

폐쇄성 수면 무호흡증의 병인 및 기전

Pathogenesis and Mechanism of Obstructive Sleep Apnea

최지호¹ · 이승훈¹ · 신 철²Ji Ho Choi,¹ Seung-Hoon Lee,¹ Chol Shin²

■ ABSTRACT

The pathogenesis and mechanism of obstructive sleep apnea (OSA) has been under investigation for over 25 years, but its etiology and mechanism remains elusive. Skeletal (maxillary and/or mandibular hypoplasia or retrodisplacement, inferior displacement of hyoid) and soft tissue (increased volume of soft tissue, adenotonsillar hypertrophy, macroglossia, thickened lateral pharyngeal walls) factors, pharyngeal compliance (increased), pharyngeal muscle factors (impaired strength and endurance of pharyngeal dilators and fixators), sensory factors (impaired mechanoreceptor sensitivity, impaired pharyngeal dilator reflexes), respiratory control system factors (unstable respiratory control) and so on facilitate collapse upper airway. Therefore, OSA may be a heterogeneous disorder, rather than a single disease entity and various pathogenic factors contribute to the OSA varies person to person. As a result, patients may respond to different therapeutic approaches based on the predominant abnormality leading to the sleep-disordered breathing. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2005 ; 12(2) : 105-110

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome · Pathogenesis · Mechanism · Treatment.

서 론

상기도 협착에는 상악, 하악과 같은 골격 인자(skeletal factor), 편도, 아데노이드, 혀, 지방과 같은 연조직 인자(soft tissue factor), 인두의 탄력성, 인두근육 인자, 각종 수용기의 민감도, 인두 개통성을 유지하는 여러 가지 반사들, 폐용적, 호흡 조절 체계의 안정성, 성, 그리고 비만 여부 등이 관여하는 것으로 생각된다(1-5). 하지만, 25년 넘게 폐쇄성 수면 무호흡의 여러 가지 병인 및 기전에 대한 연구가 진행되었음에도 불구하고 아직 폐쇄성 수면 무호흡의 정확한 병인 및 기전은 밝혀지지 않은 상태이다. 최근까지의 문헌들을 고찰하면서 상기도 개통성 조절에 영향을 미치는 요

¹고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

²호흡기내과학교실

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery and Respiratory Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding author: Chol Shin, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery and Respiratory Internal Medicine, Korea University, College of Medicine, 516 Gojan-Dong, Ansan-city, Korea
Tel: 031) 412-5606, Fax: 031) 412-5604

E-mail: chol-shin@hanmail.net

인들과 함께 폐쇄성 수면 무호흡의 병인 및 기전에 대해 알아보려고 한다.

본 론

1. 상기도 개통성(Patency)의 조절

인간에서, 상기도는 비중격의 뒤쪽 끝부터 후두개까지이며 뼈 또는 단단한 지지 구조는 비교적 거의 없다. 상기도를 협착(collapse)시키는 2개의 중요한 힘으로는 흡기 시 횡격막에 의해 발생하는 관내 음압(intraluminal negative pressure)과 관외 조직압(extraluminal tissue pressure, 기도를 둘러싸고 있는 조직과 뼈 구조로부터 발생하는 압력) 등이 있으며 상기도를 이완시키는 2개의 중요한 힘으로는 인두 이완근의 활성화와 폐용적의 변화 등이 있다(그림 1)(3,6).

상기도 개통성을 조절하는 요인들은 폐쇄성 수면 무호흡이 발생하는 병인과 매우 밀접한 관련성을 가지는데 상기도 개통성을 조절하는 요인들에서 구조적/해부학적 문제, 수용기 민감도의 손상, 인두 개통성을 유지하는 여러 가지 반사들의 손상, 기타 등이 폐쇄성 수면 무호흡을 발생시킬 수 있다.

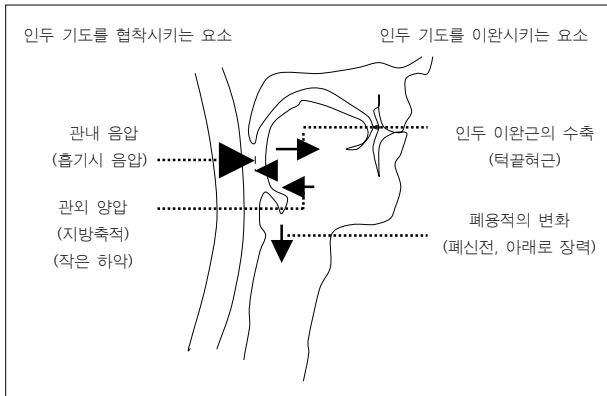


Fig. 1 The major variables contributing to airway patency/colapse.

1) 인두 기도를 협착시키는 요소(Collapsing forces on the pharyngeal airway)

(1) 관강내 음압(Intraluminal negative pressure)

협착 가능한 관(collapsible tube)에서 관내 음압은 기도 면적을 감소시킬 수 있다. 즉, 각 흡기 시에 횡격막에서 발생하는 음압은 기도벽의 탄력성(compliance)과 반대로 이완되려는 힘(opposing dilating force)에 좌우되는 기도 면적을 감소시킬 수 있다. 인두기도를 협착시키는데 필요한 기도 압력을 폐쇄결정압(P_{crit} , critical closing pressure)이라고 한다(5,7,8).

(2) 기도의 해부학적 구조(Airway anatomy)

기도의 해부학적 구조도 인두의 개통성에 중요한 영향을 미친다. 조직압(tissue pressure)이 증가하는 경우는 크게 두 가지로 나누어 볼 수 있는데, 첫 번째는 뼈 구조는 정상 크기이나 지방 같은 연조직이 많은 경우이며 두 번째는 연조직은 정상인데 뼈 구조가 작은 경우이다. 편도나 아데노이드 같이 기도 내강을 완전히 또는 부분적으로 차지하는 신체 구조들도 협착성을 증가시킨다(3,9). 해부학적 구조나 기도 크기에 영향을 미칠 수 있는 다른 여러 가지 요소들을 살펴보면 혈액 관류(vascular perfusion), 자세(posture of the individual)-반듯이 누운 자세와 측면으로 누운 자세(supine vs. lateral), 기도 점액(airway secretion), 그리고 조직 미세구조(tissue microstructure) 등을 포함한다. 이런 요소들 중에 일차적으로 기도 조직에 미치는 중력의 효과로 인해 잠재적으로 조직압에 강한 영향을 미치는 자세가 가장 중요하게 생각된다(10,11).

폐쇄성 수면 무호흡이 있는 환자들을 살펴보면 일반적으로 연조직이 과도하게 많거나 골구조가 작아 인두 내강이 좁게 된 경우가 대부분이다(2,3).

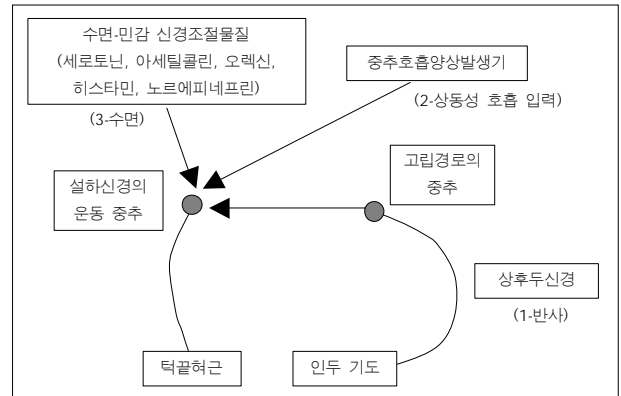


Fig. 2. Three major sources of neural input to the genioglossus muscle.

2) 인두 기도를 이완시키는 요소(Dilating forces on the pharyngeal airway)

(1) 인두 이완근의 활성화(Pharyngeal dilator muscle activation)

인두 이완근의 활성화는 위에서 서술한 협착시키는 힘을 방해하는 일차적 작용이다. 이런 근육들의 조절 과정은 매우 복잡하고 근육들 사이에도 다양하다(12). 그 중 가장 연구가 활발한 근육 중의 하나인 턱끝혀근(genioglossus)에 대해 살펴보면(13), 턱끝혀근을 조절하는 3가지의 중요한 신경 입력(neural input)이 있다(그림 2)(3). 첫째, 기도에서의 음압은 주로 후두에 분포하는 mechanoreceptor를 반사적으로 활성화시켜 상후두신경(superior laryngeal nerve)의 활성화를 유도하고 결과적으로 설하신경(hypoglossal nerve)의 신경 출력(neural output)을 턱끝혀근에 보내게 한다(14-16). 따라서, 기도의 개통성은 보호된다. 둘째, 연수(medulla)에 있는 호흡양상발생기(respiratory pattern generator) 역시 턱끝혀근의 활성화에 영향을 미치는데, 횡격막이 활성화되기 전 또는 기도에서 음압이 발생하기 전에 호흡 신경(respiratory neuron)에 의해 턱끝혀근이 활성화된다(17,18). 셋째, 세로토닌 또는 노르아드레날린과 같은 각성을 조절하는 신경이 설하신경과 같이 상기도 운동신경(motor neuron)에 강직-흥분성의(tonic excitatory) 영향을 미치는데, 이것을 “각성 자극(wakefulness stimulus)”이라고 하며 일반적으로 근육의 활성화를 증가시킨다(19-22). 정리해서 기도의 음압, 호흡, 그리고 각성 상태 등이 인두 근육의 활성화와 연관되어 있다. 한편, 위의 3가지 요인들의 수면 중 변화에 대해 살펴보면 수면 중 인두근에 대한 호흡 입력(respiratory input)은 유지되거나 약간 감소하는 것으로 생각되나 기도 음압에 대한 반응성과 각성 자극은 감소하게 되어 결과적으로 기도는 협착되기 쉬운 상태

가 된다(19,23).

(2) 폐용적의 변화(Changes in lung volume)

폐신전(lung inflation)은 기관과 후두를 아래쪽으로 잡아당겨서(caudal traction), 결과적으로 인두 기도에 아래로 장력(longitudinal tension)을 주게 된다. 이렇게 아래쪽으로 잡아당기는 힘(caudal force)은 기도를 뻣뻣하게(stiffen the airway) 만들고, 협착성(collapsibility)을 줄이는 경향이 있다(24-26). 그리고 폐용적의 감소(똑바로 선 자세에서 반듯이 누운 자세로의 자세 변화 또는 각성에서 수면상태로의 변화)는 결과적으로 기도벽의 장력을 낮추게 된다(27). 종합적으로, 폐용적이 적은 경우에서 기도를 협착시키기 위해 필요한 관외 조직압은 의미 있게 감소된다.

● 인두 신경/근육의 손상

몇몇 연구들에서 상기도에 대한 염증과 외상이 코골이, 진동, 외부 수축 또는 피로 때문일 것이라는 사실을 암시하고 있다(28-31). 이것은 인두 기도의 감각 기전(음압을 감지하는 능력)을 감소시키고 인두 이완근의 탈신경화(denervation) 또는 근육자체에 실제 손상을 유도한다. 상기도 근육이 힘을 만들 수 없게 하거나 기도 음압에 반응할 수 없게 만드는 어떠한 사건이라도 잠정적으로 수면 무호흡의 원인이 되거나 무호흡을 악화시킬 수 있다.

1. 고리 이득(Loop gain)

인간에서 환기(ventilation)의 양과 패턴은 좁은 범위 내에서 산소와 이산화탄소 수준을 유지하고 환기에 필요한 노력을 최소화하기 위해 강력하게 조절된다. 이것은 화학수용기(chemoreceptor) (산소와 이산화탄소), 폐 내 수용기(intrapulmonary receptor), 그리고 호흡근의 구심성 신경 등을 포함한 여러 개의 되돌림 고리(feedback loop)의 산물이다.

호흡 체계(respiratory system)와 같이 되돌림 고리에 의해 조절되는 어떤 기계적인(자동적인) 체계(mechanical system)는 잠재적으로 불안정해질 수 있다. 이것은 고리 이득(loop gain)의 문맥에서 잘 설명된다. 고리 이득이란 되돌림 고리에 의해 조절되는 어떤 체계의 총 이득(overall gain)을 말하는 공학 용어이다(32-36).

고리 이득은 수리적으로 무호흡 또는 저호흡(apnea or hypopnea)과 같은 불안(disturbance itself)분에 과호흡(hyperpnea)과 같은 불안에 대한 반응(response to disturbance)으로 표현할 수 있다.

$$\text{loop gain} = \frac{\text{response to disturbance}}{\text{the disturbance itself}}$$

고리 이득이 폐쇄성 수면 무호흡에 관여하는 것을 암시하는 몇 가지의 관측이 있다. 첫째, 상기도 근육들이 호흡 노력에 의존하여 활성도가 높아지거나 낮아지는 호흡 체계에 매우 반응적이라는 사실인데, 만약 호흡 노력이 불안정하다면 인두근의 활성도도 마찬가지로일 것이다(37). 이것은 상기도 협착이 호흡 주기의 최하점에서 일어나는 것을 촉진시킬 수 있다. 둘째, 중추성 무호흡 동안에 기도 협착(부분 또는 완전)이 흔하다는 사실인데, 만약 호흡 노력이 제거된다면(중추성 무호흡) 상기도 근육들이 활동을 멈추고 인두는 수동적 특징에 의존하여 협착될 것이다(38). 셋째, 저산소증에 의한 주기적인 호흡(hypoxic-induced periodic breathing)은 정상 조건하에서 단지 코골이만 있는 사람에서 폐쇄성 저호흡이나 무호흡을 유도할 수 있다(39,40). 즉, 중등도의 기도 협착을 가진 사람(코골이)에서 불안정한 환기 조절은 무호흡을 유도할 수 있다. 이런 모든 관측들은 폐쇄성 수면 무호흡의 병인에서 불안정한 환기 조절의 역할을 시사한다.

2. The "Balance of Pressures" concept

'인두관(pharyngeal lumen)의 크기는 수축근의 활성화에 의해 발생된 밖으로 향하는 힘(outward force)과 흡기시 대기 중보다 낮은 관압(subatmospheric luminal pressure)으로 인한 안으로 향하는 힘(inward force)사이의 균형에 의존한다' 라는 개념으로 좀 더 이해가 빠르게 공식으로 표현하면 벽경유압(transmural pressure)은 관압(luminal pressure)과 조직압(tissue pressure)의 차($P_{tm} = P_l - P_{ti}$)로 표현할 수 있다(그림 3) (4,41,42).

P_l 은 인두벽의 관면(luminal surface)에 작용하는 관내 압력, 즉 측벽압(lateral wall pressure)이다.

P_{ti} 은 인두벽의 바깥면(outside surface)에 작용하는 조직압으로 많은 요인들이 영향을 미치는데 예를 들어 외부로부터 경부압박이 있을 때, 악하지방(submandibular fat)에 중력이 작용할 때, 작은 구강 내에 큰 혀가 존재할 때 P_{ti} 가 증가할 수 있다.

벽경유압이 증가하면 수동적인 인두의 단면적은 증가하고 벽경유압이 감소하면 인두의 단면적은 감소한다($P_{tm} \uparrow : \text{Area} \uparrow ; P_{tm} \downarrow : \text{Area} \downarrow$).

인두의 '관 법칙(tube law)'이란 인두의 단면적을 제로로 만드는 최대벽경유압(P_{close})에서 벽경유압이 점차 증가하면 인두의 단면적(cross-sectional area)이 곡선의 관계(curvilinear relationship)를 보이며 결국 최대 단면적을

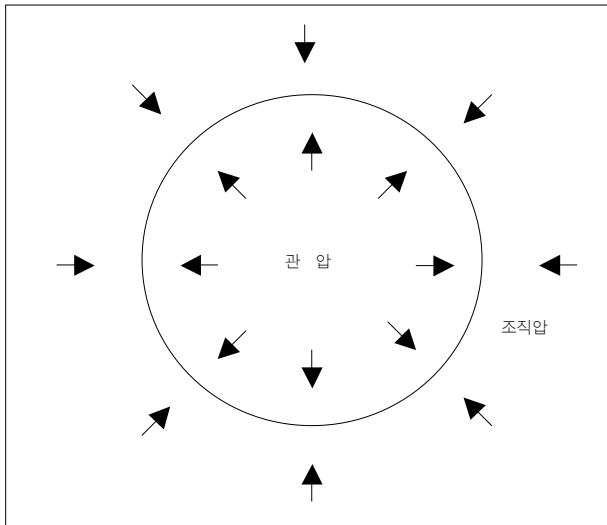


Fig. 3. The concept of transmural pressure ($P_{tm} = P_l - P_{ti}$).

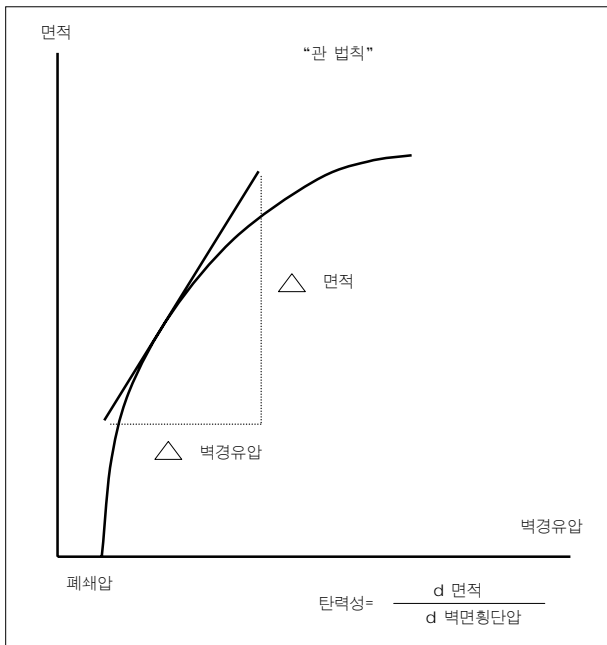


Fig. 4. "Tube law" of the pharynx and compliance.

나타내는 것을 말한다(그림 4) (4).

이런 인두 '관 법칙'의 곡선 관계에서 곡선의 기울기(dA/dP_{tm})는 기도의 직경을 변화시키는 탄력성(compliance)을 나타낸다.

상기도 이완근의 수축은 인두 '관 법칙'을 변화시켜 결과적으로 단면적을 증가시킨다. 즉, 인두 '관 법칙'이 수동적(passive)에서 활동적(active)로 이동했을 때 P_{tm} 의 증가가 없을 경우에는 단면적이 증가하며 인두벽의 바깥에 작용하는 '근육압(muscle pressure, P_{mus})'을 제공한다.

폐쇄성 수면 무호흡을 가진 환자는 일반인과 비교했을 때 특별히 인두 이완근인 턱끝혀근의 활성화가 높은 상태이며

폐쇄성 수면 무호흡증의 병인 및 기전

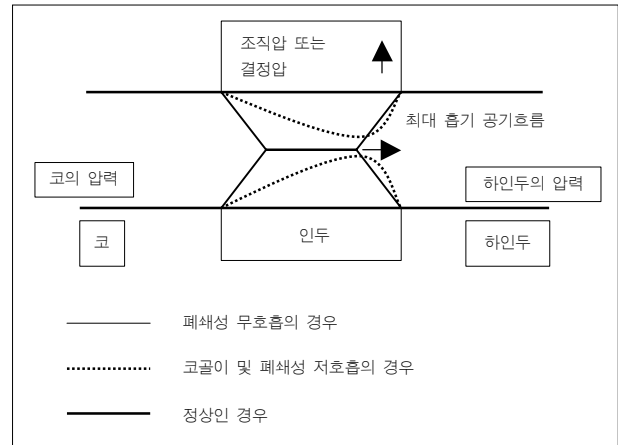


Fig. 5. Increases in P_{crit} result in increasing degrees of upper airway obstruction.

근육압은 증가한다(43,44).

3. The Concept of Transmural pressure(P_{tm}) and a "Tube law" of the pharynx

상기도는 협착 가능한 인두(collapsible segment of pharynx)부분과 비교적 단단한 부분인 코(위쪽)와 하인두, 후두, 기관(아래쪽) 등으로 구성되어있다. 협착 가능한 인두 부분은 주변 조직압(tissue pressure) 또는 결정압(P_{crit} , critical pressure)의 영향을 받는다. 하인두압(P_{HP})이 결정압보다 아래로 감소할 경우, 인두의 협착이 발생하여 공기 흐름이 멈추게 되며, 만약 결정압이 코의 압력(P_N)보다 더 크면 협착 가능한 인두의 폐쇄가 발생한다(그림 5) (5,7).

폐쇄성 무호흡의 경우, 결정압이 코와 하인두의 대기압을 초과할 때 상기도의 폐쇄가 발생하고 공기흐름이 멈추게 된다.

코골이 및 폐쇄성 저호흡의 경우, 결정압이 낮은 음압 수준일 때 하인두압이 결정압 아래로 떨어져 결과적으로 상기도의 협착과 최대 흡기 공기흐름(V_{MAX})이 감소하게 된다.

정상인 경우, 결정압이 현저하게 음압일 때 하기도압이 결정압 아래로 떨어지지 않기 때문에 상기도 협착은 발생하지 않는다.

상기도의 해부학적 이상과 연관된 폐쇄성 수면 무호흡의 소견은 결정압을 증가시킬 수 있으며 결정압의 증가는 상기도 이완근의 신경근 활동성(neuromuscular activity) 감소와 연관된다(45). 즉, 결정압은 상기도의 협착성에 영향을 미치는 해부학적 요인과 신경근 요인의 균형에 의해 결정된다.

결론

수면시 발생하는 상기도 협착에는 여러 가지 요인들이 작

용하는데 인두 주위의 연조직 및 골조직과 같은 구조적/해부학적 인자, 각종 수용기(receptor)의 민감도, 인두 개통성을 유지하는 여러 가지 반사들, 그리고 호흡 조절 체계의 안정성 등이 지금까지 확인된, 기도 협착에 연관된, 가능한 병인 및 기전들이다. 위와 같이 폐쇄성 수면 무호흡증의 병인 및 기전은 다양하여 단 하나의 병인 및 기전으로 설명할 수 있는 질환이라기 보다는 여러 가지 병인 및 기전이 혼재 되어 있는 혼성 질환(heterogeneous disorder)이다. 그러므로 수면시 발생하는 반복적인 상기도 협착에 관여하는 여러 가지 병인 및 기전들이 환자마다 다를 수 있으며 치료도 그 환자의 병인 및 기전에 맞게 이루어져야 한다.

중심 단어 : 수면 무호흡 · 병인 · 기전 · 치료.

REFERENCES

- Lee HM, Choi JH. Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Korea J Otolaryngol* 2002;45:201-207
- Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99:2440-2450
- White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1363-1370
- Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine, 2nd edition. W.B. Saunders, Philadelphia:1994, p.642-656
- Schwartz AR, Smith PL. Sleep apnea in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1989;5:315-329
- Malhotra A, White D. Seminar. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360:237-245
- Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, Gold AR, Permutt S. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol* 1988;64:535-542
- Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:494-498
- Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:260-265
- Olson L, Fouke J, Hokje P, Strohl K. A biomechanical view of the upper airway. In: Mathew OP, Saint'Ambroggio G. The respiratory function of the upper airway. New York: Marcel Dekker:1988. p. 359-390
- Fouke J, Strohl K. Effect of position and lung volume on upper airway geometry. *J Appl Physiol* 1987;63:375-380
- van Lunteren E, Strohl K. Striated muscles of the upper airway. In: Mathew OP, Sant'Ambroggio G. Respiratory function of the upper airway. New York: Marcel Dekker:1988. p.87-124
- Schwab RJ, Gupta KB, Geffer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing: significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1673-1689
- Mathew OP, Abu-Osba YK, Thach BT. Influence of upper airway pressure changes on genioglossus and muscle respiratory activity. *J Appl Physiol* 1982;52:438
- Mathew OP, Abu-Osba YK, Thach BT. Genioglossus muscle response to upper airway pressure changes: afferent pathways. *J Appl Physiol* 1982;52:445
- Horner RL, Innes JA, Holden HB, Guz A. Afferent pathway(s) for pharyngeal dilator reflex to negative pressure in man: a study using upper airway anaesthesia. *J Physiol* 1991;436:31-44
- van Lunteren E. Muscles of the pharynx: structural and contractile properties. *Ear Nose Throat J* 1993;72:27-29, 33
- Horner RL. Impact of brainstem sleep mechanisms on pharyngeal motor control. *Respir Physiol* 2000;119:113-121
- Fogel R, Trinder J, Malhotra A, Stanchina M, Edwards J, Schory K, White D. Within-breath control of genioglossal muscle activation in humans: effect of sleep-wake state. *J Physiol* 2003;550:899-910
- Jelev A, Sood S, Liu H, Nolan P, Horner R. Microdialysis perfusion of 5-HT into hypoglossal motor nucleus differentially modulates genioglossus activity across natural sleep-wake states in rats. *J Physiol* 2001;532:467-481
- Orem J. The nature of the wakefulness stimulus for breathing. *Prog Clin Biol Res* 1990;345:23-30
- Orem J, Trotter RH. Postinspiratory neuronal activities during behavioral control, sleep, and wakefulness. *J Appl Physiol* 1992;72:2369-2377
- Tangel DT, Mezzanotte WS, White DP. The influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal subjects. *J Appl Physiol* 1991;70:2574-2581
- Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* 1988;65:2124-2131
- Van de Graaff WB. Thoracic traction on the trachea: mechanisms and magnitude. *J Appl Physiol* 1991;70:1328-1363
- Stanchina M, Malhotra A, Fogel R, Trinder J, Edwards J, Schory K, White D. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 2003;26:851-856
- Ballard R, Irvin CG, Martin RJ, Pak J, Pandey R, White DP. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 1990;68:2034-2041
- Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:250-255
- Svanborg E. Upper airway nerve lesions in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:187-189
- Friberg D, Gazelius B, Hokfelt T, Nordlander B. Abnormal afferent nerve endings in the soft palatal mucosa of sleep apnoics and habitual snorers. *Regul Pept* 1997;71:29-36
- Boyd J, Petrof B, Hamid Q, Fraser R, Kimoff R. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:541-546
- Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, Shewchuk W. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1181-1190
- Meza S, Younes M. Ventilatory stability during sleep studied with proportional assist ventilation (PAV). *Sleep* 1996;19:164-166
- Khoo MC, Kronauer RE, Strohl KP, Slutsky AS. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J Appl Physiol* 1982; 53:644-659
- Cherniack NS. Respiratory dysrhythmias during sleep. *N Engl J Med* 1981;305:325-330
- Hudgel DW, Gordon EA, Thanakitcharu S, Bruce EN. Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1142-1149
- Hudgel DW, Chapman KR, Faulks C, Hendricks C. Changes in inspiratory muscle electrical activity and upper airway resistance during periodic breathing induced by hypoxia during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:899-906
- Badr MS, Roiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol* 1995;78:1806-

39. Warner G, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol* 1987;62:2201-2211
40. Kimura H, Nijjima M, Edo H, Tatsumi K, Honda Y, Kuriyama T. The effect of hypoxic depression on genioglossal muscle activity in healthy subjects and obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993;16:135-136
41. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978;44:931-938
42. Brouillette RT, Thach BT. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol* 1979;46:772-779
43. Suratt PM, McTier RF, Wilhoit SC. Upper airway muscle activation is augmented in patients with obstructive sleep apnea compared with that in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:889-894
44. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992;89:1571-1579
45. Conway WA, Bower GC, Barnes ME. Hypersomnolence and intermittent upper airway obstruction. Occurrence caused by micrognathia. *JAMA* 1977 Jun 20;237:2740-2742