴런에 밀접하게 연결되어 있지 않아 호흡유인의 감소 시 횡격막은 별로 영향을 안 받는 것에 비해 상기도 확장근은 쉽게 영향을 받아 상기도의 크기가 감소하고 기도 저항이 높아지면서 뚜렷한 기도 폐쇄에 이르게 된다^{6,7}. 최근의 연구를 보면 폐쇄성 수면 무호흡의 발생에 루프 이득이 연관될 경우 상기도가 적당히 허탈 가능하여야 한다는 전제가 필요함을 보여준다. 만일 상기도가 너무 쉽게 허탈되면 루프 이득이 별로 관여하지 않는다^{11,12}.

7) 말초신경 영향: 정상인과는 달리 폐쇄성 수면 무호흡 환자의 상기도에 있는 기계적 수용체 연관 반사(mechanoreceptor-mediated reflexes)는 상기도 허탈에 대항하는 보상성 반응에 중요하다. 상기도에서 감지되는 음압에 대해 상기도 확장근의 반사는 CPAP 치료를 시행하거나 인두에 대해 국소 마취를 하는 경우 감소하거나 아예 없어진다. 폐쇄성 수면 무호흡 환자의 경우 각성 시 CPAP 치료를 하면 이설근의 EMG 활동이 현저히 감소하는 데 비해 정상인에서는 감소가 일어나지 않는다. 이러한 결과는 폐쇄성 수면 무호흡 환자의 이설근의 경우 이미 상당한 보상성 반응을 하고 있었던 것을 시사하는 소견이다. 그런데 이러한 구심성 기전에 손상이 있으면 폐쇄성 수면 무호흡이 악화된다. 실제로도 폐쇄성 수면 무호흡환자의 상기도에서 인두 신경 손상의 소견이 많이 발견된다⁶.

4. 신경학적 병인론

폐쇄성 수면 무호흡의 병인에 대한 최근의 경향은 해부학적 이상에 기인한 경우는 약 1/3이며, 나머지는 신경학

적 병인에 의한다는 주장이 힘을 얻어가고 있다^{13,14}. 또한 폐쇄성 수면 무호흡 증후군에서 발견되는 상기도의 상행성 감각 신경 전달의 이상은 5년 이상 비강양압호흡을 실시하더라도 여전히 남아 있는 점이 확인된다¹⁵. 이런 연유로 폐쇄성 수면 무호흡 증후군은 폐쇄성 수면 무호흡을 일으키는 상기도의 신경이상에 의한 질환이며 폐쇄성 수면 무호흡 증후군으로 진단 받을 당시에는 그 전까지 이미 누적된 신경손상이 비가역적 손상으로 발전한 상태이므로 비강양압호흡을 실시하여 더 이상의 신경손상을 예방하더라도 가역적으로 회복되지 않음을 보여준다. 폐쇄성 수면 무호흡 증후군에서 보이는 상기도 신경의 손상은 직업상 저주파 진동을 발생시키는 기계를 손으로 잡고 조작하는 사람들에서 발견되는 진동유발 수부 신경손상(vibration induced white finger syndrome)과 유사한 점이 많다. 심한 코골이를 할 때, 마찬가지로 저주파의 진동이 발생하며 이러한 진동손상은 상기도의 구강인후 및 후두 부위의 신경손상을 일으킨다는 사실은 1992년 이후 지속적으로 보고되어 왔다. 또한 코골이와 진동, 외인성 수축, 피로 등으로 인해 상기도의 염증과 외상이 가해지면 인두 기도가 음압을 감지해내는 감각기전의 저하가 발생하여 인두 확장근의 신경지배 제거상태(denervation)나 근육 자체의 손상이 생긴다. 그리하여 상기도의 신경 손상이 일어나면 상기도 저항 증후군(UARS)에서 보이는 것처럼 보다 빠르게 각성이 일어난다. 따라서 향후의 폐쇄성 수면 무호흡 증후군 환자에 대한 치료적 접근은 먼저 신경손상이 일어나기 전 단계에서 예방하는 데 초점이 맞추어져야 할 것이다. 따라서 종전에 '단순 코골이(simple snoring)'라고 말하여 왔던 것에 대해 단순 코골이가 아니라 상부기도 특히 인후 부위의 신경손상이 진행되는 '병적인 코골이(pathologic snoring)'라고 불러야 한다는 의견도 대두된다. 왜냐하면 폐쇄성 수면 무호흡증후군으로 진단 받은 상태라면 이미 신경 손상이 비가역적으로 진행된 상태이기 때문이다. 그러나 모든 폐쇄성 수면 무호흡 환자에서 신경손상이 문제되는 것은 아닌 것으로 보이며 인후부의 감각신경 손상과 AHI의 상관 관계를 보면 정의 상관 관계를 보이는 환자군과 관계가 없는 환자군이 있는 것으로 보아¹⁶, 특정 환자군에서 신경손상이 주 병인이 되는 것으로 볼 수 있다.

5. 비만과 폐쇄성 수면 무호흡의 인과론적 관계

비만 특히 복부 내장지방에 의한 비만이 일으키는 피곤, 졸림증 등의 증상과 폐쇄성 수면 무호흡의 동반에 대해 어

는 것이 원인이며 어느 것이 결과인가 하는 문제("The chicken or the egg")에 관해 최근 격론이 벌어지고 있다¹⁷. 왜냐하면 비만환자의 30% 이상에서 폐쇄성 수면 무호흡이 있으며, 폐쇄성 수면 무호흡 환자의 60~90%에서 과체중/비만이 있기 때문이다. 상기도에 지방조직이 침착하여 인두 공간을 줄이며, 상기도 확장근 내에도 지방조직이 침착하여 근육 기능을 저하시키며, 복부비만으로 인하여 흉곽을 압박하여 기관 견인(tracheal traction)을 감소시켜 이차적으로 상기도의 협착을 불러 온다는 점에서 비만이 원인으로 볼 수 있는 면이 있다. 그러나 폐쇄성 수면 무호흡으로 인해 수면 박탈이 일어나며, 주간 졸림증, 대사이상, 교감신경계 흥분, 수면 분절, 수면효율감소, 인슐린 저항성 증가 등이 일어나 비만을 악화시킨다는 점을 고려한다면 비만과 폐쇄성 수면 무호흡은 상호 작용하여 악순환을 만들어 가므로 분리하여 생각하기가 쉽지 않다¹⁷.

폐쇄성 수면 무호흡이 비만을 동반한 심혈관계 위험인자의 집합체인 '대사증후군'을 현저하게 높게 발생시키는 위험인자로 알려진 것과 같이 '폐쇄성 수면 무호흡→인슐린 저항성 증가→대사증후군→심혈관계 합병증'을 뒷받침하는 많은 보고들이 있다. 또한 동시에 '비만→인슐린 저항성 증가→폐쇄성 수면 무호흡 증후군'을 반증하는 증거들도 많이 있다. 이러한 대립되는 관점들에 대해 아직 어느 한 쪽으로 결론을 내기에는 이르다고 본다.

상기도 폐쇄를 유발하는 전신 상태의 변화에 대한 Vgontzas¹⁸와 Trakada 등¹⁹의 주장을 살펴본다면, 첫째 인슐린 의존성 당뇨병이 환기조절기전을 전반적으로 저하시키며, 비만 환자에서 렙틴 결핍이나 저항성이 역시 호흡 저하를 일으킨다는 점이다. 두 번째는 강력한 호흡 자극인 시상하부 CRH의 활동성 저하가 환기 저하와 상기도 폐쇄를 일으킨다는 점이다. 세 번째는 비만인 사람에서 상기도의 염증 소견을 볼 수 있다는 점이다. 네 번째는 비만/인슐린 저항성이 성장인자를 분비하여 경부의 연부조직 부종을 유발한다는 점이다. 다섯 번째는 남성형 비만(중심성 비만)이 여성형 비만(말초형 비만)에 비해 상기도에 더 많은 영향을 미친다는 점이다. 이러한 소견을 종합하여 보면 비만으로 인해 시상하부 CRH 저활성, 고사이토카인혈증, 고렙틴혈증, 고인슐린혈증/내장 비만 등의 기전이 작동하여 수면중 상기도의 폐쇄를 일으키게 된다. 실제로 폐쇄성 수면 무호흡 환자의 수면검사 결과 AHI가 졸림증, 심혈관계 합병증, 염증과 대사장애에 대해 일부만 설명할 수 있다는 것을 상기한다면 오히려 상기도 폐쇄와 무관하게 내장 비만-인슐린 저항성 증가 등으로 설명할

수 있다는 견해도 나름대로 설득력이 있다고 보아야 한다.

폐쇄성 수면 무호흡이 있으면 신체활동이 떨어지고 인슐린 저항성이 증가하며 그렐린(Ghrelin)이 증가하여 비만을 악화시킨다. 그리하여 비만과 폐쇄성 수면 무호흡은 서로를 악화시키는 역할을 하여 악순환의 고리를 이룬다²⁰.

남성인 경우 일반 인구에서 2배 이상 위험도가 높는데 수면클리닉 내원환자의 경우 5~10배 정도 더 높게 보인다. 아마도 테스토스테론이 관여하며 또 남성에서 중심성 비만이 많아 여성보다 경우에 지방이 축적되는 것이 더 많다는 것과 연관될 것이다. 그러나 여성의 경우에도 폐경기가 지나면 2.5~3.5배 증가하는 경향을 보여 여성호르몬이 폐쇄성 수면 무호흡증후군의 발생으로부터 보호하는 경향을 추론할 수 있다. 체중이 10% 증가함에 따라 중등도 이상의 폐쇄성 수면 무호흡의 위험도가 6배 이상 증가한다²¹.

중심성 비만의 결과로써 경부 비만 즉 목둘레의 증가는 극명하게 폐쇄성 수면 무호흡증후군의 발생 위험을 높인다. 목둘레가 43~48 cm가 되면 4~8배 증가하며, 48 cm 이상이 되면 무려 20배나 증가한다²². 그런데 체중증가와 감소에 따른 AHI의 변화는 같지 않다. 체중 20%의 증가는 70%의 AHI 증가를 결과하지만 체중 20% 감소는 48%의 AHI 감소를 유발하였다는 연구²¹가 있다.

폐쇄성 수면 무호흡의 병태생리

상기도를 안정적으로 유지하기 위해 여러 가지 기전이 작동한다. 물론 해부학적 구조가 중요하며, 다음으로 상기도 확장근의 긴장도, 환기조절 기전, 의식수준(수면이나 각성 효과), 상기도의 신경 반사(upper airway reflexes), 말초신경 기전, 안면두개골과 연부조직, 체위, 혈관의 긴장도, 표면장력, 폐용적, 호기 시의 기도 허탈 여부 등이 관여한다.

무호흡이 지속되면 이산화탄소분압이 증가하고 산소분압이 감소한다. 특히 이산화탄소 분압의 증가가 중추성 환기 조절 중추에 더 강력하게 작용하여 흡기 노력을 일으키게 되고 횡격막을 비롯한 흡기 근육의 흡기 노력이 강력해지면서 대뇌 피질 각성이 일어나 각성에 이르게 되고, 각성이 일어나면 상기도의 근육의 긴장도가 회복되면서 기도 개방이 일어난다. 이후 과호흡이 동반되어 이산화탄소분압이 감소하고 산소분압이 증가하면서 수면호흡이 정상화 된다. 그러나 폐쇄성 수면 무호흡증후군 환자는 원래부터 가지고 있던 해부학적 구조의 취약성이나 기도

특히 중심성 또는 남성형 비만(복부 경부 비만)이 눈에 띄며, 하악이 덜 발달되어 있고, 구강 내를 들여다보면 입 천장이 좁고(high arched palate), 치아가 모여 있으며 (teeth crowding), 목젓이 부어 있고 흐늘거리며, 심한 경우 낮에 깨어 있는 상태에서도 목소리가 콧소리가 나는 경우를 볼 수 있다(Table 2).

3. 폐쇄성 수면 무호흡증후군의 진단

수면 무호흡증후군의 진단적 접근은 먼저 병력상 환자 본인이나 배우자로부터 코골이나 주간졸림증상 및 목격된 무호흡(witnessed apneas) 등을 확인한 후, 주간졸림 증상의 주관적 척도인 엡워스 기면도(Epworth sleepiness scale, ESS)가 10 이상을 보이는 경우 이를 확인하기 위한 정밀 검사인 수면 검사를 시행하게 되는 것이 일반적인 진단적 접근이다(Table 2, 3). 그리고 수면검사에 앞서 베를린 설문지(Berlin questionnaire) 등이 폐쇄성 수면 무호흡의 고위험 환자를 선별하는 데 도움이 된다.

Table 2. Features to look for when examining a patient with suspected OSA

Obesity	Height & weight (BMI)
Nose	Patency & site of any obstruction
Teeth	Crowding? Several extractions? Significant overjet?
Palate & uvula	Size Appearance; swollen or edematous
Pharynx	Size Appearance; swollen, edematous, wrinkled with 'redundant' folds
Tongue	Size
Neck	Circumference at level of cricothyroid membrane
Voice	Inspiratory 'snore', or snort even when awake
Other diseases	Hypothyroidism, acromegaly, diffuse airway obstruction
Alcohol	Spider nevi Alcohol on breath
Sleepiness	Patient asleep in waiting room
Respiratory failure	Cyanosis (or SaO ₂ by oximetry) Polycythemia Asterixis
Cor pulmonale	Ankle swelling Raised jugular venous pressure
Hypertension	Resting BP

Cited from Stradling JR. Handbook of sleep-related breathing disorders. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 83.

임상에서 수면 무호흡증후군이 기저 질환으로 있을 가능성을 검토해야 하는 경우는 고혈압, 비만, 심근경색, 뇌졸중, 졸음으로 인한 교통사고 경력, 수술 전 수술위험에 대한 협진 시 등이다.

수면검사는 전통적인 수면다원검사가 표준(gold standard)이다. 통상적인 수면다원검사는 EEG, EOG (electroophthalmography), chin-EMG, 호흡기류(oralnasal airflow), 산소포화도(SaO₂), 흉복부 호흡노력(rib cage/abdomen movement), 하지 EMG (leg EMG), 코골이 포착(snoring) 등을 포함한다. 이렇게 다양하게 얻어지는 신호들을 분석하여 비정상적인 수면분절을 결과하는 수면호흡질환을 진단할 수 있다(Table 4).

4. 수면검사의 핵심요소

Table 3. Epworth sleepiness scale (ESS)

0=would never doze
1=slight chance of dozing
2=moderate chance of dozing
3=high chance of dozing
Sitting and reading ()
Watching TV ()
Sitting, inactive, in a public place (e.g. a theater or a meeting) ()
As a passenger in a car for an hour without a break ()
Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit ()
Sitting and talking to someone ()
Sitting quietly after a lunch without alcohol ()
In a car, while stopped for a few minutes in traffic ()

Cited from Jones MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991;14:540.

Table 4. Diagnostic criteria of OSAS (ICSD 2005) (A,B,D) or (C,D)

A. One of the followings
- Unintentional sleep episodes during wakefulness, daytime sleepiness, unrefreshing sleep, fatigue, or insomnia
- Awakening with breath holding, gasping, or choking
- Bed partner : loud snoring, breathing interruptions
B. PSG finding
- Respiratory events >5/hr (apnea, hypopnea, or RERA)
- Evidence of respiratory effort during respiratory event
C. PSG finding
- Respiratory events >15/hr (apnea, hypopnea, or RERA)
- Evidence of respiratory effort during respiratory event
D. Not better explained by another current sleep disorders etc

초기에 수면검사를 시행하면서 폐쇄성 수면 무호흡과 중추성 수면 무호흡을 계수하며 폐쇄성은 상기도의 폐쇄에 의한 것이며 중추성은 흡기추진이 없는 것으로 구분하였다. 그러나 걸보기에 중추성으로 보이는 무호흡이라 하여도 폐쇄성 무호흡에 이차적으로 따라오는 것이 많으며 비강양압 호흡에 따라 호전되는 경우가 많다. 중추성 수면 무호흡은 환자의 임상 양상 자체가 뇌간 같은 환기중추의 이상이 있는 질환이거나 신경근육계의 질환인 경우 또는 심부전인 경우가 대부분이어서 처음부터 폐쇄성 수면 무호흡 환자와 뚜렷이 구분된다.

폐쇄성 수면 무호흡 증후군의 병인론의 핵심은 각성에 따른 수면분절이기 때문에 수면분절을 포착하는 것이 수면검사의 첫 번째 핵심요소이다(Table 5). 그리고 각성을 유발하는 가장 중요한 요소인 흡기노력을 계측하는 것이 두 번째 핵심요소이며, 그 다음으로 수면중의 저산소혈증을 확인하는 것이 세 번째 수면검사의 핵심요소가 된다. 그러나 수면 무호흡의 중증도를 평가하는데 실제로 통용되는 변수는 AHI와 호흡사건관련각성(respiratory event related arousal, RERA), 그리고 산소포화도(oxygen desaturation index, ODI) 감소(3% 또는 4%) 뿐이다. 물론 수면 검사가 포착하는 수면 이상의 객관적 지표화가 힘들고 증상이나 치료 결과와의 연관성이 만족스럽지 못한 면이 있다고 하지만 실제로 현재 상황에서 유용하게 쓸 수 있는 변수는 이렇게 제한되어 있는 실정이다. 최근 미국의 대규모 코호트 연구인 수면 심장질환 연구(Sleep Heart Health Study) 결과 분석에서도 AHI의 중요한 부분인 저호흡의 경우 4% 미만의 산소포화도 감소나 각성과 연관된 저호흡은 심장 혈관 질환과의 관련성이 없으며, 4% 이상

의 산소포화도 감소를 동반한 저호흡이 심장 혈관 질환과의 연관성이 있다는 보고²³를 고려한다면 지금까지 써 왔던 진단 기준상의 AHI에서 4% 미만의 산소포화도 감소나 각성이 동반된 저호흡을 제외하고 계수하는 수정 보완을 고려하여야 할 필요가 있다고 할 수 있다.

폐쇄성 수면 무호흡과 중추성 수면 무호흡의 연관성

일반적으로 폐쇄성 수면 무호흡은 상기도의 폐쇄에 의한 무호흡으로 상기도만 폐쇄되어 있을 뿐 횡격막은 정상적으로 움직여 흉곽과 복부에서 흡기 노력을 포착할 수 있는 것이고, 중추성 무호흡은 이러한 횡격막을 통한 흡기 노력이 없으며 기저 원인으로 불안정한 호흡조절이 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 폐쇄성 및 중추성 무호흡이 흔히 동반되어 나타나는 심부전의 경우 폐쇄성 및 중추성 무호흡의 비율이 밤마다 달라지며 서로 변화되어 나타날 수 있다는 점과 CPAP 치료 후 폐쇄성 수면 무호흡이 없어지면서 중추성 무호흡으로 바뀌는 소위 복잡성 수면 무호흡(complex sleep apnea) 등의 경우가 제기되었다. 그리하여 폐쇄성 수면 무호흡과 중추성 수면 무호흡이 어느 정도 상호 연관되어 존재하는 면이 있음이 드러나게 되었다²⁴. 이런 관점에서 보면 상기도 폐쇄(collapsible upper airway)가 우세하게 나타나는 것이 폐쇄성 수면 무호흡이며 불안정한 호흡조절(unstable respiratory control)이 우세하게 나타나는 경우가 중추성 수면 무호흡이라 할 수 있으며, 양극단 사이에 각성 역치, 폐용적, 상기도 확장근 활성도, 화학감수성, 심혈관계 기능, 무호흡 역치, 수면 단계 등의 여러 요인이 관계하여 수면 무호흡 환자 한 사람의 하룻밤 수면중에도 상호 변환할 수 있을 것으로 볼 수 있다²⁴. 물론 다수의 수면 무호흡 환자에서 두 가지 형태의 무호흡이 다 나타날 수 있지만 폐쇄성과 중추성 수면 무호흡의 양극단의 형태가 한 사람의 하룻밤의 수면 중에서도 상호 변환이 자주 일어나는 경우는 혈행 지연(circulatory delay)이 심한 심부전 등의 환자에서 특징적일 수 있다²⁵. 중추성 수면 무호흡이라 하여도 CPAP 치료 시 효과를 나타내는 경우(responders of CPAP treatment)가 많은 것도 이러한 이론을 뒷받침하는 증거라고 할 수 있을 것이다.

Table 5. Measurement techniques for assessing or implying sleep fragmentation

Physiological variable	Technique
Cerebral activation	EEG
Body movement	Actigraphy/Video
Apnea/hypopneas	Oronasal airflow
Hypoxic dips	Oximetry
Abrupt reversal of inspiratory flow limitation	Oronasal airflow
Heart rate rises	EKG/Oximetry
Blood pressure rises	Finapres/PTT

Cited from Stradling JR. Sleep-disordered breathing. In: Hughes JM, Pride NB, editors. Lung function tests. 1st ed. London: W.B. Saunders; 1999. p. 159.

참 고 문 헌

1. Netzer NC. 100 years ATS-30 years respiratory sleep

- medicine-where to go? Report and meeting highlights from 2005 ATS International Conference in San Diego. *Sleep Breath* 2005;9:137-8.
2. Davidson TM, Sedgh J, Tran D, Stepnowsky CJ Jr. The anatomic basis for the acquisition of speech and obstructive sleep apnea: evidence from cephalometric analysis supports The Great Leap Forward hypothesis. *Sleep Med* 2005;6:497-505.
 3. Davidson TM. The Great Leap Forward: the anatomic basis for the acquisition of speech and obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2003;4:185-94.
 4. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1363-70.
 5. Mihaescu M, Murugappan S, Karla M, Khosla S, Gutmark E. Large Eddy Simulation and Reynolds-Averaged Navier-Stokes modeling of flow in a realistic pharyngeal airway model: an investigation of obstructive sleep apnea. *J Biomech* 2008;41:2279-88.
 6. Woodson BT, Franco R. Physiology of sleep disordered breathing. *Otolaryngol Clin North Am* 2007;40:691-711.
 7. Jordan AS, White DP. Pharyngeal motor control and the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;160:1-7.
 8. Patil SP, Punjabi NM, Schneider H, O'Donnell CP, Smith PL, Schwartz AR. A simplified method for measuring critical pressures during sleep in the clinical setting. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:86-93.
 9. Farré R, Montserrat JM, Navajas D. Assessment of upper airway mechanics during sleep. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;163:74-81.
 10. Tuck SA, Remmers JE. Mechanical properties of the passive pharynx in Vietnamese pot-bellied pigs. II. Dynamics. *J Appl Physiol* 2002;92:2236-44.
 11. Longobardo GS, Evangelisti CJ, Cherniack NS. Analysis of the interplay between neurochemical control of respiration and upper airway mechanics producing upper airway obstruction during sleep in humans. *Exp Physiol* 2008;93:271-87.
 12. Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, Stevenson KE, Gautam S, White DP. Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;162:144-51.
 13. Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:645-58.
 14. Ramar K, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea: a neurologic disease? *Sleep Med Clin* 2008;3:387-93.
 15. Guilleminault C, Huang YS, Kirisoglu C, Chan A. Is obstructive sleep apnea syndrome a neurologic disorder? A continuous positive airway pressure follow-up study. *Ann Neurol* 2005;58:880-7.
 16. Nguyen AT, Jobin V, Payne R, Beauregard J, Naor N, Kimoff RJ. Laryngeal and velopharyngeal sensory impairment in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2005;28:585-93.
 17. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea. The chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008;31:S303-9.
 18. Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem* 2008;114:211-23.
 19. Trakada G, Chrousos G, Pejovic S, Vgontzas A. Sleep apnea and its association with the stress system, inflammation, insulin resistance and visceral obesity. *Sleep Med Clin* 2007;2:251-61.
 20. Carter R 3rd, Watenpaugh DE. Obesity and obstructive sleep apnea: Or is it OSA and obesity? *Pathophysiology* 2008;15:71-7.
 21. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21.
 22. Siyam M, Benhamou D. Anaesthetic management of adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:39-52.
 23. Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1150-5.
 24. Eckert DJ, Malhotra A, Jordan AS. Mechanisms of apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:313-23.
 25. Vazir A, Hastings PC, Papaioannou I, Poole-Wilson PA, Cowie MR, Morrell MJ, et al. Variation in severity and type of sleep-disordered breathing throughout 4 nights in patients with heart failure. *Respir Med* 2008;102:831-9.