

Patogénesis de la apnea obstructiva del sueño

Alejandro Chediak, MD*
Jaime R. Ungo, MD**

ANATOMÍA DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR (VAS)

La vía aérea superior (VAS) comienza en las fosas nasales y en la entrada de la cavidad oral, terminando en la apertura glótica (Figura N° 1). El sitio de oclusión de la vía aérea en la AOS puede ocurrir en uno o varios lugares entre el paladar blando y la epiglotis. El estrechamiento de la VAS generalmente ocurre en el paladar blando, pero puede variar considerablemente¹². En algunos pacientes con AOS, la oclusión de la VAS puede ocurrir en más de un sitio y el punto de colapso puede desplazarse caudalmente durante la transición del sueño sin movimientos oculares rápidos (no MOR) a sueño MOR¹³.

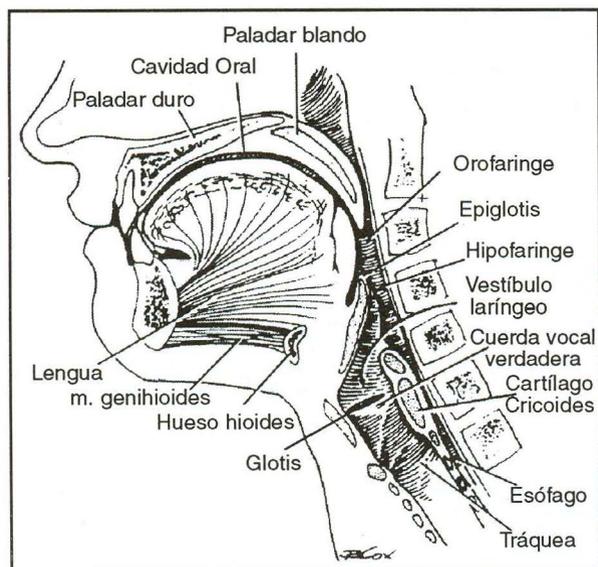


Figura N° 1. Anatomía de la vía aérea superior.

LA VÍA AÉREA SUPERIOR COMO TUBO COLAPSABLE

La teoría del "balance de presión" considera a la VAS como un tubo colapsable donde la presión transmural de la VAS (P_{tm}) es definida como la diferencia entre la presión luminal (P_L) y presión del tejido circundante (P_{ti}) y donde P_{ti} no siempre iguala a la presión atmosférica. De esta forma, incrementos en P_{tm} sirven para aumentar el área transeccional de la VAS pasiva, como lo predice la relación P_{tm} - área, llamada "ley tubular de la vía aérea superior" (Figura N° 2). En ausencia de flujo aéreo, P_L es igual a la presión atmosférica. La inspiración está acompañada por una reducción en P_L gracias a la disipación de energía utilizada para sobrepasar la resistencia proximal y debido a la aceleración del gas que fluye por una vía aérea estrecha. La P_{ti} está influenciada por fuerzas que actúan fuera de la superficie de las paredes de la faringe, tales como la compresión del cuello, grasa submandibular excesiva y macroglosia, todos los cuales pueden potencialmente aumentar el P_{ti} . La relación entre P_{tm} y el área transeccional de la VAS es curvilínea y por ello, su tangente, (dA/dP_{tm}) que corresponde a la distensibilidad (*compliance*), varía con la apertura luminal (Figura N° 2). Una relación similar entre presión y área fue demostrada en la faringe hipotónica de humanos con apnea obstructiva del sueño (AOS)¹⁴. La activación de los músculos dilatadores de la VAS incrementa el área luminal mientras los valores de P_L y P_{ti} se mantienen fijos, lo cual desplaza la curva P_{tm} - área transeccional hacia la izquierda, reflejando el máximo efecto cerca de la presión de cierre de la VAS (Figura N° 2). Las alteraciones en las fuerzas musculares de la VAS y la reducción de los volúmenes pulmonares que se dan durante el sueño, aumentan el colapso de la VAS y facilitan la limitación al flujo aéreo inspiratorio y las apneas e hipopneas obstructivas periódicas (Figura N° 3).

La Tabla N° 1 enumera los factores hasta hoy conocidos como relacionados con la fisiopatología de la apnea obstructiva del sueño (AOS).

* Jefe, Centro de Enfermedades del Sueño
Profesor Asociado de Medicina
Escuela de Medicina de la Universidad de Miami
Mount Sinai Medical Center
Miami Beach, Florida

** Médico Residente, Centro de Enfermedades del Sueño
División de Neumología y Cuidados Intensivos
Escuela de Medicina de la Universidad de Miami
Mount Sinai Medical Center
Miami Beach, Florida.

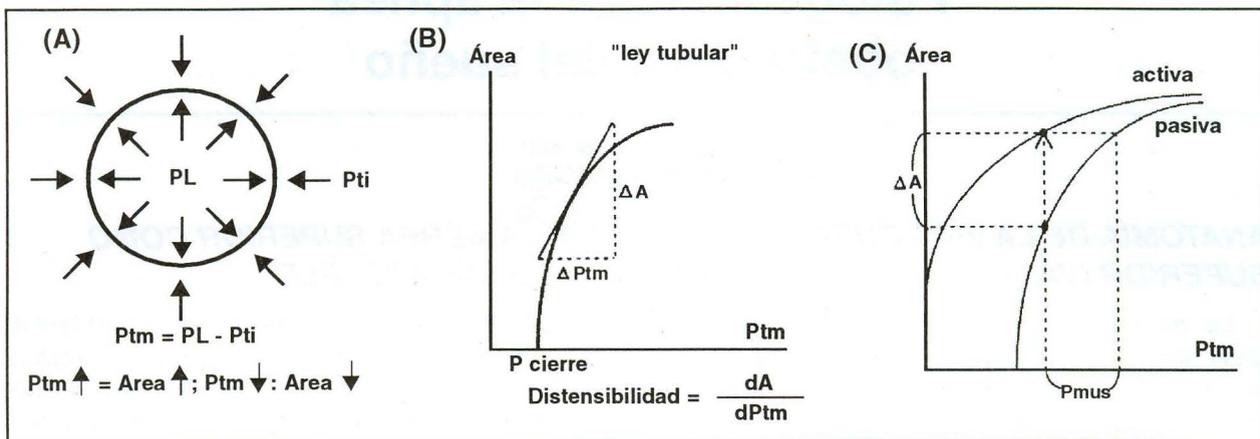


Figura Nº 2: La teoría del balance de presiones y la ley tubular de la vía aérea superior son ilustradas. En la figura 2A La presión transmural (P_{tm}) se define como la presión intra-luminal (P) menos la presión del tejido circundante (P_t). La figura 2B ilustra la relación entre la P_{tm} y el área trans-seccional del tubo colapsable (A) y define la distensibilidad como el gradiente de esta relación (dA/dP_{tm}). En la figura 2C se ilustra la contracción de los músculos dilatadores de la vía aérea superior como resultado de una modificación a la ley tubular mientras P_{tm} se mantiene constante.

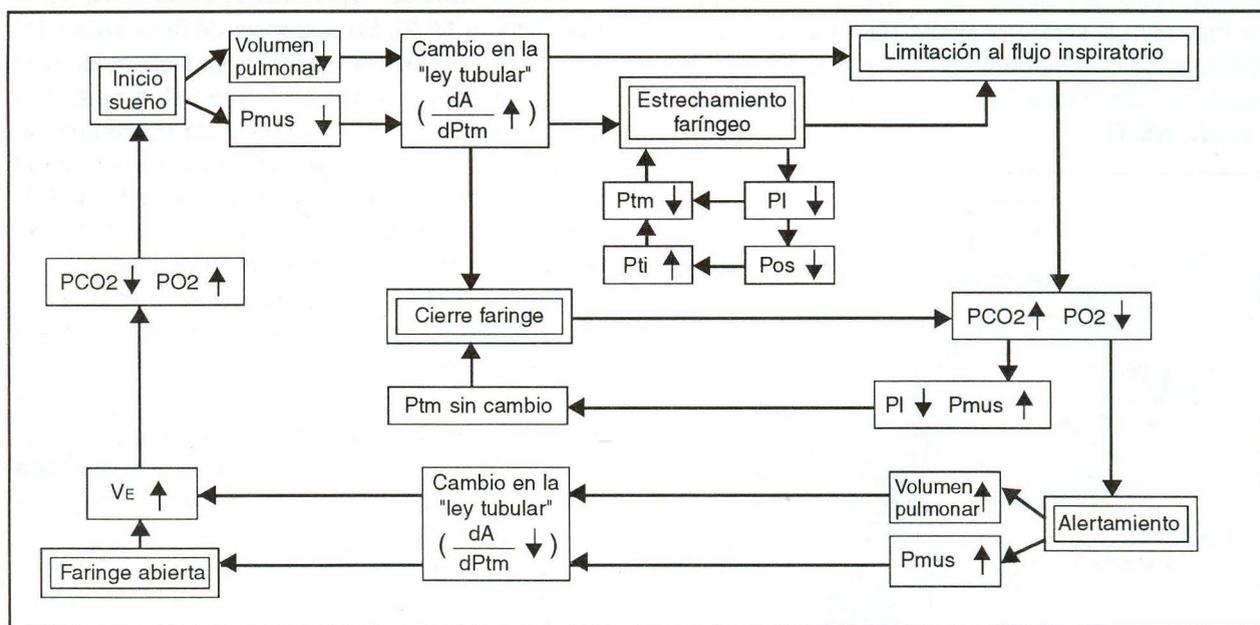


Figura Nº 3: Ilustración esquemática de la secuencia de eventos que lleva a oclusión periódica de la vía aérea superior en la apnea obstructiva del sueño. P_{mus} , presión muscular; dA/dP_{tm} , distensibilidad de la vía aérea superior; P_i , presión intraluminal; P_t , presión del tejido circundante; P_{DS} , presión distal.

INFLUENCIAS NEUROMUSCULARES EN LA FUNCIÓN DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR

Se reconoce ahora, que el grado de apertura faríngea es parcialmente atribuible a influencias del comportamiento neuromuscular. El sistema nervioso central coordina la apertura de la VAS durante la deglución y el habla, de esta manera sólo permi-

te el cierre transitorio de la misma. El flujo de aire hacia los pulmones requiere una activación coordinada de la VAS, músculos torácicos y músculos diafragmáticos. El análisis de la VAS y actividad electromiográfica del diafragma durante la inspiración, demuestra que la activación de la vía aérea precede de la actividad diafragmática por 0.2 segundos^{15,16}. La contracción de los músculos dilatadores de la VAS es, por tanto, anterior en tiempo al flujo inspi-

ratorio, lo cual permite tensar e incrementar la apertura faríngea, manteniéndola permeable durante su exposición a las fuerzas de succión que acompañan la inspiración. En sujetos sanos y despiertos, la relajación muscular durante respiración por presión negativa tiende a reducir la VAS en tamaño o cerrarla, presumiblemente debido al desacoplamiento de la vía aérea superior y la actividad muscular diafragmática.

• **Consideraciones neuromusculares faríngeas**

Alteraciones producidas por el sueño en la activación neuromuscular respiratoria

Alteraciones reflejas de la activación respiratoria

Mayor distensibilidad faríngea

Contracción desproporcionada de músculos respiratorios

Retraso en la activación temprana de músculos faríngeos

Efectos de la privación de sueño en el tono motor de la VAS.

• **Consideraciones anatómicas faríngeas**

Obesidad

Macroglosia

Anormalidades estructurales cráneo-faciales

• **Consideraciones misceláneas**

Efecto de género

Postura e influencias gravitacionales

Fuerzas de adherencia de superficie

Factores vasomotores

Pérdida temporal de la potenciación post-estimulatória

Alteraciones del ritmo circadiano de secreción de citocinas

Obstrucción nasal

Tabla Nº 1. Factores implicados en la fisiopatología de la AOS.

Los músculos geniogloso, geniohioideo, esternohioideo, tensor del velo palatino y pterigoideos mediales tienden a producir movimientos ventrales de la lengua, paladar blando y mandíbula, cuando son activados por la fase inspiratoria de la respiración^{8,17}. En perros anestesiados, la estimulación de los nervios hipoglosos mejora el grado de apertura faríngea dilatándola y tensando sus paredes¹⁸. Se ha comprobado que la estimulación eléctrica submental de los músculos de la VAS, acorta y reduce en número las apneas obstructivas e hipopneas en humanos con AOS; sin embargo, el efecto pareciera estar mediado por micro-despertares que inducen estas estimulaciones¹⁹. Factores químicos y no químicos pueden contribuir al reclutamiento de un músculo

lo aislado de la vía aérea superior, como lo es el geniogloso^{20,21}. La contribución exacta en el grado de apertura de la VAS conferida por la contracción o relajación de un músculo aislado es actualmente desconocida. La contracción de los músculos dilatadores de la VAS desplaza la curva de relación de P_{tm} - área transeccional, hacia la izquierda (Figura Nº 2). Sin embargo, no es posible estimar la magnitud del cambio en dA/dP_{tm} porque los músculos son interdependientes y modificaciones de la cabeza y posición mandibular, alteran la relación distanciatensión de los mismos, modificando de esta manera la fuerza muscular producida por una cantidad específica de activación neurológica^{22,23}. Durante el sueño, la actividad respiratoria tónica y fásica de los músculos de la VAS, está algo reducida y el dA/dP_{tm} aumenta^{24,25}, en contraste con la actividad diafragmática, la cual parece estar preservada, tanto en humanos normales como en aquellos con AOS²⁶. El resultado neto favorece el estrechamiento de la farínge durante el sueño. Mientras la apertura de la VAS disminuye, se da un mayor descenso de la PL debido a la conversión de energía potencial en energía cinética, al incrementarse la velocidad del gas cuando éste pasa por el segmento estrechado de la vía aérea. La pérdida de fuerzas musculares y el decremento de PL conducen eventualmente a la limitación al flujo aéreo inspiratorio y/o oclusión completa de la VAS.

Mathew y colegas han demostrado un aumento en la activación neuromuscular de la VAS, como respuesta normal al aumento de negatividad de la presión intrapleural^{27,28}. La eliminación del reflejo vagal que limita la inspiración por medio de mecanorreceptores parenquimatosos pulmonares produjo un incremento en la activación neurológica del músculo geniogloso en gatos descerebrados²⁹. Estas reacciones reflejas pueden ser producidas, potencialmente, como respuesta a una oclusión en la vía aérea superior y podrían jugar un papel importante en la terminación de las apneas e hipopneas durante el sueño.

Los ronquidos, o cualquier otro traumatismo de la VAS asociado con el cierre repetitivo de la misma, podrían inducir cambios neuropáticos locales y facilitar el desarrollo de la AOS³⁰. Una vez se da la oclusión de la VAS, el despertar es usualmente necesario para restaurar la permeabilidad faríngea.

La privación de sueño, por sí sola, puede suprimir la función motora de la VAS durante el sueño³⁰. En general, agentes farmacológicos que deprimen el sistema nervioso central tienden, también, a disminuir el rendimiento motor de los músculos faríngeos³¹. Anestésicos tópicos aplicados en la vía aérea superior incrementan la frecuencia de apneas e hipopneas obstructivas relacionadas al sueño, tal vez por mecanismos reflejos aún no bien definidos³². Una lista de agentes farmacológicos comúnmente usados que facilitan la oclusión de la VAS durante el sueño, puede apreciarse en la Tabla N° 2.

El concepto de que mecanismos neuromusculares dependientes del comportamiento juegan un papel importante en la AOS, es ejemplificado por la observación que la oclusión de la VAS solamente se produce durante el sueño. Sin embargo, actualmente se desconoce si pacientes con AOS exhiben, en un grado mayor a lo normal, una depresión de la actividad neuromuscular de la VAS durante el sueño.

- Etanol
- Opioides
- Benzodiazepinas
- Imidazopiridinas
- Anestésicos sistémicos
- Anestésicos tópicos

Tabla N° 2. Agentes farmacológicos que pueden empeorar la AOS.

FACTORES ANATÓMICOS

La noción de que factores anatómicos influyen en el grado de apertura de la VAS en la AOS es sustentada por la observación que aumentos o pérdidas de peso corporal, tienden a empeorar o mejorar la frecuencia de apneas o hipopneas del sueño, respectivamente³³⁻³⁸. El área de la VAS rodeada por la rama mandibular, al igual que el volumen de adiposidad y tejido muscular que rodean la faringe en pacientes con AOS, correlaciona con la frecuencia de apneas e hipopneas³⁸⁻⁴⁰. El aumento de peso puede comprometer la permeabilidad de la VAS al incrementar la masa y volumen de los tejidos blandos que rodean el lumen faríngeo, mediante un aumento de la Pti⁴¹. La capacidad de colapso de la VAS puede ser influenciada indirectamente, por disminuciones en los volúmenes pulmonares y cam-

bios en la presión venosa central que se ven en casos de obesidad^{42,43}. Los efectos acumulativos del incremento de peso corporal en la función de la VAS facilitan el cierre de la vía aérea pasiva, por medio de aumento en la Pti o alteraciones a la relación de dA/dPtm.

Sullivan y colaboradores^{44,45} midieron la presión de colapso de la VAS durante el sueño en sujetos normales, roncadores habituales y en un grupo con AOS diagnosticada previamente. Descubrieron que humanos normales podían resistir hasta -15 cm H₂O de presión antes de que ocurriera un cierre de la VAS. En el grupo de pacientes con AOS las presiones homólogas estaban en el rango de -3 cm H₂O con valores que a menudo eran positivos. Estas diferencias observadas se explican por alteraciones en la estructura de la VAS y sugieren que la presión de cierre pasivo faríngeo en humanos con AOS es mayor que lo normal. Brown y otros⁴⁶ han examinado la relación presión/área de la faringe en 13 pacientes con AOS y 7 sujetos de control, mientras estaban despiertos. La distensibilidad (*compliance*) faríngea específica fue de 0.036 cm H₂O⁻¹ y 0.094 cm H₂O⁻¹ en controles y pacientes con AOS, respectivamente. Resultados similares han sido reproducidos por otros investigadores^{44,46-49}.

Anormalidades estructurales de la VAS son comunes en los pacientes con AOS^{9,50,51}. Tales anomalías pueden ser demostradas funcionalmente con curvas de volúmen-flujo aéreo durante respiraciones corrientes y forzadas, en las cuales se puede demostrar oscilaciones en el flujo rápido, obstrucción extratorácica variable y, en el caso de las curvas generadas por respiraciones corrientes, un cambio relacionado con la postura (supina o erecta) en la porción terminal de la curva espiratoria⁵²⁻⁵⁷. Cine tomografía computarizada (Cine TAC) de la VAS se ha utilizado para registrar efectos de la respiración en el calibre de la VAS en humanos normales, sujetos roncadores leves y en pacientes con AOS⁵⁸. Las investigaciones demostraron un tamaño menor en la VAS y mayor tendencia al cierre al final de la espiración en pacientes con AOS. Mientras estas observaciones son conceptualmente consistentes con la teoría que postula a las anomalías estructurales como defecto primordial en la AOS, los datos fueron obtenidos en sujetos en estado de vigilia sin control de variables de activación

neuromusculares. Las diferencias observadas entre los sujetos con AOS y los normales pueden ser explicadas, tanto por factores estructurales como neuromusculares. Dado que los pacientes con AOS tienen activación supranormal de los músculos dilatares de la VAS mientras están despiertos, se pudiese predecir aún mayores diferencias de tamaño en el lumen faríngeo en vigilia⁵⁹.

Estudios cefalométricos han demostrado anomalías craneofaciales en la mayoría de pacientes con AOS⁶⁰. La longitud del paladar blando, la posición del hueso hioides y el tamaño del espacio aéreo posterior, son de interés particular en la AOS. Utilizando imágenes de resonancia magnética, Shelton y colegas demostraron una correlación significativa entre apneas e hipopneas del sueño con el área comprendida entre las ramas mandibulares y la distancia entre la arcada dental y el borde posterior de la rama mandibular³⁹. Además, los sujetos con AOS tenían un acúmulo de tejido adiposo adyacente a la VAS. El volumen de tejido adiposo perifaríngeo guarda correlación con la frecuencia de apneas e hipopneas y la pérdida de peso corporal necesaria para la mejoría de la AOS, fue acompañada por una reducción en el volumen de dicho tejido graso. Algunos otros estudios han demostrado áreas faríngeas más pequeñas en pacientes con AOS que en poblaciones control (no incluido el peso)⁶¹⁻⁶⁴. Sin embargo, un estudio falló en demostrar una diferencia significativa de tamaño en la vía aérea, entre pacientes con AOS y los sujetos de control, comparados por edad y peso y en quienes la AOS fue excluida por un estudio polisomnográfico previo⁶⁵.

El comienzo del sueño está acompañado por un aumento en la resistencia supraglótica aún en sujetos normales^{26,66,67}. Dicha resistencia es mayor en pacientes afectados con AOS que en normales, durante el estado de vigilia y guarda relación proporcional con el aumento de edad en hombres, pero no en mujeres^{66,68}. Defectos respiratorios del sueño son más comunes en grupos en los que hay un aumento de la resistencia faríngea basal, como los sujetos obesos, masculinos y de edad avanzada.

En conclusión, la evidencia existente hasta la fecha, apoya el concepto de que son las anomalías estructurales y anatómicas de la VAS, presen-

tes en casos de AOS, las que juegan el papel principal en la patogénesis de la oclusión aérea durante el sueño. El grado exacto de participación de los factores anatómicos no puede ser determinado en forma precisa porque los datos existentes han sido obtenidos en sujetos despiertos y sin controlar por variables musculares.

FACTORES DE GÉNERO

El síndrome de AOS es mucho más prevalente en hombres que en mujeres; sin embargo, durante la vigilia las mujeres sanas presentan un área faríngea más pequeña que sus contrapartes masculinos⁶⁹. Lo que sucede es que los hombres tienen un cambio mayor en el tamaño de la VAS, en relación con los volúmenes pulmonares, un hecho consistente con la distribución genérica de la AOS.

Guilleminault y cols, compararon algunas características clínicas de mujeres y hombres con AOS de similar severidad y con estudios craneofaciales comparables. Encontraron que las mujeres con AOS eran mucho más obesas que sus contrapartes masculinos para una misma severidad del síndrome. Esto sugiere un cierto grado de protección, en forma de permeabilidad de la VAS durante el sueño, en las mujeres (Tabla Nº 3)⁶. Popovic y White demostraron, en mujeres despiertas y sanas, una actividad muscular genioglosa aumentada, tanto en la respiración corriente como durante los incrementos en la resistencia inspiratoria, comparadas con sujetos del sexo opuesto⁷⁰. Parece ser que la VAS femenina es más estable y mejor adaptada para soportar las fuerzas que favorecen el colapso y que acompañan el dormir.

VARIABLE	MUJERES	HOMBRES	VALOR DE P
Edad (años)	48.5 (12.5)	48.7 (13.0)	NS
AHI	63.2 (31.1)	61.5 (28.1)	NS
PAS (mm)	4.8 (2.1)	5.0 (2.3)	NS
MP-H (mm)	25.5 (7.6)	24.7 (4.5)	NS
BMI (kg/m ²)	37.7 (7.4)	30.8 (4.5)	<0.001

Donde AHI es la frecuencia de apneas y/o hipopneas por hora; PAS en mm es el espacio aéreo posterior medido en un estudio cefalométrico; MP-H en mm es la distancia entre el hueso hioides y el plano mandibular medida en un estudio cefalométrico; BMI es el índice de masa corporal en kg/m² obtenido mediante la división del peso en kg por el cuadrado de la estatura en metros.

Tabla Nº 3. Comparación de 27 mujeres con 27 hombres con AOS, apareados por edad, severidad de AOS y variables radiológicas craneo-faciales.

INFLUENCIAS POSTURALES Y GRAVITACIONALES

Los pacientes afectados con AOS, frecuentemente, tienen peores índices de apneas e hipopneas mientras están en posición supina, que en ninguna otra postura^{71,72}. La gravedad y la postura, también juegan un papel importante en el aumento de resistencia supraglótica que ocurre con el sueño y en el tono muscular faríngeo de la vigilia^{21,73}. En roncodores habituales la resistencia supraglótica puede llegar a niveles mayores a 50 cm H₂O/L/sec⁷⁴. El decremento resultante de la PL va a condicionar un mayor colapso aéreo. Usando electromiografía diafragmática, Takasaki y colegas, estimaron los efectos de la gravedad en la resistencia de la VAS, a bordo de una misión espacial de corta duración. La conclusión fue que las fuerzas gravitacionales juegan un papel más importante que la atonía muscular faríngea en el incremento de la resistencia aérea que ocurre al dormir⁷³.

FUERZAS DE ADHERENCIA DE SUPERFICIE

El colapso de la VAS está acompañado por el adosamiento de las paredes faríngeas opuestas y por las fuerzas de adherencia que se establecen entre éstas. Estas fuerzas tienen que ser vencidas para poder restablecer la permeabilidad faríngea⁴⁵.

FACTORES VASCULARES

Cambios vasomotores a nivel faríngeo pueden modificar las propiedades mecánicas de la VAS y teóricamente, afectar el flujo aéreo durante el sueño⁷⁵. Experimentos diseñados para medir la perfusión de la VAS en humanos dormidos son técnicamente muy difíciles de llevar a cabo y no han sido informados hasta la fecha. Sin embargo, en sujetos normales despiertos, agentes farmacológicos que son demostrados vasodilatadores y vasoconstrictores a nivel de la VAS, no dieron muestras de alterar la relación presión estática-volumen de la VAS⁷⁶. Las propiedades dinámicas de la VAS si pueden ser influenciadas por agentes vasoconstrictores aplicados tópicamente⁷⁷.

PÉRDIDA TEMPORAL DE LA POTENCIACIÓN POST-ESTIMULATORIA

El cese abrupto del estímulo respiratorio está acompañado por una reducción gradual de los im-

pulsos nerviosos a niveles pre-estimulatorios, sin llegar por debajo de éstos. Este fenómeno es llamado "potenciación post-estimuladora". En algunos sujetos con AOS este tipo de potenciación durante un breve período de hipoxia se ve mermado. Esta situación puede, en teoría, desestabilizar la vía aérea y facilitar apneas⁷⁸.

RITMOS CIRCADIANOS DE HORMONAS CITOCINAS

Investigaciones sobre la secreción circadiana de citocinas en pacientes con AOS demuestran una alteración significativa en la secreción del factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa)⁷⁹. Variaciones circadianas de interleucina-1, interleucina-6, gama-interferón y las hormonas cortisol y melatonina no diferían entre los controles y sujetos con AOS. Tres meses de terapia con presión aérea positiva nasal continua (NCPAP) no lograron demostrar una normalización en los ritmos de secreción del FNT-alfa, lo que sugiere que esta citocina TNF puede estar relacionada con la fisiopatología de la AOS.

INFLUENCIAS NASALES EN LA PERMEABILIDAD FARÍNGEA

El flujo aéreo a nivel nasal puede tener un papel estimulador en la respiración durante el sueño. Se sabe, también, que durante el sueño MOR la resistencia aérea nasal se incrementa y el flujo disminuye^{80,81}. Está demostrado que anomalías de la cavidad nasal, tales como la desviación del septum, exacerban las anomalías respiratorias del sueño^{9,82-84}. La corrección quirúrgica de obstrucciones nasales, ha sido efectiva en revertir, en casos seleccionados, las anomalías respiratorias del sueño. En un esfuerzo por sobrepasar la resistencia nasal, la presión pleural se negativiza aún más, condicionando de tal modo un mayor colapso faríngeo. La resistencia aérea nasal es mucho mayor a la oral en sujetos despiertos; sin embargo, las observaciones de Olsen y colegas sugieren que, en humanos dormidos, la resistencia aérea oral excede a la nasal. Posiblemente, la razón de este fenómeno sea que la cavidad nasal es rígida y no depende de factores neuromusculares, a diferencia de la cavidad oral⁸⁵.

CONCLUSIÓN

El ciclo de eventos detallado en la figura 3 ilustra la potencial relación entre el comportamiento

humano y la VAS en su condición de estructura tubular colapsable. La evidencia acumulada hasta la fecha sostiene que la oclusión aérea periódica que caracteriza el sueño de los pacientes con AOS, puede explicarse por alteraciones en la anatomía de la vía aérea superior, las cuales facilitan el colapso de la farínge, participando además, factores de control neuromuscular. Los efectos combinados de anomalías en la función y en la estructura de la VAS de pacientes con el síndrome de AOS, alteran el balance de fuerzas a las que se ve sujeta la farínge de tal modo que las que favorecen el colapso predominan sobre las que favorecen la distensión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Progress in Brain Research* 1965; 18: 140-59.
2. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63: 348-58.
3. Simmons FB. "How I do it"--head and neck. Tracheotomy in obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope* 1979; 89:1702-3.
4. Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, Cummiskey J, Rosekind M, Schroeder JS, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term follow-up experience. *Arch Intern Med* 1981; 141: 985-8.
5. Dayal VS, Braig F. Tracheotomy in longterm management of sleep apnea. *J Otolaryngol* 1981; 10: 273-7.
6. Guilleminault C, Quera Salva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988; 93:104-9.
7. Chaban R, Cole P, Hoffstein V. Site of upper airway obstruction in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1988; 98:641-7.
8. Remmers JE, DeGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44:931-8.
9. Kuna ST, Remmers JE. Neural and anatomic factors related to upper airway occlusion during sleep. *Med Clin North Am* 1985; 69:1221-42.
10. Sullivan CE, Issa FG. Obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1985; 6: 633-50.
11. Sullivan CE, Issa FG. Pathophysiological mechanisms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1980; 3:235-46.
12. Hugel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986; 61:1403-9.
13. Shepard JW, Thawley SE. Localization of upper airway collapse during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1350-5.
14. Isono S, Morrison DL, Launois SH, Feroah TR, Whitelaw WA, Remmers JE. Static mechanics of the velopharynx of patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1993; 1: 148-54.
15. Strohl KP, Cherniack NS, Gothe B. Physiologic basis of therapy for sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 791-802.
16. van Lunteren E, Strohl KP. The Muscles of the Upper Airways. In: Widdicombe D, editor. *The Upper Airways*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986:171-88.
17. Anch AM, Remmers JE, Sauerland EK, deGroot WJ. Oropharyngeal patency during waking and sleep in the Pickwickian syndrome: Electromyographic activity of the tensor veli palatini. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1981; 21: 317-30.
18. Oliven A, Odeh M, Schnall RP. Improved Upper Airway Patency Elicited by Electrical Stimulation of the Hypoglossus Nerve. *Respiration* 1996; 63:213-6.
19. Edmonds LC, Daniels BK, Stanson AW, Sheedy PF, 3d, Shepard JW, Jr. The effects of transcutaneous electrical stimulation during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 4:1030-6.
20. Okabe S, Chonan T, Hida W, Satoh M, Kikuchi Y, Takishima T. Role of chemical drive in recruiting upper airway and inspiratory intercostal muscles in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 1: 190-5.
21. Douglas NJ, Jan MA, Yildirim N, Warren PM, Drummond GB. Effect of posture and breathing route on genioglossal electromyogram activity in normal subjects and in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 5:1341-5.
22. Morikawa S, Safar P, DeCarlo J. Influence of the head-jaw position upon upper airway patency. *Anesthesia* 1981; 22: 265-70.
23. Reed WR, Roberts JL, Thach BT. Factors influencing regional patency and configuration of the human infant upper airway. *J Appl Physiol* 1985; 58:635-44.
24. Berger RJ. Tonus of extrinsic laryngeal muscles during sleep and dreaming. *Science* 1961; 134: 840.
25. Sauerland EK, Orr WC, Hairston LE. EMG patterns of oropharyngeal muscles during respiration in wakefulness and sleep. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1981; 21: 307-16.
26. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Bryan AC. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 1983; 54: 773-7.
27. Mathew OP, Abu-Osba YK, Thach BT. Influence of upper airway pressure changes on genioglossus muscle respiratory activity. *J Appl Physiol* 1982; 52: 438-44.
28. Mathew OP. Upper airway negative-pressure effects on respiratory activity of upper airway muscles. *J Appl Physiol* 1984; 56: 500-5.
29. Kuna ST. Inhibition of inspiratory airway motorneuron activity by phasic volume feedback. *J Appl Physiol* 1986; 60:1373-9.
30. Leiter JC, Knuth SL, Bartlett DJ. The effect of sleep deprivation on activity of the genioglossus muscle. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 1242-5.
31. Krol RC, Knuth SL, Bartlett D. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 247-50.
32. Chadwick GA, Crowley PJ, Fitzgerald MX, O'Regan RG, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea following topical oropharyngeal anesthesia in loud snorers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 810-3.
33. Browman CP, Sampson MG, Yolles SF, Gujavarty KS, Weiler SJ, Walsleben JA, et al. Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest* 1984; 85: 435-8.

34. Harman EM, Wynne JW, Block AJ. The effect of weight loss on sleep-disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest* 1982; 82: 291-4.
35. Peiser J, Lavie P, Ovnat A, Charuzi I. Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery. *Ann Surg* 1984; 199:112-5.
36. Charuzi I, Lavie P, Peiser J, Peled R. Bariatric surgery in morbidly obese sleep-apnea patients: short-and long-term follow-up. *Am J Clin Nutr* 1992; 2 Suppl: 594S-6S.
37. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 494-8.
38. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 2: 462-6.
39. Shelton KE, Gay SB, Hollowell DE, Woodson H, Suratt PM. Mandible enclosure of upper airway and weight in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 1: 195-200.
40. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper Airway and Soft Tissue Anatomy in Normal Subjects and Patients with Sleep-Disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1673-89.
41. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989; 2: 613-22.
42. Rubinstein I, Hoffstein V, Bradley TD. Lung volume-related changes in the pharyngeal area of obese females with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1989; 2:344-51.
43. Shepard JW, Pevernagie DA, Stanson AW, Daniels BK, Sheedy PF. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 250-4.
44. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Saunders NA. Pathophysiology of sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. *Sleep and Breathing*. New York: Marcel Dekker, 1984: 299-364.
45. Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1984; 57: 520-7.
46. Brown IG, Bradley TD, Phillipson EA, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal compliance in snoring subjects with and without obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 211-5.
47. Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J, McNicholas W, Zamel N, Bryan AC. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:355-360.
48. Browman CP, Mitler MM. Hypersomnia and the perception of sleep-wake states: some preliminary findings. *Percept Mot Skills* 1988; 66: 463-70.
49. Smith PL, Wise RA, Gold AR, Schwartz AR, Permutt S. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1988; 64: 789-95.
50. Wilms D, Popovich J, Conway W, Fujita S, Zorick F. Anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91:595-6.
51. Colmenero C, Esteban R, Albarino AR, Colmenero B. Sleep apnoea syndrome associated with maxillofacial abnormalities. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 94-100.
52. Tammelin BR, Wilson AF, Borowiecki BB, Sassin JF. Flow-volume curves reflect pharyngeal airway abnormalities in sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 712-5.
53. Haponik EF, Smith PL, Kaplan J, X. Flow-volume curves and sleep-disordered breathing: therapeutic implications. *Thorax* 1983; 38: 609-15.
54. Haponik EF, X, Allen RP, Smith PL, Kaplan J. Abnormal inspiratory flow-volume curves in patients with sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 571-4.
55. Shepard JW, Burger CD. Nasal and oral flow-volume loops in normal subjects and patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1288-93.
56. Shore ET, Millman RP. Abnormalities in the flow-volume loop in obstructive sleep apnoea sitting and supine. *Thorax* 1984; 39: 775-9.
57. Kayaleh RA, Dutt A, Khan A, Wilson AF. Tidal breath flow-volume curves in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1372-7.
58. Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993; 5: 1385-400.
59. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992; 5:1571-9.
60. Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1983; 6: 303-11.
61. Suratt PM, Dee P, Atkinson RL, Armstrong P, Wilhoit SC. Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:487-92.
62. Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, Allen RP, Goldman SM, X. Computerized tomography in obstructive sleep apnea. Correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 221-6.
63. Osebold JW, Owens SL, Zee YC, Dotson WM, LaBarre DD. Immunologic alterations in the lungs of mice following ozone exposure: changes in immunoglobulin levels and antibody-containing cells. *Arch Environ Health* 1979; 34: 258-65.
64. Sharp JT, Druz WS, Kondragunta VR. Diaphragmatic responses to body position changes in obese patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 32-7.
65. Stauffer JL, Zwillich CW, Cadieux RJ, Bixler EO, Kales A, Varano LA, et al. Pharyngeal size and resistance in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 623-7.
66. Anch AM, Remmers JE, Bunce H. Supraglottic airway resistance in normal subjects and patients with occlusive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1158-63.
67. Hudge DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984; 56: 133-7.
68. White DP, Lombard RM, Cadieux RJ, Zwillich CW. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. *J Appl Physiol* 1985; 58: 365-71.

69. Brooks LJ, Strohl KP. Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1394-7.
70. Popovic RM, White DP. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 725-31.
71. Demirozu MC, Razzetti A, Gazeroglu HB, Diaz T, Kiel M, Chediak AD. Sleep body position influences apnea frequency and duration in obese and nonobese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Research* 1991; 302 Abstract.
72. Cartwright RD, Diaz F, Lloyd S. The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep* 1991; 14: 351-3.
73. Takasaki Y, Kamio K, Okamoto M, Ohta Y, Yamabayashi H. Changes in diaphragmatic EMG activity during sleep in space. *Am Rev Respir Dis* 1993; 612-7.
74. Skatrud JB, Dempsey JA. Airway resistance and respiratory muscle function in snorers during NREM sleep. *J Appl Physiol* 1985; 59: 328-35.
75. Wasicko MJ, Hutt DA, Parisi RA, Neubauer JA, Mezrich R, Edelman NH. The role of vascular tone in the control of upper airway collapsibility. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1569-77.
76. Chediak AD, Herzberg P, Kim H. Does vasomotion modify the static pressure-volume relationship of the upper airway in normal humans? *Sleep Research* 1996.
77. Wasicko MJ, Leiter JC, Erlichman JS, Strobel RJ, Bartlett D. Nasal and pharyngeal resistance after topical mucosal vasoconstriction in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1048-52.
78. Georgopoulos D, Giannouli E, Tsara V, Argiropoulou P, Patakas D, Anthonisen NR. Respiratory short-term post-stimulus potentiation (after-discharge) in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 5 Pt 1: 1250-5.
79. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1080-6.
80. Follenius M, Krieger J, Krauth MO, Sforza F, Brandenberger G. Obstructive sleep apnea treatment: peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone. *Sleep* 1991; 3: 211-7.
81. Wheatley JR, Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influence of sleep on alae nasi EMG and nasal resistance in normal men. *J Appl Physiol* 1993; 75: 626-32.
82. Zwillich CW, Pickett C, Hanson FN, Weil JV. Disturbed sleep and prolonged apneas during nasal obstruction in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:158-60.
83. Lavie P, Gertner R, Zomer J, Podoohin L. Breathing disorders during sleep associated with "microarousals" in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 1981; 92: 529-33.
84. McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 625-8.
85. Olsen KD, Kern EB. Nasal influences on snoring and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1095-1105.